

ISSN 2541-9420 (Print)
ISSN 2587-9596 (Online)

16+

ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Tom 8
№2
2023



ISSN 2541-9420 (Print)
ISSN 2587-9556 (Online)



ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Tom 8
№ 2
2023

Главный редактор

Колесников С.И., академик РАН (РФ, Иркутск – Москва)

Зам. главного редактора

Рычкова Л.В., член-корр. РАН (РФ, Иркутск)

Сорокиных В.А., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)

Щуко А.Г., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)

Ответственный секретарь

Жовкля Н.А. (РФ, Иркутск)

Редакционная коллегия

Аль-Джефут М., доктор медицины, профессор (Иордания, Карак)

Балахонов С.В., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)

Григорьев Е.Г., член-корр. РАН (РФ, Иркутск)

Грибковский А.М., д.м.н., профессор (РФ, Архангельск)

Колесникова Л.И., академик РАН (РФ, Иркутск)

Мадаева И.М., д.м.н. (РФ, Иркутск)

Малов И.В., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)

Никитенко Л.Л., д.б.н. (Великобритания, Оксфорд)

Нямдаваа К., академик Монгольской академии медицинских наук (Монголия, Улан-Батор)

Савилов Е.Д., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)

Семёнова Н.В., д.б.н. (РФ, Иркутск)

Сычёв Д.А., академик РАН (РФ, Москва)

Хавинсон В.Х., академик РАН (РФ, Санкт-Петербург)

Шпрах В.В., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)

Юрьева Т.Н., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)

Янагихара Р., доктор наук, профессор (США, Гавайи)

Редакционный совет

Айзман Р.И., д.б.н. (РФ, Новосибирск); Атшабар Б.Б., д.м.н., профессор (Казахстан, Алматы); Белокриницкая Т.Е., д.м.н., профессор (РФ, Чита); Бохан Н.А., академик РАН (РФ, Томск); Бывальцев В.А., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск); Даничнова Г.А., д.б.н. (РФ, Иркутск); Дубровина В.И., д.б.н. (РФ, Иркутск); Дыгай А.М., академик РАН (РФ, Томск); Ковров Г.В., д.м.н. (РФ, Москва); Колосов В.П., академик РАН (РФ, Благовещенск); Константинов Ю.М., д.б.н., профессор (РФ, Иркутск); Кривошапки А.Л., член-корр. РАН (РФ, Москва); Кудлай Д.А., член-корр. РАН (РФ, Москва); Макаров Л.М., д.м.н., профессор (РФ, Москва); Малышев В.В., д.м.н., профессор (РФ, Калининград); Манчук В.Т., член-корр. РАН (РФ, Красноярск); Огарков О.Б., д.м.н. (РФ, Иркутск); Осипова Е.В., д.б.н., профессор (РФ, Иркутск); Петрова А.Г., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск); Плеханов А.Н., д.м.н. (РФ, Улан-Удэ); Погодина А.В., д.м.н. (РФ, Иркутск); Протопопова Н.В., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск); Савченков М.Ф., академик РАН (РФ, Иркутск); Сутурина Л.В., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск); Сэргэлэн О., д.м.н. профессор (Монголия, Улан-Батор); Уварова Е.В., д.м.н., профессор (РФ, Москва); Хохлов А.Л., член-корр. РАН (РФ, Ярославль); Эпштейн О.И., член-корр. РАН (РФ, Москва); Янг Йонгхонг, иностранный член РАН (Китай, Пекин).

Авторы опубликованных материалов несут ответственность за подбор и точность приведённых фактов, цитат, статистических данных и прочих сведений, а также за то, что в материалах не содержится данных, не подлежащих открытой публикации.

Мнение автора может не совпадать с мнением редакции.

Адрес издателя и редакции: 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16. ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ.

Тел.: (3952) 20-90-48.

<http://actabiomedica.ru>

E-mail: journalirk@gmail.com

Журнал «Acta Biomedica Scientifica» зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР). Свидетельство о регистрации СМИ – ПИ № ФС 77–69383 от 06 апреля 2017 г.

До апреля 2017 г. журнал имел название «Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук» (Бюллетень ВСНЦ СО РАМН). Основан в 1993 году.

Соучредители – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ) (664003, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16), Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (ИНЦХТ) (664003, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Борцов Революции, д. 1), Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С. Н. Фёдорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Фёдорова» Минздрава России) (127486, г. Москва, Бескудниковский б-р, д. 59А).

Журнал включён в Реферативный журнал и базу данных ВИНТИ. Сведения о журнале публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals Directory». Журнал индексируется в таких базах данных, как РИНЦ, Scopus, DOAJ и др.

Журнал «Acta Biomedica Scientifica» входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата и доктора наук».

Подписной индекс 243447. Свободная цена.

ISSN 2541–9420 (Print)

ISSN 2587–9596 (Online)

Ключевое название: Acta Biomedica Scientifica

ISSN 2541-9420 (Print)
ISSN 2587-9556 (Online)



ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Vol. 8
N 2
2023

Chief Editor

Kolesnikov S.I., Member of RAS (Russia, Irkutsk – Moscow)

Deputy Chief Editor

Rychkova L.V., Corresponding Member of RAS (Russia, Irkutsk)

Sorokovikov V.A., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Shchuko A.G., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Executive secretary

Zhovklaya N.A. (Russia, Irkutsk)

Editorial board

Al-Jefout M., MD, Professor (Jordan, Karak)

Balakhonov S.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Grigoryev E.G., Corresponding Member of RAS (Russia, Irkutsk)

Grzhibovskii A.M., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Arkhangelsk)

Kolesnikova L.I., Member of RAS (Russia, Irkutsk)

Madaeva I.M., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Irkutsk)

Malov I.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Nikitenko L.L., Dr. Sc. (Biol.) (UK, Oxford)

Nyamdavaa K., Member of Mongolian Academy of Sciences (Mongolia, Ulaanbaatar)

Savilov E.D., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Semenova N.V., Dr. Sc. (Biol.) (Russia, Irkutsk)

Sychev D.A., Member of RAS (Russia, Moscow)

Khavinson V.Kh., Member of RAS (Russia, Saint Petersburg)

Shprakh V.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Iureva T.N., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Yanagihara R., MD, Professor (USA, Hawaii)

Editorial Council

Aizman R.I., Dr. Sc. (Biol.) (Russia, Novosibirsk); Atshabar B.B., Dr. Sc. (Med.), Professor (Kazakhstan, Almaty); Belokrinskaya T.E., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Chita); Bokhan N.A., Member of RAS (Russia, Tomsk); Byvaltsev V.A., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Danchinova G.A., Dr. Sc. (Biol.) (Russia, Irkutsk); Dubrovina V.I., Dr. Sc. (Biol.) (Russia, Irkutsk); Dygai A.M., Member of RAS (Russia, Tomsk); Kovrov G.V., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Moscow); Kolosov V.P., Member of RAS (Russia, Blagoveshchensk); Konstantinov Yu.M., Dr. Sc. (Biol.), Professor (Russia, Irkutsk); Krivoshekin A.L., Corresponding Member of RAS (Russia, Moscow); Kudlay D.A., Corresponding Member of RAS (Russia, Moscow); Makarov L.M., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Moscow); Malyshev V.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Kaliningrad); Manchouk V.T., Corresponding Member of RAS (Russia, Krasnoyarsk); Ogarkov O.B., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Irkutsk); Osipova E.V., Dr. Sc. (Biol.), Professor (Russia, Irkutsk); Petrova A.G., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Plekhanov A.N., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Ulan-Ude); Pogodina A.V., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Irkutsk); Protopopova N.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Savchenkov M.F., Member of RAS (Russia, Irkutsk); Suturina L.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Sergelen O., Dr. Sc. (Med.), Professor (Mongolia, Ulaanbaatar); Uvarova E.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Moscow); Khokhlov A.L., Corresponding Member of RAS (Russia, Yaroslavl); Epshtein O.I., Corresponding Member of RAS (Russia, Moscow); Yang Yonghong, Foreign Member of the RAS (China, Beijing).

The authors of the published articles account for choice and accuracy of the presented facts, quotations, historical data and other information; the authors are also responsible for not presenting data which are not meant for open publication.

Authors and the Editorial Board's opinions may not coincide.

Address of publisher and editorial board: SC FHHRP. 16 Timiryazev str., Irkutsk, Russia, 664003

Tel. (3952) 20-90-48.

<http://actabiomedica.ru> E-mail: journalirk@gmail.com

Acta Biomedica Scientifica is registered in Federal Service of Supervision in communication sphere, information technologies and mass media (ROSKOMNADZOR). Certificate of Mass Media Registration – PI No FS 77-69383 from 06 April 2017.

Previous title changed after April 2017 – “Bulletin of Eastern-Siberian Scientific Center of Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences”.

Acta Biomedica Scientifica has been founded in 1993.

Co-founders – Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (16 Timiryazev str., Irkutsk, Russia, 664003), Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (1 Bortsov Revolyutsii str., Irkutsk, Russia, 664003), S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution (59A Beskudnikovskiy blvd, Moscow, 127486).

Acta Biomedica Scientifica is in Abstract Journal and Data base of All-Russian Institute of Scientific and Technical Information. Information about our journal is published in Ulrich's Periodicals Directory. The journal is indexed in Russian Science Citation Index (Russian platform), Scopus, DOAJ, etc.

Acta Biomedica Scientifica is included in «List of Russian reviewed scientific periodicals where main scientific results of dissertations for a degree of Candidate and Doctor of Science should be published».

Subscription index is 24347 in Russia. Open price.

ISSN (Print) 2541-9420

ISSN (Online) 2587-9596

Key title: *Acta Biomedica Scientifica*

ПРЕДИСЛОВИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА EDITOR-IN-CHIEF'S PREFACE

ПРЕДИСЛОВИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА К № 2 (2023)

**Колесников
Сергей Иванович**

академик РАН

Уважаемые читатели журнала и его авторы!

Представляем Вам очередной номер журнала. В нём достаточно много интересных статей и обзоров, но в качестве передовых статей я назвал бы три статьи, несущие новую информацию по всё ещё актуальной проблеме COVID-19 и постковидного синдрома.

В статье Н.В. Семёновой и соавт. (Иркутск) выявлено сохранение у женщин в пострепродуктивном периоде изменений тиреоидного статуса на протяжении 12 месяцев после среднетяжёлого течения COVID-19, что требует особого внимания клиницистов.

В статье М.Ю. Шкурникова и С.И. Колесникова (Москва) впервые показано, что у пациентов, выздоровевших после тяжёлой формы COVID-19, в плазме крови статистически значимо повышен уровень микроРНК hsa-miR-19b-3p, которая способна связываться с регионами SARS-CoV-2, кодирующими белки, подавляющие внутриклеточные механизмы иммунитета (NSP3, NSP9). Кроме того, данная микроРНК способна стимулировать функциональную активность и пролиферацию цитотоксических Т-лимфоцитов. Результаты могут быть использованы при разработке противовирусных препаратов на основе РНК-интерференции, а также при разработке прогностических тест-систем.

Работа А.Ю. Каратеева (Москва) посвящена математическому моделированию эффективности противоэпидемических мер с помощью оригинальных моделей клеточных автоматов с межклеточными границами. Эта простая модель успешно описывает ход эпидемии и позволяет прогнозировать динамику инфицированных и вводимые меры.

Большой блок посвящён различным технологиям либо эпидемиологическим исследованиям **хирургических патологий**. Очень важные работы Иркутского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России М.Б. Татариновой и соавт. по предоперационному ведению офтальмохирургических больных, принимающих новые антикоагулянты, а также Ю.В. Малышевой и соавт., доказавших, что хирургическому неукладу операций при глаукоме сопутствуют исходно высокие концентрации ИЛ-6, ИЛ-8, TGF- β в слезе и подавление MMP-9 и VEGF-A в послеоперационном периоде.

В работе И.В. Пендюрина и соавт. из Новосибирска проанализированы результаты хирургического лечения шванном крестца и показана их связь с операционным доступом.

В исследовании А.Н. Жарикова и соавт. из Барнаула доказываемость эффективности применения VAC-систем в хирургическом лечении несформированных тонкокишечных свищей при послеоперационном перитоните. В.С. Пантелеевым и соавт. из Уфы оценены результаты хирургического лечения альвеококкоза и разработан алгоритм диагностики и лечения, что позволяет сократить время операции, кровопотерю и количество осложнений.

Исследование Е.Б. Топольницкого и соавт. из Томска в эксперименте показало целесообразность использования двухслойного металлотрикотажа из никелид титана при замещении торакоабдоминального дефекта.

Я бы особо выделил важную для практики работу Н.В. Протопоповой и соавт. из Иркутска, посвящённую новой технологии – лазерному хэтчингу в программах с переносом размороженного эмбриона у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием.

Две работы представлены учёными из Владивостока. Так, О.В. Атамась и М.В. Антонюк в очередной раз доказали, что с тяжёлым атеросклерозом ассоциированы сахарный диабет, длительный стаж курения, пониженный уровень

холестерина ЛПВП. А.В. Юренко и соавт. выявили роль нарушений метаболизма жирных кислот и синтеза плазмалогенов, увеличение воспалительных липидных медиаторов в дисфункции малых дыхательных путей при бронхиальной астме, отягощённой ожирением.

Терапевтический раздел представлен также работами из учреждений Санкт-Петербурга. Так, Е.Н. Заброда и соавт. показали, что лица с высокой реактивностью сна к стрессу характеризуются большей тревожностью в сочетании с нарушением сна. Учёные-педиатры А.Н. Завьялова и соавт. выявили, что при продвинутых стадиях хронической болезни почек у детей с избыточной массой тела значительно преобладает доля жировой массы, а доля активной клеточной массы ниже, что свидетельствует об истощении белковых запасов и возможного недостаточного поступления с пищей.

В совместной работе авторов из Омска и Санкт-Петербурга (Костюкова И.В. и соавт.) на фоне снижения заболеваемости и смертности от туберкулёза показано тревожное изменение структуры бактериовыделения с преобладанием множественной и широкой лекарственной устойчивости, а также рост в 10 раз заболеваемости туберкулёзом с ВИЧ-инфекцией.

Интересные данные приводятся в двух экспериментальных работах. Одна из них, авторов из Томска и Тюмени во главе с академиком РАН С.В. Поповым, показала вовлечение PKC δ , PI3-киназы и ERK1/2 киназы в инфаркт-лимитирующий эффект опиоидного пептида дельторфина II. Они отрицают существенную роль супероксидного и гидроксильного радикалов в реперфузионном повреждении сердца после коронароокклюзии.

Работа А.В. Аховой и А.Г. Ткаченко из Перми показала значимую активацию генов системы *soxRS*-регулона после осмотического стресса, вызванного NaCl, что может обеспечивать преадаптацию бактерий к вредящим факторам, в том числе к антибактериальным препаратам.

Я не сомневаюсь, что заинтересуют читателя обзоры и метаанализы, основанные на базах данных PubMed, Cochrane, E-Library, Scopus, Springer и зарубежных рекомендациях.

Прежде всего это обзор С.В. Коломенцева и соавт. из Санкт-Петербурга, в котором изложены положения о периоперационном ишемическом инсульте (определение, факторы риска, патогенез, модели прогнозирования), стратегии пред- и интраоперационной профилактики.

Продолжает традицию исследований роли циркадного ритма в регулировании метаболизма группа новосибирских учёных под руководством В.Г. Селятицкой (Сорокин М.Ю. и соавт.). На этот раз обсуждены защитные факторы в циркадной регуляции энергетического метаболизма, препятствующие развитию сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с так называемым «метаболически здоровым» типом ожирения. Это важно для определения научно обоснованных режимов питания и физических нагрузок, подходов к терапии.

Близок к теме обзор И.Е. Плещёва и соавт. из Ярославля, Иваново и Москвы по распространённости саркопении в пожилой возрастной группе, причинам её возникновения и современным методам профилактики и физической реабилитации пожилых пациентов.

Достаточно информативен и обзор З.С. Саакяна и соавт. из Якутска и Иркутска о математическом моделировании степени риска разрыва различных типов церебральных артерий, на чём основаны предоперационное планирование и выбор тактики хирургического лечения пациентов.

Впервые в 30-летней истории нашего журнала публикуется обзор на английском языке В.А. Воробьева и соавт. из Иркутска об эффективности расширенной программы восстановления урологических больных.

Ряд статей (Карапетян Г.С., Шуйский А.А. из Москвы; Жданова Л.В. и Лапердина М.Л. из Улан-Удэ; Стяжкина С.Н. и соавт. из Ижевска) посвящены интересным и важным единичным случаям из клинической практики или применению новых препаратов для лечения.

Для цитирования: Колесников С.И. Предисловие главного редактора к № 2 (2023). *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 5-8. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.1

EDITOR-IN-CHIEF'S PREFACE TO ISSUE 2, 2023

Sergey I. Kolesnikov

Academician of RAS

Dear readers of the journal and its authors!

We are happy to present you the next issue of our journal. There are quite a lot of interesting articles and reviews in it, but as leading articles I would name three publication articles that carry new information on the still relevant problem of COVID-19 and post-COVID syndrome.

The article of N.V. Semenova et al. (Irkutsk) revealed the persistence of changes in thyroid status in women in the post-reproductive period for 12 months after the moderate course of COVID-19, which requires special attention of clinicians.

In their article M.Yu. Shkurnikov and S.I. Kolesnikov (Moscow) showed for the first time that in patients who recovered from a severe form of COVID-19, the level of hsa-miR-19b-3p miRNA, which is able to bind to regions of SARS-CoV-2 encoding proteins that suppress intracellular mechanisms of immunity (NSP3, NSP9). In addition, this microRNA is able to stimulate the functional activity and proliferation of cytotoxic T-lymphocytes. The results can be used in the development of antiviral drugs based on RNA interference, as well as in the development of predictive test systems.

The work of A.Yu. Karateev (Moscow) is devoted to mathematical modelling of the effectiveness of anti-epidemic measures using original models of cellular automata with intercellular boundaries. This simple model successfully describes the course of the epidemic and allows you to predict the dynamics of those infected and the measures being introduced.

A large block is devoted to various technologies or epidemiological studies of **surgical pathologies**. Very important are works of M.B. Tatarinova et al. from the Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution on preoperative management of ophthalmosurgical patients taking new anticoagulants, as well as of Yu.V. Malysheva et al., who proved that surgical failure of operations in glaucoma is accompanied by initially high concentrations of IL-6, IL-8, TGF- β in the tear and suppression of MMP-9 and VEGF-A in the postoperative period.

In the work of I.V. Pendyurin et al. from Novosibirsk, the results of surgical treatment of sacral schwannomas were analyzed and their connection with the surgical approach was shown.

The study of A.N. Zharikov et al. from Barnaul proves the effectiveness of the use of VAC-systems in the surgical treatment of unformed small intestinal fistulas in post-operative peritonitis. V.S. Panteleev et al. from Ufa, evaluated the results of surgical treatment of alveococcosis and developed an algorithm for diagnosis and treatment, which reduces the time of surgery, blood loss and the number of complications.

Research by E.B. Topolnitskiy et al. from Tomsk in the experiment showed the feasibility of using a two-layer metal knitwear made of titanium nickelide when replacing a thoracoabdominal defect.

I would especially single out the work of N.V. Protopopova et al. from Irkutsk, dedicated to a new technology – laser hatching in programs with thawed embryo transfer in women with tubal-peritoneal infertility.

Two works are presented by scientists from Vladivostok. So, Atamas O.V. and Antonyuk M.V. once again proved that diabetes mellitus, long smoking history, low HDL cholesterol levels are associated with severe atherosclerosis. A.V. Yurenko et al. revealed the role of disturbances in fatty acid metabolism and plasmalogen synthesis, an increase in inflammatory lipid mediators in the dysfunction of small airways in bronchial asthma aggravated by obesity.

The therapeutic section is also represented by works from the institutions of St. Petersburg. So, E.N. Zabroda et al. showed that individuals with high sleep reactivity to stress are characterized by greater anxiety in combination with sleep dis-

turbance. Scientists-paediatricians A.N. Zavyalova et al. revealed that in advanced stages of chronic kidney disease in children with overweight, the proportion of fat mass predominates, and the proportion of active cell mass is lower, which indicates the depletion of protein reserves and possible insufficient intake from food.

In the joint work of authors from Omsk and St. Petersburg (Kostyukova I.V. et al.), it has been shown that against the background of a decrease in the incidence and mortality from tuberculosis, there is an alarming change in the structure of bacterial excretion with a predominance of multiple and extensive drug resistance, as well as a 10-fold increase in the incidence of tuberculosis with HIV infection.

Interesting data are presented in two experimental works. One of them, authors from Tomsk and Tyumen, headed by Academician of the Russian Academy of Sciences S.V. Popov, showed the involvement of PKC δ , PI3-kinase and ERK1/2 kinase in the infarct-limiting effect of the opioid peptide deltorphin II. They deny the essential role of superoxide and hydroxyl radicals in reperfusion injury of the heart after coronary occlusion.

The work of A.V. Akhova and A.G. Tkachenko from Perm showed a significant activation of soxRS-regulon system genes after osmotic stress caused by NaCl, which may provide pre-adaptation of bacteria to harmful factors, including antibacterial drugs.

I have no doubt that the reader will be interested in reviews and meta-analyses based on the databases of PubMed, Cochrane, E-Library, Scopus, Springer and foreign recommendations.

First of all, this is a review by S.V. Kolomentsev et al. from St. Petersburg, which outlines the provisions on perioperative ischemic stroke (definition, risk factors, pathogenesis, predictive models), strategies for pre- and intraoperative prevention.

A group of Novosibirsk scientists led by V.G. Selyatitskaya (Sorokin M.Yu. et al.) continues the tradition of research into the role of the circadian rhythm in regulating metabolism. This time, the protective factors in the circadian regulation of energy metabolism that prevent the development of diabetes mellitus and cardiovascular diseases in individuals with the so-called "metabolically healthy" type of obesity are discussed. This is important for determining evidence-based diet and exercise regimens, approaches to therapy.

Close to the topic is the review by I.E. Pleshchev et al. from Yaroslavl, Ivanovo and Moscow on the prevalence of sarcopenia in the elderly age group, the causes of its occurrence and modern methods of prevention and physical rehabilitation of elderly patients.

Quite informative is the review by Z.S. Saakyan et al. from Yakutsk and Irkutsk about mathematical modelling of the degree of risk of rupture of various types of cerebral arteries, on which preoperative planning and the choice of tactics for surgical treatment of patients are based.

For the first time in the 30-year history of our journal, we publish a review in English by V.A. Vorobev et al. from Irkutsk on the effectiveness of the extended program for the recovery of urological patients.

A number of articles (Karapetyan G.S. and Shuyskiy A.A. from Moscow; Zhdanova L.V. and Laperdina M.L. from Ulan-Ude; Styazhkina S.N. et al. from Izhevsk) are devoted to interesting and important isolated cases from clinical practice or the use of new drugs for treatment.

For citation: Kolesnikov S.I. Editor-in-Chief Preface to Issue 2, 2023. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 5-8. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.1

СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Предисловие главного редактора к № 2 (2023). Колесников С.И. 5

ДИСКУССИОННЫЕ СТАТЬИ, ЛЕКЦИИ, НОВЫЕ ТРЕНДЫ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ

Оценка эффективности противоэпидемических ограничительных мер с помощью оригинальных моделей клеточных автоматов. Каратеев А.Ю. 12

Роль циркулирующей микроРНК miR-19b в прогнозе исхода COVID-19. Шкурников М.Ю., Колесников С.И. 26

Тиреоидный статус и ФНО-альфа у женщин в пострепродуктивном периоде с COVID-19 и через 12 месяцев после заболевания. Семёнова Н.В., Колесников С.И., Вырупаева Е.В., Шолохов Л.Ф., Рычкова Л.В., Петрова А.Г., Ахмедзянова М.Р., Даренская М.А., Колесникова Л.И. 33

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Применение вспомогательного хэтчинга в криопротокколах у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием. Протопопова Н.В., Крылова К.В., Дружинина Е.Б., Лабыгина А.В., Дудакова В.Н. 43

БИОХИМИЯ

Роль жирных кислот и липидных воспалительных медиаторов в развитии дисфункции малых дыхательных путей при бронхиальной астме, ассоциированной с ожирением. Юренко А.В., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К., Антонюк М.В., Минеева Е.Е. 50

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

The enhanced recovery program in urology. Systematic review and meta-analysis. Vorobev V.A., Beloborodov V.A., Tukhiev A.R. 65

Роль и специфика физических нагрузок при саркопении у пожилых людей. Плещёв И.Е., Ачкасов Е.Е., Николенко В.Н., Шкребко А.Н., Иванова И.В. 80

КАРДИОЛОГИЯ

Факторы риска и степень поражения коронарных артерий у больных с ишемической болезнью сердца. Атамась О.В., Антонюк М.В. 93

CONTENTS

EDITOR-IN-CHIEF'S PREFACE

Editor-in-Chief's preface to Issue 1, 2023. Kolesnikov S.I. 5

DISCUSSION PAPERS, LECTURES, NEW TRENDS IN MEDICAL SCIENCE

Assessment of the effectiveness of restrictive epidemic control measures using original models of cellular automaton. Karateev A.Yu. 12

The role of circulating miR-19b miRNA in predicting the outcome of COVID-19. Shkurnikov M.Yu., Kolesnikov S.I. 26

Thyroid status and TNF-alpha in post-reproductive women with COVID-19 and 12 months after the disease. Semenova N.V., Kolesnikov S.I., Vyrupeva E.V., Sholokhov L.F., Rychkova L.V., Petrova L.V., Akhmedzyanova M.R., Darenskaya M.A., Kolesnikova L.I. 33

OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY

Assisted hatching in cryopreservation protocols in patients with tuboperitoneal infertility. Protopopova N.V., Krylova K.V., Druzhinina E.B., Labygina A.V., Dudakova V.N. 43

BIOCHEMISTRY

The role of fatty acids and lipid inflammatory mediators in the development of small airway dysfunction in asthma complicated with obesity. Yurenko A.V., Novgorodtseva T.P., Denisenko Yu.K., Antonyuk M.V., Mineeva E.E. 50

INTERNAL DISEASES

Применение программы ускоренного выздоровления в урологии. Систематический обзор и метаанализ. Воробьев В.А., Белобородов В.А., Тухиев А.Р. 65

Methods of physical rehabilitation of elderly people for the prevention and treatment of sarcopenia. Pleshchev I.E., Achkasov E.E., Nikolenko V.N., Shkrebo A.N., Ivanova I.V. 80

CARDIOLOGY

Analysis of coronary artery lesion degree and related risk factors in patients with coronary heart disease. Atamas O.V., Antonyuk M.V. 93

ЛЕКЦИИ

Профилактика периперационного ишемического инсульта после некардиохирургических и нейрохирургических операций в свете Научного заявления и Рекомендаций по вторичной профилактике ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки АНА/ASA 2021 г. Часть 1: Определение, факторы риска, патогенез, прогнозирование, принципы пред- и интраоперационной профилактики. Коломенцев С.В., Янишевский С.Н., Вознюк И.А., Цыган Н.В., Литвиненко И.В., Шерматюк Е.И., Ильина О.М., Курникова Е.А., Сергеева Т.В. 103

МИКРОБИОЛОГИЯ И ВИРУСОЛОГИЯ

Экспрессия генов *soxRS*-регулона в клетках бактерий, подвергнутых действию различных стресс-факторов. Ахова А.В., Ткаченко А.Г. 117

МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Циркадный ритм углеводного обмена в норме и при патологии. Сорокин М.Ю., Пинхасов Б.Б., Селятицкая В.Г. 124

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ

Биологические и биофизические механизмы формирования, роста и разрыва церебральных аневризм. Саакян З.С., Борисова Н.В., Яхонтов И.С., Макеевский М.Ю., Степанов И.А. 138

Результаты хирургического лечения шванном крестца с распространением в полость малого таза. Пендюрин И.В., Васильев И.А., Копылов И.С. 150

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

Опыт предоперационного ведения офтальмологических больных, принимающих пероральные антикоагулянты. Татаринова М.Б., Александрова Ю.В., Курсакова Ю.В., Попова Д.А. 163

Перспективная оценка концентрации цитокинов и регуляторных белков в слезной жидкости пациентов с открытоугольной глаукомой с различным гипотензивным эффектом после непроникающей глубокой склерэктомии. Малышева Ю.В., Юрьева Т.Н., Волкова Н.В., Курсакова Ю.В., Колесников С.И. 170

ПЕДИАТРИЯ

Клинический случай тромбоза у подростка в постковидный период. Жданова Л.В., Лапердина М.Л. 179

Компонентный состав тела детей с хронической болезнью почек по результатам биоимпедансометрии. Завьялова А.Н., Лебедев Д.А., Новикова В.П., Смирнова Н.Н., Фирсова Л.А. 184

LECTURES

Prevention of perioperative ischemic stroke after non-cardiac and non-neurosurgical operations in the light of the Scientific Statement and Guidelines for the Secondary Prevention of Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack AHA/ASA 2021. Part 1: Definition, risk factors, pathogenesis, prognosis, principles of pre- and intraoperative prevention. Kolomencev S.V., Yanishevskiy S.N., Voznjouk I.A., Tsygan N.V., Litvinenko I.V., Shermatyuk E.I., Ilyina O.M., Kurnikova E.A., Sergeeva T.V.

MICROBIOLOGY AND VIROLOGY

Expression of the *soxRS* regulon in bacterial cells exposed to various stress factors. Akhova A.V., Tkachenko A.G.

MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

Circadian rhythm of carbohydrate metabolism in health and disease. Sorokin M.Yu., Pinkhasov B.B., Selyatitskaya V.G.

NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

Biological and physical mechanisms of cerebral aneurysms formation, growth and rupture. Saakyan Z.S., Borisova N.V., Yakhontov I.S., Makievskiy M.Y., Stepanov I.A.

The results of surgical treatment of sacral schwannomas with extension into pelvic cavity. Pendyurin I.V., Vasilyev I.A., Kopylov I.S.

OPHTHALMOLOGY

Preoperative management of ophthalmic patients taking oral anticoagulants. Tatarinova M.B., Aleksandrova J.V., Kursakova J.V., Popova D.A.

Prospective assessment of cytokines and regulatory proteins concentration in the tear fluid of POAG patients with various hypotensive effects after non-penetrating deep sclerectomy. Malisheva J.V., Iureva T.N., Volkova N.V., Kursakova J.V., Kolesnikov S.I.

PEDIATRICS

A clinical case of thrombosis in a teenager in the post COVID-19 period. Zhdanova L.V., Laperdina M.L.

Component composition of the body in children with chronic kidney disease according to the results of bioimpedansometry. Zavyalova A.N., Lebedev D.A., Novikova V.P., Smirnova N.N., Firsova L.A.

ПСИХОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ

Клинико-психологические и полисомнографические особенности лиц с высокой реактивностью сна к стрессу. *Заброда Е.Н., Гордеев А.Д., Амелина В.В., Бочкарев М.В., Осипенко С.И., Коростовцева Л.С., Свиричев Ю.В.*

195

PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY

High sleep reactivity: clinical, psychological and polysomnographic features. *Zabroda E.N., Gordeev A.D., Amelina V.V., Bochkarev M.V., Osipenko S.I., Korostovtseva L.S., Sviryaev Yu.V.*

ТРАВМАТОЛОГИЯ

Наш первый опыт использования гидроксиапатитной пасты для улучшения интеграции гленоидального компонента реверсивного протеза при костном дефекте лопатки (случай из практики). *Карапетыан Г.С., Шуйский А.А.*

203

TRAUMATOLOGY

Our first experience with the use of hydroxyapatite paste to improve the integration of the glenoid component of a reverse prosthesis with a bone defect of the scapula (case report). *Karapetyan G.S., Shuyskiy A.A.*

ХИРУРГИЯ

Диагностика и сравнительный анализ хирургического лечения больных альвеококкозом печени. *Пантелеев В.С., Нартайлаков М.А., Салимгареев И.З., Петров А.С.*

214

SURGERY

Diagnosis and comparative analysis of surgical treatment of patients with liver alveococcosis. *Panteleev V.S., Nartaylakov M.A., Salimgareev I.Z., Petrov A.S.*

Опыт хирургического лечения несформированных тонкокишечных свищей в отдалённом периоде течения послеоперационного перитонита. *Жариков А.Н., Лубянский В.Г., Алиев А.Р., Сероштанов В.В., Власов К.Е.*

225

Experience in surgical treatment of enteroatmospheric fistulas in the late period of postoperative peritonitis. *Zharikov A.N., Lubyanskiy V.G., Aliev A.R., Seroshtanov V.V., Vlasov K.E.*

Первая операция TIPS, проведённая в Удмуртской Республике, по спасению молодой пациентки с вторичным билиарным циррозом печени. *Стяжкина С.Н., Зайцев Д.В., Багаутдинов А.Л., Шарафутдинов М.Р., Антропова З.А., Зарипов И.И., Камалов М.И.*

237

The first TIPS surgery performed in the Udmurt Republic in a young patient with secondary biliary cirrhosis. *Styazhkina S.N., Zaitsev D.V., Bagautdinov A.L., Sharafutdinov M.R., Antropova Z.A., Zaripov I.I., Kamalov M.I.*

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Особенности интеграции двухслойного металлотирикажа из никелида титана при замещении торакоабдоминального дефекта в эксперименте. *Топольницкий Е.Б., Шефер Н.А., Марченко Е.С., Фомина Т.И., Михед Р.А., Цыденова А.Н., Гарин А.С.*

244

EXPERIMENTAL RESEARCHES

Features of the integration of two-layer metal knittwear made of titanium nickelide during the replacement of a thoracoabdominal defect in the experiment. *Topolnitskiy E.B., Shefer N.A., Marchenko E.S., Fomina T.I., Mikhed R.A., Tsydenova A.N., Garin A.S.*

Роль активных форм кислорода и редокс-чувствительных протеинкиназ в инфаркт-лимитирующем эффекте опиоидного пептида дельторфина II при реперфузии сердца у крыс. *Попов С.В., Мухомедзянов А.В., Сиротина М., Курбатов Б.К., Азев В.Н., Суфианова Г.З., Хлесткина М.С., Маслов Л.Н.*

254

The role of reactive oxygen species and redox-sensitive protein kinases in the infarction-limiting effect of opioid peptide deltorphin II in cardiac reperfusion in rats. *Popov S.V., Mukhomedyanov A.V., Sirotnina M., Kurbatov B.K., Azev V.N., Sufanova G.Z., Khlestkina M.S., Maslov L.N.*

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Эпидемиологические проявления туберкулёзной инфекции в Омской области: динамика и тенденции. *Костюкова И.В., Пасечник О.А., Мокроусов И.В.*

263

EPIDEMIOLOGY

Epidemiological manifestations of tuberculosis infection in the Omsk region: Dynamics and trends. *Kostyukova I.V., Pasechnik O.A., Mokrousov I.V.*

ДИСКУССИОННЫЕ СТАТЬИ, ЛЕКЦИИ, НОВЫЕ ТРЕНДЫ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ

DISCUSSION PAPERS, LECTURES, NEW TRENDS IN MEDICAL SCIENCE

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКИХ ОГРАНИЧИТЕЛЬНЫХ МЕР С ПОМОЩЬЮ ОРИГИНАЛЬНЫХ МОДЕЛЕЙ КЛЕТОЧНЫХ АВТОМАТОВ

РЕЗЮМЕ

Каратеев А.Ю.

ФГБОУ ВО «Московский государственный
университет имени М.В. Ломоносова»
(119991, г. Москва, Ленинские горы, 1,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Каратеев Артём Юрьевич,
e-mail: artem.karateev@gmail.com

Обоснование. Продолжающаяся пандемия COVID-19, связанные с ней человеческие жертвы, возможность возникновения новых эпидемических угроз актуализируют поиск эффективных мер противодействия. Одним из наиболее эффективных инструментов борьбы, как показал опыт пандемии COVID-19, оказались ограничительные меры различного характера, особенно значимые в условиях, когда медицинские меры противодействия отсутствуют или недостаточны. Вместе с тем тема ограничительных мер и их математического моделирования, особенно с учётом её важности, раскрыта в недостаточной степени.

Цель исследования. Определение возможности оценки эффективности противоэпидемических ограничительных мер с помощью применения оригинальных моделей клеточных автоматов с межклеточными границами.

Методы. Для определения влияния ограничительных мер на динамику ежедневного прироста инфицированных разработан оригинальный клеточный автомат с межклеточными границами, позволяющий моделировать противоэпидемические меры различной строгости. В проведённых численных экспериментах по методу Монте-Карло с последующей статистической обработкой изучалось воздействие ограничительных мер различной строгости на количество инфицированных, продолжительность эпидемии, качество прогнозирования. В заключительной серии экспериментов моделировалось распространение вируса COVID-19 в Германии в первой половине 2020 года.

Результаты показывают, что даже простая модель клеточного автомата с границами успешно описывает ход эпидемии и позволяет оценить эффективность ограничительных мер. Представлена зависимость ежедневного прироста инфицированных от строгости мер; показано, какие характеристики популяции могут влиять на эту зависимость. Выявлено, что наименее предсказуемый эффект имеют меры средней строгости (40–50 %, согласно Stringency Index), при которых может наступить как быстрая локализация очага, так и распространение эпидемии на большую часть популяции. Слабые и строгие ограничения дают более предсказуемый эффект.

Заключение. Модели клеточных автоматов с межклеточными границами имеют большой потенциал для моделирования влияния ограничительных мер на ход эпидемии, позволяя прогнозировать динамику инфицированных на основе данных о популяции и вводимых ограничительных мерах.

Ключевые слова: COVID-19, эпидемия, ограничительные меры, математическое моделирование, агентно-ориентированные модели, клеточный автомат

Статья поступила: 25.08.2022
Статья принята: 29.03.2023
Статья опубликована: 05.05.2023

Для цитирования: Каратеев А.Ю. Оценка эффективности противоэпидемических ограничительных мер с помощью оригинальных моделей клеточных автоматов. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 12-25. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.2

ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF RESTRICTIVE EPIDEMIC CONTROL MEASURES USING ORIGINAL MODELS OF CELLULAR AUTOMATON

ABSTRACT

Karateev A.Yu.

Lomonosov Moscow State University
(Leninskiye Gory 1, Moscow 119899,
Russian Federation)

Corresponding author:

Artem Yu. Karateev,

e-mail: artem.karateev@gmail.com

Background. The ongoing COVID-19 pandemic, the human casualties caused by it, and the possibility of new epidemical threats make the search for effective countermeasures actual. One of the most effective tools, as the experience of the COVID-19 pandemic has shown, is restrictive measures of various types, which are especially significant with medical countermeasures being unavailable or insufficient. At the same time, the topic of restrictive measures and their mathematical modeling, especially given its importance, is not sufficiently disclosed in the scientific literature.

The aim. To determine the possibility of assessing the effectiveness of restrictive epidemic control measures using original models of cellular automaton with intercellular boundaries.

Methods. To determine the impact of restrictive measures on the dynamics of the daily increase in infected people, an original cellular automaton with intercellular boundaries was developed, which makes it possible to simulate epidemic control measures of varying stringency. In the simulations carried out using the Monte Carlo method with subsequent statistical processing, we studied the impact of restrictive measures of varying stringency on the number of infected people, the duration of the epidemic, and the quality of forecasting. The final series of experiments simulated the spread of the COVID-19 virus in Germany in the first half of 2020.

The results show that even a simple cellular automaton model with boundaries successfully describes the course of the epidemic and allows us to assess the effectiveness of restrictive measures. The dependence of the daily increase in infected people on the stringency of measures is presented; it is shown what characteristics of the population can influence this dependence. It was found that the measures of medium stringency (40–50 % according to the Stringency Index) have the least predictable effect; they can cause both rapid localization of the focus and the spread of the epidemic to a large part of the population. Weak and strong measures give a more predictable effect.

Conclusion. Cellular automaton models with intercellular boundaries have great potential for modeling the impact of restrictive measures on the course of an epidemic, making it possible to predict the dynamics of infected people based on the population data and the restrictive measures being introduced.

Key words: COVID-19, epidemic, restrictive measures, mathematical modeling, agent-based models, cellular automaton

Received: 25.08.2022

Accepted: 29.03.2023

Published: 05.05.2023

For citation: Karateev A.Yu. Assessment of the effectiveness of restrictive epidemic control measures using original models of cellular automaton. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 12-25. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.2

Продолжающаяся пандемия COVID-19, связанные с нею человеческие жертвы, экономические и неэкономические потери, возможность возникновения новых эпидемических угроз делают вопрос о поиске эффективных мер противодействия таким угрозам актуальным. Одним из наиболее эффективных инструментов борьбы, как показал опыт пандемии COVID-19, оказываются ограничительные меры различного характера. Особенно значимы данные меры в условиях возникновения новых вирусов, медицинские меры противодействия которым отсутствуют или недостаточны. Поэтому неудивительно, что страны, лидировавшие в международных рейтингах The Most Efficient Health Care (Bloomberg), The Global Health Security Index (Nuclear Threat Initiative, Университет Джона Хопкинса, The Economist Intelligence Unit) и рассчитывавшие на свой институциональный потенциал, оказались не в лучшем положении в период пандемии [1]. Значительно более успешным, особенно на начальном этапе, пока не были разработаны вакцины и протоколы лечения, оказался расчёт на ограничительные меры.

Ограничительные меры уже стали предметом изучения ряда исследований, нацеленных как на выявление их основных видов и оценку степени вводимых ограничений (см., например, проект Оксфордского университета [2]), так и на изучение связи между ограничениями и тяжестью прохождения пандемии [3, 4 и др.]. Вместе с тем надо отметить, что тема ограничительных мер, особенно с учётом её важности, раскрыта ещё в недостаточной степени. Целый ряд вопросов ещё нуждается в уточнении: какова оптимальная степень вводимых ограничений? Какие виды ограничений дают наибольший эффект? Имеет ли значение порядок введения различных видов ограничений? При этом очевидно, что ответы на эти вопросы не могут быть автоматически трансформированы в рецепты для конкретных ситуаций – принятие решения в каждом случае должно учитывать местную специфику. В связи с этим возникает вопрос о том, какие особенности страны или региона влияют на эффективность ограничительных мер.

В настоящем исследовании рассматриваются возможности оценки эффективности ограничительных мер с помощью применения оригинальных моделей клеточных автоматов (КА). Клеточные автоматы представляют собой разновидность агентных моделей (agent-based models), используемых, в частности, в эпидемиологических исследованиях для имитационного моделирования распространения эпидемий в популяции, состоящей из отдельных агентов (клеток). Принципиальной новизной обсуждаемого в статье КА являются межклеточные границы, с помощью которых моделируются вводимые ограничительные меры.

Считается, что понятие о КА вошёл в науку в конце 1940-х годов Дж. фон Нейман для моделирования сложных, пространственно протяжённых систем [5], основываясь на идее С. Улама [6]. Справедливо будет и утверждение, что «клеточные автоматы изобретались много раз под разными названиями, и несколько отличающиеся друг от друга понятия употреблялись под одним и тем же названием» [7]. Значительный вклад в развитие

теории клеточных автоматов и их использование внесли А. Бёркс [8], Дж. Холланд [9], Г. Хедлунд [10], С. Вольфрам [11 и др.] и другие авторы. КА позволяют моделировать различные по природе массовые процессы: распространение информации, мнений, протестной активности (как в реальном мире, так и в виртуальных социальных сетях); группообразование и возникновение сегрегации; рост городов; территориальную экспансию государств; военные конфликты и т. д.

Клеточные автоматы являются популярным инструментом для моделирования эпидемий. Одним из первых применение КА для моделирования эпидемий описал Н. Бейли [12 и др.]. За ним последовали работы Д. Моллисона [13], С. Яковица и коллег [14] и ряда других исследователей [15, 16 и др.]. Обращают на себя внимание работы отечественных авторов: М.М. Башабшеха и Б.И. Масленникова [17], Д.К. Горковенко [18], А.В. Шабунина [19] и др. Пандемия COVID-19, вызвав волну публикаций по моделированию эпидемий, способствовала росту интереса к моделям, использующим КА [20, 21 и др.]. Однако при всём обилии публикаций потенциал клеточных автоматов для моделирования ограничительных мер фактически не используется.

Преимуществами КА являются наглядность, относительная простота создания модели и проведения экспериментов с ней. Важным доводом в пользу использования КА является также и то, что имитационное моделирование с их помощью не требует сверхвысокой мощности вычислительного устройства и может проводиться на обычном персональном компьютере.

Основным элементом клеточного автомата является *клетка*, которая, чаще всего имеет вид квадрата и в рамках моделирования эпидемий может интерпретироваться в качестве отдельного индивида, малой группы (семьи) или территориальной общности (жители городского квартала, деревни и т. д.). Множество соприкасающихся клеток образуют «игровое поле», или *решётку* КА; чаще всего решётка имеет вид, показанный на рисунке 1. В различных моделях клеточное поле может интерпретироваться и в качестве географического пространства, и в качестве условно изображённой популяции. С помощью геометрии клеток и формы решётки можно увеличивать или уменьшать количество имеющихся у клетки соседей и таким образом учитывать плотность связей между индивидами (или группами) в моделируемой популяции, а также заразность патогена.

Клетка может находиться в одном из нескольких *состояний*; минимально таких состояний может быть только два (например, клетка может быть инфицированной или неинфицированной). Переход клетки из одного состояния в другое определяется набором *правил*, которые в самом простом случае учитывают 1) текущее состояние клетки и 2) текущее состояние соседних с ней клеток. К примеру, можно задать такое правило: если у клетки два или более инфицированных соседа, то и сама клетка тоже становится инфицированной (см. рис. 1). Данное правило можно усложнить, указав, что инфицирование происходит при наличии двух или более инфицированных соседей не всегда, а с некоторой вероятностью, учи-

тывающей, с одной стороны, заразность патогена, а с другой – врождённую или приобретённую устойчивость индивида. В более сложных моделях подверженность индивида заболеванию может дополнительно являться функцией его возраста, пола, образа жизни, профессии, наличия хронических заболеваний и т. д.).

Клеточные автоматы позволяют учесть, что степень опасности инфицированной клетки для её соседей может меняться со временем. При этом могут быть учтены не просто средняя длительность инкубационного периода и средняя длительность контагиозности, а наличие различных форм течения заболевания (например, лёгкой, средней, тяжёлой), для каждой из которых задаётся своя функция изменения контагиозности от времени.

Таким образом, на состояние клетки может влиять большое количество факторов, связанных как со свойствами самой клетки, так и со свойствами и состоянием соседей клетки и со случайными факторами.

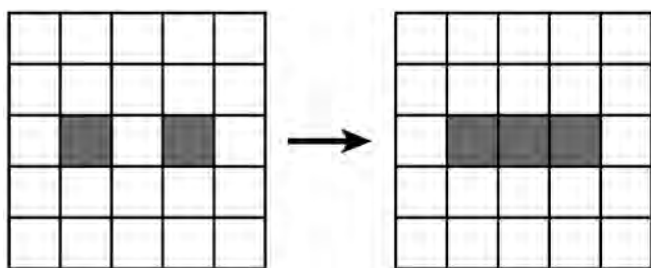


РИС. 1.

Два последовательных шага работы клеточного автомата, приводящие к инфицированию центральной клетки

FIG. 1.

Two consecutive steps of the cellular automaton leading to the infection of the central cell

Классические КА являются *дискретными* динамическими системами – то есть время в них измеряется шагами, а жизнь системы состоит как бы из отдельных статичных кадров.

Благодаря простоте и возможности практически бесконечно увеличивать набор свойств клеток, набор состояний и набор правил смены состояний, модели эпидемий, построенные с использованием КА, успешно конкурируют с классическими моделями, использующими системы обыкновенных дифференциальных уравнений – SIS, SIR, SIRS, SEIRD – и аналогичными, разработка которых началась ещё в 1920-е годы [22]. В пользу применения КА выступает и тот факт, что модели, использующие обыкновенные дифференциальные уравнения, являются так называемыми *моделями среднего поля*, то есть моделями, подразумевающими случайное и равномерное распределение здоровых и инфицированных индивидуумов в популяции. Это предположение не учитывает, что эпидемии чаще всего имеют очаговый характер, то есть распределение инфицированных и здоровых не является равномерным. Модели КА позволяют учесть неравномерность распределения в популяции здоровых и инфицированных.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение возможности оценки эффективности противозидемических ограничительных мер на основе применения оригинальных моделей клеточных автоматов с межклеточными границами.

Достижение поставленной цели потребовало решения следующих задач:

- поиск того, как в рамках модели КА могут быть реализованы ограничительные меры;
- создание оригинальной модели КА, симулирующей введение ограничительных мер, на языке R;
- проведение численных экспериментов с созданной моделью КА;
- анализ результатов численных экспериментов.

Предлагаемый в статье метод может быть использован как эпидемиологами, так и лицами, принимающими решения, при планировании введения ограничительных мер для определения их необходимого уровня строгости, а также при оценке эффективности уже введённых мер.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ОГРАНИЧИТЕЛЬНЫХ МЕР

Вводимые на государственном, региональном, местном уровнях меры ограничительного характера (как это ярко показал опыт противодействия COVID-19) направлены прежде всего на уменьшение физических контактов населения, в ходе которых происходит передача вируса. То есть это введение барьеров на пути вируса путём прекращения контактов или уменьшения их интенсивности. К этим мерам относятся: перевод сотрудников на удалённую работу; закрытие мест общественного питания; перевод учащихся на заочную форму обучения; ограничения на посещение общественных мест; ограничения выхода на улицу и т. д. Кроме того, существуют *адресные* ограничительные меры, направленные на уменьшение (или даже исключение) контактов инфицированного индивида, представляющего опасность для окружающих.

Для моделирования ограничительных мер нами были использован особый тип клеточной решётки с *границами*, ранее не встречавшийся авторам в научной литературе¹. Таким образом, если в обычном КА решётка состоит только из клеток, то в предлагаемом КА вводятся дополнительные объекты – границы, находящиеся между соседними клетками.

Введение ограничительных мер можно интерпретировать как закрытие части границ между клетками. Если граница закрыта, она становится непроницаемой – возбудитель не может через неё передаваться. Закрытие границы между двумя клетками на практике может быть выражено как перевод двух сотрудников на удалённую работу, в результате чего прерываются их физические контакты, как прекращение очного общения двух одноклассников при отмене занятий в школе и т. д. Вполне очевидно,

¹ Понятие границы встречается в некоторых работах по КА, но чаще всего речь идет о выделении на клеточном поле различных зон клеток, так что граница в этом случае не является значащим элементом модели (см., например, [23]). В нашем случае границы являются важным элементом модели, влияющим на состояние клеток и, таким образом, на динамику всей системы.

что на практике далеко не все вводимые ограничения являются «непроницаемыми», как аналогично и обратное: без введения ограничительных мер границы между клетками тоже не являются полностью «прозрачными» – контакт инфицированного индивида с неинфицированным не обязательно приводит к тому, что второй тоже становится инфицированным. В данной публикации мы ограничимся рассмотрением моделей с полностью непроницаемыми границами, показав, что даже такие упрощённые модели позволяют хорошо описывать эффект применения ограничительных мер. Вместе с тем в более сложных моделях оправдано использование частично проницаемых границ, то есть таких, которые с введением ограничительных мер снижают проницаемость, уменьшая вероятность прохождения вируса от клетки к клетке, но не исключая её полностью.

На представленном рисунке (рис. 2) закрытые границы показаны как черные прямоугольники. Предположим, что вирус может передаваться только ближайшим клеткам в 4 направлениях (вверх, вниз, влево, вправо), но не по диагонали – т. е. мы будем использовать так называемую окрестность Неймана ранга 1. Центральная клетка на рисунке имеет две открытые (верхнюю и правую) и две закрытые (левую и нижнюю) границы. Непосредственное инфицирование левой и нижней клеток от центральной клетки в этом случае невозможно. Возбудитель может быть передан только верхней и правой клеткам. В принципе, ничто не мешает использовать другие виды окрестностей – окрестность Мура (передача вируса идёт ещё и по диагонали) или окрестность Марголуса (геометрия которой не является статичной, т. е. на одном шаге соседями являются одни клетки, а на другом шаге – другие; данный вид окрестности успешно описывает периодические изменения круга контактов, что характерно, например, для работающего индивидуума, когда в будние дни он активно взаимодействует с коллегами по работе, а на выходных – с семьёй и друзьями).

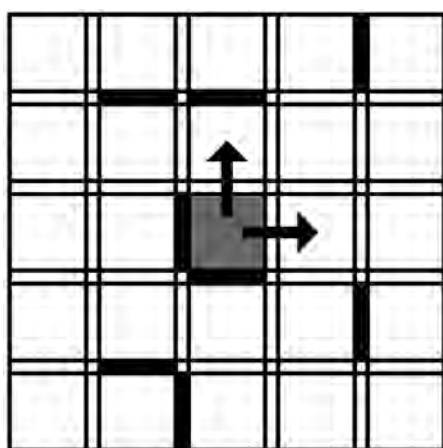


РИС. 2.

Клеточный автомат с закрытыми границами: стрелками показаны направления, по которым может передаваться вирус

FIG. 2.

Cellular automaton with closed boundaries: the arrows show the directions in which the virus can be transmitted

Степень строгости (жёсткости) ограничительных мер описывается в модели как доля закрытых границ. Очевидно, что рост доли закрытых границ влияет на скорость распространения вируса и на возможность локализации эпидемических очагов. В прикладных исследованиях процент закрытых границ можно считать равным, например, проценту снижения активности, который рассчитывается для крупных городов мира [24], или индексу самоизоляции [25], либо брать его из таких источников, как COVID-19 Government Response Tracker [2].

Важным является вопрос о том, какие именно границы на клеточном поле должны быть закрыты. На рисунке 2 показано клеточное поле с 25 клетками и 40 границами между ними, 8 из которых (т. е. 20 %) являются закрытыми. В самом простом случае расположение закрытых границ можно задавать случайно, основываясь на идее о том, что при введении ограничительных мер, если они не являются адресными, невозможно точно предсказать, между какими конкретно индивидами произойдёт разрыв физических контактов.

Случайное расположение закрытых границ (при котором единственным управляющим параметром является жёсткость ограничительных мер – т. е. доля закрытых границ) создаёт определённые сложности при моделировании влияния мер на распространение эпидемии. Закрытые границы могут распределяться по полю неравномерно, образовывать (или не образовывать) протяжённые структуры, локализовать (или не локализовать) очаги. Всё это делает необходимым проведение серий экспериментов с моделью по методу Монте-Карло с дальнейшей статистической обработкой полученных результатов.

Как показывает практика противодействия пандемии COVID-19 и другими эпидемиям, политика ограничений может быть превентивной, когда ограничения вводятся ещё до появления инфицированных в стране или регионе, либо реагирующей (ситуативной, догоняющей), когда ограничения вводятся уже после появления инфицированных. Оба эти сценария могут быть реализованы в моделях, использующих КА. При первом сценарии моделируется распространение эпидемии на клеточном поле с уже закрытыми границами, при втором сценарии эпидемия до определённого момента развивается без ограничений.

ОПИСАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ КЛЕТОЧНОГО АВТОМАТА

В ходе экспериментов использовался клеточный автомат со следующими характеристиками:

- решётку КА составляют одинаковые квадратные клетки;
- клетка может находиться в двух состояниях – неинфицированном или инфицированном;
- окрестность клетки – это окрестность Неймана ранга 1 (т. е. вирус от инфицированной клетки может передаваться только четырём её соседям – сверху, снизу, слева и справа);

- между клеткой и клетками, составляющими её окрестность, имеются 4 границы, и каждая граница может находиться в двух состояниях – открытом или закрытом;

- передача вируса от инфицированной клетки к неинфицированной происходит в том случае, если между этими клетками открыта граница. Для упрощения модели и получения более чёткой зависимости протекания эпидемии от ограничительных мер рассматривается вариант безусловного инфицирования при открытой границе;

- клетка начинает представлять опасность для соседей на следующий шаг после инфицирования (инкубационный период равен одному шагу), риск передачи вируса от инфицированной клетки сохраняется в течение 5 шагов;

- клеточное поле имеет квадратную форму, его размер 59×59 клеток (всего 3481 клетка и 6844 границы между клетками);

- распространение вируса начинается с центральной клетки.

Заданный размер поля позволяет проследить, во-первых, характер распространения эпидемии в замкнутой популяции, а во-вторых, характер эпидемии в незамкнутой популяции, поскольку в течение как минимум 30 шагов (или, интерпретируя 1 шаг как 1 сутки, в течение 30 дней) на распространение эпидемии влияют только вводимые ограничительные меры и не влияет краевой эффект (то есть никак не сказывается наличие краёв у клеточного поля). Пример работы описанного КА показан на рисунке 3.

ОПИСАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТОВ

Были проведены 3 серии экспериментов, нацеленные на оценку того, как ограничительные меры влияют на прохождение эпидемии и тяжесть её последствий.

В первой серии экспериментов рассматривалось то, какой характер в зависимости от строгости ограничительных мер (т. е. от доли закрытых границ между клетками) имеет прохождение эпидемии в замкнутой популяции размером 59×59 клеток. Прежде всего, акцент делался на изучении скорости распространения вируса, продолжительности эпидемии, ежедневном приросте инфицированных и пиковых значениях.

Рассматривалось 9 вариантов строгости ограничительных мер: доля закрытых границ менялась от 0 до 80 % с шагом 10 %. Распределение закрытых границ на клеточном поле задавалось случайным образом в каждом эксперименте. Для каждого из 9 вариантов выполнялось по 100 экспериментов, результаты которых затем подвергались статистической обработке.

Во второй серии экспериментов изучалось влияние ограничений на начальном этапе эпидемии (продолжительностью 30 шагов) в незамкнутой популяции. В продолжение этого времени используемый КА позволяет моделировать распространение вируса без влияния краевого эффекта и сравнивать развитие эпидемии при различной строгости ограничений.

В этой серии акцент делался на изучении количества клеток, затронутых вирусом за ограниченный период времени, и на точности оценки эффекта от введения ограничительных мер.

Рассматривалось 16 вариантов строгости ограничительных мер: доля закрытых границ менялась от 0 до 80 % с шагом 5 %. Распределение закрытых границ на клеточном поле задавалось случайным образом в каждом эксперименте. Для каждого из 16 вариантов выполнялось по 100 экспериментов, результаты которых затем подвергались статистической обработке.

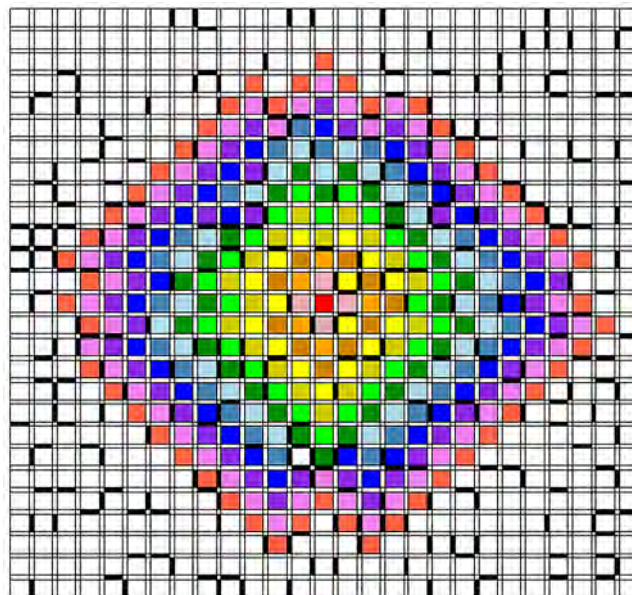


РИС. 3.

Пример работы клеточного автомата – распространение эпидемии при 20 % закрытых границ на 14-м шаге (показана центральная часть клеточного поля). Клетки, инфицированные на одном и том же шаге, имеют одинаковый цвет. Клетки, окружённые закрытыми границами со всех сторон, остаются неинфицированными на всём протяжении эпидемии

FIG. 3.

An example of the cellular automaton operation indicating the spread of an epidemic with 20 % of closed borders at the step 14 (the central part of the cellular field is shown). Cells infected at the same step have the same color. Cells surrounded by closed borders from all sides remain uninfected throughout the epidemic

В третьей серии из 100 экспериментов с помощью предложенного клеточного автомата с границами моделировалось распространение вируса COVID-19 в Германии в первой половине 2020 года.

Для построения модели и проведения численных экспериментов с ней использовалась среда R, версия 3.4.3. Статистическая обработка данных производилась с помощью среды R и MS Excel 2016 (Microsoft Corp., США) с использованием стандартных методов вариационной статистики. Аппаратное обеспечение: персональный компьютер с процессором Intel Core i5-1035G1 1,19 ГГц, оперативной памятью 8 Гб.

АНАЛИЗ ДАННЫХ И ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

При отсутствии ограничений происходит постоянное увеличение ежедневного прироста инфицированных с 1-го по 30-й день. При этом визуально зона инфицированных клеток представляет собой разрастающийся с каждым шагом ромб. Начиная с 31-го дня за счёт краевого эффекта происходит сокращение ежедневного прироста, а зона инфицированных клеток из ромба превращается в восьмиугольник и постепенно заполняет всё клеточное поле. В результате популяция из 3481 клетки оказывается полностью инфицированной за 59 дней.

Введение слабых ограничений (10–30 % закрытых границ) практически не оказывает влияния на эту картину, лишь немного отодвигая пик по времени. Введение более жёстких ограничений (40–50 % закрытых границ) снижает пик, удлиняет прохождение эпидемии и защищает некоторую часть популяции (как правило, не очень значительную) от заражения. Строгие ограничения (60 % и более закрытых границ) позволяют в большом числе случаев локализовать эпидемический очаг, защитив заметную часть популяции.

На рисунке 4 показаны типичные графики количества ежедневно инфицированных при различных уровнях строгости ограничительных мер.

Как видно из графиков, характер прохождения эпидемии практически не меняется при 10, 20, 30%-х ограничениях, не сильно отличаясь от ситуации полного от-

сутствия ограничений. Дело в том, что, затрудняя распространение вируса, слабые ограничительные меры практически не ограждают популяцию от вируса, а лишь незначительно снижают скорость его распространения. Доля изолированных от вируса клеток весьма небольшая и составляет всего лишь 1,5 % при 30%-х ограничениях (см. табл. 1). Иными словами, вероятность избежать инфицирования при таких ограничениях составляет для клетки только 1,5 %.

Вместе с тем даже эти слабые меры имеют несомненный положительный эффект: они сдвигают пик эпидемии вправо, а окончание эпидемии также наступает позже, что снижает нагрузку на систему здравоохранения. Например, при 30%-х ограничениях нагрузка в первые 30 дней эпидемии снижается в среднем на 28 % (см. табл. 1). При этом стоит отметить и возможные негативные последствия введения слабых ограничений: в некоторых случаях пиковое значение может оказаться даже выше, чем при отсутствии ограничений (см. рис. 4). И хотя это превышение обычно составляет не более 10 %, данный негативный эффект следует учитывать при введении ограничений и прогнозировании нагрузки на систему здравоохранения.

Введение более строгих ограничений (40–50 % закрытых границ) принципиально меняет картину прохождения эпидемии: существенно (до 75 %) возрастает доля изолированной популяции; в среднем на 83 % снижается в первые 30 дней нагрузка на здравоохранение (при 50%-х ограничениях); заметно снижается пиковое значение.

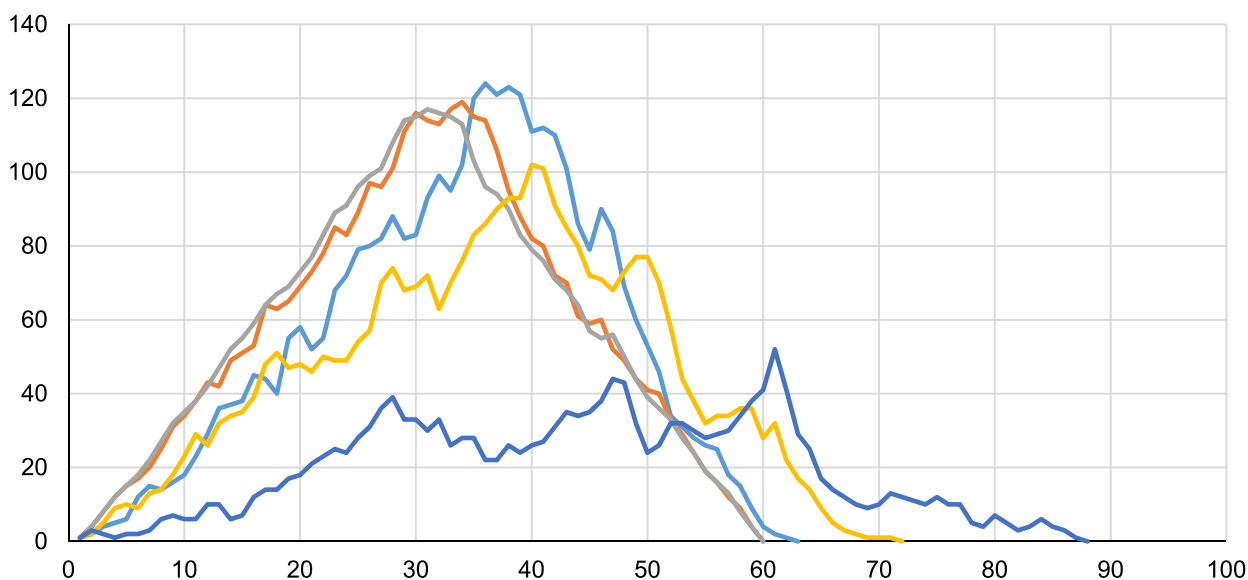


РИС. 4.

Примеры типичной динамики пошагового прироста инфицированных клеток при ограничениях различной строгости. По горизонтали – шаги; по вертикали – прирост инфицированных клеток. Серый цвет – 10 % ограничений; оранжевый цвет – 20 % ограничений; синий цвет – 30 % ограничений, жёлтый цвет – 40 % ограничений, голубой цвет – 50 % ограничений

FIG. 4.

Examples of typical dynamics of the stepwise growth of infected cells under restrictions of varying stringency. Horizontal axis represents steps; vertical axis – growth of infected cells. Gray – 10 % stringency; orange – 20 % stringency; blue – 30 % stringency; yellow – 40 % stringency; cyan – 50 % stringency

Сама эпидемия при этом может значительно удлиняться. Так, при 50%-х ограничениях продолжительность эпидемии выросла вдвое и более в 15 % экспериментов.

Наиболее важным эффектом от введения более строгих ограничений является рост вероятности локализации эпидемического очага, в результате чего значительная часть популяции оказывается защищена введёнными мерами от заражения. В той или иной мере, как было показано выше, изолированные клетки могут встречаться и при слабых ограничениях. Более того, при слабых ограничениях есть и вероятность купирования очага, однако она является очень низкой, так что полагаться на такой сценарий при слабых ограничениях не приходится. Именно при средних ограничениях можно рассматривать сценарий купирования очага: при 40%-х ограничениях локализация происходит примерно в 10 % случаев, а при 50%-х – уже примерно в 30 %².

Важной особенностью, выявленной в численных экспериментах с моделью, является большой разброс в результатах при введении мер средней строгости (см. табл. 1). В частности, если стандартное отклонение доли изолированных клеток при слабых ограничениях не превысило 0,5 %, то при средних ограничениях стандартное отклонение достигает 25 %, заметно снижая возможность предсказывать результативность вводимых мер. Так, в 100 экспериментах при 40 % закрытых границ минимальная доля изолированных клеток составила 5,08 %, максимальная – 99,97 %.

Аналогичный разброс наблюдается и по другим параметрам. При 40%-х ограничениях наблюдаются как случаи локализации очага в течение первой недели, так и рост продолжительности эпидемии до 100 дней. При 50%-х ограничениях разница между максимальной и минимальной продолжительностью увеличивается ещё больше и составляет почти 200 дней.

Таким образом, одним из основных недостатков мер средней строгости является плохо предсказуемый эффект от их введения. Анализируя поведение сконструированного КА, можно заметить, что, как и в реальной жизни, ограничительные меры выполняют две основные функции: изолируют часть популяции (1) и снижают скорость распространения вируса (2). Обе эти функции дают положительный эффект, одна – защищая часть популяции от инфицирования, другая – снижая нагрузку на систему здравоохранения и помогая выиграть время для мобилизации дополнительных ресурсов, разработки вакцин и т. д. При слабых ограничениях реализуется сценарий, при котором большее значение имеет эффект от снижения скорости распространения вируса, поскольку слабые ограничения (то есть малое число закрытых границ) не в состоянии оградить заметную часть популяции от инфицирования – ограждёнными оказываются единичные клетки. При увеличении количества за-

крытых границ всё чаще реализуется другой сценарий, при котором конфигурация закрытых границ такова, что позволяет оградить от вируса значительную часть клеток (вплоть до локализации очага эпидемии в первые несколько шагов работы КА). Чем выше количество закрытых границ, тем вероятней реализация такого сценария.

Большой разброс показателей и плохая прогнозируемость эффекта при введении мер средней тяжести связаны с тем, что при таких мерах почти с одинаковой вероятностью может быть реализован как первый из рассмотренных выше сценариев, так и второй. Подобная непредсказуемость хорошо иллюстрируется гистограммой распределения (рис. 5). По горизонтали отложена доля изолированных клеток при 50%-х ограничениях, а по вертикали – частота встречаемости такого результата. В третьих случаях происходит локализация очага (самый правый столбик), однако в большом количестве случаев локализации не происходит, и эпидемия затрагивает значительное число клеток. В 21 % случаев эпидемия охватывает более половины популяции (самые левые четыре столбика).

Особо важно отметить, что при таком распределении ориентация на средние значения, может приводить к существенным ошибкам при прогнозировании результативности ограничительных мер. Средняя доля изолированных клеток при 50%-х ограничениях составляет 74,95 %, но, как видно по гистограмме, вероятность получить подобный результат (возьмём интервал от 70 до 80 %) составляет всего лишь 7 %, что гораздо ниже вероятности локализации очага или же распространения эпидемии на большую часть популяции.

Данный вывод представляется одним из самых важных в нашей работе, позволяя объяснить, в частности, высокую вариативность результатов от введения сходных ограничений в разных странах мира при борьбе с COVID-19.

Ограничительные меры средней строгости значительно усложняют распространение вируса в популяции. Закрытые границы создают сложные структуры на клеточном поле, схожие с лабиринтом; возникают довольно крупные пространства, частично или полностью отгороженные от очага эпидемии. В результате распространение вируса нередко идёт скачкообразно – иногда медленно, с небольшим приростом инфицированных за шаг, а иногда быстро. Волнообразные графики инфицированных являются типичными для средних ограничений (см. рис. 4).

Строгие ограничения (60 % и более закрытых границ) оказываются, как и следовало ожидать, наиболее эффективными. Уже при 60%-х ограничениях доля ограждённых от вируса клеток достигает в среднем 99 %, что делает дальнейшее увеличение строгости мер фактически лишённым смысла, особенно если учесть, что увеличение строгости мер на практике сопряжено с экономическими, политическими и иными издержками. При 60%-х ограничениях нагрузка на систему здравоохранения в первые 30 дней эпидемии снижается почти на 97 %, а средняя продолжительность эпидемии сильно сокращается за счёт доминирования случаев локализации эпидемического очага – таких случаев было 87 %. И хотя по-прежнему возможны случаи, когда продолжительность

² В контексте проведённых экспериментов под локализацией (купированием) очага понималась такая ситуация, при которой распространение вируса было остановлено введёнными мерами за 25 или менее дней. Данное значение было выбрано, исходя из того, что при остановке распространения вируса за этот период ограждёнными от него оказываются более 65 % популяции. Возможен выбор и другого количества дней, что, однако, не меняет основного вывода о заметном росте случаев купирования очага с увеличением строгости ограничений начиная с 40%-х ограничений.

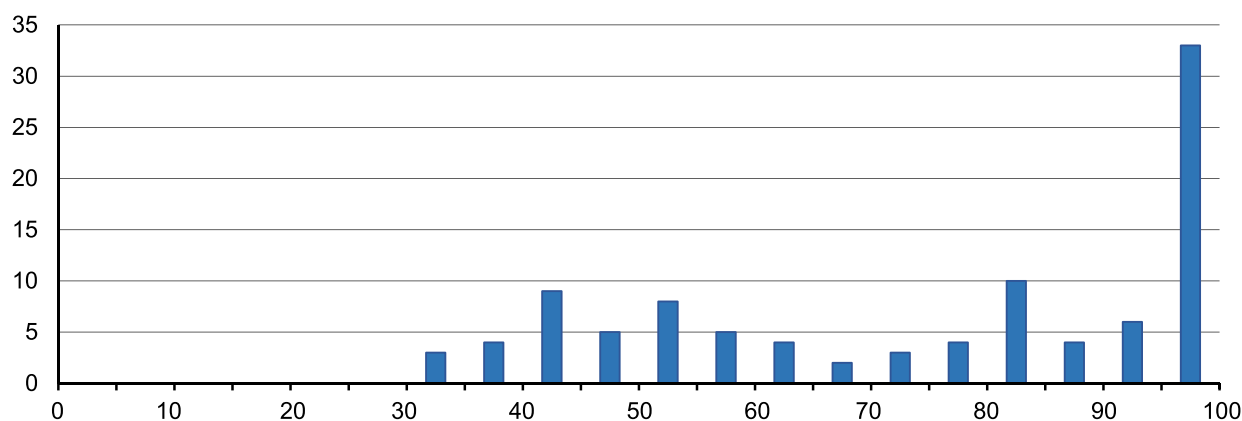


РИС. 5.

Распределение результатов численных экспериментов при 50%-х ограничениях. По горизонтали – доля клеток (%), которые оказались изолированными к окончанию распространения эпидемии в популяции; по вертикали – частота встречаемости (%)

FIG. 5.

Distribution of results of numerical experiments under 50 % restrictions. Horizontal axis represents the proportion of cells (%) that turned out to be isolated by the end of the spread of the epidemic in the population; vertical axis – frequency of occurrence (%)

ТАБЛИЦА 1
СТАТИСТИКА ЧИСЛЕННЫХ ЭКСПЕРИМЕНТОВ

Показатели	Строгость ограничительных мер (%)								
	0	10	20	30	40	50	60	70	80
Средняя доля изолированных клеток (%)	0,00	0,02	0,27	1,50	14,33	74,95	99,07	99,78	99,92
Стандартное отклонение (%)	0,00	0,03	0,09	0,31	25,38	23,10	1,33	0,26	0,07
Среднее изменение продолжительности эпидемии (в днях и %)	0,00	+0,2	+0,95	+3,32	+9,19	+7,51	-48,15	-54,28	-56,71
	0,00	+0,34	+1,61	+5,63	+15,58	+12,73	-81,61	-92,00	-96,12
Стандартное отклонение (в днях)	0,00	0,53	1,23	2,14	20,53	46,60	12,05	4,45	1,67
Среднее снижение нагрузки на систему здравоохранения в первые 30 дней эпидемии (%)	0,00	3,60	12,54	28,18	52,59	83,42	96,85	98,89	99,54

TABLE 1
STATISTICS OF NUMERICAL EXPERIMENTS

эпидемии превышает продолжительность эпидемии без введения ограничений, разброс значений по этому показателю существенно сокращается по сравнению с 50%-ми ограничениями. Таким образом, результаты более строгих ограничений оказываются не только более эффективными в среднем, но и более предсказуемыми; это касается как ожидаемой продолжительности эпидемии, так и изолированной доли популяции.

Во второй серии экспериментов изучалось влияние ограничений на начальном этапе эпидемии (продолжительностью 30 шагов). В продолжение этого времени используемый КА позволяет моделировать распространение вируса без влияния краевого эффекта (т. е. затухание эпидемии в этих экспериментах не связано с тем, что популяция ограничена, а только с действием ограничений) и сравнивать развитие эпидемии при различной строгости ограничений.

Полученные результаты согласуются с результатами первой серии экспериментов. На рисунке 6 показано, как зависит среднее число инфицированных в 30-й день эпидемии от строгости ограничений (т. е. от доли за-

крытых границ между клетками). Как видно, слабые ограничения (10–30 % закрытых границ) приводят в среднем к довольно незначительному снижению темпов распространения вируса. При 30%-х ограничениях число инфицированных снижается примерно на 20 %.

Введение более строгих ограничений (40–50 % закрытых границ) заметно снижает темпы распространения вируса. На 30-й день при 50%-х ограничениях число инфицированных оказывается в среднем в 10 раз ниже, чем при отсутствии ограничений, и в 8 раз ниже, чем при 30%-х ограничениях.

Строгие ограничения (60 % и более закрытых границ) практически полностью останавливают распространение вируса.

Эффект от ограничений различной строгости наглядно виден на рисунке 7, где изображено среднее количество инфицированных по дням в зависимости от строгости ограничений. Как видно, при 50 % закрытых границ (и, соответственно, при более слабых ограничениях) количество инфицированных имеет тенденцию к постепенному росту. Более строгие ограничения (55 %) уже способны

переломить эту тенденцию – количество новых случаев заболевания стабильно, вирус распространяется по популяции с одинаковой скоростью. Ещё более строгие ограничения (60 %) позволяют постепенно снизить скорость распространения вируса и привести к остановке эпидемии.

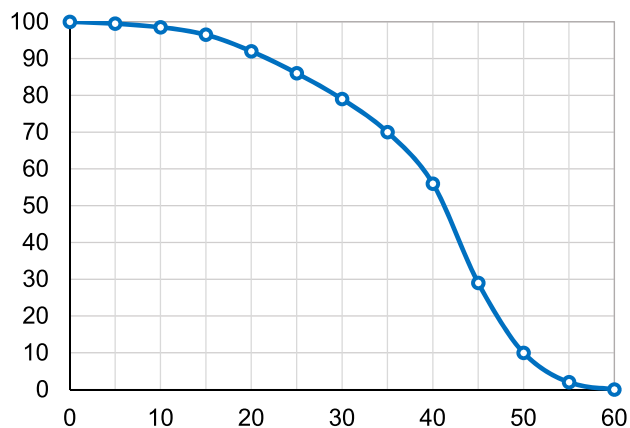


РИС. 6.
Зависимость доли инфицированных клеток (%) на 30-й день эпидемии от строгости введённых ограничений (%)

FIG. 6.
Dependence of the proportion of infected cells (%) on the 30th day of the epidemic on the stringency of restrictions (%)

Продемонстрированная в экспериментах высокая эффективность строгих ограничений (т. е. при закрытии 60 % границ и более) находится в некотором противоречии с реальными данными, в частности, по прохождению пандемии COVID-19 в различных странах и регионах, где, согласно статистике, улучшение ситуации происходило после введения более строгих ограничений

(80 % и выше). Как минимум, можно указать на три источника этих расхождений:

1. Важным допущением проведённых экспериментов с моделью КА является то, что распространение вируса происходит в модели уже *при наличии* ограничительных мер. Практика противостояния пандемии COVID-19 и другим эпидемиям показывает, что в реальности чаще реализуется другой сценарий: основной пакет ограничительных мер вводится не превентивно, а в ответ на усложняющуюся эпидемическую обстановку, т. е. когда вирус уже распространился на значительной территории и/или в заметной доле популяции. В этой ситуации правительства вынуждены идти на более строгие меры.

2. В модели закрытие границы между клетками полностью исключает прохождение вируса. В реальности введение ограничений не означает их идеального соблюдения. В этих условиях введение, например, 60%-х ограничений на практике может привести всего лишь к 50%-м или даже 40%-м ограничениям. Таким образом, чем ниже уровень соблюдения ограничений, тем строже должны быть меры для достижения необходимого эффекта.

3. Современные исследователи обращают внимание на то, что методология КА несколько «устарела» для описания эпидемий, возникающих в наше время. Если раньше ключевым фактором распространения эпидемий были именно «соседские» контакты, то сейчас, в условиях высокой географической мобильности, существенную роль играют «дальние» связи, то есть миграции населения на большие расстояния, связанные с отдыхом, деловыми поездками и т. д. В результате перенос вируса с одного континента на другой может произойти быстрее, чем перенос из одного района города в соседний. Так что при построении полноценной модели распространения эпидемии необходимо учитывать дальние связи, как это делают некоторые модификации КА (см., например, [19]). С другой стороны, как показывает

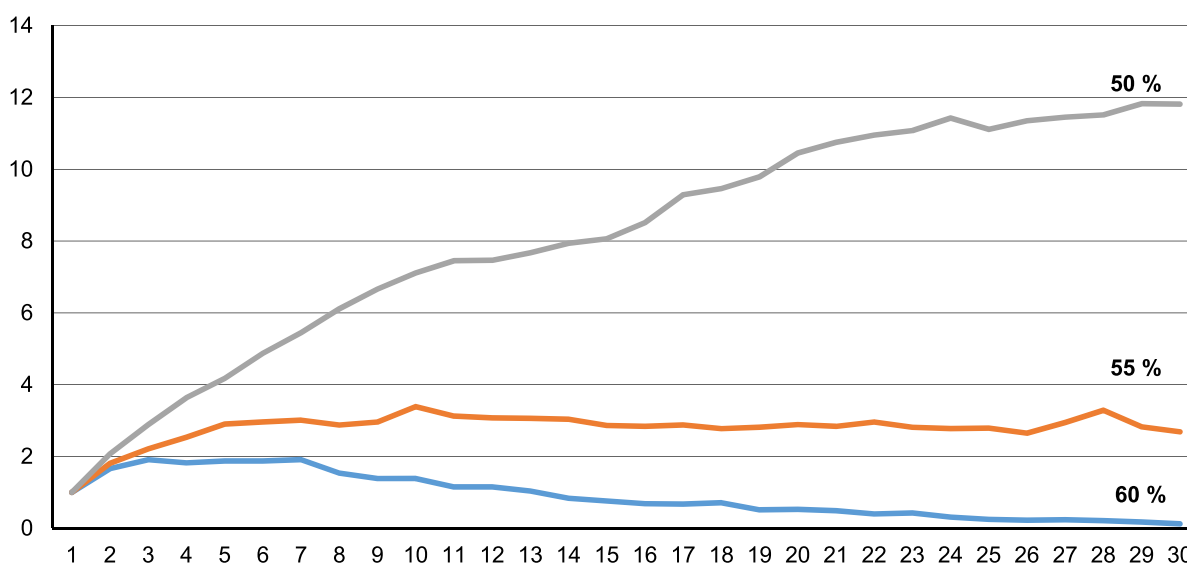


РИС. 7.
Среднее количество инфицированных клеток по шагам (новые случаи) в зависимости от строгости ограничений

FIG. 7.
Average number of infected cells per step (new cases) depending on the stringency of restrictions

практика противостояния эпидемиям, одними из первых вводятся ограничения на передвижение (особенно дальние поездки), что должно существенно снижать влияние «дальнего действия» на распространение вируса.

Целью третьей серии экспериментов было тестирование модели на реальных данных: с помощью клеточного автомата с границами моделировалось распространение вируса COVID-19 в Германии во время первой волны. Данные Германии были выбраны по причине их относительной достоверности и полноты³.

В ходе экспериментов для повышения точности использовался КА большого размера (101×101), который базировался на рассмотренных выше принципах и включал ряд дополнительных правил для более полного учёта особенностей протекания эпидемии в Германии.

1. Количество закрытых межклеточных границ менялось динамически, в соответствии с данными Stringency Index (SI) – агрегированным параметром, получаемым исследователями Оксфордского университета на основе COVID-19 Government Response Tracker [2]. SI учитывает строгость вводимых ограничительных мер и рассчитывается на каждый день по шкале от 0 до 100. Незначительно упрощая реальное изменение SI по времени, в экспериментах использовалась схема, приведённая в таблице 2.

2. Закрытые границы в модели были сделаны частично проницаемыми, т. е. учитывался факт того, что часть населения могла пренебрегать ограничениями, а какие-то ограничения могли работать неэффективно. Степень проницаемости была установлена в 25 % случаев, т. е. с вероятностью в 25 % вирус передавался через закрытую границу (для открытых границ, как и в предыдущих сериях экспериментов, предполагалась 100%-я проницаемость). Степень проницаемости закрытых границ была выбрана исходя из тезиса, что на проницаемость прежде всего оказывает влияние поведение населения и его отношение к ограничениям, которые, в свою очередь, можно операционализировать при помощи уровня законопослушности и уровня доверия к вводимым мерам. Однако, как показывают исследования по теме распространения COVID-19 и противостояния ему, на сегодняшний день нет объективных социологических или иных данных, отражающих законопослушность [26], в связи с чем в нашем исследовании для понимания уровня несоблюдения ограничительных мер были использованы косвенные показатели из исследований, проводившихся в рамках World Value Survey (WVS) [27]. В частности, были учтены ответы жителей Германии на вопросы об их доверии Всемирной организации здравоохранения (Q88), в соответствии с рекомендациями которой вводились ограничения, и об их отношении к уклонению от налогов (Q180). По вопросу Q88 23,9 % респондентов заявили, что не доверяют или совсем не доверяют ВОЗ. По вопросу Q180 75,7 % заявили, что уклонение от налогов ни в коем случае не может быть оправдано. Как видим, оба показателя позволяют принять уровень несоблюдения ограничительных мер примерно в 25 %.

3. Помимо взаимодействия соседних клеток, в модели учитывались «дальние» связи, т. е. взаимодействия между двумя клетками, не являющимися соседями, которые имитируют дальние поездки жителей. Работа «дальних» связей управлялась в модели двумя параметрами: средним количеством таких связей, приходящихся на одного жителя Германии, и теми ограничениями, которые вводились в отношении дальних перемещений в соответствующий период времени.

По статистике, житель Германии совершает три дальние поездки в год [28]. Таким образом, было рассчитано, что за один шаг в модели может возникнуть $(101 \times 101 \times 3) / 365 = 84$ «дальних» связей. Это количество регулировалось с учётом ограничений, которые вводились и числовые выражения которых были получены из данных по компонентам SI, которые описывают ограничения на дальние перемещения жителей (компоненты C7 и C8). В результате количество «дальних» связей варьировало от 73 в начальный период эпидемии до 0, а потом незначительно вырастало до 10 (см. табл. 2). Участвующие в «дальних» связях клетки выбирались случайным образом.

Полученные в результате экспериментов графики пошагового прироста инфицированных клеток (рис. 8) в значительной мере совпадают с реальными графиками ежедневного прироста инфицированных (рис. 9). Сходство видно как в характере экспоненциального роста количества инфицированных в первые недели пандемии, так и в форме вершины пика и форме относительно мягкого снижения кривой. Это свидетельствует о том, что предложенный метод моделирования позволяет довольно точно описывать динамику заболеваемости на основе данных о популяции и степени строгости вводимых ограничительных мер и, соответственно, может, применяться для оценки эффективности противоэпидемических ограничительных мер.

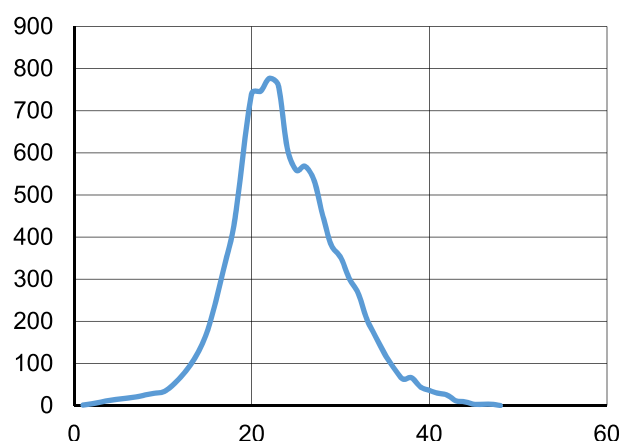


РИС. 8.

Пример типичной динамики пошагового прироста инфицированных клеток при моделировании на данных Германии

FIG. 8.

An example of a typical dynamics of incremental growth of infected cells in a simulation based on German data

³ Германия входит в число лидирующих стран по параметру real-time surveillance and reporting (Global Health Security Index – 2019) и одновременно с этим в период первой волны пандемии COVID-19 Германия имела один из самых высоких удельных показателей тестирования населения (см., например, <https://ourworldindata.org/grapher/full-list-total-tests-for-covid-19>).

ТАБЛИЦА 2

УПРОЩЁННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ИЗМЕНЕНИЯ СТРОГОСТИ ОГРАНИЧЕНИЙ В ГЕРМАНИИ В ПЕРИОД ПЕРВОЙ ВОЛНЫ ПАНДЕМИИ COVID-19

TABLE 2

SIMPLIFIED SEQUENCE OF CHANGES IN THE STRINGENCY OF RESTRICTIONS IN GERMANY DURING THE FIRST WAVE OF THE COVID-19 PANDEMIC

Период времени	Продолжительность периода	Stringency Index	Доля закрытых межклеточных границ	Дальние связи
1.03 – 9.03	9 дней	25	25 %	87,5 %
10.03 – 17.03	8 дней	32,87	32,87 %	87,5 %
18.03 – 20.03	3 дня	55,09	55,09 %	0 %
21.03 – 04.05	45 дней	76,85	76,85 %	0 %
05.05 – 16.05	12 дней	64,35	64,35 %	0 %
17.05 – 15.06	30 дней	59,72	59,72 %	12,5 %

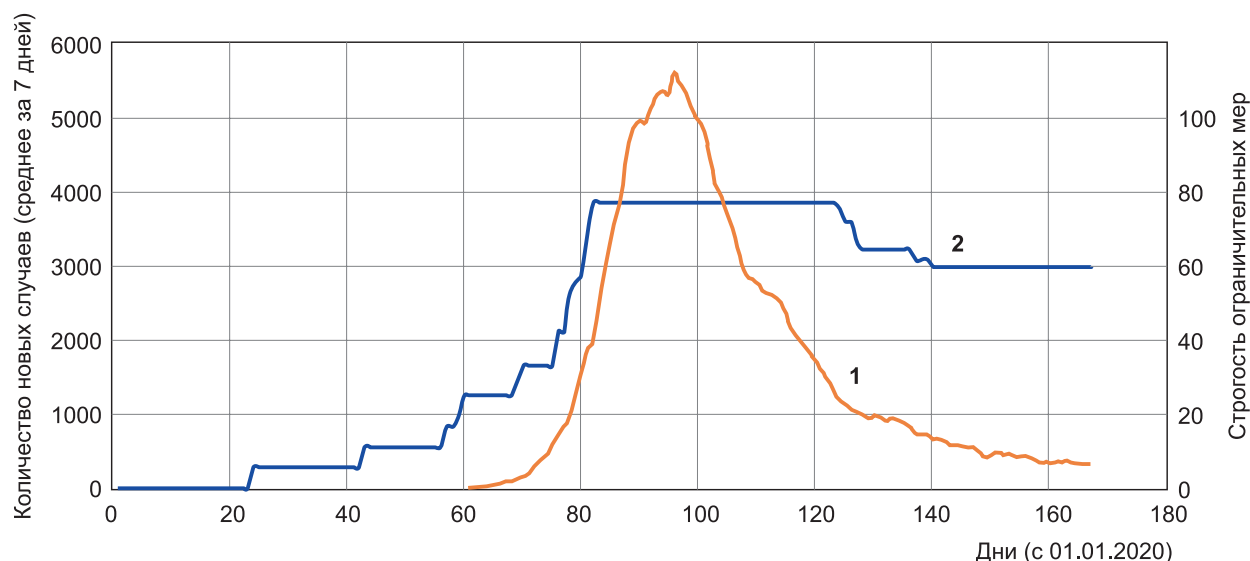


РИС. 9.

Реальная динамика ежедневного прироста инфицированных в Германии: 1 – количество новых случаев; 2 – строгость ограничительных мер

FIG. 9.

The real dynamics of the daily increase in infected people in Germany: 1 – number of new cases; 2 – stringency of the restrictive measures

Вместе с тем заметны и расхождения графиков, связанные с сопоставлением масштаба кривых. Так, например, прекращение экспоненциального роста происходит в модели примерно на 10 дней раньше, чем в реальности (если интерпретировать один шаг работы КА как одни сутки). В какой-то мере подобные расхождения могут быть объяснены тем, что модель демонстрирует то, как меняется количество инфицированных на момент их заражения, в то время как статистика показывает количество инфицированных на момент их регистрации.

Дальнейшие исследования по данному направлению могут включать создание модели, учитывающей большее количество *свойств популяции*, а также *отдельные виды* ограничительных мер, в целях понимания влияния этих мер на эпидемическую обстановку и, возможно, формулирования практических рекомендаций их эффективного использования с учётом особенностей страны или региона. Другим важным вопросом является изучение связи между продолжительностью инкубационного пе-

риода, длительностью контагиозности и другими характеристиками патогена (с одной стороны) и эффективностью ограничительных мер и их видов (с другой стороны). Вместе с тем требует уточнения ряд «технических» вопросов, связанных с выбором оптимального размера решётки клеточного автомата, с определением отношения дискретного времени КА и реального времени и т. д.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования показывают, что даже довольно простая модель клеточного автомата с границами позволяет успешно описывать ход эпидемии и оценивать эффективность ограничительных мер. Предложенная методика (проведение серий численных экспериментов) позволяет оценить вероятность реализации того или иного сценария при введении ограничительных мер. Здесь важным выводом является то, что при различных уровнях вво-

димых ограничений качество прогнозирования также является различным. Наименее предсказуемый эффект имеют меры средней строгости (40–50 %), при которых может наступить как быстрая локализация очага, так и распространение эпидемии на большую часть популяции. Слабые и строгие ограничения дают более предсказуемый эффект.

Модели КА с межклеточными границами имеют большой потенциал для моделирования эпидемий и влияния ограничительных мер. Клеточные автоматы как разновидность агентно-ориентированных моделей потенциально позволяют с максимальной полнотой описывать свойства популяции, задавая возрастные, социальные, культурные, медицинские характеристики каждого агента, которые могут оказывать влияние как на распространение эпидемии, так и на эффективность ограничительных мер. Кроме того, модели КА позволяют модифицировать и дополнять правила перехода клеток из одного состояния в другое, увеличивать количество этих состояний, менять «правила работы» межклеточных границ, беря в расчёт их частичную проницаемость.

Все это даёт возможность, во-первых, более полно учитывать в модели специфику населения в конкретном регионе или стране и специфику его контактов, а во-вторых, полнее описывать введение ограничительных мер и их воздействие на поведение населения и распространение эпидемии, что, в свою очередь, позволяет выбрать оптимальную степень строгости ограничений с учётом местных особенностей.

Конфликт интересов

Автор данной статьи сообщает об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Демчук А.Л., Капицын В.М., Каратеев А.Ю., Емельянова Н.Н., Дашкина И.В., Пашин М.М., и др. Возможности количественного анализа взаимосвязи тяжести пандемии COVID-19 и институциональных характеристик стран мира. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-2): 133-144. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.14
2. COVID-19 Government Response Tracker. URL: <https://www.bsg.ox.ac.uk/research/research-projects/covid-19-government-response-tracker> [date of access: 12.02.2022].
3. Greer SL, King EJ, Fonseca EM, Peralta-Santos A (eds). *Coronavirus politics: The comparative politics and policy of COVID-19*. University of Michigan Press; 2021. doi: 10.3998/mpub.11927713
4. Демчук А.Л., Капицын В.М., Каратеев А.Ю., Емельянова Н.Н., Дашкина И.В., Пашин М.М. Тяжесть пандемии COVID-19, строгость ограничительных мер и институциональные характеристики стран мира: подходы к количественному анализу. *Вестник Московского университета. Серия 12: Политические науки*. 2022; 2: 58-82.
5. Von Neumann J. *Theory of self-reproducing automata*. University of Illinois Press; 1966.
6. Ulam S. Random processes and transformations. *Proceedings of International Congress of Mathematicians, Cambridge (30 August – 6 September 1950)*. American Mathematical Society; 1952: 264-275.
7. Тоффоли Т., Марголюс Н. *Машины клеточных автоматов*. М.: Мир; 1991.
8. Burks A (ed.). *Essays on cellular automata*. University of Illinois Press; 1970.
9. Holland J. Universal spaces: A basis for studies in adaptation. *Automata theory*. Academic Press; 1966: 218-230.
10. Hedlund GA. Endomorphism and automorphism of the shift dynamical systems. *Mathematical Systems Theory*. 1969; 3: 51-59.
11. Wolfram S (ed.). *Theory and applications of cellular automata*. World Scientific; 1986.
12. Bailey NTJ. *The mathematical approach to biology and medicine*. John Wiley and Sons; 1967.
13. Mollison D. Spatial contact models for ecological and epidemic spread. *J R Stat Soc B*. 1977; 39(3): 283-326.
14. Yakowitz S, Gani J, Hayes R. Cellular automaton modeling of epidemics. *Appl Math Comput*. 1990; 40(1): 41-54. doi: 10.1016/0096-3003(90)90097-M
15. Boccara N, Cheong K. Critical behaviour of a probabilistic automata network SIS model for the spread of an infectious disease in a population of moving individuals. *J Physics A Math Gen*. 1993; 26: 3707-3717.
16. White SH, Rey AM, Sanchez GR. Modeling epidemics using cellular automata. *Appl Math Comput*. 2007; 186: 193-202.
17. Башабшех М.М., Масленников Б.И. Имитационное моделирование пространственного распространения эпидемий (на примере холеры) с применением метода клеточных автоматов с помощью программы Anylogic. *Наукоедение*. 2013; 6. URL: <https://naukovedenie.ru/PDF/135TVN613.pdf> [дата доступа: 23.05.2022].
18. Горковенко Д.К. Сравнительный анализ моделей эпидемии и клеточного автомата при моделировании распространения информации в социальных сетях. *Научно-технические ведомости СПбГПУ. Информатика. Телекоммуникации. Управление*. 2017; 10(3): 103-113. doi: 10.18721/JCSTCS.10309
19. Шабунин А.В. Моделирование эпидемий решетками клеточных автоматов. SIRS модель с учетом воспроизводства и миграции. *Известия Саратовского университета. Серия Физика*. 2020; 20(4): 278-287. doi: 10.18500/1817-3020-2020-20-4-278-287
20. Moghari S, Ghorani M. A symbiosis between cellular automata and dynamic weighted multigraph with application on virus spread modeling. *Chaos Solitons Fractals*. 2022; 155: 111660. doi: 10.1016/j.chaos.2021.111660
21. Lima I, Balbi PP. Estimates of the collective immunity to COVID-19 derived from a stochastic cellular automaton based framework. *Nat Comput*. 2022; 21(3): 449-461. doi: 10.1007/s11047-022-09893-3
22. Kermack WO, McKendrick AG. A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proc Math Phys Eng Sci*. 1927; 115(772): 700-721. doi: 10.1098/rspa.1927.0118.JSTOR94815
23. Axelrod R. The dissemination of culture: A model with local convergence and global polarization. *The Journal of Conflict Resolution*. 1997; 41(2): 203-226.
24. Активность на улицах мегаполисов разных стран. URL: <https://yandex.ru/company/researches/2020/cities-activity> [дата доступа: 15.07.2022].
25. Самоизоляция. По городам России и ближнего зарубежья. URL: <https://datalens.yandex/7o7is1q6ikh23?tab=q6> [дата доступа: 15.07.2022].

26. Как законопослушность граждан помогает бороться с пандемией коронавируса. URL: <https://www.hse.ru/news/expertise/405304338.html> [дата доступа: 11.08.2022].

27. *World Values Survey Wave 7: 2017–2022*. URL: <https://www.worldvaluessurvey.org/WVSOnline.jsp> [date of access: 11.08.2022].

28. *For European holidaymakers, there's no place like home*. URL: <https://www.euronews.com/2017/07/20/europe-tourism-travel-no-place-like-home> [date of access: 12.02.2022].

REFERENCES

1. Demchuk AL, Kapistyn VM, Karateev AY, Emelyanova NN, Dashkina IV, Pashin MM, et al. The possibilities of quantitative analysis of the relationship between the severity of the COVID-19 pandemic and the institutional characteristics of the countries of the world. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-2): 133-144. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.14

2. *COVID-19 Government Response Tracker*. URL: <https://www.bsg.ox.ac.uk/research/research-projects/covid-19-government-response-tracker> [date of access: 12.02.2022].

3. Greer SL, King EJ, Fonseca EM, Peralta-Santos A (eds). *Coronavirus politics: The comparative politics and policy of COVID-19*. University of Michigan Press; 2021. doi: 10.3998/mpub.11927713

4. Demchuk AL, Kapistyn VM, Karateev AY, Emelyanova NN, Dashkina IV, Pashin MM. Severity of the COVID-19 pandemic, stringency of restrictive measures and institutional characteristics of the countries in the world: Approaches to quantitative analysis. *Moscow University Bulletin. Series 12. Political Science*. 2022; 2: 58-82. (In Russ.).

5. Von Neumann J. *Theory of self-reproducing automata*. University of Illinois Press; 1966.

6. Ulam S. Random processes and transformations. *Proceedings of International Congress of Mathematicians, Cambridge (30 August – 6 September 1950)*. American Mathematical Society; 1952: 264-275.

7. Toffoli T, Margolus N. *Machines of cellular automata*. Moscow: Mir; 1991. (In Russ.).

8. Burks A (ed.). *Essays on cellular automata*. University of Illinois Press; 1970.

9. Holland J. Universal spaces: A basis for studies in adaptation. *Automata theory*. Academic Press; 1966: 218-230.

10. Hedlund GA. Endomorphism and automorphism of the shift dynamical systems. *Mathematical Systems Theory*. 1969; 3: 51-59.

11. Wolfram S (ed.). *Theory and applications of cellular automata*. World Scientific; 1986.

12. Bailey NTJ. *The mathematical approach to biology and medicine*. John Wiley and Sons; 1967.

13. Mollison D. Spatial contact models for ecological and epidemic spread. *J R Stat Soc B*. 1977; 39(3): 283-326.

14. Yakowitz S, Gani J, Hayes R. Cellular automaton modeling of epidemics. *Appl Math Comput*. 1990; 40(1): 41-54. doi: 10.1016/0096-3003(90)90097-M

15. Boccara N, Cheong K. Critical behaviour of a probabilistic automata network SIS model for the spread of an infectious disease in a population of moving individuals. *J Physics A Math Gen*. 1993; 26: 3707-3717.

16. White SH, Rey AM, Sanchez GR. Modeling epidemics using cellular automata. *Appl Math Comput*. 2007; 186: 193-202.

17. Башабшех М.М., Масленников Б.И. Simulation modeling of the spatial spread of epidemics (cholera for example) using the method of cellular automata using the Anylogic. *Naukovedenie*. 2013; 6. URL: <https://naukovedenie.ru/PDF/135TVN613.pdf> [date of access: 23.05.2022]. (In Russ.).

18. Gorkovenko DK. Comparison of epidemic models and cellular automata in modeling of diffusion of information in social networks. *St. Petersburg Polytechnical University Journal. Computer Science. Telecommunication and Control Systems*. 2017; 10(3): 103-113. (In Russ.). doi: 10.18721/JCSTCS.10309

19. Shabunin AV. Modeling of epidemics by cellular automata lattices. SIRS model with reproduction and migration. *Izvestiya of Saratov University. Physics*. 2020; 20(4): 278-287. (In Russ.). doi: 10.18500/1817-3020-2020-20-4-278-287

20. Moghari S, Ghorani M. A symbiosis between cellular automata and dynamic weighted multigraph with application on virus spread modeling. *Chaos Solitons Fractals*. 2022; 155: 111660. doi: 10.1016/j.chaos.2021.111660

21. Lima I, Balbi PP. Estimates of the collective immunity to COVID-19 derived from a stochastic cellular automaton based framework. *Nat Comput*. 2022; 21(3): 449-461. doi: 10.1007/s11047-022-09893-3

22. Kermack WO, McKendrick AG. A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proc Math Phys Eng Sci*. 1927; 115(772): 700-721. doi: 10.1098/rspa.1927.0118. JSTOR94815

23. Axelrod R. The dissemination of culture: A model with local convergence and global polarization. *The Journal of Conflict Resolution*. 1997; 41(2): 203-226.

24. *Activity on the streets of megacities in different countries*. URL: <https://yandex.ru/company/researches/2020/cities-activity> [date of access: 15.07.2022]. (In Russ.).

25. *Self-isolation. In the cities of Russia and neighboring countries*. URL: <https://datalens.yandex/7o7is1q6ikh23?tab=q6> [date of access: 15.07.2022]. (In Russ.).

26. *How law-abiding citizens help fight the coronavirus pandemic*. URL: <https://www.hse.ru/news/expertise/405304338.html> [date of access: 11.08.2022]. (In Russ.).

27. *World Values Survey Wave 7: 2017–2022*. URL: <https://www.worldvaluessurvey.org/WVSOnline.jsp> [date of access: 11.08.2022].

28. *For European holidaymakers, there's no place like home*. URL: <https://www.euronews.com/2017/07/20/europe-tourism-travel-no-place-like-home> [date of access: 12.02.2022].

Сведения об авторе

Каратеев Артем Юрьевич – кандидат исторических наук, доцент кафедры истории и теории политики факультета политологии, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», e-mail: artem.karateev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8930-8807>

Information about the author

Artem Yu. Karateev – Cand. Sc. (Hist.), Associate Professor at the Department of History and Theory of Politics, Lomonosov Moscow State University, e-mail: artem.karateev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8930-8807>

РОЛЬ ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ МИКРОРНК miR-19b В ПРОГНОЗЕ ИСХОДА COVID-19

Шкурников М.Ю.^{1, 2, 3},
Колесников С.И.³

¹ ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики» (101000, г. Москва, ул. Мясницкая, 20, Россия)

² ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук (117997, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10, Россия)

³ ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Шкурников Максим Юрьевич,
e-mail: mshkurnikov@hse.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. МикроРНК – короткие (20–22 нуклеотида) некодирующие РНК, обладающие способностью посттранскрипционно регулировать экспрессию генов, рассматриваются в качестве регулятора системы врождённого иммунитета. Ранее был опубликован ряд работ, посвящённых предсказанию взаимодействия одноцепочечного (+)РНК-вируса SARS-CoV-2 с микроРНК человека, а также особенностям профиля циркулирующих микроРНК у пациентов с COVID-19 различной степени тяжести. Однако практически отсутствуют работы, анализирующие возможный вклад фактически циркулирующих в плазме крови микроРНК в тяжесть течения COVID-19.

Цель. Изучить особенности профиля микроРНК плазмы крови пациентов с различной тяжестью течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 и оценить возможность взаимодействия микроРНК с геномом SARS-CoV-2.

Материалы и методы. Изучены результаты NGS-секвенирования микроРНК плазмы 3 выздоровевших и 8 умерших пациентов с крайне тяжёлой формой COVID-19. С помощью биоинформационных методов определены дифференциально представленные микроРНК, предсказаны места их связывания с геномом SARS-CoV-2.

Результаты. В данной работе продемонстрировано, что у пациентов, выздоровевших после крайне тяжёлой формы COVID-19, в плазме крови статистически значимо повышен уровень hsa-miR-19b-3p. Данная микроРНК составляет около 1,5 % от всех циркулирующих микроРНК, способна связываться с регионами SARS-CoV-2, кодирующими белки, подавляющие внутриклеточные механизмы иммунитета (NSP3, NSP9). Кроме того, данная микроРНК способна стимулировать функциональную активность и пролиферацию цитотоксических Т-лимфоцитов – одного из ключевых компонентов приобретённого клеточного иммунитета против SARS-CoV-2.

Заключение. Результаты исследования могут быть использованы при разработке противовирусных препаратов на основе РНК-интерференции, а также при разработке прогностических тест-систем для оптимизации тактики лечения пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: miRNA, COVID-19, SARS-CoV-2, miR-19b, тяжесть течения заболевания

Статья получена: 03.04.2023

Статья принята: 18.04.2023

Статья опубликована: 05.05.2023

Для цитирования: Шкурников М.Ю., Колесников С.И. Роль циркулирующей микроРНК miR-19b в прогнозе исхода COVID-19. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 26-32. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.3

THE ROLE OF CIRCULATING miR-19b MIRNA IN PREDICTING THE OUTCOME OF COVID-19

Shkurnikov M.Yu.^{1,2,3},
Kolesnikov S.I.³

¹ National Research University Higher School of Economics (Myasnitskaya str. 20, Moscow 101000, Russian Federation)

² Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences (Miklukho-Maklaya str. 16/10, Moscow 117997, Russian Federation)

³ Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author:
Maxim Yu. Shkurnikov,
e-mail: mshkurnikov@hse.ru

ABSTRACT

Background. MicroRNAs are short (20–22 nucleotides) non-coding RNAs that can posttranscriptionally regulate gene expression and are considered a regulator of the innate immunity system. Previously, many papers were published on the prediction of the interaction of the single-stranded (+)RNA virus SARS-CoV-2 with human microRNAs, as well as on the profile of circulating microRNAs in patients with COVID-19 of varying severity. However, no works are analyzing the possible contribution of miRNAs circulating in blood plasma to the severity of COVID-19.

The aim. To study the features of the blood plasma microRNA profile of patients with different severity of the new coronavirus infection COVID-19 and to evaluate the possibility of microRNA interaction with the SARS-CoV-2 genome.

Materials and methods. The results of NGS sequencing of plasma miRNAs of 3 recovered and 8 deceased patients with a highly severe form of COVID-19 were studied. Differentially presented microRNAs were determined using bioinformatics methods, and their binding sites with the SARS-CoV-2 genome were predicted.

Results. This study demonstrates that in patients who have recovered from a highly severe form of COVID-19, the level of hsa-miR-19b-3p in the blood plasma is significantly increased. This microRNA makes up about 1.5 % of all circulating microRNAs and can bind to SARS-CoV-2 regions encoding proteins that suppress intracellular immunity mechanisms (NSP3, NSP9). In addition, this miRNA can stimulate the functional activity and proliferation of cytotoxic T-lymphocytes, one of the critical components of acquired cellular immunity against SARS-CoV-2.

Conclusion. The results of the study can be used in the development of antiviral drugs based on RNA interference, as well as in the development of predictive test systems to optimize the tactics of treating patients with COVID-19.

Key words: miRNA, COVID-19, SARS-CoV-2, miR-19b, disease severity

Received: 03.04.2023
Accepted: 18.04.2023
Published: 05.05.2023

For citation: Shkurnikov M.Yu., Kolesnikov S.I. The role of circulating miR-19b miRNA in predicting the outcome of COVID-19. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 26-32. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.3

ОБОСНОВАНИЕ

В 2019 г. были выявлены случаи нового заболевания, получившего название COVID-19, которое вызывалось коронавирусом SARS-CoV-2. Данный вирус характеризовался быстрым, сложно контролируемым распространением, что связано с определёнными особенностями вируса. Первой линией защиты организма от вирусов, включая SARS-CoV-2, является врождённый иммунитет, который ограничивает вход вирусов в клетки, трансляцию, репликацию и сборку вирионов, а также позволяет обнаруживать и уничтожать заражённые клетки, координирует и усиливает приобретённый иммунитет [1]. Выделяют два компонента врождённого противовирусного иммунитета: клеточный и гуморальный, включающие макрофаги, моноциты, дендритные клетки, нейтрофилы, NK-клетки, цитокины и интерфероны, и внутриклеточный иммунитет. К внутриклеточному иммунитету относят различные семейства цитоплазматических рецепторов и ферментов, способных распознавать и уничтожать вирусы внутри клетки [2].

В ряде исследований в качестве компонента системы врождённого иммунитета рассматриваются молекулы микроРНК [3–5]. МикроРНК – это короткие (около 22 нуклеотидов) некодирующие РНК, обладающие способностью постраскрипционно регулировать экспрессию генов. В последовательности микроРНК выделяют так называемый seed-регион, расположенный со 2-го по 7-й нуклеотид с 5'-конца зрелой молекулы, и отвечающий за специфичность её связывания с РНК-мишенями. Показано, что микроРНК клеток хозяина могут выступать в качестве компонента внутриклеточного иммунитета, регулируя трансляцию и репликацию (+)РНК-вирусов и изменяя патогенез вирусных инфекций [6, 7]. Выделяют два основных эффекта взаимодействия вирусного РНК-генома и микроРНК: ингибирование трансляции вируса и замедление его репликации и стабилизация вирусной РНК и увеличение скорости репликации вируса. Причём замедление репликации вируса связывают, прежде всего, с взаимодействием микроРНК с 3'-нетранслируемой областью вируса [8], а стабилизацию вирусной РНК – с взаимодействием с 5'-нетранслируемой областью вируса [9]. Кроме того, микроРНК способны модулировать активность клеток как врождённого [10], так и приобретённого иммунитета [11].

Опубликован целый ряд работ, посвящённых предсказанию взаимодействия одноцепочечного (+)РНК-вируса SARS-CoV-2 с микроРНК человека [12–14], а также особенностям профиля циркулирующих микроРНК у пациентов с различной степенью тяжести COVID-19 [15]. Однако практически отсутствуют работы, анализирующие возможный вклад фактически циркулирующих в плазме крови микроРНК в биогенез SARS-CoV-2 и патогенез COVID-19.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности профиля микроРНК плазмы крови пациентов с различной тяжестью течения новой

коронавирусной инфекции COVID-19 и оценить возможность взаимодействия микроРНК с геномом SARS-CoV-2.

МЕТОДЫ

Профиль микроРНК плазмы пациентов с COVID-19

Для анализа были использованы первичные данные секвенирования микроРНК (GSE195898), выделенных из плазмы крови 3 выздоровевших (двое мужчин и одна женщина) и 8 умерших пациентов (пять мужчин и три женщины, группа сравнения) с крайне тяжёлой формой COVID-19, сопоставимых по полу и возрасту, проходивших лечение в отделении интенсивной терапии IRCCS Policlinico San Donato (Милан, Италия) [16]. Для каждого пациента был оценён профиль микроРНК плазмы крови на момент поступления в больницу (T0) и перед выпиской или смертью (T1).

Исследование было выполнено в полном соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Протокол эксперимента был одобрен локальным этическим комитетом в San Raffaele Hospital (Милан, Италия, протокол от 20 апреля 2020 г. № 75/INT/2020).

Для подготовки библиотек был использован набор реагентов HTG EdgeSeq miRNA Whole Transcriptome targeted sequencing kit (HTG WTA, HTG Molecular, США). Секвенирование осуществлялось на секвенаторе Illumina NextSeq 500 (Illumina Inc., США) с помощью набора реагентов NextSeq High Output v2 75 cycles kit (Illumina Inc., США) [16].

Анализ данных секвенирования

3'-адаптерную последовательность удаляли с помощью Cutadapt v2.10. Контроль качества чтения выполнялся с помощью FastQC v0.11.9. После удаления 3'-адаптерной последовательности результаты секвенирования обрабатывались с помощью IsoMiRmap [17].

Определение мотивов связывания микроРНК с геномом SARS-CoV-2

Для каждой микроРНК были определены регионы РНК SARS-CoV-2, обратно-комплментарные региону со 2-го по 7-й нуклеотиды 5'-конца зрелой микроРНК. Следуя общепринятой классификации [18], такие регионы связывания обозначаются «bmer». Взаимодействие соответствующей микроРНК с ними приводит к подавлению трансляции и деградация РНК-мишени. Для определения принадлежности bmer к регионам, кодирующим белки вируса SARS-CoV-2, позиции связывания были попарно выровнены относительно референсной последовательности штамма «Wuhan-Hu-1» с использованием пакетов stringr и spgls.

Статистический анализ

Различия в представленности микроРНК анализировали с помощью DESeq2 [19]. Сравнение данных о числе мотивов связывания микроРНК с геномом вируса SARS-CoV-2 осуществляли с помощью критерия Вилкоксона. Обработку данных и статистический анализ осуществляли в программной среде R.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты секвенирования показали, что в момент поступления в лечебное учреждение (T0) в плазме крови пациентов в количестве более 150 грт присутствовало 932 вида микроРНК и их 5'-изоформ. При этом в момент времени T1 количество видов молекул составляло 990. Причём 54 вида молекул встречались только в T0, а 112 – только в T1. К наиболее высоко представленным в T0 и T1 можно отнести следующие микроРНК: hsa-miR-22-3p|0, hsa-miR-339-3p|0, hsa-miR-451a|0.

Анализ различий в профиле микроРНК у выздоровевших и невыздоровевших пациентов показал, что значимо изменилась экспрессия 46 микроРНК. В T0 у выздоровевших впоследствии пациентов была выше экспрессия hsa-miR-19b-3p|0 (в 4,5 раза, $p = 0,017$), hsa-miR-25-3p|+1 (в 4,8 раза, $p = 0,047$). В T1 статистически значимо различалась представленность 291 микроРНК. Наибольшие различия представленности в плазме между

группой выздоровевших пациентов и группой сравнения были отмечены для следующих микроРНК: hsa-miR-451a|0 (в 13 раз, $p = 7,65E-07$), hsa-miR-22-3p|0 (в 4,3 раза, $p = 7,67E-05$), hsa-miR-19b-3p|0 (в 14 раз, $p = 1,23E-06$).

В ряде исследований была продемонстрирована взаимосвязь представленности hsa-miR-451a с уровнем гемолиза в образцах крови [20, 21]. Была проверена гипотеза о статистической значимости различий в представленности микроРНК, ассоциированных с гемолизом, между группами сравнения в T0 и T1 (табл. 1). На момент поступления в стационар уровень микроРНК, ассоциированных с гемолизом и эритропозом, не различался между группами сравнения. При этом в T1 у группы выздоровевших пациентов были статистически значимо повышены все микроРНК, ассоциированные с гемолизом и эритропозом.

Сравнение множеств микроРНК, различающихся между выздоровевшими пациентами и группой сравнения, показал, что только две микроРНК сопоставленно изменялись в T0 и T1 (табл. 2).

ТАБЛИЦА 1
РАЗЛИЧИЯ В ПРЕДСТАВЛЕННОСТИ МИКРОРНК,
АССОЦИИРОВАННЫХ С ГЕМОЛИЗОМ,
МЕЖДУ ГРУППАМИ СРАВНЕНИЯ В T0 И T1

микроРНК	Представленность микроРНК в плазме в T0, log2RPM			Представленность микроРНК в плазме в T1, log2RPM		
	Выздоровевшие	Скончавшиеся	p	Выздоровевшие	Скончавшиеся	p
hsa-miR-451a 0	14,4 ± 2,2	13,2 ± 1,7	0,0959	17,4 ± 1,8	13,9 ± 1,6	1,0E-06
hsa-miR-16-5p 0	11,6 ± 1,5	11,6 ± 1,3	0,9370	13,9 ± 1,3	12,1 ± 0,8	2,0E-04
hsa-miR-486-5p 0	11,2 ± 2,8	10,3 ± 1,5	0,1206	13,7 ± 1,8	10,5 ± 1,3	1,0E-05
hsa-miR-93-5p 0	10,7 ± 1,9	10,1 ± 1,2	0,1771	12,8 ± 1,3	10,1 ± 0,9	4,0E-07
hsa-miR-17-5p 0	9,3 ± 1,4	9 ± 1	0,4637	11 ± 1,1	9,4 ± 0,7	4,0E-04
hsa-miR-20a-5p 0	8,9 ± 1	8,9 ± 1	0,7719	11,1 ± 1,1	9,4 ± 0,8	2,0E-04
hsa-miR-107 0	8,8 ± 1,2	8,8 ± 0,7	0,7764	10,2 ± 1,1	9,1 ± 0,4	1,4E-03
hsa-miR-106a-5p 0	8,5 ± 1,2	7,9 ± 0,7	0,1640	10,2 ± 1,3	8,2 ± 0,7	2,0E-05
hsa-miR-20b-5p 0	7,8 ± 0,4	7,6 ± 0,3	0,6410	9,1 ± 0,7	7,7 ± 0,5	2,0E-04

ТАБЛИЦА 2
ПРЕДСТАВЛЕННОСТЬ СОПАВРЯВЛЕННО
ИЗМЕНИВШИХСЯ МИКРОРНК В ГРУППАХ СРАВНЕНИЯ
В T0 И T1

микроРНК	Представленность микроРНК в плазме в T0, log2RPM			Представленность микроРНК в плазме в T1, log2RPM			p с поправкой на множественность сравнений
	Выздоровевшие	Скончавшиеся	p	Выздоровевшие	Скончавшиеся	p	
hsa-miR-19b-3p 0	11,7 ± 2,9	10,6 ± 1,5	0,017	14,3 ± 1,8	10,6 ± 1,4	1,23E-06	0,003
hsa-miR-25-3p +1	3,4 ± 1,2	1,9 ± 0,8	0,047	4,7 ± 1,2	2 ± 0,7	2,25E-05	0,046

Были оценены возможные места связывания с геномом SARS-CoV-2 множества микроРНК, различающегося между группой выздоровевших пациентов и группой сравнения в T0 и T1 (рис. 1). Ряд микроРНК не имел мест связывания с геномом вируса: hsa-miR-1225-3p|+3, hsa-miR-4498|+1, hsa-miR-6787-5p|+2, hsa-miR-1538|+1, hsa-miR-1307-5p|+1, hsa-miR-7111-5p|+2. Число мест связывания микроРНК hsa-miR-19b-3p|0 и hsa-miR-25-3p|+1 составляло 12 и 9 соответственно. При этом медиана числа мест связывания остальных микроРНК находилась на уровне 3. Можно сделать вывод о том, что у выздоровевших пациентов был статистически значимо повышен уровень микроРНК, имеющих значительное число мест связывания с геномом SARS-CoV-2 ($p = 0,048$).

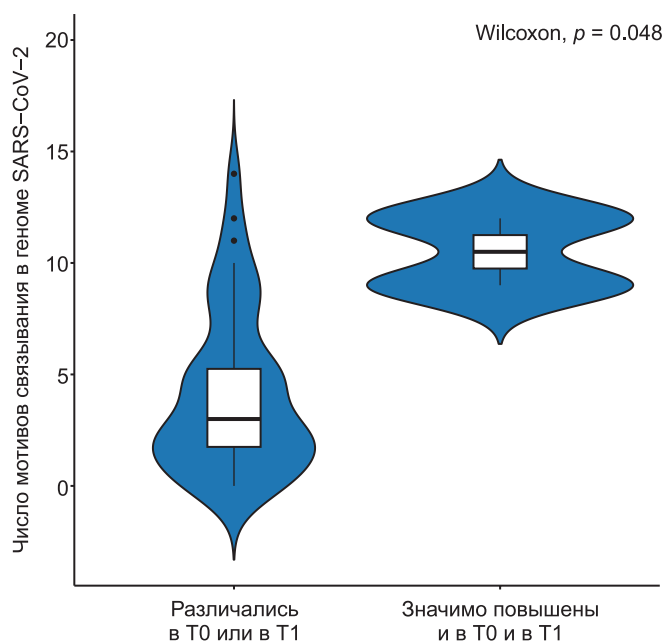


РИС. 1.

Число возможных мест связывания микроРНК с геномом SARS-CoV-2

FIG. 1.

The number of possible binding sites of miRNAs in the SARS-CoV-2 genome

Также было проанализировано расположение возможных мест связывания микроРНК с геномом вируса (рис. 2). Наибольшее число мест связывания было расположено в регионе ORF1ab, кодирующем неструктурные белки. У микроРНК hsa-miR-19b-3p|0 наибольшее число мест связывания пришлось на короткий регион (338 нуклеотидов), кодирующий белок NSP9. При этом обе анализируемые микроРНК имели по два возможных места связывания с протяжённым регионом (5834 нуклеотида), кодирующим белок NSP3. Ни одна из микроРНК не имела мест связывания в 5'- и 3'-нетранслируемых областях генома SARS-CoV-2.

1	2	3	0	1	2	1	1	1	hsa-miR-19b-3p 0
1	2	0	2	2	2	0	0	0	hsa-miR-25-3p +1
NSP2	NSP3	NSP9	NSP12	NSP16	Spike	NS3	NS5a	N	

РИС. 2.

Расположение возможных мест связывания микроРНК с геномом вируса SARS-CoV-2

FIG. 2.

Location of possible miRNA binding sites in the SARS-CoV-2 genome

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Представленность микроРНК hsa-miR-19b-3p|0 и hsa-miR-25-3p|+1 статистически значимо различается в плазме крови госпитализированных пациентов с крайне тяжёлой формой COVID-19, как в момент поступления в стационар, так и в момент выписки или смерти. Обе микроРНК обладают большим по сравнению с другими микроРНК, изменяющими свою представленность в плазме крови, числом мест возможного связывания с геномом вируса SARS-CoV-2 (12 и 9 соответственно). Основное количество мест связывания приходится на части генома вируса, кодирующие NSP3 и NSP9.

Обсуждение основного результата исследования

МикроРНК – это короткие некодирующие одноцепочечные молекулы РНК длиной около 22 нуклеотидов, играющие роль посттранскрипционных регуляторов экспрессии генов [22]. Молекулы микроРНК вовлечены во многие процессы, включая развитие, пролиферацию и апоптоз. Кроме того, микроРНК связаны со многими патологическими процессами [23]. Определение экспрессионных профилей микроРНК может выступать в роли метода для классификации, диагностирования и прогнозирования течения заболевания [24]. МикроРНК обнаруживаются в различных биологических жидкостях и обладают заметной стабильностью, что подчёркивает их возможную роль в качестве перспективных малоинвазивных диагностических и прогностических маркеров [25]. Кроме того, в ряде исследований молекулы микроРНК рассматриваются в качестве компонента системы врождённого иммунитета [3–5].

В данной работе был изучен профиль циркулирующих в плазме крови больных крайне тяжёлой формой COVID-19 микроРНК. Представленность hsa-miR-19b-3p|0 и hsa-miR-25-3p|+1 статистически значимо различалась в плазме крови пациентов с различным исходом COVID-19, как в момент поступления в стационар, так и в момент выписки или смерти. МикроРНК могут выступать в качестве компонента внутриклеточного иммунитета, регулируя трансляцию и репликацию (+) РНК-вирусов и изменяя патогенез вирусных инфекций [6, 7]. Учитывая, что площадь ткани лёгких составляет

от 75 до 100 м² и то, что она обильно кровоснабжается [26], можно предположить, что циркулирующие микроРНК могут проникать с инфицированными альвеоцитами и взаимодействовать с вирусом SARS-CoV-2 [27]. МикроРНК hsa-miR-19b-3p|0, статистически значимо повышенная в группе выздоровевших пациентов, относится к числу наиболее высоко представленных в плазме крови. На неё приходится более 1,5 % всех циркулирующих молекул микроРНК. В рамках данной работы показано, что эта микроРНК обладает значительным числом мест связывания с геномом SARS-CoV-2, причём в наиболее его стабильной части – ORF1ab.

Наибольшее число мест связывания hsa-miR-19b-3p|0 приходится на регион длиной 338 нуклеотидов, кодирующий белок NSP9. Белок NSP9 способен связываться с 7SL РНК, входящей в частицы узнавания сигнала, тем самым нарушая транспорт белков в эндоплазматический ретикулум и на мембрану клетки [28]. Одним из семейств белков, созревающих в эндоплазматическом ретикулуме, является семейство молекул главного комплекса гистосовместимости класса 1. Нарушение их созревания может способствовать нарушению противовирусной активности цитотоксических Т-лимфоцитов. Кроме того, hsa-miR-19b-3p|0 способна связываться с регионом, кодирующим белок NSP3. Белок NSP3 совместно с NSP4 отвечает за формирование в заражённой клетке двухмембранных везикул, защищающих вирус от механизмов внутриклеточного врождённого иммунитета [29]. Таким образом, высоко представленная в плазме крови выздоровевших пациентов с COVID-19 микроРНК hsa-miR-19b-3p|0 способна связываться с регионами вируса, кодирующими белки, ответственные за подавление механизмов внутриклеточного иммунитета.

Кроме того, hsa-miR-19b-3p|0 способна потенцировать активность цитотоксических Т-лимфоцитов. Было обнаружено, что уровни hsa-miR-19b-3p|0 значительно повышены в мононуклеарных клетках периферической крови пациентов с длительной ремиссией ВИЧ. Оверэкспрессия hsa-miR-19b-3p|0 способствует пролиферации CD8⁺-Т-клеток, а также экспрессии интерферона-γ и гранзима В, ингибируя апоптоз CD8⁺-Т-клеток, индуцированный стимуляцией анти-CD3/CD28. Было обнаружено, что мишенью miR-19b является ген *PTEN* [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранее был опубликован ряд работ, посвящённых предсказанию взаимодействия одноцепочечного (+) РНК-вируса SARS-CoV-2 с микроРНК человека, а также особенностям профиля циркулирующих микроРНК у пациентов с COVID-19 различной степени тяжести. Однако практически отсутствуют работы, анализирующие возможный вклад фактически циркулирующих в плазме крови микроРНК во внутриклеточный иммунитет к COVID-19. В данной работе продемонстрировано, что у пациентов, выздоровевших после крайне тяжёлой формы COVID-19, в плазме крови статистически значимо повышен уровень hsa-miR-19b-3p. Данная ми-

кроРНК представлена в плазме крови в значимых количествах, способна связываться с регионами SARS-CoV-2, кодирующими белки, подавляющие внутриклеточные механизмы иммунитета. Кроме того, данная микроРНК способна стимулировать функциональную активность и пролиферацию цитотоксических Т-лимфоцитов – одного из ключевых компонентов адаптивного клеточного иммунитета против SARS-CoV-2. Результаты исследования могут быть использованы при разработке противовирусных препаратов на основе РНК-интерференции, а также при разработке прогностических тест-систем для оптимизации тактики лечения пациентов с COVID-19.

Финансирование

Исследование выполнено при поддержке гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2021-1049).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Diamond MS, Kanneganti TD. Innate immunity: The first line of defense against SARS-CoV-2. *Nat Immunol.* 2022; 23(2): 165-176. doi: 10.1038/s41590-021-01091-0
2. Tam JCH, Jacques DA. Intracellular immunity: Finding the enemy within – how cells recognize and respond to intracellular pathogens. *J Leukoc Biol.* 2014; 96(2): 233-244. doi: 10.1189/jlb.4RI0214-090R
3. Leon-Icaza SA, Zeng M, Rosas-Taraco AG. microRNAs in viral acute respiratory infections: Immune regulation, biomarkers, therapy, and vaccines. *ExRNA.* 2019; 1(1): 1. doi: 10.1186/s41544-018-0004-7
4. Usueli V, Loretelli C, Seelam AJ, Pastore I, D'Addio F, Ben Nasr M, et al. Novel soluble mediators of innate immune system activation in solid allograft rejection. *Transplantation.* 2022; 106(3): 500-509. doi: 10.1097/TP.0000000000003834
5. Zou L, He J, Gu L, Shahrer RA, Li Y, Cao T, et al. Brain innate immune response via miRNA-TLR7 sensing in polymicrobial sepsis. *Brain Behav Immun.* 2022; 100: 10-24. doi: 10.1016/j.bbi.2021.11.007
6. Huang J, Wang F, Argyris E, Chen K, Liang Z, Tian H, et al. Cellular microRNAs contribute to HIV-1 latency in resting primary CD4⁺ T lymphocytes. *Nat Med.* 2007; 13(10): 1241-1247. doi: 10.1038/nm1639
7. Ingle H, Kumar S, Raut AA, Mishra A, Kulkarni DD, Kameyama T, et al. The microRNA miR-485 targets host and influenza virus transcripts to regulate antiviral immunity and restrict viral replication. *Sci Signal.* 2015; 8(406): ra126. doi: 10.1126/scisignal.aab3183
8. Trobaugh DW, Gardner CL, Sun C, Haddow AD, Wang E, Chapnik E, et al. RNA viruses can hijack vertebrate microRNAs to suppress innate immunity. *Nature.* 2014; 506(7487): 245-248. doi: 10.1038/nature12869
9. Shimakami T, Yamane D, Jangra RK, Kempf BJ, Spaniel C, Barton DJ, et al. Stabilization of hepatitis C virus RNA by an Ago2-miR-122 complex. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012; 109(3): 941-946. doi: 10.1073/pnas.1112263109

10. Gantier MP, Sadler AJ, Williams BRG. Fine-tuning of the innate immune response by microRNAs. *Immunol Cell Biol.* 2007; 85(6): 458-462. doi: 10.1038/sj.icb.7100091
11. Iizasa H, Kim H, Kartika AV, Kanehiro Y, Yoshiyama H. Role of viral and host microRNAs in immune regulation of Epstein – Barr virus-associated diseases. *Front Immunol.* 2020; 11: 367. doi: 10.3389/fimmu.2020.00367
12. Khan MdAAK, Sany MdRU, Islam MdS, Islam ABMMdK. Epigenetic regulator miRNA pattern differences among SARS-CoV, SARS-CoV-2, and SARS-CoV-2 world-wide isolates delineated the mystery behind the epic pathogenicity and distinct clinical characteristics of pandemic COVID-19. *Front Genet.* 2020; 11: 765. doi: 10.3389/fgene.2020.00765
13. Lukiw WJ. microRNA heterogeneity, innate-immune defense and the efficacy of SARS-CoV-2 infection – A commentary. *ncRNA.* 2021; 7(2): 37. doi: 10.3390/ncrna7020037
14. Nersisyan S, Engibaryan N, Gorbonos A, Kirdey K, Makhonin A, Tonevitsky A. Potential role of cellular miRNAs in coronavirus-host interplay. *PeerJ.* 2020; 8: e9994. doi: 10.7717/peerj.9994
15. Tang H, Gao Y, Li Z, Miao Y, Huang Z, Liu X, et al. The non-coding and coding transcriptional landscape of the peripheral immune response in patients with COVID-19. *Clin Transl Med.* 2020; 10(6): e200. doi: 10.1002/ctm2.200
16. Madè A, Greco S, Vausort M, Miliotis M, Schordan E, Baksi S, et al. Association of miR-144 levels in the peripheral blood with COVID-19 severity and mortality. *Sci Rep.* 2022; 12(1): 20048. doi: 10.1038/s41598-022-23922-2
17. Loher P, Karathanasis N, Londin E, F. Bray P, Pliatsika V, Telonis AG, et al. IsoMiRmap: fast, deterministic and exhaustive mining of isomiRs from short RNA-seq datasets. *Bioinformatics.* 2021; 37(13): 1828-1838. doi: 10.1093/bioinformatics/btab016
18. Grimson A, Farh KKH, Johnston WK, Garrett-Engele P, Lim LP, Bartel DP. MicroRNA targeting specificity in mammals: Determinants beyond seed pairing. *Mol Cell.* 2007; 27(1): 91-105. doi: 10.1016/j.molcel.2007.06.017
19. Love MI, Huber W, Anders S. Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2. *Genome Biol.* 2014; 15(12): 550. doi: 10.1186/s13059-014-0550-8
20. Shkurnikov MYu, Knyazev EN, Fomicheva KA, Mikhailenko DS, Nyushko KM, Saribekyan EK, et al. Analysis of plasma microRNA associated with hemolysis. *Bull Exp Biol Med.* 2016; 160(6): 748-750. doi: 10.1007/s10517-016-3300-y
21. Rasmussen KD, Simmini S, Abreu-Goodger C, Bartonicek N, Di Giacomo M, Bilbao-Cortes D, et al. The miR-144/451 locus is required for erythroid homeostasis. *J Exp Med.* 2010; 207(7): 1351-1358. doi: 10.1084/jem.20100458
22. Bartel DP. MicroRNAs: Genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell.* 2004; 116(2): 281-297. doi: 10.1016/S0092-8674(04)00045-5
23. Russo F, Di Bella S, Bonnici V, Laganà A, Rainaldi G, Pellegrini M, et al. A knowledge base for the discovery of function, diagnostic potential and drug effects on cellular and extracellular miRNAs. *BMCgenomics.* 2014; 15 Suppl 3: S4. doi: 10.1186/1471-2164-15-S3-S4
24. Kunej T, Godnic I, Ferdin J, Horvat S, Dovc P, Calin GA. Epigenetic regulation of microRNAs in cancer: An integrated review of literature. *Mutat Res.* 2011; 717(1-2): 77-84. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2011.03.008
25. Weber JA, Baxter DH, Zhang S, Huang DY, Huang KH, Lee MJ, et al. The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clin Chem.* 2010; 56(11): 1733-1741. doi: 10.1373/clinchem.2010.147405
26. Fröhlich E, Mercuri A, Wu S, Salar-Behzadi S. Measurements of deposition, lung surface area and lung fluid for simulation of inhaled compounds. *Front Pharmacol.* 2016; 7: 181. doi: 10.3389/fphar.2016.00181
27. Makarova J, Turchinovich A, Shkurnikov M, Tonevitsky A. Extracellular miRNAs and cell–cell communication: Problems and prospects. *Trends Biochem Sci.* 2021; 46(8): 640-651. doi: 10.1016/j.tibs.2021.01.007
28. Banerjee AK, Blanco MR, Bruce EA, Honson DD, Chen LM, Chow A, et al. SARS-CoV-2 disrupts splicing, translation, and protein trafficking to suppress host defenses. *Cell.* 2020; 183(5): 1325e21-1339.e21. doi: 10.1016/j.cell.2020.10.004
29. Klatte N, Shields DC, Agoni C. Modelling the transitioning of SARS-CoV-2 nsp3 and nsp4 lumenal regions towards a more stable state on complex formation. *Int J Mol Sci.* 2022; 24(1): 720. doi: 10.3390/ijms24010720
30. Yin LB, Song CB, Zheng JF, Fu YJ, Qian S, Jiang YJ, et al. Elevated expression of miR-19b enhances CD8⁺ T cell function by targeting *PTEN* in HIV infected long term non-progressors with sustained viral suppression. *Front Immunol.* 2019; 9: 3140. doi: 10.3389/fimmu.2018.03140

Сведения об авторах

Максим Юрьевич Шкурников – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией исследований молекулярных механизмов долголетия факультета биологии и биотехнологии, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики»; инженер лаборатории микрофлюидных технологий для биомедицины, ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук; научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: mshkurnikov@hse.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6668-5028>

Колесников Сергей Иванович – доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, главный научный сотрудник, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: sikolesnikov1@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2124-6328>

Information about the authors

Maxim Yu. Shkurnikov – Cand. Sc. (Med.), Head of the Laboratory for Research on Molecular Mechanisms of Longevity; Head of the Laboratory for Research on Molecular Mechanisms of Longevity, Faculty of Biology and Biotechnology, National Research University Higher School of Economics; Engineer, Laboratory of Microfluidic Technologies for Biomedicine, Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences; Research Officer, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: mshkurnikov@hse.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6668-5028>

Sergey I. Kolesnikov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Academician of RAS, Leading Research Officer, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: sikolesnikov1@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2124-6328>

ТИРЕОИДНЫЙ СТАТУС И ФНО-АЛЬФА У ЖЕНЩИН В ПОСТРЕПРОДУКТИВНОМ ПЕРИОДЕ С COVID-19 И ЧЕРЕЗ 12 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Семёнова Н.В.,
Колесников С.И.,
Вырупаева Е.В.,
Шолохов Л.Ф.,
Рычкова Л.В.,
Петрова А.Г.,
Ахмедзянова М.Р.,
Даренская М.А.,
Колесникова Л.И.

ФГБНУ «Научный центр проблем
здоровья семьи и репродукции
человека» (664003, г. Иркутск,
ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Семёнова Наталья Викторовна,
e-mail: natkor_84@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка тиреоидного статуса и его взаимосвязь с фактором некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) у женщин в пострепродуктивном периоде в острую фазу среднетяжёлого течения COVID-19 и через 12 месяцев после заболевания.

Методы. 85 женщин в возрасте от 45 до 69 лет были разделены на группы: женщины, не болевшие COVID-19, не привитые, с отсутствием антител к COVID-19 (IgG) – контроль ($n = 15$); женщины в острой фазе COVID-19 со среднетяжёлым течением, сопровождающимся пневмонией – основная группа ($n = 57$); пациентки из основной группы, согласившиеся пройти обследование через 12 месяцев после COVID-19 ($n = 14$); женщины с наличием в крови IgG, отрицающие какие-либо симптомы COVID-19 за последние 12 месяцев – бессимптомное течение COVID-19 ($n = 13$). Женщины, принимающие заместительную гормональную терапию, имеющие в анамнезе заболевания щитовидной железы, были исключены из исследования.

Результаты. У 75,4 % пациенток с COVID-19 отмечен эутиреоз, в 12,3 % случаев – субклинический гипертиреоз. Выявлено повышение уровня свободного тироксина (Т4св.) в группе женщин с COVID-19 по сравнению с контролем ($p = 0,004$) и группой переболевших COVID-19 бессимптомно ($p = 0,054$). Не выявлено статистически значимой разницы по уровню тиреотропного гормона между исследуемыми группами. Уровень С-реактивного белка в группе женщин с COVID-19 был закономерно выше по сравнению с контролем ($p = 0,009$) и с группой переболевших бессимптомно ($p = 0,001$). Выявлен более низкий уровень ФНО-альфа в группе переболевших без клинических признаков по сравнению с контролем ($p = 0,007$) и с группой с COVID-19 ($p = 0,00007$). При анализе корреляционных взаимосвязей выявлена положительная корреляция между уровнем Т4св. и ФНО-альфа у женщин с COVID-19 ($r = 0,38$; $p = 0,004$).

Заключение. Среднетяжёлое течение COVID-19 у женщин в пострепродуктивном периоде ассоциировано с повышением Т4св., который положительно коррелирует с уровнем ФНО-альфа. Через 12 месяцев после COVID-19 тиреоидный статус у женщин сохраняется на уровне острой фазы заболевания.

Ключевые слова: COVID-19, отдалённые последствия, тиреоидный статус, фактор некроза опухоли альфа, пострепродуктивный период

Для цитирования: Семёнова Н.В., Колесников С.И., Вырупаева Е.В., Шолохов Л.Ф., Рычкова Л.В., Петрова А.Г., Ахмедзянова М.Р., Даренская М.А., Колесникова Л.И. Тиреоидный статус и ФНО-альфа у женщин в пострепродуктивном периоде с COVID-19 и через 12 месяцев после заболевания. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 33-42. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.4

Статья поступила: 04.04.2023

Статья принята: 19.04.2023

Статья опубликована: 05.05.2023

THYROID STATUS AND TNF-ALPHA IN POST-REPRODUCTIVE WOMEN WITH COVID-19 AND 12 MONTHS AFTER THE DISEASE

Semenova N.V.,
Kolesnikov S.I.,
Vyrupaeva E.V.,
Sholokhov L.F.,
Rychkova L.V.,
Petrova A.G.,
Akhmedzyanova M.R.,
Darenskaya M.A.,
Kolesnikova L.I.

Scientific Centre for Family Health
and Human Reproduction Problems
(Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003,
Russian Federation)

Corresponding author:
Natalya V. Semenova,
e-mail: natkor_84@mail.ru

ABSTRACT

The aim. To assess the thyroid status and its relationship with tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) in post-reproductive women in the acute phase of the COVID-19 of moderate course and 12 months after the disease.

Materials and methods. 85 women aged 45 to 69 years were divided into groups: women without COVID-19, not vaccinated, with no antibodies to COVID-19 (IgG) – control group (n = 15); women in the acute phase of COVID-19 of a moderate course, accompanied by pneumonia – main group (n = 57); patients from the main group who agreed to be examined 12 months after having COVID-19 (n = 14); women with IgG in blood who deny any symptoms of COVID-19 in the last 12 months – asymptomatic COVID-19 (n = 13). Using hormone replacement therapy and the presence of thyroid disease in history were the exclusion criteria from the study.

Results. 75.4 % of patients with COVID-19 had euthyroidism, 12.3 % had sub-clinical hyperthyroidism. An increase of free thyroxine (free T4) level in women with COVID-19 as compared to the control group ($p = 0.004$) and the group with asymptomatic COVID-19 ($p = 0.054$) was found. There was no statistically significant difference in the level of thyroid stimulating hormone between the groups. The level of C-reactive protein in women with COVID-19 was naturally higher as compared to the control group ($p = 0.009$) and the group of asymptomatic patients ($p = 0.001$). A lower TNF-alpha level was found in the group of patients without clinical signs of COVID-19 as compared to the control group ($p = 0.007$) and the group with COVID-19 ($p = 0.00007$). The analysis of correlation relationships revealed a positive correlation between of free T4 and TNF-alpha levels in women with COVID-19 ($r = 0.38$, $p = 0.004$).

Conclusions. The moderate course of COVID-19 in the post-reproductive women is associated with an increase of free T4 level, which positively correlates with TNF-alpha level. Twelve months after COVID-19, thyroid status in women remains at the level of the acute phase of the disease.

Key words: COVID-19, long-term consequences, thyroid status, tumor necrosis factor alpha, post-reproductive period

For citation: Semenova N.V., Kolesnikov S.I., Vyrupaeva E.V., Sholokhov L.F., Rychkova L.V., Petrova A.G., Akhmedzyanova M.R., Darenskaya M.A., Kolesnikova L.I. Thyroid status and TNF-alpha in post-reproductive women with COVID-19 and 12 months after the disease. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 33-42. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.4

Received: 04.04.2023
Accepted: 19.04.2023
Published: 05.05.2023

ОБОСНОВАНИЕ

Пандемия COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, вошла в историю как чрезвычайная ситуация международного значения. Хотя это преимущественно респираторное заболевание, данные свидетельствуют о том, что оно характеризуется полиорганным поражением [1, 2]. Известно, что с увеличением возраста уязвимость к среднетяжелому и тяжелому течению COVID-19 и последующим осложнениям становится выше [3], при этом у мужчин отмечается более тяжелое течение заболевания [4], однако в пожилом возрасте половые различия по течению COVID-19 нивелируются, что может быть связано со снижением уровня эстрогенов у женщин в пострепродуктивном периоде [5].

Именно возрастной дефицит эстрогенов у женщин рассматривают в качестве одной из основных причин развития нарушений со стороны различных органов, в т. ч. щитовидной железы [6–10]. Известно, что заболеваемость большинством патологий щитовидной железы высока у женщин в постменопаузе и пожилом возрасте, что может приводить к повышенному сердечно-сосудистому риску, переломам костей, когнитивным нарушениям, депрессии и смертности [10].

Некоторыми исследованиями было показано, что щитовидная железа может быть органом-мишенью для SARS-CoV-2 с развитием её дисфункции во время и после COVID-19 [11–13]. Оценка состояния щитовидной железы после продолжительного времени от момента выздоровления после COVID-19 была проведена в немногочисленных исследованиях [14, 15], при этом в доступной литературе нет ни одного исследования с оценкой тиреоидного статуса через 12 месяцев после COVID-19. Возможно, это связано с предположением о длительности постковидного синдрома сроком до 6 месяцев, в связи с чем большинство исследований ограничиваются данным временным промежутком [16–18]. Кроме того, в исследованиях не указывается влияние возраста на изменения тиреоидного статуса при COVID-19, что может играть роль при анализе полученных результатов [19]. Наравне с этим представляет интерес оценка корреляций гормонов щитовидной железы с фактором некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) при COVID-19. Данный цитокин играет важную роль в патогенезе рака щитовидной железы [20], а при COVID-19 отмечается статистически значимое повышение его уровня, и ФНО-альфа рассматривается как фактор риска смерти пациентов с тяжелой или критической формой COVID-19 [21].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка тиреоидного статуса у женщин в пострепродуктивном периоде со среднетяжелым течением COVID-19 в острую фазу и через 12 месяцев после заболевания, а также корреляций тиреоидных гормонов с фактором некроза опухоли альфа в острой фазе COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено краткосрочное продольное исследование по типу «случай-контроль».

В исследовании участвовали 94 женщины в возрасте от 45 до 69 лет. Для отбора в основную группу были обследованы 64 женщины, госпитализированные в ОГБУЗ «Иркутская областная инфекционная клиническая больница» в период с июня 2020 по март 2021 г., с лабораторно подтвержденным ПЦР-тестом на наличие вируса SARS-CoV-2 и среднетяжелым течением COVID-19, сопровождающимся пневмонией. При поступлении пациенток в стационар проводили анкетирование и анализ медицинской документации, общеклиническое обследование, компьютерную томографию. После клинко-анамнестического обследования 7 женщин с патологией щитовидной железы в анамнезе (манифестные формы заболевания: аутоиммунный тиреоидит – 3; тиреотоксикоз – 1; гипотиреоз – 1; болезнь Грейвса – 1; нетоксический диффузный зоб – 1) были исключены. Таким образом, в основную группу вошли 57 женщин (средний возраст – $58 \pm 6,33$ года). На обследование через 12 месяцев из переболевших COVID-19 согласились 14 женщин, которые были вызваны для прохождения клинко-анамнестического обследования.

При формировании контрольной группы были обследованы 30 женщин, отрицающие какие-либо симптомы COVID-19 и не привитые за последние 12 месяцев. У всех женщин определяли наличие в крови антител к COVID-19 IgG, после чего были сформированы две группы: без IgG ($n = 17$) и с IgG ($n = 13$). Из группы без IgG были исключены 2 женщины с дисфункцией щитовидной железы; таким образом, контрольную группу для сравнения с основной группой и группой женщин, согласившихся пройти обследование через 12 месяцев после COVID-19, составили 15 женщин (средний возраст – $56 \pm 6,52$ года). 13 женщин с наличием в крови IgG составили отдельную группу – с перенесенным COVID-19 в бессимптомной форме (средний возраст – $54 \pm 7,59$ года).

Применение заместительной гормональной терапии было критерием невключения женщин в исследование.

Все участницы исследования были осмотрены терапевтом-кардиологом с расчётом индекса массы тела (ИМТ), измерением уровня артериального давления, температуры тела, проведением электрокардиограммы. Для исключения на момент исследования наличия COVID-19 проводился соответствующий экспресс-тест («РАПИД БИО», Россия).

Для проведения лабораторных исследований была использована венозная кровь, забор которой проводили с 8.00 до 9.00 натошак в соответствии с общепринятыми требованиями. Кровь центрифугировали в течение 10 мин при 1 500 об./мин, отделяли сыворотку и хранили при -40°C до проведения исследования.

Определены показатели тиреоидного статуса: свободного тироксина (Т4св.), тиреотропного гормона (ТТГ), уровня IgG, С-реактивного белка (СРБ) и ФНО-альфа. Уровень IgG определяли на анализаторе Multiscan Go (Thermo Scientific, Финляндия) коммерческими наборами «Вектор-Бест» (Россия). Концентрацию Т4св. (пМ/л) и ТТГ (мМ/л) определяли иммуноферментным методом на ана-

лизаторе «Микропланшетный ридер ELx808» (США) с использованием коммерческих наборов «Алкор Био» (Россия); СРБ (пг/мл) и ФНО-альфа (пг/мл) – с использованием коммерческих наборов «Вектор-Бест» (Россия).

Информированное согласие на участие в исследовании было подписано каждой женщиной. Протокол исследования был рассмотрен и одобрен комитетом по биоэтической этике ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (выписка из протокола заседания № 6.1 от 19.06.2020).

Статистический анализ

Предварительный расчёт размера выборки не производился. Полученные данные обрабатывали в программе Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Близость к нормальному закону распределения количественных признаков оценивалась визуально-графическим методом, а также критериями согласия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро – Уилка. Данные по возрасту и ИМТ представлены в виде среднего арифметического \pm стандартное отклонение ($m \pm \sigma$); для параметров лаборатор-

ных исследований – в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q1; Q3]). Анализ межгрупповых различий для независимых выборок проводили с использованием критерия Краскела – Уоллиса (ANOVA) и медианного теста с последующими апостериорными сравнениями с использованием U-критерия Манна – Уитни. Анализ внутригрупповых различий проводили с использованием W-критерия Вилкоксона. Для анализа взаимосвязей между показателями применяли корреляционный анализ Пирсона с определением коэффициента корреляции (r). Критический уровень значимости принимался за 5 % (0,05).

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе мы проанализировали распределение пациенток с COVID-19 в зависимости от нормативных интервалов Т4св. и ТТГ. В большинстве случаев у пациенток был отмечен эутиреоз, а в 12,3 % случаев зарегистрирован субклинический гипертиреоз (табл. 1).

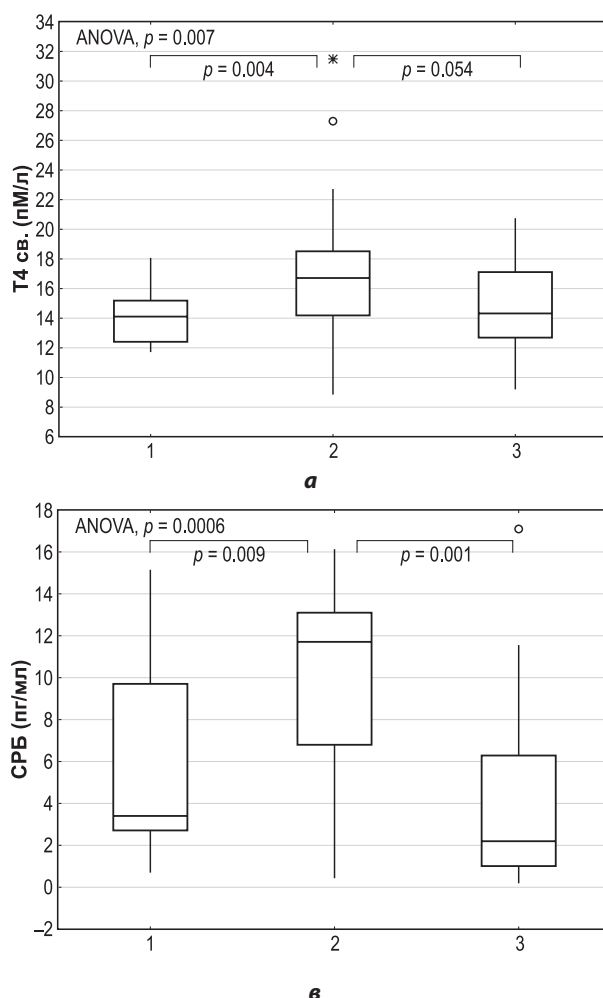


РИС. 1.

Уровни свободного тироксина (а), тиреотропного гормона (б), С-реактивного белка (в) и фактора некроза опухоли альфа (г) у женщин пострепродуктивного возраста в группе контроля (1; n = 15), группе с COVID-19 (2; n = 57) и группе переболевших бессимптомно (3; n = 13)

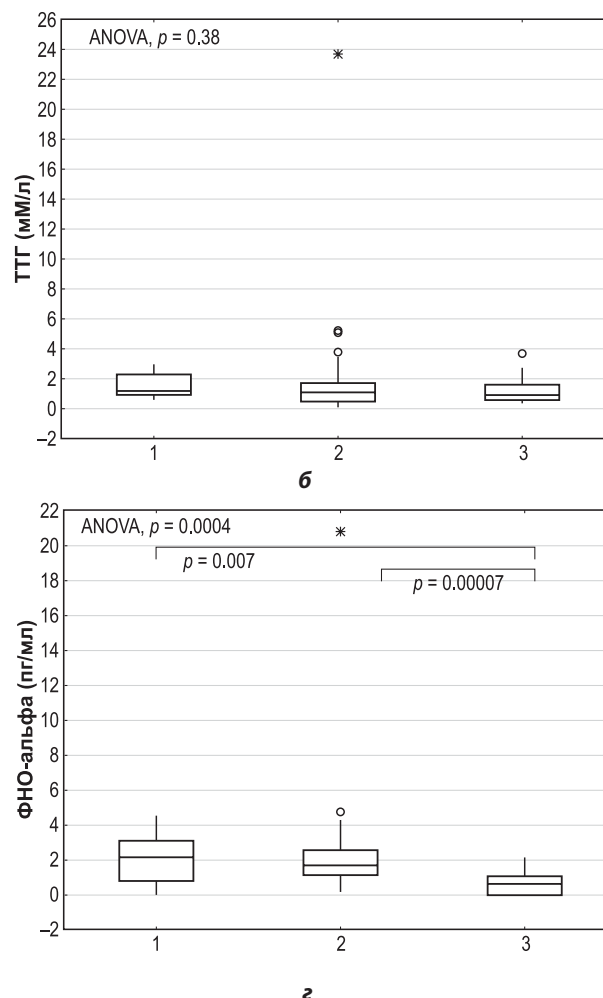


FIG. 1.

Levels of free thyroxine (a), thyroid-stimulating hormone (b), C-reactive protein (c) and tumor necrosis factor alpha (d) in women of post-reproductive age in control group (1; n = 15), group with COVID-19 (2; n = 57) and group with asymptomatic course of the disease (3; n = 13)

ТАБЛИЦА 1

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОК С COVID-19
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА

TABLE 1

DISTRIBUTION OF PATIENTS WITH COVID-19 DEPENDING
ON THYROID STATUS

Т4 св. 10,0–23,2 пМ/л	ТТГ 0,23–3,4 мМ/л	Пациенты с COVID-19
↔	↔	43 (75,4 %)
↔	↑	3 (5,3 %)
↔	↓	7 (12,3 %)
↑	↔	2 (3,5 %)
↓	↔	1 (1,75 %)
↓	↑	1 (1,75 %)

Примечание. ↔ – в пределах референсных значений; ↓ – ниже референсных значений; ↑ – выше референсных значений

Далее мы провели межгрупповой сравнительный анализ уровней исследуемых гормонов, результаты

которого свидетельствуют о повышении уровня Т4св. в группе женщин с COVID-19 (16,7 [14,2; 18,5] пМ/л) по сравнению с контролем (14,1 [12,4; 15,2] пМ/л) и группой переболевших COVID-19 бессимптомно (14,3 [12,7; 17,1] пМ/л) (рис. 1а). Не выявлено статистически значимой разницы по уровню ТТГ между исследуемыми группами (рис. 1б).

При этом уровень СРБ в группе женщин с COVID-19 (11,7 [6,8; 13,1] пг/мл) был закономерно выше по сравнению с контролем (3,4 [2,7; 9,7] пг/мл) и группой переболевших бессимптомно (2,2 [1; 6,3] пг/мл) (рис. 1в).

Выявлен более низкий уровень ФНО-альфа в группе переболевших без клинических признаков (0,6 [0,01; 1] пг/мл) по сравнению с контролем (2,11 [0,77; 3,08] пг/мл) и группой с COVID-19 (1,7 [1,1; 2,5] пг/мл) (рис. 1г). При анализе корреляционных взаимосвязей выявлена статистически значимая положительная корреляция между уровнями Т4св. и ФНО-альфа (рис. 2).

На заключительном этапе исследования мы провели сравнительный анализ изучаемых показателей у женщин

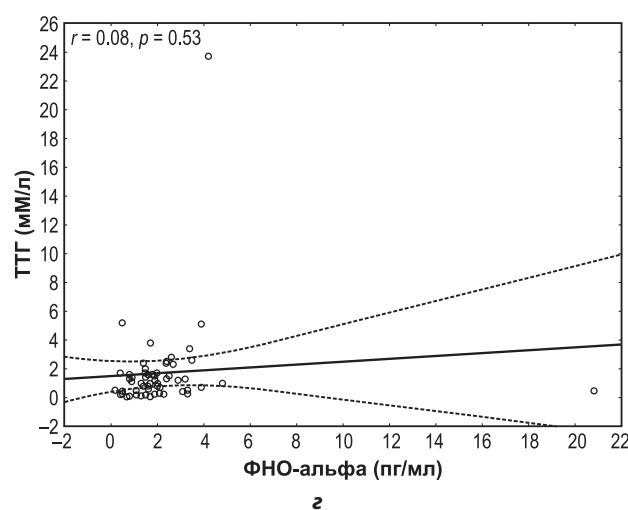
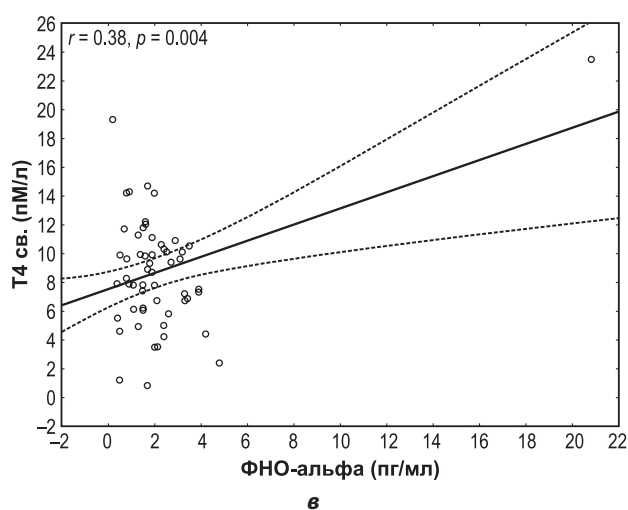
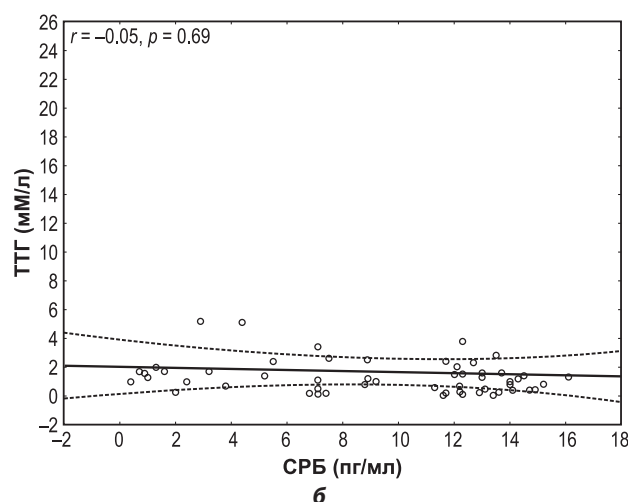
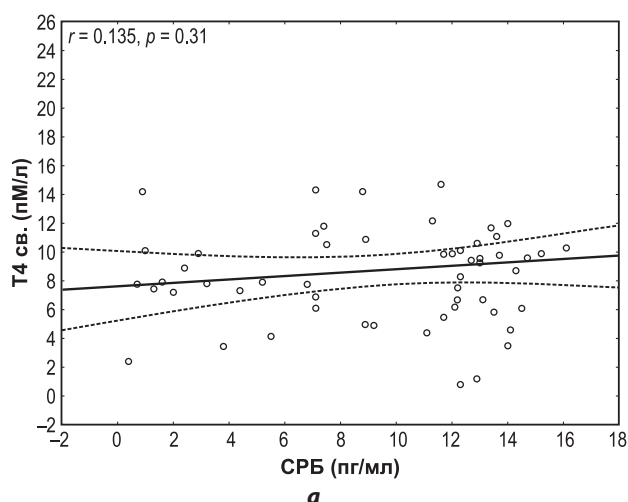
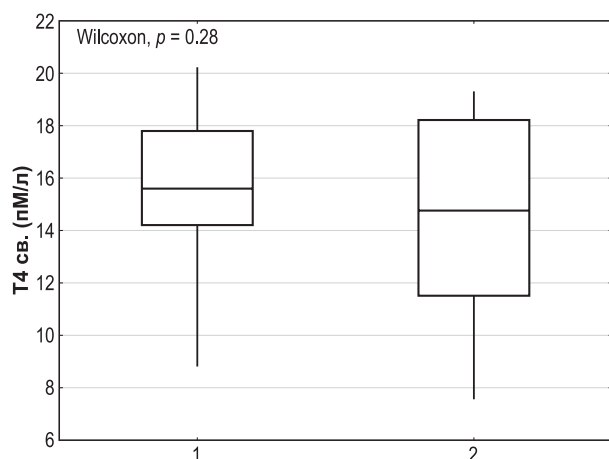


РИС. 2.

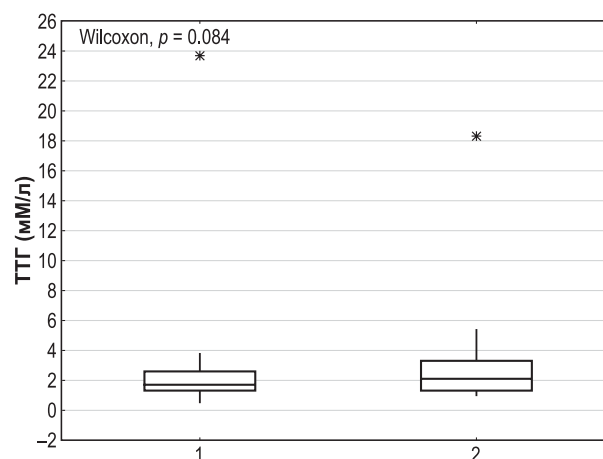
Корреляционные взаимосвязи между уровнями С-реактивного белка (а, б), фактора некроза опухоли альфа (в, г) и тиреоидных гормонов у женщин пострепродуктивного возраста в острую фазу COVID-19

FIG. 2.

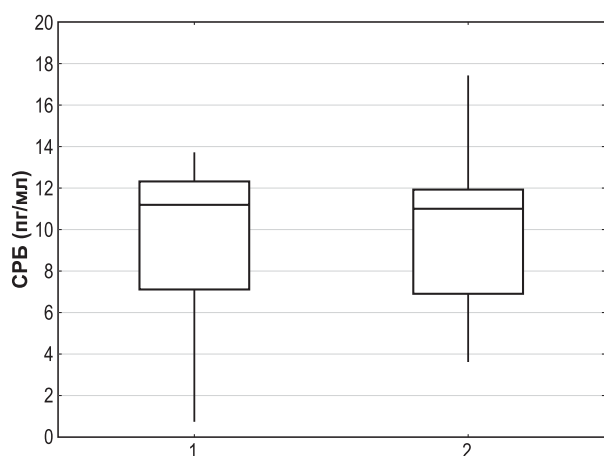
Correlations between the levels of C-reactive protein (a, b), tumor necrosis factor alpha (v, z) and thyroid hormones in women of post-reproductive age in the acute phase of COVID-19



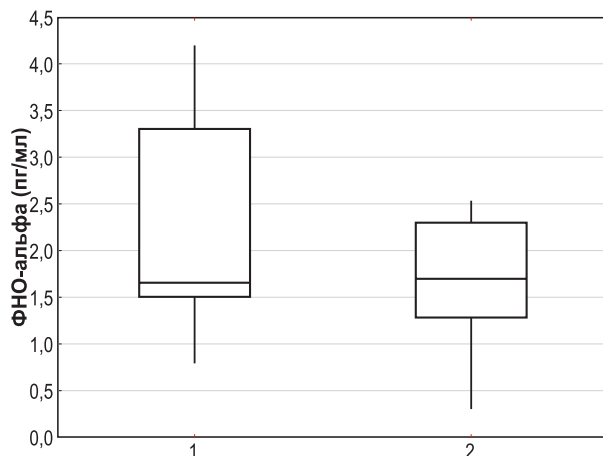
a



б



в



г

РИС. 3.

Уровни свободного тироксина (**a**), тиреотропного гормона (**б**), С-реактивного белка (**в**) и фактора некроза опухоли альфа (**г**) у женщин пострепродуктивного возраста в группах с COVID-19 (1; $n = 14$) и через 12 месяцев после COVID-19 (2; $n = 14$)

FIG. 3.

Levels of free thyroxine (**a**), thyroid-stimulating hormone (**б**), C-reactive protein (**в**) and tumor necrosis factor alpha (**г**) in women of post-reproductive age in groups with COVID-19 (1; $n = 14$) and 12 months after COVID-19 (2; $n = 14$)

в острой фазе COVID-19 и у этих же женщин через 12 месяцев после выздоровления. Мы не обнаружили каких-либо различий как по уровню тиреоидных гормонов, так и по содержанию СРБ и ФНО-альфа (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное исследование впервые демонстрирует результаты оценки тиреоидного статуса у женщин пострепродуктивного возраста в отдалённом постковидном периоде. В проведённых ранее исследованиях у пациентов с COVID-19 была выявлена взаимосвязь низких концентраций свободного трийодтиронина (Т3св.), Т4св. и ТТГ с тяжестью COVID-19 и смертностью [22–24]. Однако результаты М. Chen и соавт. не продемонстрировали каких-либо изменений в содержании Т4св. при сниженных уровнях Т3св. и ТТГ; при этом уровни тиреоидных гормонов у пациентов сразу после выздоровления соответствовали контрольным значениям [25]. Полученные в нашем

исследовании результаты свидетельствуют о повышении Т4св. в острой фазе заболевания, что не согласуется с данными немногочисленных исследований, представленными выше. Известно, что основной функцией Т4св. является активация процессов метаболизма, что сопровождается повышением потребления клетками кислорода [26]. Это может быть взаимосвязано с изменением свободнорадикального гомеостаза в острой фазе COVID-19 [27–31], показанного в ряде работ и связанного, в том числе, с изменениями в работе щитовидной железы. Более того, в нашем исследовании была выявлена положительная корреляционная взаимосвязь Т4св. с одним из основных медиаторов иммунного ответа, воспаления и апоптоза – ФНО-альфа, уровень которого повышается при аутоиммунных тиреопатиях [32]. При оценке уровня ФНО-альфа в условиях гипо- и гипертиреоза было показано повышение его уровня, при этом снижение уровня цитокина отмечалось при нормализации функции щитовидной железы только у пациентов с гипертиреозом после соответствующего лечения [33].

В настоящем исследовании не выявлено более высокого уровня ФНО-альфа у пациенток в острой фазе заболевания по сравнению с контролем, что может быть связано с пострепродуктивным возрастом женщин сравниваемых групп, поскольку известно о повышении уровня и важной роли данного цитокина в процессах старения [34]. Кроме того, участниками данного исследования были пациентки со среднетяжёлой степенью COVID-19, а статистически значимое повышение ФНО-альфа отмечено при тяжёлой и критической степени заболевания [21]. При этом стоит отметить, что уровень ФНО-альфа ниже у женщин того же возраста, переболевших бессимптомно, даже в сравнении с контролем, что, возможно, свидетельствует о лучшем функционировании у них органов и систем и более адаптированной иммунной системе. Результаты проведённого ранее исследования продемонстрировали в данной группе более высокие показатели физического и эмоционального здоровья [35].

При оценке тиреоидного статуса через 12 месяцев после перенесённого заболевания установлено сохранение повышенного уровня Т4св., а также контрольный уровень ТТГ у женщин. Исследований по изучению состояния щитовидной железы в постковидном периоде мало. Так, E. Urban и соавт. показали, что её объем через 2–7 месяцев после COVID-19 меньше, чем у здоровых людей, без существенной разницы в содержании тиреоидных гормонов [14], а B. Khoo и соавт. выявили повышение уровня ТТГ у переболевших COVID-19 до контрольных значений после 52–108 дней с момента госпитализации [15].

На наш взгляд, широкий возрастной диапазон выборки пациентов в проведённых ранее исследованиях может быть одной из причин их несоответствия результатам настоящего исследования уровня тиреоидных гормонов при COVID-19. В то же время появляется всё больше данных, свидетельствующих о повышении референтного диапазона ТТГ с возрастом, что может быть связано с нарушением обратной связи гипоталамуса с органом-мишенью у пожилых людей [19]. Результаты исследования N. Milinković и соавт., в котором были проанализированы 22 860 образцов сывороток с возрастной дифференцировкой, показали повышение уровня ТТГ у мужчин в возрастной группе старше 70 лет, а у женщин не выявлено различий между возрастными группами. Кроме того, были выявлены половые различия по уровню Т4св. в возрастных группах 31–40 и 41–50 лет с более низкими значениями у женщин [36]. Исходя из изложенного выше, представляется существенным учёт возрастного и гендерного аспектов при оценке состояния щитовидной железы.

Ограничения исследования

Среди ограничений проведённого исследования можно выделить небольшое количество пациенток, согласившихся пройти обследование через 12 месяцев после перенесённого COVID-19, а также небольшое количество женщин, которые были отнесены к контрольной группе, в связи с высокой распространённостью вируса SARS-CoV-2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о длительных изменениях тиреоидного статуса у женщин в пострепродуктивном периоде, переболевших COVID-19, и необходимости его контроля в долгосрочном постковидном периоде в целях своевременной диагностики развития патологических состояний щитовидной железы.

Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке при поддержке Совета по грантам Президента РФ (МД-3674.2022.1.4) с использованием оборудования ЦКП «Центр разработки прогрессивных персонализированных технологий здоровья» ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (Иркутск).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Weiss P, Murdoch DR. Clinical course and mortality risk of severe COVID-19. *Lancet*. 2020; 395(10229): 1014–1015. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30633-4
2. Стародубов В.И., Береговых В.В., Акимкин В.Г., Семениченко Т.А., Углева С.В., Авдеев С.Н., и др. COVID-19 в России: эволюция взглядов на пандемию (часть 1). *Вестник РАМН*. 2022; 77(3): 199–207. doi: 10.15690/vramn2118
3. Zhang J, Wang X, Jia X, Li J, Hu K, Chen G, et al. Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality in COVID-19 patients in Wuhan, China. *Clin Microbiol Infect*. 2020; 26(6): 767–772. doi: 10.1016/j.cmi.2020.04.012
4. Nekaeva ES, Bolshakova AE, Malysheva ES, Galova EA, Markarova EV, Nekrasova TA, et al. Gender characteristics of the novel coronavirus infection (COVID-19) in middle-aged adults. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2021; 13(4): 16–26. doi: 10.17691/stm2021.13.4.02
5. Prinelli F, Trevisan C, Noale M, Franchini M, Giacomelli A, Cori L, et al. EPICOV19 Working Group. Sex- and gender-related differences linked to SARS-CoV-2 infection among the participants in the web-based EPICOV19 survey: the hormonal hypothesis. *Maturitas*. 2022; 158: 61–69. doi: 10.1016/j.maturitas.2021.11.015
6. Li L, Wang Z. Ovarian aging and osteoporosis. *Adv Exp Med Biol*. 2018; 1086: 199–215. doi: 10.1007/978-981-13-1117-8_13
7. Leeners B, Geary N, Tobler PN, Asarian L. Ovarian hormones and obesity. *Hum Reprod Update*. 2017; 23(3): 300–321. doi: 10.1093/humupd/dmw045
8. Newson L. Menopause and cardiovascular disease. *Post Reprod Health*. 2018; 24(1): 44–49. doi: 10.1177/2053369117749675
9. Labandeira-Garcia JL, Rodriguez-Perez AI, Valenzuela R, Costa-Besada MA, Guerra MJ. Menopause and Parkinson's disease. Interaction between estrogens and brain renin-angiotensin system in dopaminergic degeneration. *Front Neuroendocrinol*. 2016; 43: 44–59. doi: 10.1016/j.yfrne.2016.09.003

10. Gietka-Czernel M. The thyroid gland in postmenopausal women: physiology and diseases. *Prz Menopauzalny*. 2017; 16(2): 33-37. doi: 10.5114/pm.2017.68588
11. Naguib R. Potential relationships between COVID-19 and the thyroid gland: An update. *J Int Med Res*. 2022; 50(2): 3000605221082898. doi: 10.1177/03000605221082898
12. Yazdanpanah N, Rezaei N. Autoimmune complications of COVID-19. *J Med Virol*. 2022; 94(1): 54-62. doi: 10.1002/jmv.27292
13. Тимофеева Л.А., Александров Ю.К., Алешина Т.Н., Юсова М.А. Подострый тиреоидит, ассоциированный с COVID-19. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2021; 11(3): 15-24. doi: 10.21569/2222-7415-2021-11-3-15-24
14. Urhan E, Karaca Z, Kara CS, Yuce ZT, Unluhizarci K. The potential impact of COVID-19 on thyroid gland volumes among COVID-19 survivors. *Endocrine*. 2022; 76: 635-641. doi: 10.1007/s12020-022-03019-6
15. Khoo B, Tan T, Clarke SA, Mills EG, Patel B, Modi M, et al. Thyroid function before, during, and after COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021; 106(2): e803-e811. doi: 10.1210/clinem/dgaa830
16. National Institute for Health and Care Excellence. Managing the long-term effects of COVID-19. *COVID-19 Rapid Guideline*. London, UK; 2020; URL: www.nice.org.uk/guidance/ng188 [date of access: 01.03.2023].
17. Raman B, Cassar MP, Tunnicliffe EM, Filippini N, Griffanti L, Alfaro-Almago F, et al. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. *EclinicalMedicine*. 2021; 31: 100683. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100683
18. Карчевская Н.А., Скоробогач И.М., Черняк А.В., Мигунова Е.В., Лещинская О.В., Калманова Е.Н., и др. Результаты отдаленного обследования пациентов после COVID-19. *Терапевтический архив*. 2022; 94(3): 378-388. doi: 10.26442/00403660.2022.03.201399
19. Jasim S, Gharib H. Thyroid and aging. *Endocr Pract*. 2018; 24(4): 369-374. doi: 10.4158/EP171796.RA
20. Fallahi P, Ferrari SM, Piaggi S, Luconi M, Cantini G, Gelmini S, et al. The paramount role of cytokines and chemokines in papillary thyroid cancer: A review and experimental results. *Immunol Res*. 2018; 66(6): 710-722. doi: 10.1007/s12026-018-9056-x
21. Jia F, Wang G, Xu J, Long J, Deng F, Jiang W. Role of tumor necrosis factor- α in the mortality of hospitalized patients with severe and critical COVID-19 pneumonia. *Aging (Albany NY)*. 2021; 13(21): 23895-23912. doi: 10.18632/aging.203663
22. Gong J, Wang DK, Dong H, Xia QS, Huang ZY, Zhao Y, et al. Prognostic significance of low TSH concentration in patients with COVID-19 presenting with non-thyroidal illness syndrome. *BMC Endocr Disord*. 2021; 21(1): 111. doi: 10.1186/s12902-021-00766-x
23. Chen Y, Li X, Dai Y, Zhang J. The association between COVID-19 and thyroxine levels: A meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 12: 779692. doi: 10.3389/fendo.2021.779692
24. Lui DTW, Lee CH, Chow WS, Lee ACH, Tam AR, Fong CHY, et al. Thyroid dysfunction in relation to immune profile, disease status, and outcome in 191 patients with COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021; 106(2): e926-e935. doi: 10.1210/clinem/dgaa813
25. Chen M, Zhou W, Xu W. Thyroid function analysis in 50 patients with COVID-19: A retrospective study. *Thyroid*. 2021; 31(1): 8-11. doi: 10.1089/thy.2020.0363
26. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Шолохов Л.Ф., Рашидова М.А., Долгих М.И., и др. Тиреоидный статус и витамины-антиоксиданты у девушек различных этносов. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2015; 101(2): 214-221.
27. Gadotti AC, Lipinski AL, Vasconcellos FT, Marqueze LF, Cunha EB, Campos AC, et al. Susceptibility of the patients infected with SARS-CoV2 to oxidative stress and possible interplay with severity of the disease. *Free Radic Biol Med*. 2021; 165: 184-190. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.01.044
28. Pincemail J, Cavalier E, Charlier C, Cheramy-Bien JP, Brevers E, Courtois A, et al. Oxidative stress status in COVID-19 patients hospitalized in intensive care unit for severe pneumonia. A pilot study. *Antioxidants (Basel)*. 2021; 10(2): ID257. doi: 10.3390/antiox10020257
29. Martín-Fernández M, Aller R, Heredia-Rodríguez M, Gómez-Sánchez E, Martínez-Paz P, Gonzalo-Benito H, et al. Lipid peroxidation as a hallmark of severity in COVID-19 patients. *Redox Biol*. 2021; 48: ID102181. doi: 10.1016/j.redox.2021.102181
30. Rychkova LV, Darenkaya MA, Semenova NV, Kolesnikov SI, Petrova AG, Nikitina OA, et al. Oxidative stress intensity in children and adolescents with a new coronavirus infection. *Int J Biomed*. 2022; 12(2): 242-246.
31. Semenova NV, Rychkova LV, Darenkaya MA, Kolesnikov SI, Nikitina OA, Petrova AG, et al. Superoxide dismutase activity in male and female patients of different age with moderate COVID-19. *Bull Exp Biol Med*. 2022; 173(1): 51-53. doi: 10.1007/s10517-022-05491-6
32. Кравец Е.Б., Уразова О.И., Недосекова Ю.В., Роголева А.В. Об апоптозе лимфоцитов крови при аутоиммунных тиреопатиях. *Проблемы эндокринологии*. 2010; 56(3): 16-20.
33. Díez JJ, Hernanz A, Medina S, Bayón C, Iglesias P. Serum concentrations of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and soluble TNF- α receptor p55 in patients with hypothyroidism and hyperthyroidism before and after normalization of thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002; 57(4): 515-521. doi: 10.1046/j.1365-2265.2002.01629.x
34. Тополянская С.В. Фактор некроза опухоли-альфа и возраст-ассоциированная патология. *Архивъ внутренней медицины*. 2020; 10(6): 414-421. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-414-421
35. Вырупаева Е.В., Семёнова Н.В., Рычкова Л.В., Петрова А.Г., Даренская М.А., Колесников С.И., и др. Оценка общего состояния и качества жизни женщин пострепродуктивного возраста, перенёсших COVID-19 бессимптомно, и через 12 месяцев после среднетяжёлой формы заболевания. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-1): 77-85. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-1.9
36. Milinković N, Ignjatović S, Žarković M, Jovičić S, Radosavljević B, Singh S, et al. Indirect estimation of age-related reference limits of thyroid parameters: A cross-sectional study of outpatients' results. *Scand J Clin Lab Invest*. 2014; 74(5): 378-384. doi: 10.3109/00365513.2014.898324

REFERENCES

1. Weiss P, Murdoch DR. Clinical course and mortality risk of severe COVID-19. *Lancet*. 2020; 395(10229): 1014-1015. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30633-4
2. Starodubov VI, Beregovykh VV, Akimkin VG, Semenenko TA, Ugleva SV, Avdeev SN, et al. COVID-19 in Russia: Evolution of views on the pandemic. Report I. *Annals of the Russian Academy*

of Medical Sciences. 2022; 77(3): 199-207. (In Russ.). doi: 10.15690/vramn2118

3. Zhang J, Wang X, Jia X, Li J, Hu K, Chen G, et al. Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality in COVID-19 patients in Wuhan, China. *Clin Microbiol Infect.* 2020; 26(6): 767-772. doi: 10.1016/j.cmi.2020.04.012

4. Nekaeva ES, Bolshakova AE, Malysheva ES, Galova EA, Markarova EV, Nekrasova TA, et al. Gender characteristics of the novel coronavirus infection (COVID-19) in middle-aged adults. *Sovremennye tehnologii v medicine.* 2021; 13(4): 16-26. doi: 10.17691/stm2021.13.4.02

5. Prinelli F, Trevisan C, Noale M, Franchini M, Giacomelli A, Cori L, et al. EPICOV19 Working Group. Sex- and gender-related differences linked to SARS-CoV-2 infection among the participants in the web-based EPICOV19 survey: the hormonal hypothesis. *Maturitas.* 2022; 158: 61-69. doi: 10.1016/j.maturitas.2021.11.015

6. Li L, Wang Z. Ovarian aging and osteoporosis. *Adv Exp Med Biol.* 2018; 1086: 199-215. doi: 10.1007/978-981-13-1117-8_13

7. Leeners B, Geary N, Tobler PN, Asarian L. Ovarian hormones and obesity. *Hum Reprod Update.* 2017; 23(3): 300-321. doi: 10.1093/humupd/dmw045

8. Newson L. Menopause and cardiovascular disease. *Post Reprod Health.* 2018; 24(1): 44-49. doi: 10.1177/2053369117749675

9. Labandeira-Garcia JL, Rodriguez-Perez AI, Valenzuela R, Costa-Besada MA, Guerra MJ. Menopause and Parkinson's disease. Interaction between estrogens and brain renin-angiotensin system in dopaminergic degeneration. *Front Neuroendocrinol.* 2016; 43: 44-59. doi: 10.1016/j.yfrne.2016.09.003

10. Gietka-Czernel M. The thyroid gland in postmenopausal women: physiology and diseases. *Prz Menopauzalny.* 2017; 16(2): 33-37. doi: 10.5114/pm.2017.68588

11. Naguib R. Potential relationships between COVID-19 and the thyroid gland: An update. *J Int Med Res.* 2022; 50(2): 300605221082898. doi: 10.1177/03000605221082898

12. Yazdanpanah N, Rezaei N. Autoimmune complications of COVID-19. *J Med Virol.* 2022; 94(1): 54-62. doi: 10.1002/jmv.27292

13. Timofeeva LA, Aleksandrov YuK, Aleshina TN, Yusova MA. Subacute thyroiditis associated with COVID-19. *REJR.* 2021; 11(3): 15-24. (In Russ.). doi: 10.21569/2222-7415-2021-11-3-15-24

14. Urhan E, Karaca Z, Kara CS, Yuce ZT, Unluhizarci K. The potential impact of COVID-19 on thyroid gland volumes among COVID-19 survivors. *Endocrine.* 2022; 76: 635-641. doi: 10.1007/s12020-022-03019-6

15. Khoo B, Tan T, Clarke SA, Mills EG, Patel B, Modi M, et al. Thyroid function before, during, and after COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021; 106(2): e803-e811. doi: 10.1210/clinem/dgaa830

16. National Institute for Health and Care Excellence. Managing the long-term effects of COVID-19. *COVID-19 Rapid Guideline.* London, UK; 2020; URL: www.nice.org.uk/guidance/ng188 [date of access: 01.03.2023].

17. Raman B, Cassar MP, Tunnicliffe EM, Filippini N, Griffanti L, Alfaro-Almago F, et al. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. *EClinicalMedicine.* 2021; 31: 100683. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100683

18. Karchevskaya NA, Skorobogach IM, Cherniak AV, Migunova EV, Leshchinskaya OV, Kalmanova EN, et al. Long-term follow-up study of post-COVID-19 patients. *Terapevticheskii arkhiv.* 2022; 94(3): 378-388. (In Russ.). doi: 10.26442/00403660.2022.03.201399

19. Jasim S, Gharib H. Thyroid and aging. *Endocr Pract.* 2018; 24(4): 369-374. doi: 10.4158/EP171796.RA

20. Fallahi P, Ferrari SM, Piaggi S, Luconi M, Cantini G, Gelmini S, et al. The paramount role of cytokines and chemokines in papillary thyroid cancer: A review and experimental results. *Immunol Res.* 2018; 66(6): 710-722. doi: 10.1007/s12026-018-9056-x

21. Jia F, Wang G, Xu J, Long J, Deng F, Jiang W. Role of tumor necrosis factor- α in the mortality of hospitalized patients with severe and critical COVID-19 pneumonia. *Aging (Albany NY).* 2021; 13(21): 23895-23912. doi: 10.18632/aging.203663

22. Gong J, Wang DK, Dong H, Xia QS, Huang ZY, Zhao Y, et al. Prognostic significance of low TSH concentration in patients with COVID-19 presenting with non-thyroidal illness syndrome. *BMC Endocr Disord.* 2021; 21(1): 111. doi: 10.1186/s12902-021-00766-x

23. Chen Y, Li X, Dai Y, Zhang J. The association between COVID-19 and thyroxine levels: A meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 12: 779692. doi: 10.3389/fendo.2021.779692

24. Lui DTW, Lee CH, Chow WS, Lee ACH, Tam AR, Fong CHY, et al. Thyroid dysfunction in relation to immune profile, disease status, and outcome in 191 patients with COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021; 106(2): e926-e935. doi: 10.1210/clinem/dgaa813

25. Chen M, Zhou W, Xu W. Thyroid function analysis in 50 patients with COVID-19: A retrospective study. *Thyroid.* 2021; 31(1): 8-11. doi: 10.1089/thy.2020.0363

26. Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Grebenkina LA, Sholokhov LF, Rashidova MA, Dolgikh MI, et al. Thyroid status and antioxidant vitamins in girls of various ethnic groups. *Russian Journal of Physiology.* 2015; 101(2): 214-221. (In Russ.).

27. Gadotti AC, Lipinski AL, Vasconcellos FT, Marqueze LF, Cunha EB, Campos AC, et al. Susceptibility of the patients infected with SARS-CoV2 to oxidative stress and possible interplay with severity of the disease. *Free Radic Biol Med.* 2021; 165: 184-190. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.01.044

28. Pincemail J, Cavalier E, Charlier C, Cheramy-Bien JP, Brevers E, Courtois A, et al. Oxidative stress status in COVID-19 patients hospitalized in intensive care unit for severe pneumonia. A pilot study. *Antioxidants (Basel).* 2021; 10(2): 1D257. doi: 10.3390/antiox10020257

29. Martín-Fernández M, Aller R, Heredia-Rodríguez M, Gómez-Sánchez E, Martínez-Paz P, Gonzalo-Benito H, et al. Lipid peroxidation as a hallmark of severity in COVID-19 patients. *Redox Biol.* 2021; 48: 102181. doi: 10.1016/j.redox.2021.102181

30. Rychkova LV, Darenskaya MA, Semenova NV, Kolesnikov SI, Petrova AG, Nikitina OA, et al. Oxidative stress intensity in children and adolescents with a new coronavirus infection. *Int J Biomed.* 2022; 12(2): 242-246.

31. Semenova NV, Rychkova LV, Darenskaya MA, Kolesnikov SI, Nikitina OA, Petrova AG, et al. Superoxide dismutase activity in male and female patients of different age with moderate COVID-19. *Bull Exp Biol Med.* 2022; 173(1): 51-53. doi: 10.1007/s10517-022-05491-6

32. Kravets EB, Urazova OI, Nedosekova YuV, Rogaleva AV. On apoptosis of blood lymphocytes in autoimmune thyroid diseases. *Problems of Endocrinology.* 2010; 56(3): 16-20. (In Russ.).

33. Díez JJ, Hernanz A, Medina S, Bayón C, Iglesias P. Serum concentrations of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and soluble TNF- α receptor p55 in patients with hypothyroidism and hyperthyroidism before and after normalization of thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002; 57(4): 515-521. doi: 10.1046/j.1365-2265.2002.01629.x

34. Topolyanskaya SV. Tumor necrosis factor-alpha and age-related pathologies. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020; 10(6):414-421. (In Russ.). doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-414-421

35. Vyrupeva EV, Semenova NV, Rychkova LV, Petrova AG, Darenskaya MA, Kolesnikov SI, et al. Assessment of the general condition and quality of life of women of post-reproductive age after asymptomatic COVID-19 and 12 months after moderate

COVID-19. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-1): 77-85. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-1.9

36. Milinković N, Ignjatović S, Žarković M, Jovičić S, Radosavljević B, Singh S, et al. Indirect estimation of age-related reference limits of thyroid parameters: A cross-sectional study of outpatients' results. *Scand J Clin Lab Invest*. 2014; 74(5): 378-384. doi: 10.3109/00365513.2014.898324

Сведения об авторах

Семёнова Наталья Викторовна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: natkor_84@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6512-1335>

Колесников Сергей Иванович – доктор медицинских наук, академик РАН, главный научный сотрудник, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; профессор, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», e-mail: sikolesnikov2012@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2124-6328>

Вырупаева Екатерина Викторовна – аспирант, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: goliafm@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7954-9570>

Шолохов Леонид Федорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией физиологии и патологии эндокринной системы, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: lfshol@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3588-6545>

Рычкова Любовь Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: rychkova.nc@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2910-0737>

Петрова Алла Германовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией инфектологии и иммунопрофилактики в педиатрии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: rudial75@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7965-8061>

Ахмедзянова Маргарита Рашидовна – младший научный сотрудник лабораторией физиологии и патологии эндокринной системы, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: margarita.axmedzyanova@mail.ru

Даренская Марина Александровна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: mops_my@front.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3255-2013>

Колесникова Любовь Ильинична – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

Information about the authors

Natalya V. Semenova – Dr. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: natkor_84@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6512-1335>

Sergey I. Kolesnikov – Dr. Sc. (Med.), Academician of the RAS, Chief Scientific Officer, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; Professor, Lomonosov Moscow State University, e-mail: sikolesnikov2012@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2124-6328>

Ekaterina V. Vyrupeva – Postgraduate, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: goliafm@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7954-9570>

Leonid F. Sholokhov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Physiology and Pathology of the Endocrine System Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: lfshol@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3588-6545>

Lyubov V. Rychkova – Dr. Sc. (Med.), Corresponding Member of the RAS, Director, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: rychkova.nc@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2910-0737>

Alla G. Petrova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Infectology and Immunoprophylaxis, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: rudial75@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7965-8061>

Margarita R. Akhmedzyanova – Junior Research Officer at the Laboratory of Physiology and Pathology of the Endocrine System, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: margarita.axmedzyanova@mail.ru

Marina A. Darenskaya – Dr. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems <https://orcid.org/0000-0003-3255-2013>, e-mail: mops_my@front.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3255-2013>

Lyubov I. Kolesnikova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Academician of the RAS, Scientific Advisor, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY

ПРИМЕНЕНИЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНОГО ХЭТЧИНГА В КРИОПРОТОКОЛАХ У ПАЦИЕНТОК С ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ БЕСПЛОДИЕМ

Протопопова Н.В.^{1,2},
Крылова К.В.¹,
Дружинина Е.Б.^{1,2},
Лабыгина А.В.³,
Дудакова В.Н.¹

¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

² ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почёта» областная клиническая больница» (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

³ ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Крылова Ксения Викторовна,
e-mail: Aksy12@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В настоящее время проблема эффективного преодоления бесплодия в программах экстракорпорального оплодотворения остаётся по-прежнему актуальной. Технология вспомогательного хэтчинга, используемая при переносе девитрифицированного эмбриона, направлена на облегчение высвобождения эмбриона из блестящей оболочки. Однако вопрос его клинической эффективности остаётся крайне актуальным и противоречивым.

Цель исследования. Оценка эффективности применения лазерного хэтчинга в программах с переносом размороженного эмбриона у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием.

Материалы и методы. Было обследовано 300 женщин, страдающих трубно-перитонеальным бесплодием, которые имели криоконсервированные эмбрионы. Критерии включения: возраст от 18 до 35 лет включительно; трубно-перитонеальное бесплодие; наличие криоконсервированных эмбрионов для переноса. Критерии исключения: возраст 36 лет и старше; наличие других факторов бесплодия. Далее были сформированы две группы: группа 1 – женщины, у которых перенос размороженных эмбрионов выполнялся с проведением предварительного лазерного хэтчинга ($n = 137$); группа 2 – группа контроля ($n = 163$).

Результаты. Группы сравнения не различались по среднему возрасту, индексу массы тела, возрасту менархе. По результатам эмбриологического этапа также не выявлены различия по количеству и качеству замороженных эмбрионов. Частота наступления беременности в группе исследования с проведением лазерного хэтчинга составила 44,5 %, что статистически значимо выше, чем в группе контроля (42,3 %; $p \leq 0,001$). Также нами были выявлены статистически значимые различия в исходах беременностей: в частоте самопроизвольных выкидышей – 13,1 % и 20,2 % соответственно ($p \leq 0,001$), срочных родов – 30,7 % и 22,1 % соответственно ($p \leq 0,001$).

Заключение. В нашем исследовании применение лазерного хэтчинга благоприятно повлияло на имплантацию в криопротоколах. Однако связь между хэтчингом и долгосрочными исходами, такими как течение беременности и роды, требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, криопротокол, размороженный эмбрион, криоконсервация, вспомогательный хэтчинг

Для цитирования: Протопопова Н.В., Крылова К.В., Дружинина Е.Б., Лабыгина А.В., Дудакова В.Н. Применение вспомогательного хэтчинга в криопротоколах у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 43-49. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.5

Статья поступила: 14.02.2023

Статья принята: 29.03.2023

Статья опубликована: 05.05.2023

ASSISTED HATCHING IN CRYOPRESERVATION PROTOCOLS IN PATIENTS WITH TUBOPERITONEAL INFERTILITY

Protopopova N.V.^{1,2},
Krylova K.V.¹,
Druzhinina E.B.^{1,2},
Labygina A.V.³,
Dudakova V.N.¹

¹ Irkutsk State Medical Academy
of Postgraduate Education –
Branch Campus of the Russian Medical
Academy of Continuing Professional
Education (Yubileyniy 100, Irkutsk 664079,
Russian Federation)

² Irkutsk Regional Clinical Hospital
(Yubileyniy 100, Irkutsk 664079,
Russian Federation)

³ Scientific Centre for Family Health
and Human Reproduction Problems
(Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003,
Russian Federation)

Corresponding author:
Kseniia V. Krylova,
e-mail: Aksy12@mail.ru

ABSTRACT

At present, the problem of increasing the effectiveness of programs of assisted reproductive technologies and successful infertility treatment is still relevant. Assisted hatching used in the devitrified embryo transfer facilitates the exit of the embryo from the pellucide zone. Yet the clinical efficacy of assisted hatching is relevant and debatable. There are no clear indications for the use of this technology, and no groups of patients have been identified.

The aim of the study. *To assess the effectiveness of laser hatching in the frozen-thawed embryo transfer programs in patients with tuboperitoneal infertility.*

Materials and methods. *We examined 300 women with tuboperitoneal infertility who had their embryos frozen for transfer. Inclusion criteria: age from 18 to 35 years; tuboperitoneal infertility; embryos cryopreserved for transfer. Exclusion criteria: age more than 36 years; other infertility factors. Women were divided into 2 groups: group 1 – women who had a frozen-thawed embryo transfer with preliminary laser hatching (n = 137); group 2 – control group (n = 163).*

Results. *There were no differences between the groups in the mean age, body mass index and the age at menarche. According to the results of the embryological stage, there were also no differences in the number and quality of frozen embryos. The pregnancy rate in the group with preliminary laser hatching was 44.5 %, which is significantly higher than in the control group (42.3 %; $p \leq 0.001$). We also found statistically significant differences in pregnancy outcomes: in the frequency of spontaneous miscarriages – 13.1 % and 20.2 % respectively ($p \leq 0.001$), in the frequency of term deliveries – 30.7 % and 22.1 % respectively ($p \leq 0.001$).*

Conclusion. *In our study, the using laser hatching in women with tuboperitoneal infertility positively affected the embryos implantation in the cryopreservation protocols. Pregnancy and live birth rates are higher after using hatching technology, and the frequency of miscarriages up to 12 weeks is lower. This provide an opportunity to further study the effect of hatching on long-term outcomes, such as gestation course and childbirth.*

Key words: *assisted reproductive technologies, cryopreservation protocol, frozen-thawed embryo, cryopreservation, assisted hatching*

Received: 14.02.2023
Accepted: 29.03.2023
Published: 05.05.2023

For citation: Protopopova N.V., Krylova K.V., Druzhinina E.B., Labygina A.V., Dudakova V.N. Assisted hatching in cryopreservation protocols in patients with tuboperitoneal infertility. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 43-49. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.5

АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящее время проблема эффективного преодоления бесплодия в программах экстракорпорального оплодотворения остаётся по-прежнему актуальной. Данные, опубликованные в 26-м ежегодном отчёте Регистра вспомогательных репродуктивных технологий (BPT) Российской ассоциации репродукции человека, говорят о том, что частота наступления беременности в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в 2020 г. составила: в расчёте на цикл – 28,9 % (в 2019 г. – 32,3 %), на пункцию – 30,0 % (в 2019 г. – 33,3 %), на перенос эмбрионов – 34,8 % (в 2019 г. – 38,5 %) [1]. В программах с переносом размороженных эмбрионов частота наступления беременности в расчёте на цикл составила 41,3 % (в 2019 г. – 41,8 %), на перенос эмбрионов – 42,1 % (в 2019 г. – 43,0 %) [1]. Несмотря на значительный прогресс в области вспомогательных репродуктивных технологий, повышение результативности программ BPT невозможно без изучения механизмов имплантации.

На исход программ BPT влияет множество факторов, основными из которых являются состояние эндометрия, качество эмбриона и его доставка в зону имплантации [2, 3]. Однако на этапе преимплантационного развития эмбрион находится внутри гликопротеиновой оболочки, которая носит название «блестящая оболочка» [4, 5]. Часто неспособность эмбриона к выходу из блестящей оболочки приводит к ненаступлению спонтанной беременности или к неудачам в программах BPT.

Ооцит человека окружён блестящей оболочкой, который состоит из специфических гликопротеинов. После оплодотворения в блестящей оболочке и плазматической мембране яйцеклетки срабатывают механизмы блокировки, предотвращающие проникновение и слияние дополнительных сперматозоидов [6, 7]. После оплодотворения блестящая оболочка сохраняется и окружает развивающийся эмбрион человека ещё несколько дней. Затем эмбриону необходимо выйти из блестящей оболочки и установить клеточные контакты между трофэктодермой и эпителием эндометрия для последующей имплантации [8]. В эмбриологии существует термин «хэтчинг», который обозначает выход эмбриона из блестящей оболочки: спонтанный хэтчинг происходит на стадии бластоцисты, путём разрыва оболочки и выхода бластоцисты через образовавшуюся щель. Разрыв оболочки обусловлен следующими факторами: выделение клетками трофэктодермы протеолитического фермента – катепсина, который в свою очередь растворяет участок зоны пеллюцида; механический разрыв бластоцистой блестящей оболочки за счёт увеличения в размерах [9, 10].

На эмбриологическом этапе на бластоцисту могут действовать различные факторы, такие как состав среды для культивирования, внутриклеточная концентрация цинка в ооците, нарушение синтеза металлопротеиназы, использование криоконсервантов в процессе заморозки эмбриона, приводящие к уплотнению блестящей оболочки, что обуславливает необходимость проведения предварительного вспомогательного хэтчинга [11–13].

Вспомогательный хэтчинг является эмбриологической методикой, короткая направлена на повышение частоты имплантации эмбриона, исключая причину незавершённого хэтчинга. В эмбриологической практике используется несколько видов вспомогательного хэтчинга: механический, лазерный, химический или ферментативный. Во время механического хэтчинга блестящая оболочка прокалывается микроиглой, однако существует риск разрыва или потери бластомеров, а также возможно увеличение частоты многоплодной беременности [12–14]. Во время химического хэтчинга на блестящую оболочку воздействуют кислотой, которая при нарушении техники выполнения процедуры может быть губительна для бластомеров, прилегающих к проделанному отверстию. Зона пеллюцида растворяется при контакте с кислотой, поэтому эмбрион немедленно удаляют и несколько раз промывают, чтобы удалить любые следы кислоты [14].

Лазер представляет собой идеальный инструмент для микрохирургических процедур, поскольку энергия легко фокусируется на целевой области, создавая контролируемое и точное отверстие, согласованное между операторами. С помощью оптической линзы лазерный луч направляется по касательной к эмбриону через блестящую оболочку в бесконтактном режиме либо касается эмбриона и выполняет хэтчинг в контактном режиме [14]. В настоящее время используется технология фемтосекундных лазерных импульсов при проведении операций в области клеточной хирургии. По данным исследования М.М. Ракитянского и соавт., применение фемтосекундных лазерных импульсов позволяет производить прецизионное перфорирование прозрачной зоны эмбриона, не затрагивая его клетки. С помощью фемтосекундного лазерного пинцета-скальпеля проводится вспомогательный лазерный хэтчинг, а также была разработана техника оптической биопсии зародыша млекопитающего, позволяющая бесконтактно выделять материал из эмбриона для преимплантационной диагностики его состояния. Результаты исследования свидетельствуют о том, что около 90 % эмбрионов, подвергнутых подобным операциям, сохранили способность развиваться до стадии бластулы [15].

A. Alteri и соавт., которые сравнили механический, химический и хэтчинг с использованием лазера, сообщили о превосходстве последнего [16]. В исследовании С. Liu и соавт. применение лазерного хэтчинга во время переноса одиночной размороженной бластоцисты демонстрирует более высокие показатели имплантации, наступления беременности и живорождения [17].

Несмотря на множество существующих эмбриологических методик, вопрос клинической эффективности программ криопереноса эмбриона остаётся крайне актуальным и противоречивым. Учитывая вышеприведённые доводы, целью нашего исследования явилась оценка эффективности применения лазерного хэтчинга в программах с переносом размороженного эмбриона у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе отделения ВРТ Областного перинатального центра ГБУЗ «Иркутская орден «Знак Почёта» областная клиническая больница» с 2018 по 2021 г. Было обследовано 300 женщин, получавших лечение методами ВРТ по поводу трубно-перитонеального бесплодия (МКБ-10: N97.1). После проведённой программы ЭКО у пациенток были витрифицированы эмбрионы для дальнейшего их переноса. Критериями включения в исследования являлись: возрастной диапазон от 18 до 35 лет включительно; трубно-перитонеальное бесплодие; наличие витрифицированных эмбрионов. Критерии исключения: возраст 36 лет и старше; наличие других факторов бесплодия; эндометриоз; аномалии развития матки; отсутствие витрифицированных эмбрионов; мужское бесплодие; использование донорского материала (донорские ооциты, сперматозоиды и эмбрионы).

Пациентки, имеющие криоконсервированные эмбрионы, были разделены на две группы в зависимости от применения лазерного хэтчинга: группа 1 – женщины, у которых перенос размороженных эмбрионов выполнялся с проведением предварительного лазерного хэтчинга ($n = 137$); группа 2 – группа контроля, в которую включены женщины, у которых перенос размороженных эмбрионов выполнялся без проведения хэтчинга ($n = 163$). Все пациентки дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. В работе с пациентками соблюдены этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (ред. 1964, 2012 гг.). Проведение данного исследования было одобрено локальным этическим комитетом Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 12 от 14.11.2017).

В сравниваемых группах были изучены клинико-анамнестические данные, программа ЭКО и эмбриологический этап, криопротокол и частота наступления беременности после выполненных манипуляций.

Контролируемая стимуляция яичников в циклах ЭКО проводилась по протоколу с антагонистами гонадотропин-рилизинг гормонов. Средние дозы используемых гонадотропинов не имели статистических различий в группах. Триггер овуляции – хорионический гонадотропин в дозировке 6500 МЕ. Метод оплодотворения – ЭКО или инъекция сперматозоида в цитоплазму ооцита (ИКСИ).

На стадии дробления оценка качества эмбрионов проводилась по классификации J. Lens и соавт., на стадии blastocysts – по классификации D. Gardner и соавт. (1999). Заморозка эмбрионов осуществлялась путём витрификации (сверхбыстрая криоконсервация) с использованием набора реагентов «Kitazato» (Япония). Разморозка осуществлялась согласно рекомендациям производителей. Подготовка эндометрия для переноса размороженного эмбриона проводилась с поэтапным назначением препаратов эстрогенов и прогестерона согласно суткам культивирования эмбрионов. Во всех случаях выполнялся перенос одного или двух эмбрионов отличного и хорошего качества при достижении толщины эндометрия (М-Эхо) 8 мм и бо-

лее. Эффективность данного метода оценивалась по частоте наступления беременности (ЧНБ) и по долгосрочным исходам – самопроизвольным выкидышам и срочным родам.

Статистическая обработка проводилась с предварительной оценкой на предмет соответствия закону нормального распределения, затем непараметрическими методами с использованием базового пакета Statistica v. 10.0 (StatSoft Inc., США). Для проверки статистической гипотезы о равенстве двух независимых выборок в случае нормально распределённых непрерывных величин использован параметрический критерий Стьюдента (t -test). В случае распределения величин, отличного от нормального закона, использовался непараметрический критерий Манна – Уитни (Mann – Whitney) при парном сравнении групп. При анализе таблиц сопряжённости 2×2 использовались критерий χ^2 , критерий χ^2 с поправкой Йетса (Yates corrected Chi-square), двусторонний точный критерий Фишера (two-tailed Fisher exact). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе нами был проведён анализ клинико-анамнестических данных. Группы сравнения не различались по среднему возрасту женщин, индексу массы тела, возрасту менархе. Средняя продолжительность бесплодия у исследуемых пациенток также не имела статистических отличий и составила 5,1–5,9 года ($p = 0,6$). Воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе встречались более чем в 95 % случаев (группа 1 – 95 % случаев; группа 2 – 96,6 % случаев; $p = 0,9$); реконструктивно-пластические операции на маточных трубах выполнялись более чем в 70 % случаев (группа 1 – 77 % случаев; группа 2 – 77,5 % случаев; $p = 0,5$), однако статистически значимых различий не выявлено.

В группах исследования вторичное бесплодие отмечалось чаще первичного: так, в группе 1 первичное бесплодие зарегистрировано в 47,7 %, вторичное – в 52,3 % случаев; в группе 2 – в 38 % и 62 % случаев соответственно. Треть из всех исследуемых женщин имели в анамнезе роды (31,1 % и 32,7 % соответственно). У половины женщин проводились медицинские аборт (50,9 % и 51,7 % соответственно). Важно отметить, что у половины исследуемых в анамнезе имелись внематочные беременности (55,2 % и 53,2 % соответственно; $p = 0,4$), что обуславливало операции на маточных трубах, однако различия статистически не значимы.

Анализ гормонального профиля (табл. 1) показал, что значения гормонов находились в пределах референсных значений, однако группа контроля имела статистически больший уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и прогестерона, чем группа с применением вспомогательного хэтчинга ($7,2 \pm 1,9$ и $6,3 \pm 1,9$ мМЕ/мл соответственно ($p = 0,012$); $31,2 \pm 22,1$ и $24,5 \pm 16,3$ нмоль/л соответственно ($p = 0,012$)). Также группа контроля статистически значимо отличалась низким уровнем Антимюллерова гормона (АМГ) ($3,2 \pm 1,5$ нг/мл) от группы с применением вспомогательного хэтчинга ($5,4 \pm 2,6$ нг/мл; $p < 0,001$) и имела

статистически значимо меньшее число антральных фолликулов ($6,1 \pm 2,4$ и $8,6 \pm 3,9$ соответственно; $p < 0,001$), однако все обследованные женщины имели достаточный овариальный резерв и наличие эмбрионов на заморозку.

Далее в нашем исследовании был проведён анализ эмбриологического этапа и исходов беременностей,

данные которого представлены ниже (табл. 2). Самопроизвольными выкидышами считались беременности, завершившиеся до 12 недель. Срочными родами считались роды с 37 недель.

По результатам эмбриологического этапа (табл. 2) группы сравнения не различались по количеству замо-

ТАБЛИЦА 1
КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ
ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

Показатели	M \pm SD; Me (25-й; 75-й процентиля)		p
	Группа 1 (n = 137)	Группа 2 (n = 163)	
Исходный ФСГ, мМЕ/мл	6,3 \pm 1,9; 6,3 (0,6; 9,1)	7,2 \pm 1,9; 7 (2,7; 9,4)	0,012*
Исходный ЛГ, мМЕ/мл	6,7 \pm 4,3; 6,1 (0,9; 15,6)	5,9 \pm 2,8; 5,4 (1,3; 11,5)	0,4
Исходный прогестерон, нмоль/л	24,5 \pm 16,3; 16,1 (0,1; 160)	31,2 \pm 22,1; 30,6 (0,2; 84)	0,012*
Исходный АМГ, нг/мл	5,4 \pm 2,6; 4,9 (1,2; 12,9)	3,2 \pm 1,5; 3,3 (0,8; 9,6)	< 0,001*
Объем левого яичника, см ³	8,3 \pm 7,3; 7,1 (1,9; 13,4)	7,4 \pm 4,5; 6,7 (1,9; 16,6)	0,1
Объем правого яичника, см ³	11,1 \pm 7,1; 8,3 (0,5; 14)	8,1 \pm 4,1; 7,6 (0,7; 13,8)	0,1
Количество антральных фолликулов	8,6 \pm 3,9 9,0 (5,5; 12,0)	6,1 \pm 2,4 5,5 (4,5; 7,0)	< 0,001

Примечание. ЛГ – лютеинизирующий гормон; * – $p \leq 0,05$.

ТАБЛИЦА 2
ПОКАЗАТЕЛИ КРИОПРОТОКОЛА В ИССЛЕДУЕМЫХ
ГРУППАХ

TABLE 2
CRYOPRESERVATION PROTOCOL PARAMETERS
IN THE STUDIED GROUPS

Показатели	Группа 1 (n = 137)	Группа 2 (n = 163)	p
Витрификация на 3-и сутки культивирования, n (%)	20 (14,6 %)	21 (12,9 %)	0,7
Витрификация на 4-е сутки культивирования, n (%)	49 (35,8 %)	74 (45,4 %)	0,2
Витрификация на 5-е сутки культивирования, n (%)	68 (49,6 %)	68 (41,7 %)	0,4
Количество размороженных эмбрионов, M \pm SD; Me (25-й; 75-й процентиля)	1,8 \pm 0,4; 2 (1; 2)	1,8 \pm 0,3; 2 (1; 2)	0,4
Процент разморозки, M \pm SD; Me (25-й; 75-й процентиля)	85,4 \pm 20,9; 100 (33,3; 100)	80,3 \pm 23,1; 83,4 (33,3; 100)	0,5
Криоперенос «день в день», n (%)	67 (48,9 %)	61 (37,4 %)	0,2
Доразивание криоэмбрионов, n (%)	70 (51,1 %)	102 (62,6 %)	0,2
Криоперенос 4 суточных эмбрионов (морула), n (%)	8 (5,8 %)	8 (4,9 %)	0,7
Криоперенос 5 суточных эмбрионов (бластоциста), n (%)	129 (94,2 %)	155 (95,1 %)	0,9
Эмбрионы хорошего качества (на перенос), n (%)	60 (43,8 %)	56 (34,4 %)	0,2
Эмбрионы удовлетворительного качества, n (%)	75 (54,7 %)	103 (63,2 %)	0,4
Эмбрионы низкого качества, n (%)	2 (1,5 %)	4 (2,5 %)	0,5
М-эхо на перенос, M \pm SD; Me (25-й; 75-й процентиля)	10,2 \pm 1,4; 10 (8; 12)	10,2 \pm 1,1; 10 (8,3; 12)	0,3
ЧНБ, n (%)	61 (44,5 %)	69 (42,3 %)	< 0,001*
Самопроизвольные выкидыши, n (%)	18 (13,1 %)	33 (20,2 %)	< 0,001*
Срочные роды, n (%)	42 (30,7 %)	36 (22,1 %)	< 0,001*

Примечание. * – $p \leq 0,05$.

рожденных и размороженных эмбрионов и качеству эмбрионов. Также достигнута оптимальная толщина эндометрия на момент переноса эмбриона в исследуемых группах, однако различия статистически не значимы.

Отдельного внимания заслуживает частота наступления беременности и исходы: в группе исследования с использованием вспомогательного лазерного хэтчинга беременность наступила в 44,5 % случаев, в группе контроля – в 42,3 % ($p < 0,001$); частота самопроизвольных выкидышей составила 13,1 % и 20,2 % соответственно ($p < 0,001$). В группе 1 родами завершились 30,7 % беременностей, в группе контроля – 22,1 %; различия статистически значимы ($p < 0,001$). Таким образом, применение предварительного вспомогательного хэтчинга способствовало увеличению частоты наступления беременности в исследуемой группе и благоприятно влияло на исход беременности по сравнению с группой контроля.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на успешное развитие методов вспомогательных репродуктивных технологий, вопросы повышения эффективности лечения бесплодия не теряют своей актуальности. Поиск новых решений приводит к внедрению новых методик в рутинную эмбриологическую практику. На сегодняшний день лазерный хэтчинг широко применяется в криопотоколах, однако до конца не изучены необходимость и показания к нему.

В проведенном нами исследовании у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием проведение предварительного лазерного хэтчинга способствовало повышению имплантации в криопотоколах, а также благоприятно влияло на течение беременности и роды. Однако связь между хэтчингом и долгосрочными исходами, такими как течение беременности и роды, требует дальнейшего изучения.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Российская ассоциация репродукции человека. *Регистр РАРЧ, 26-й отчет*. URL: https://www.rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrVRT_2020.pdf [дата доступа: 14.02.2023].
2. Ибрагимова Э.О., Долгушина Н.В., Сыркашева А.Г., Романов А.Ю., Языкова О.И., Макарова Н.П. Роль вспомогательного хэтчинга в программах лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий: обзор литературы. *Гинекология*. 2016; 18(3): 44-47.
3. Кириенко К.В., Апрышко В.П., Яковенко С.А. Вспомогательный хэтчинг (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2019; 25(4): 15-28. doi: 10.17116/repro20192504189
4. Garner TB, Hester JM, Carothers A, Diaz FJ. Role of zinc in female reproduction. *Biol Reprod*. 2021; 104(5): 976-994. doi: 10.1093/biolre/iaob023

5. Gadella BM. Interaction of sperm with the zona pellucida during fertilization. *Soc Reprod Fertil Suppl*. 2010; 67: 267-287. doi: 10.7313/upo9781907284991.023
6. Cui Z, Lu Y, Miao Y, Dai X, Zhang Y, Xiong B. Transglutaminase 2 crosslinks zona pellucida glycoprotein 3 to prevent polyspermy. *Cell Death Differ*. 2022; 29(8): 1466-1473. doi: 10.1038/s41418-022-00933-0
7. Germond M, Primi MP, Senn A. Hatching: How to select the clinical indications. *Ann N Y Acad Sci*. 2004; 1034: 145-151. doi: 10.1196/annals.1335.017
8. Körschgen H, Kuske M, Karmilin K, Yiallourou I, Balbach M, Floehr J, et al. Intracellular activation of ovastacin mediates pre-fertilization hardening of the zona pellucida. *Mol Hum Reprod*. 2017; 23(9): 607-616. doi: 10.1093/molehr/gax040
9. Hammadeh ME, Fischer-Hammadeh C, Ali KR. Assisted hatching in assisted reproduction: A state of the art. *J Assist Reprod Genet*. 2011; 28(2): 119-128. doi: 10.1007/s10815-010-9495-3
10. Carney SK, Das S, Blake D, Farquhar C, Seif MM, Nelson L. Assisted hatching on assisted conception (in vitro fertilisation (IVF) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI)). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 12. doi: 10.1002/14651858.CD001894.pub5
11. Bissonnette F, Cohen J, Collins J, Cowan L, Dale S, Dill S, et al. Incidence and complications of multiple gestation in Canada: Proceedings of an expert meeting. *Reprod Biomed Online*. 2007; 14(6): 773-790. doi: 10.1016/S1472-6483(10)60681-5
12. Ng EHY, Lau EYL, Yeung WSB, Cheung TM, Tang OS, Ho PC. Randomized double-blind comparison of laser zona pellucida thinning and breaching in frozen-thawed embryo transfer at the cleavage stage. *Fertil Steril*. 2008; 89(5): 1147-1153. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.05.016
13. Schmitz C, Sadr SZ, Körschgen H, Kuske M, Schoen J, Stöcker W, et al. The E-modulus of the oocyte is a non-destructive measure of zona pellucida hardening. *Reproduction*. 2021; 162(4): 259-266. doi: 10.1530/REP-21-0122
14. Шафеи Р.А., Сыркашева А.Г., Романов А.Ю., Макарова Н.П., Долгушина Н.В., Семёнова М.Л. Хетчинг бластоцисты у человека. *Онтогенез*. 2017; 48(1): 8-20.
15. Ракитянский М.М., Агранат М.Б., Ашитков С.И., Овчинников А.В., Семенова М.Л., Сергеев С.А., и др. Клеточные технологии с использованием фемтосекундных лазерных импульсов. *Клеточные технологии в биологии и медицине*. 2011; 151(1): 154-156.
16. Alteri A, Viganò P, Maizar AA, Jovine L, Giacomini E, Rubino P. Revisiting embryo assisted hatching approaches: A systematic review of the current protocols. *J Assist Reprod Genet*. 2018; 35(3): 367-391. doi: 10.1007/s10815-018-1118-4
17. Liu C, Su K, Shang W, Ji H, Yuan C, Cao M, et al. Higher implantation and live birth rates with laser zona pellucida breaching than thinning in single frozen-thawed blastocyst transfer. *Lasers Med Sci*. 2020; 35(6): 1349-1355. doi: 10.1007/s10103-019-02946-7

REFERENCES

1. Russian Association of Human Reproduction. *Registry of RAHR, 26th report*. URL: https://www.rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrVRT_2020.pdf [date of access: 14.02.2023]. (In Russ.).
2. Ibragimova EO, Dolgushina NV, Syrkasheva AG, Romanov AYU, Yazykova NP. The role of assisted hatching in in vitro fertilization cycles: A literature review. *Gynecology*. 2016; 18(3): 44-47. (In Russ.).

3. Kirienko KV, Apryshko VP, Iakovenko SA. Assisted hatching (literature review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2019; 25(4): 15-28. (In Russ.). doi: 10.17116/repro20192504189
4. Garner TB, Hester JM, Carothers A, Diaz FJ. Role of zinc in female reproduction. *Biol Reprod*. 2021; 104(5): 976-994. doi: 10.1093/biolre/ioab023
5. Gadella BM. Interaction of sperm with the zona pellucida during fertilization. *Soc Reprod Fertil Suppl*. 2010; 67: 267-287. doi: 10.7313/upo9781907284991.023
6. Cui Z, Lu Y, Miao Y, Dai X, Zhang Y, Xiong B. Transglutaminase 2 crosslinks zona pellucida glycoprotein 3 to prevent polyspermy. *Cell Death Differ*. 2022; 29(8): 1466-1473. doi: 10.1038/s41418-022-00933-0
7. Germond M, Primi MP, Senn A. Hatching: How to select the clinical indications. *Ann N Y Acad Sci*. 2004; 1034: 145-151. doi: 10.1196/annals.1335.017
8. Körschgen H, Kuske M, Karmilin K, Yiallourou I, Balbach M, Floehr J, et al. Intracellular activation of ovastacin mediates pre-fertilization hardening of the zona pellucida. *Mol Hum Reprod*. 2017; 23(9): 607-616. doi: 10.1093/molehr/gax040
9. Hammadeh ME, Fischer-Hammadeh C, Ali KR. Assisted hatching in assisted reproduction: A state of the art. *J Assist Reprod Genet*. 2011; 28(2): 119-128. doi: 10.1007/s10815-010-9495-3
10. Carney SK, Das S, Blake D, Farquhar C, Seif MM, Nelson L. Assisted hatching on assisted conception (in vitro fertilisation (IVF) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI)). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 12. doi: 10.1002/14651858.CD001894.pub5
11. Bissonnette F, Cohen J, Collins J, Cowan L, Dale S, Dill S, et al. Incidence and complications of multiple gestation in Canada: Proceedings of an expert meeting. *Reprod Biomed Online*. 2007; 14(6): 773-790. doi: 10.1016/S1472-6483(10)60681-5
12. Ng EHY, Lau EYL, Yeung WSB, Cheung TM, Tang OS, Ho PC. Randomized double-blind comparison of laser zona manipulation and breaching in frozen-thawed embryo transfer at the cleavage stage. *Fertil Steril*. 2008; 89(5): 1147-1153. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.05.016
13. Schmitz C, Sadr SZ, Körschgen H, Kuske M, Schoen J, Stöcker W, et al. The E-modulus of the oocyte is a non-destructive measure of zona pellucida hardening. *Reproduction*. 2021; 162(4): 259-266. doi: 10.1530/REP-21-0122
14. Shafei RA, Syrkasheva AG, Romanov AY, Makarova NP, Dolgushina NV, Semenova ML. Blastocyst hatching in humans. *Russian Journal of Developmental Biology*. 2017; 48(1): 8-20. (In Russ.).
15. Rakityansky MM, Agranat MB, Ashitkov SI, Ovchinnikov AV, Semenova ML, Sergeev SA, et al. Cell technologies using femtosecond laser pulses. *Cell Technologies in Biology and Medicine*. 2011; 151(1): 154-156. (In Russ.).
16. Alteri A, Viganò P, Maizar AA, Jovine L, Giacomini E, Rubino P. Revisiting embryo assisted hatching approaches: A systematic review of the current protocols. *J Assist Reprod Genet*. 2018; 35(3): 367-391. doi: 10.1007/s10815-018-1118-4
17. Liu C, Su K, Shang W, Ji H, Yuan C, Cao M, et al. Higher implantation and live birth rates with laser zona manipulation than thinning in single frozen-thawed blastocyst transfer. *Lasers Med Sci*. 2020; 35(6): 1349-1355. doi: 10.1007/s10103-019-02946-7

Сведения об авторах

Протопопова Наталья Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; заместитель главного врача по родовспоможению, ГБУЗ «Иркутская область «Знак Почёта» областная клиническая больница», e-mail: doc_protropopova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1740-228X>

Крылова Ксения Викторовна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: aksy12@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3228-5832>

Дружинина Елена Борисовна – доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; заведующая отделением вспомогательных репродуктивных технологий, Областной перинатальный центр, ГБУЗ «Иркутская область «Знак Почёта» областная клиническая больница», e-mail: ebdru@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4114-2155>

Лябыгина Альбина Владимировна – доктор медицинских наук, научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: albinalab2212@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8190-6143>

Дудакова Виктория Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: Vidun@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2916-5688>

Information about the authors

Natalia V. Protropopova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Deputy Chief Physician for Obstetrics, Irkutsk Regional Clinical Hospital, e-mail: doc_protropopova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1740-228X>

Kseniia V. Krylova – Postgraduate at the Department of Obstetrics and Gynecology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: aksy12@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3228-5832>

Elena B. Druzhinina – Dr. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Head of the Department of Assisted Reproductive Technologies, Regional Perinatal Center, Irkutsk Regional Clinical Hospital, e-mail: ebdru@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4114-2155>

Albina V. Labygina – Dr. Sc. (Med.), Research Officer at the Laboratory of Gynecological Endocrinology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: albinalab2212@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8190-6143>

Victoria N. Dudakova – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: Vidun@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2916-5688>

БИОХИМИЯ BIOCHEMISTRY

РОЛЬ ЖИРНЫХ КИСЛОТ И ЛИПИДНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МЕДИАТОРОВ В РАЗВИТИИ ДИСФУНКЦИИ МАЛЫХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ОЖИРЕНИЕМ

Юренко А.В.,
Новгородцева Т.П.,
Денисенко Ю.К.,
Антонюк М.В.,
Минеева Е.Е.

Владивостокский филиал
ФГБНУ «Дальневосточный научный
центр физиологии и патологии
дыхания» – Научно-исследовательский
институт медицинской климатологии
и восстановительного лечения
(690105, Россия, г. Владивосток,
ул. Русская, 73г)

Автор, ответственный за переписку:
Юренко Алла Валентиновна,
e-mail: yurenko_alla@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Поражение малых дыхательных путей (МДП) имеет большое значение в определении фенотипов бронхиальной астмы (БА). Установление механизмов дисфункции МДП позволит прогнозировать течение и контролировать БА.

Цель исследования. Изучить взаимосвязь модификации состава жирных кислот, липидных воспалительных медиаторов (эйкозаноиды, плазмалогены) с функциональным состоянием малых дыхательных путей и выделить липидные биомаркеры развития дисфункции МДП при БА, ассоциированной с ожирением.

Материалы и методы. В исследование включено 85 пациентов с лёгкой частично контролируемой БА. Из них 39 пациентов с нормальной массой тела (1-я группа) и 46 пациентов с ожирением 1–2-й степени (2-я группа). Группу контроля составили 30 здоровых добровольцев. Функцию МДП оценивали по данным спирометрии, бодиплетизмографии. Состав жирных кислот (ЖК) и плазмалогенов в плазме крови оценивали методами газовой хромато-масс-спектрометрии. В сыворотке крови определяли содержание тромбосана B_2 (ТХВ₂) и лейкотриена B_4 (ЛТВ₄). Статистическую обработку осуществляли с использованием программы Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США). Взаимосвязи между парами признаков исследовали с использованием критерия корреляции Спирмена (r). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. При сочетанном течении БА и ожирения развивается дисфункция МДП на фоне генерализованной бронхиальной обструкции. Выявлено нарушение метаболизма липидов, проявляющееся повышением уровней насыщенных, моноеновых, $n-6$ полиненасыщенных ЖК на фоне дефицита $n-3$ полиненасыщенных ЖК и фосфолипидов с алкенильной связью – плазмалогенов. Показано, что БА, отягощённая ожирением, протекает на фоне повышенного синтеза воспалительных липидных медиаторов – эйкозаноидов (ТХВ₂, ЛТВ₄). Оценка корреляционных взаимосвязей изучаемых липидов и функции МДП выявила высокую степень взаимоотношений между их участниками.

Заключение. Важным патогенетическим звеном формирования дисфункции МДП при БА, отягощённой ожирением, является нарушение метаболизма жирных кислот и синтеза плазмалогенов, увеличение образования воспалительных липидных медиаторов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, малые дыхательные пути, жирные кислоты, плазмалогены

Статья поступила: 20.07.2022
Статья принята: 02.03.2023
Статья опубликована: 05.05.2023

Для цитирования: Юренко А.В., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К., Антонюк М.В., Минеева Е.Е. Роль жирных кислот и липидных воспалительных медиаторов в развитии дисфункции малых дыхательных путей при бронхиальной астме, ассоциированной с ожирением. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 50–64. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.6

THE ROLE OF FATTY ACIDS AND LIPID INFLAMMATORY MEDIATORS IN THE DEVELOPMENT OF SMALL AIRWAY DYSFUNCTION IN ASTHMA COMPLICATED WITH OBESITY

Yurenko A.V.,
Novgorodtseva T.P.,
Denisenko Yu.K.,
Antonyuk M.V.,
Mineeva E.E.

Vladivostok Branch of the Far Eastern
Scientific Center of Physiology
and Pathology of Respiration –
Research Institute of Medical Climatology
and Rehabilitation Treatment
(Russkaya str., 73G, Vladivostok 690105,
Russian Federation)

Corresponding author:
Alla V. Yurenko,
e-mail: yurenko_alla@mail.ru

ABSTRACT

Background. Small airway involvement is important in determining the phenotypes of bronchial asthma. Establishing the mechanisms of dysfunction of small airways will make it possible to predict the course and control bronchial asthma.

The aim. To study the relationship between the modification of the composition of fatty acids, lipid inflammatory mediators (eicosanoids, plasmalogens) and the functional state of small airways and to identify lipid biomarkers for the development of small airway dysfunction in bronchial asthma associated with obesity.

Materials and methods. The study included 85 patients with mild, partially controlled asthma. Of these, 39 patients with normal body weight (Group 1) and 46 patients with grade 1–2 obesity (Group 2). The control group consisted of 30 healthy volunteers. The function of the small airways was assessed according to spirometry and body plethysmography. The composition of fatty acids and plasmalogens in blood plasma was assessed by gas chromatography-mass spectrometry. In the blood serum, the content of thromboxane B_2 and leukotriene B_4 was determined. Statistical processing was performed using the Statistica 6.1 program (StatSoft Inc., USA). Relationships between pairs of traits were examined using the Spearman correlation test (r). Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. In the combined course of asthma and obesity, dysfunction of the small airways develops against the background of generalized bronchial obstruction. A violation of lipid metabolism was revealed, manifested by an increase in the levels of saturated, monoenoic, n-6 polyunsaturated fatty acids against the background of a deficiency of n-3 polyunsaturated fatty acids and phospholipids with an alkenyl bond – plasmalogens. It has been shown that bronchial asthma, aggravated by obesity, occurs against the background of increased synthesis of inflammatory lipid mediators – eicosanoids (thromboxane B_2 and leukotriene B_4). Evaluation of the correlation relationships between the studied lipids and the function of small airways revealed a high degree of relationship between their participants.

Conclusion. An important pathogenetic link in the formation of small airway dysfunction in bronchial asthma aggravated by obesity is a violation of fatty acid metabolism and plasmalogen synthesis, an increase in the formation of inflammatory lipid mediators.

Key words: bronchial asthma, small airways, fatty acids, plasmalogens

Received: 20.07.2022
Accepted: 02.03.2023
Published: 05.05.2023

For citation: Yurenko A.V., Novgorodtseva T.P., Denisenko Yu.K., Antonyuk M.V., Mineeva E.E. The role of fatty acids and lipid inflammatory mediators in the development of small airway dysfunction in asthma complicated with obesity. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 50–64. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.6

ОБОСНОВАНИЕ

Бронхиальная астма (БА) до настоящего времени остаётся одной из актуальных проблем медицины. Хроническое воспаление дыхательных путей приводит к развитию обратимой бронхиальной обструкции. Изучение механизмов, приводящих к функциональным нарушениям дыхательной системы и развитию различных фенотипов БА, в том числе БА на фоне абдоминального ожирения (АО), сохраняет свою актуальность. Важная роль в развитии данного фенотипа БА отводится не только иммунологическим, но и гормональным нарушениям, характерным для ожирения [1, 2]. В последние годы большое внимание уделяется роли малых дыхательных путей (МДП) в патогенезе БА [3, 4]. Дисфункция МДП оказывает неблагоприятное влияние на клинические проявления заболевания, предопределяя неконтролируемое течение, и статистически значимо повышает риски обострений БА [5]. В подавляющем большинстве случаев дисфункция МДП присутствует при любой степени тяжести астмы; при этом изменения диагностируются не только на фоне лёгкой генерализованной бронхиальной обструкции, но и при нормальной лёгочной функции [6]. Ведутся активные исследования патофизиологических механизмов развития дисфункции МДП при БА, результаты которых противоречивы ввиду гетерогенности патогенеза и клинических проявлений астмы [7].

Ключевое место в патогенезе заболеваний бронхолёгочной системы, как и в развитии АО, отводится жирным кислотам (ЖК), играющим важные структурную, энергетическую и сигнальную роли. Липиды чрезвычайно разнообразны по химической структуре и выполняемым ими функциям. Так, фосфолипиды (ФЛ) и входящие в их состав полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) являются основными компонентами лёгочного сурфактанта. Модификация состава ПНЖК и изменение молекулярных видов ФЛ сурфактанта могут влиять на развитие БА [8]. Не менее значимую роль играет нарушение липидного обмена при АО [9].

ФЛ подразделяются на несколько субклассов этерных липидов – диацильных, алкил (алкенил)-ацильных, или плазмалогенов. Установлена взаимосвязь нарушений в биосинтезе плазмалогенов с развитием заболеваний органов дыхания и АО. Это обусловило интерес к ним как к перспективным терапевтическим мишеням. Присутствие плазмалогенов в мембранах клеток оказывает влияние на свойства и функции мембран и их рецепторный аппарат. Входящие в состав сурфактанта плазмалогены играют защитную роль благодаря антиоксидантной активности [10]. Особенность фосфолипидов и, прежде всего, плазмалогенов клеточных мембран заключается в том, что они являются носителями предшественников важнейших вторичных мессенджеров, таких как лейкотриены, простагландины, фактор активации тромбоцитов и некоторых других [11]. Поскольку плазмалогены составляют большую часть общих липидов у человека, было показано, что изменения их уровней влияют на свойства мембран и, следовательно, на сигнальные пути, участвующие в воспалительном каскаде

[12]. Имеющиеся единичные данные о нарушении синтеза плазмалогенов при обструктивных заболеваниях лёгких дают основание рассматривать данные соединения в качестве важных участников патогенеза бронхолёгочных заболеваний [13].

При развитии хронического воспаления дыхательных путей активная роль отводится липидным медиаторам, в том числе дериватам n-3 и n-6 ПНЖК – эйкозаноидам (лейкотриены, тромбоксаны), докозаноидам, про-разрешающим липидным медиаторам [14]. Инициация воспаления при БА обусловлена преимущественно участием окисленных производных арахидоновой кислоты; в то же время окисленным производным докозагексаеновой кислоты, доминирующей во 2-м положении плазмалогенных форм фосфолипидов, отводится роль блокатора провоспалительных медиаторов арахидоновой кислоты [15]. Нарушение метаболизма жирных кислот и синтеза плазмалогенов, усиление образования провоспалительных дериватов является одной из причин утяжеления течения БА, важным фактором формирования хронического воспаления при БА и АО [16].

Таким образом, полиненасыщенные жирные кислоты, плазмалогенные формы фосфолипидов являются важными структурными и сигнальными молекулами, участвующими как в регуляции хронического воспаления, так и в бронхоконстрикции. Полифункциональность липидов, наличие общих этиологических и патогенетических механизмов формирования БА и ожирения определяют особую значимость изучения участия индивидуальных липидных классов в развитии системного воспаления и дисфункции МДП при БА, ассоциированной с ожирением. Установление роли липидных медиаторов воспаления в формировании нарушений функции внешнего дыхания у пациентов при БА позволит выявить терапевтические мишени для улучшения контроля над заболеванием.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить взаимосвязь модификации состава жирных кислот, липидных воспалительных медиаторов (эйкозаноиды, плазмалогены) с функциональным состоянием малых дыхательных путей и выделить липидные биомаркеры развития дисфункции малых дыхательных путей при бронхиальной астме, ассоциированной с ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (пересмотр 2013 г.), с одобрения локального этического комитета Владивостокского филиала ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения (ДНЦ ФПД – НИИМКВЛ) (протокол № 8 от 28.06.2022) и на условиях добровольного

информированного согласия всех включённых пациентов и добровольцев.

Дизайн исследования. Работа выполнена в дизайне проспективного моноцентрового рандомизированного исследования.

В исследовании участвовали пациенты, находившиеся на обследовании и лечении в клиническом отделении Владивостокского филиала ДНЦ ФПД – НИИМКВЛ с 2019 по 2021 г.

Критерии включения в исследование: пациенты с БА лёгкой степени тяжести, частично контролируемого течения, с нормальной массой тела (НМТ) и абдоминальным ожирением I и II степени, в возрасте от 20 до 65 лет.

Критерии исключения из исследования: пациенты с БА средней и тяжёлой степени тяжести, неконтролируемого течения, с хронической обструктивной болезнью лёгких, профессиональными заболеваниями бронхолегочной системы, абдоминальным ожирением III и IV степени, эндокринными заболеваниями и другими заболеваниями внутренних органов в стадии декомпенсации.

Обследовано 85 пациентов с БА лёгкой степени тяжести, частично контролируемого течения, из них 31 мужчина и 64 женщины, в возрасте 20–65 лет (средний возраст $50,72 \pm 15,24$ года). Пациенты были разделены на две группы в зависимости от индекса Кетле (ИК). В 1-ю группу вошли 39 пациентов с БА и нормальной массой тела ($ИК = 23,32 \pm 2,47$ кг/м²), во 2-ю группу – 46 пациентов с БА и АО 1-й и 2-й степени ($ИК = 34,06 \pm 3,48$ кг/м²). Группу контроля составили 30 условно здоровых добровольцев. Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Проводилось клинико-лабораторное и функциональное обследование пациентов в соответствии со стандартами обследования больных БА и ожирением. Диагноз БА выставляли в соответствии с критериями международного консенсуса по вопросам диагностики и лечения БА (GINA, 2021). Длительность анамнеза БА в 49 % случаев составила до 5 лет, в 51 % случаев – более 5 лет. Все пациенты с БА получали базисную терапию фиксированной комбинацией ингаляционного глюкокортикостероида в низкой дозе (будесонид 200–400 мкг/сут.) и β_2 -агониста длительного действия (формотерол) (GINA, 2021; национальные клинические рекомендации по БА). Для оценки уровня контроля над заболеванием использовали тест ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire). Количество баллов теста ACQ-5 от 0,75 до 1,5 свидетельствовало о частичном контроле над заболеванием [17]. Для диагностики алиментарно-конституционного ожирения следовали рекомендациям Всемирной организации здравоохранения [18].

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводили на аппарате Master Screen Body (Германия). По данным спирометрии оценивали в % от должных показателей жизненную ёмкость лёгких (ЖЕЛ%), резервный объём выдоха, форсированную жизненную ёмкость лёгких (ФЖЕЛ%), объём форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁ %), соотношение ОФВ₁ к ЖЕЛ (ОФВ₁/ЖЕЛ%), соотношение ОФВ₁ к ФЖЕЛ (ОФВ₁/ФЖЕЛ%), максимальную объёмную скорость после выдоха 25 % ФЖЕЛ (МОС₂₅ %), скорость после выдоха 50 % ФЖЕЛ (МОС₅₀ %),

максимальную объёмную скорость после выдоха 75 % ФЖЕЛ (МОС₇₅ %), среднюю объёмную скорость в интервале выдоха от 25 % до 75 % ФЖЕЛ (СОС_{25–75} %). Для исследования обратимости обструкции использовали пробу с сальбутамолом (400 мкг) [19].

С помощью бодиплетизмографии оценивали статические лёгочные объёмы и ёмкости в % от должных величин: функциональную остаточную ёмкость (ФОЕ); остаточный объём лёгких (ООЛ); общую ёмкость лёгких (ОЕЛ); процентное соотношение ООЛ/ОЕЛ; бронхиальное сопротивление на вдохе (Сопр. вдоха) и на выдохе (Сопр. выдоха); общее бронхиальное сопротивление (Сопр. общее).

Липиды плазмы крови экстрагировали по методу Блайя и Дайера (Bligh and Dyer, 1959). Уровень жирных кислот (ЖК) и плазмалогенов оценивали по содержанию метиловых эфиров ЖК (МЭЖК) и производных плазмалогенов – диметилацеталей (ДМА), которые определяли методом газожидкостной хромато-масс-спектрометрии. Рассчитывали соотношение уровня плазмалогена к соответствующему по количеству атомов углерода метиловому эфиру жирной кислоты. Метиловые эфиры жирных кислот и диметилацетали получали по методике Carreau and Duback (1978). Идентификация пиков МЭЖК осуществлялась по временам удерживания индивидуальных эфиров жирных кислот и по значениям эквивалентной длины цепи (Christie, 1988). Идентифицировали ДМА путём сравнения их времени удерживания со временем удерживания стандартов 16:0ДМА и 18:0ДМА.

Определяли содержание эйкозаноидов по количеству их стабильных метаболитов в сыворотке крови – тромбоксана В₂ (ТХВ₂) и лейкотриена В₄ (ЛТВ₄). Для выделения использовали миниколонки (Minicolumns for Sample Preparation, США). Количественный уровень тромбоксана В₂ и лейкотриена В₄ определяли иммуноферментным методом с использованием ELISA-наборов Enzo Life Sciences (США). Измерение проводили в плоскостных 96-луночных планшетах на спектрофотометре (Biotek Power Wave, США).

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием стандартного пакета статистических программ Statistica 6.1 для Windows (StatSoft Inc., США). Проверку гипотезы нормальности распределения количественных признаков в группах проводили с помощью критериев Колмогорова – Смирнова, Шапиро – Уилка и критерия согласия Пирсона χ^2 . Deskриптивные статистики в тексте представлены как $M \pm SD$ (при нормальном распределении признака), где M – среднее, SD – стандартное отклонение, и $Med (H_{кв.}; V_{кв.})$ (при распределении, не соответствующему нормальному), где Med – медиана, $H_{кв.}$ – нижний квартиль, $V_{кв.}$ – верхний квартиль. Статистически значимое различие между альтернативными количественными параметрами с распределением, соответствующим нормальному закону, оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, в противном случае – с помощью двухвыборочного критерия Уилкоксона, критерия Манна – Уитни, Колмогорова. Исследование взаимосвязи между парами признаков проводили с помощью критерия корреляции Спирмена (r). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая и функциональная характеристика обследованных пациентов представлены в таблице 1. Показатели лёгочной функции по данным спирометрии у па-

циентов с лёгкой БА и НМТ (1-я группа) по сравнению с контрольной группой были снижены: резервный объём выдоха % – на 30 % ($p = 0,035$); ОФВ₁/ЖЕЛ% – на 7 % ($p = 0,008$); ОФВ₁/ФЖЕЛ% – на 7 % ($p = 0,015$); МОС₇₅% – на 26 % ($p = 0,003$); МОС₅₀% – на 29 % ($p = 0,003$); МОС₂₅% –

ТАБЛИЦА 1
КЛИНИЧЕСКАЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

TABLE 1
CLINICAL AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS
OF THE EXAMINED PATIENTS

Показатели	Группа контроля (n = 30)	1-я группа: БА + НМТ (n = 39)	2-я группа: БА + АО (n = 46)	Уровень статистической значимости (p)
Возраст	35,88 ± 8,23	45,86 ± 16,95	59,83 ± 11,6	–
Индекс Кетле, кг/м ²	23,51 ± 2,91	24,55 ± 3,27	34,06 ± 3,48	$p_{к-2} < 0,001$; $p_{1-2} < 0,001$
АСQ-тест, баллы	–	0,9 (0,6; 1,2)	1 (0,5; 1,6)	–
ЖЕЛ, %	105,65 (98,28; 121,7)	107,15 (103,18; 119,1)	107,4 (96; 126,45)	–
Евд., %	108,75 (86,18; 115,48)	112,4 (103,7; 127,2)	127,05 (101,8; 146,98)	–
Резервный объём выдоха, %	124,64 (108,38; 139,35)	87,21 (76,91; 101,22)	58,71 (50,23; 93,23)	$p_{к-1} = 0,035$ $p_{к-2} < 0,001$ $p_{1-2} = 0,013$
ФЖЕЛ, %	105,51 (99,73; 123)	107,25 (103,91; 114,38)	107 (85,00; 114,51)	–
ОФВ ₁ , % от должного	104,42 (95,68; 112,01)	94,85 (90,88; 105,55)	85,11 (76,65; 105,81)	$p_{к-2} = 0,004$;
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, %	74,82 (71,25; 82,85)	69,78 (64,79; 73,83)	64,91 (58,44; 70,99)	$p_{к-2} < 0,001$ $p_{к-1} = 0,008$
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	78,72 (73,89; 84,38)	73,45 (70,26; 77,06)	70,27 (62,21; 76,25)	$p_{к-1} = 0,015$ $p_{к-2} = 0,002$;
МОС ₇₅ , %	100,45 (84,08; 117,71)	74,51 (60,03; 84,89)	63,41 (37,55; 87,91)	$p_{к-1} < 0,001$ $p_{к-2} = 0,003$
МОС ₅₀ , %	82,85 (64,83; 110,43)	59,20 (3,31; 70,05)	42,6 (8,55; 58,05)	$p_{к-1} = 0,003$ $p_{к-2} < 0,001$ $p_{1-2} = 0,039$
МОС ₂₅ , %	49,15 (41,18; 90,13)	35,65 (26,28; 48,45)	26,5 (23,9; 36,1)	$p_{к-1} = 0,009$ $p_{к-2} < 0,001$
СОС ₂₅₋₇₅ , %	73,75 (57,55; 97,05)	53,35 (37,18; 59,45)	33 (21,75; 50,4)	$p_{к-1} = 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,042$
Сопр. вдоха, кПа с/л	0,17 (0,14; 0,2)	0,26 (0,2; 0,33)	0,32 (0,26; 0,38) 23%?	$p_{к-1} = 0,041$ $p_{к-2} = 0,007$
Сопр. выдоха, кПа с/л	0,22 (0,15; 0,3)	0,38 (0,28; 0,41)	0,4 (0,34; 0,66)	$p_{1-2} = 0,041$ $p_{к-2} = 0,003$ $p_{к-1} = 0,017$
Сопр. общее, кПа с/л	0,19 (0,14 0,25)	0,31 (0,2; 0,35)	0,36 (0,28; 0,51)	$p_{к-1} = 0,017$ $p_{к-2} < 0,001$ $p_{1-2} = 0,025$
ФОЕ, %	100,4 (92,23; 115,2)	106 (96,15; 122,03)	113,5 (103,03; 125,4)	–
ООЛ, %	107,85 (92,68; 118,53)	109,9 (93,15; 143,25)	114,05 (105,1; 139,3)	$p_{к-2} = 0,037$
ОЕЛ, %	96,5 (92,6; 115,73)	106,45 (104,63; 111,65)	107,6 (96,75; 115,55)	–
ООЛ/ОЕЛ, %	98,15 (91,13; 100,5)	105,4 (94,75; 122,05)	102,6 (93,42; 127,32)	–

Примечание. Дескриптивные статистики представлены как $M \pm SD$, где M – среднее, SD – стандартное отклонение (при нормальном распределении признака); при распределении, не соответствующем нормальному – как $Med (H_{кв.}; B_{кв.})$, где Med – медиана, $H_{кв.}$ – нижний квартиль, $B_{кв.}$ – верхний квартиль; Евд. – ёмкость вдоха; $p_{к-1}$ – статистическая значимость различий между группой контроля и 1-й группой; $p_{к-2}$ – статистическая значимость различий между группой контроля и 2-й группой; p_{1-2} – статистическая значимость различий между 1-й и 2-й группами. Приведены значения только для $p < 0,05$

ТАБЛИЦА 2
СОСТАВ ЖИРНЫХ КИСЛОТ И ПЛАЗМАЛОГЕНОВ
В ПЛАЗМЕ КРОВИ У ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

TABLE 2
THE COMPOSITION OF FATTY ACIDS AND PLASMALOGENS
IN BLOOD PLASMA OF THE EXAMINED PATIENTS

Показатели	Группа контроля (n = 30)	1-я группа: БА + НМТ (n = 39)	2-я группа: БА + АО (n = 46)	Уровень статистической значимости (p)
14:0	0,48 (0,45; 0,57)	0,64 (0,5; 0,93)	1,04 (0,97; 1,23)	$p_{\kappa-2} < 0,001$ $p_{1-2} = 0,035$ $p_{\kappa-1} = 0,044$
15:0	0,17 (0,15; 0,2)	0,18 (0,16; 0,2)	0,18 (0,17; 0,22)	–
16:0	20,3 (19,38; 21,52)	20,16 (19,41; 21,84)	21,21 (19,77; 22,49)	–
17:0	0,23 (0,2; 0,24)	0,25 (0,22 ; 0,26)	0,22 (0,21 ; 0,24)	–
16:1 ω -9	0,39 (0,37; 0,42)	0,35 (0,34; 0,35)	0,47 (0,44; 0,51)	$p_{\kappa-2} < 0,001$ $p_{1-2} = 0,005$
16:1 ω -7	1,52 (1,21; 1,75)	1,58 (1,49; 2,36)	1,95 (1,7; 2,43)	$p_{\kappa-2} < 0,001$ $p_{1-2} = 0,004$
17:1	0,15 (0,12; 0,23)	0,17 (0,15; 0,21)	0,21 (0,16; 0,27)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{\kappa-2} < 0,001$
18:0	6,39 (5,93; 6,8)	6,59 (6,38; 7,13)	7,03 (6,63; 7,45)	–
18:1 ω -9	16,89 (15,02; 17,79)	15,76 (15,01; 16,42)	16,57 (15,79; 17,1)	–
18:1 ω -7	1,53 (1,36; 1,61)	1,56 (1,39; 1,67)	1,58 (1,48; 1,62)	–
18:2 ω -6	36,44 (35,23; 37,64)	38,09 (37,5; 38,95)	35,58 (34,57; 38,21)	–
18:3 ω -6	0,3 (0,23; 0,38)	0,28 (0,17; 0,31)	0,4 (0,32; 0,43)	$p_{\kappa-2} = 0,015$ $p_{1-2} = 0,015$
18:3 ω -3	0,37 (0,32; 0,41)	0,36 (0,32; 0,47)	0,49 (0,4; 0,54)	$p_{\kappa-2} < 0,001$ $p_{1-2} = 0,038$
20:1 ω -7	0,13 (0,11 ; 0,14)	0,22 (0,19 ; 0,24)	0,21 (0,15 ; 0,21)	–
20:1 ω -9	0,18 (0,15; 0,21)	0,14 (0,12; 0,18)	0,19 (0,15; 0,21)	–
20:2 ω -6	0,23 (0,2; 0,29)	0,22 (0,1; 0,2)	0,22 (0,19; 0,25)	–
20:3 ω -6	1,12 (0,98; 1,37)	0,81 (0,74; 1,12)	1,19 (1,12; 1,29)	$p_{\kappa-1} = 0,036$ $p_{1-2} = 0,015$
20:4 ω -6	5,93 (5,08; 6,54)	5,44 (4,84; 6,81)	5,35 (4,94; 5,96)	–
20:5 ω -3	0,88 (0,63; 1,07)	0,83 (0,36; 2,65)	0,54 (0,4; 0,71)	$p_{1-2} = 0,017$ $p_{\kappa-2} = 0,012$
20:4 ω -6/20:5 ω -3	6,88 (5,35; 9,2)	6,05 (2,57; 9,42)	7,88 (3,91; 13,36)	$p_{1-2} = 0,037$ $p_{\kappa-2} = 0,042$
22:4 ω -6	0,17 (0,15; 0,2)	0,18 (0,15 ; 0,22)	0,12 (0,1; 0,14)	$p_{\kappa-2} < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$
22:5 ω -3	0,49 (0,4; 0,54)	0,48 (0,3; 0,6)	0,41 (0,29; 0,51)	–
22:6 ω -3	2,3 (1,96; 2,54)	2,35 (1,77; 3,06)	1,52 (1,32; 1,65)	$p_{\kappa-2} = 0,012$ $p_{1-2} = 0,035$
16:0ДМА	0,39 (0,36; 0,5)	0,46 (0,41; 0,49)	0,27 (0,24; 0,32)	$p_{\kappa-2} = 0,002$ $p_{1-2} < 0,001$
18:0ДМА	0,28 (0,23; 0,32)	0,29 (0,22; 0,3)	0,19 (0,17; 0,23)	$p_{1-2} = 0,036$ $p_{\kappa-2} = 0,028$
18:1ДМА	0,14 (0,13; 0,15)	0,12 (0,1; 0,16)	0,11 (0,1; 0,12)	–
20:0ДМА	0,18 (0,15; 0,18)	0,13 (0,08; 0,19)	0,18 (0,17; 0,2)	–
ДМА16:0/МЭЖК16:0	1,91 (1,64; 2,37)	2,21 (1,93; 2,4)	1,32 (1,09; 1,54)	$p_{\kappa-2} = 0,002$ $p_{1-2} < 0,001$
ДМА18:0/МЭЖК18:0	4,03 (3,44; 4,82)	3,68 (3,15; 5,06)	2,76 (2,45; 3,38)	$p_{\kappa-2} < 0,001$ $p_{1-2} = 0,013$

Примечание. Дескриптивные статистики представлены как Med ($H_{\kappa}; V_{\kappa}$), где Med – медиана, H_{κ} – нижний квартиль, V_{κ} – верхний квартиль; $p_{\kappa-1}$ – статистическая значимость различий между группой контроля и 1-й группой; $p_{\kappa-2}$ – статистическая значимость различий между группой контроля и 2-й группой; p_{1-2} – статистическая значимость различий между 1-й и 2-й группами. Приведены значения только для $p < 0,05$.

на 27 % ($p = 0,003$); COC_{25-75} % – на 28 % ($p = 0,009$). По данным бодиплетизмографии выявлено увеличение показателей сопротивления на вдохе на 53 % ($p = 0,041$) и на выдохе на 71 % ($p = 0,017$), общего сопротивления на вдохе и выдохе – на 63 % ($p = 0,017$), что характерно для бронхиальной обструкции.

У пациентов с БА и АО (2-я группа) по сравнению с контрольной группой наблюдались более выраженные изменения показателей ФВД. Установлено снижение на 53 % резервного объема выдоха % ($p < 0,001$), на 18 % – ОФВ₁ % ($p = 0,004$), на 13 % – ОФВ₁/ЖЕЛ % ($p < 0,001$), на 11 % – ОФВ₁/ФЖЕЛ % ($p = 0,002$), на 37 % – МОС₇₅ % ($p < 0,001$), на 48 % – МОС₅₀ % ($p < 0,001$), на 46 % – МОС₂₅ % ($p < 0,001$), на 55 % – COC_{25-75} % ($p < 0,001$). По данным бодиплетизмографии выявлено увеличение сопротивления на вдохе на 88 % ($p = 0,007$) и на выдохе – на 82 % ($p = 0,003$), общего сопротивления на вдохе и выдохе на 89 % ($p < 0,001$), ООЛ – на 6 % ($p = 0,037$).

Сравнительный анализ показателей ФВД у пациентов 1-й и 2-й групп выявил статистически значимые отличия. Так, у пациентов с БА в сочетании с ожирением по сравнению с пациентами с НМТ установлено снижение резервного объема выдоха на 32 % ($p = 0,013$), МОС₅₀ – на 28 % ($p = 0,039$), COC_{25-75} – на 38 % ($p = 0,041$), а также повышение общего сопротивления вдоха и выдоха на 16 % ($p = 0,025$).

Полученные данные свидетельствуют о прогрессировании генерализованной бронхиальной обструкции, в том числе на уровне мелких бронхов при БА, ассоциированной с ожирением.

Результаты исследования состава индивидуальных жирных кислот и плазмалогенов представлены в таблице 2. Сравнительный анализ состава ЖК плазмы крови между пациентами с БА и НМТ (1-я группа) и группой контроля показал статистически значимое повышение доли миристиновой кислоты (14:0) на 33 % ($p = 0,044$) и снижение дигомо-γ-линоленовой (20:3n-6) на 27 % ($p = 0,036$).

У пациентов 2-й группы с БА в сочетании с АО наблюдалось статистически значимое увеличение доли миристиновой кислоты (14:0) более чем в 2 раза ($p < 0,001$) по сравнению с контролем. Наряду с повышением содержания насыщенных жирных кислот (НЖК) возрастало содержание некоторых моноеновых (МЖК), в частности пальмитолеиновой (16:1n-7) – на 28 % ($p < 0,001$), гексадеценивой (16:1n-9) – на 21 % ($p < 0,001$) и гептадеценивой (17:1) – на 40 % ($p < 0,001$).

Модификация состава ПНЖК плазмы крови у пациентов 2-й группы характеризовалась статистически значимым снижением относительного содержания физиологически важных ПНЖК семейства n-3 по сравнению с контролем: эйкозапентаеновой (20:5n-3) – на 38 % ($p = 0,012$), докозагексаеной (22:6n-3) – на 34 % ($p = 0,012$). Наблюдалась тенденция к снижению докозапентаеновой (22:5n-3) кислоты на 16 %. На этом фоне установлено повышение доли α-линоленовой (18:3n-3) кислоты на 37 % ($p < 0,001$) по сравнению с контролем.

Отмечена модификация состава ПНЖК семейства n-6: увеличение уровней γ-линоленовой (18:3n-6) кислоты на 33 % ($p = 0,015$) и дигомо-γ-линоленовой

(20:3n-6) на 7 %, а также снижение уровня адреновой кислоты (22:4n-6) на 29 % ($p < 0,001$).

При сравнении показателей состава ЖК между 1-й и 2-й группами у больных БА с ожирением установлено повышение доли НЖК: миристиновой (14:0) – на 62 % ($p = 0,035$), стеариновой (18:0) – на 10 %. Содержание МЖК – пальмитолеиновой (16:1n-7) и гексадеценивой (16:1n-9) – также увеличивалось на 23 % ($p = 0,004$) и 34 % ($p = 0,005$) соответственно.

В ходе сравнительного анализа между 1-й и 2-й группой установлены статистически значимые различия состава ПНЖК семейства n-3. Так у пациентов 2-й группы уровень эйкозапентаеновой ЖК (20:5n-3) был ниже на 34 % ($p = 0,017$), докозагексаеновой (22:6n-3) – на 35 % ($p = 0,035$) относительно показателей в 1-й группе. При этом уровень α-линоленовой (18:3n-3) кислоты у больных 2-й группы превышал на 36 % ($p = 0,038$) аналогичный показатель у больных 1-й группы.

Выявлена модификация состава ПНЖК семейства n-6, которая проявлялась увеличением доли γ-линоленовой (18:3n-6) и дигомо-γ-линоленовой (20:3n-6) на 43 % ($p = 0,015$) и 46 % ($p = 0,042$) соответственно и снижением относительного содержания адреновой кислоты (22:4n-6) на 33 % ($p < 0,001$). Содержание арахидоновой кислоты (20:4n-6) у пациентов в обеих группах статистически значимо не отличалось. Однако снижение у пациентов 2-й группы доли 20:5n-3 ПНЖК привело к увеличению соотношения 20:4n-6/20:5n-3, значение которого было на 30 % выше по сравнению с 1-й группой ($p = 0,017$) и на 15 % по сравнению с контролем ($p = 0,042$). Дисбаланс n-3 и n-6 ПНЖК с накоплением n-6 ПНЖК приводит к преимущественному синтезу их провоспалительных метаболитов.

У пациентов 1-й группы (БА и НМТ) не установлено статистически значимых изменений в содержании плазмалогенов в плазме крови (табл. 2). У пациентов 2-й группы (БА с ожирением) выявлено снижение содержания плазмалогенов ДМА16:0 и ДМА18:0. Так, уровень ДМА16:0 и ДМА18:0 уменьшился на 31 % ($p = 0,002$) и 32 % ($p = 0,028$) по сравнению с контролем и на 41 % ($p < 0,001$) и 34 % ($p = 0,036$) по сравнению с 1-й группой соответственно. Содержание показателя соотношения всех ДМА16:0 к общему содержанию пальмитолиновой кислоты в крови (ДМА16:0/МЭЖК16:0) уменьшилось на 30,9 % ($p = 0,002$) по сравнению с контролем и на 85 % ($p < 0,001$) – по сравнению с 1-й группой. Уровень показателя относительного содержания всех ДМА18:0 к общему содержанию стеариновой кислоты в крови (ДМА18:0/МЭЖК18:0) снизился на 31,8 % ($p = 0,002$) по сравнению с контрольной группой и на 25 % ($p < 0,001$) – по сравнению с показателями пациентов 1-й группы. Статистически значимых различий в уровне ДМА18:1 и ДМА20:0 между группой здоровых и группами пациентов с БА не выявлено.

Таким образом, результаты исследования показали снижение уровней фосфолипидов с алкенильной связью при развитии БА, ассоциированной с АО.

Изучено содержание провоспалительных эйкозаноидов – тромбоксана В₂ и лейкотриена В₄ – у больных БА

(табл. 3). Независимо от массы тела у пациентов с БА отмечено статистически значимое увеличение содержания в крови лейкотриена B_4 и тромбоксана B_2 по сравнению с группой контроля. Кроме того, сравнение показателей между группами пациентов с БА показало увеличение лейкотриена B_4 на 43 % ($p = 0,001$) и тромбоксана B_2 на 15 % ($p = 0,001$) при наличии ожирения. Полученные данные свидетельствуют о выраженной воспалительной реакции при БА, ассоциированной с ожирением.

Наличие дисбаланса в составе ЖК, нарушение образования их окисленных метаболитов, синтеза плазмалогенов способны провоцировать развитие хронического воспаления, окислительного стресса, что может привести к усилению дисфункции органов дыхания.

С целью установления роли индивидуальных липидов в развитии дисфункции МДП при БА лёгкой степени тяжести с НМТ и ассоциированной с алиментарно-конституционным ожирением проведён корреляционный анализ (табл. 4, 5). Корреляционные взаимосвязи оценивались с учётом показателей ФВД, отражающих функциональное состояние МДП.

По данным бодиплетизмографии критериями дисфункции МДП считают увеличение ООЛ более 140 % и ООЛ/ОЕЛ – на 125 % от должных значений как признаки наличия «воздушных ловушек», а повышение ФОЕ более 130 % от должного – как показатель наличия гиперинфляции [19]. К косвенным признакам наличия дисфункции МДП при БА относят также изменение показателей спирометрии. Уменьшение уровня ФЖЕЛ некоторыми авторами предлагается рассматривать как показатель наличия «воздушных ловушек», а SOC_{25-75} – использовать в качестве маркера раннего поражения МДП [20].

В 1-й группе пациентов с БА и НМТ установлены взаимосвязи между уровнями НЖК и показателями ФВД, отражающими состояние МДП (табл. 4). Выявлены прямые корреляции миристиновой (14:0) и стеариновой (18:0) кислот с ФОЕ; миристиновой, пентадециловой (15:0) и пальмитиновой (16:0) кислот – с ООЛ; пентадециловой и пальмитиновой кислот – с ООЛ/ОЕЛ.

Установлены прямые связи МЖК, а именно: гептадеценовой (17:1) – с ОЕЛ; гексадеценовой (16:1n-9) – с ООЛ и ОЕЛ; октадекаеновой (18:1n-7) – с ФОЕ. Обрат-

ные корреляции определены между олеиновой кислотой (18:1n-9) и ФОЕ, эйкозеновой кислотой (20:1n-9) и ОФВ₁, SOC_{25-75} .

Корреляционные взаимосвязи с показателями ФВД выявлены и для ПНЖК. Для n-3 ПНЖК прямые корреляции наблюдались между α -линоленовой кислотой (18:3n-3), ФЖЕЛ и ОФВ₁ и обратные – между докозапентаеновой (22:5n-3) и докозагексаеновой (22:6n-3) кислотами и ООЛ, ООЛ/ОЕЛ. Среди n-6 ПНЖК наблюдались положительные связи γ -линоленовой (18:3n-6) и дигомо- γ -линоленовой (20:3n-6) ПНЖК с ФЖЕЛ; отрицательные связи эйкозодиеновой (20:2n-6) и арахидоновой (20:4n-6) ПНЖК с ФОЕ, адреновой (22:4n-6) – с ФЖЕЛ и ФОЕ.

Уровни плазмалогенов также коррелировали с изучаемыми показателями ФВД. Так, отрицательные корреляции имели ДМА16:0, ДМА18:0 и ДМА18:0/МЭЖК18:0 с ФЖЕЛ и ОФВ₁; ДМА18:1 с ФЖЕЛ; ДМА16:0/МЭЖК16:0 с ОФВ₁. Прямые связи установлены между ДМА16:0 и ООЛ, ДМА20:0 и ФЖЕЛ.

Во 2-й группе пациентов (табл. 5) выявлены взаимосвязи между показателями НЖК и функции внешнего дыхания. Так, пентадециловая кислота (15:0) имела положительную связь с ФЖЕЛ и ОФВ₁, пальмитиновая (16:0) и стеариновая (18:0) – отрицательную корреляцию с ФЖЕЛ и положительную с ФОЕ. Из МЖК имели отрицательные корреляционные взаимосвязи гептадеценовая кислота (17:1) с ФОЕ и ОЕЛ, эйкозеновая (20:1n-7) – с ФЖЕЛ, ОФВ₁, $SOC_{75/25}$ и ОЕЛ. Положительная корреляция наблюдалась между 20:1n-7 и ООЛ/ОЕЛ. Из ПНЖК семейства n-3 докозапентаеновая (22:5n-3) и докозагексаеновая кислоты (22:6n-3) имели отрицательные корреляционные связи с показателем ООЛ/ОЕЛ.

Выявлены положительные корреляции между арахидоновой кислотой (20:4n-6) и ООЛ/ОЕЛ, адреновой кислотой (22:4n-6) и SOC_{25-75} , ООЛ. Установлены отрицательные корреляционные связи между ДМА20:0 и уровнем ФОЕ, ООЛ; ДМА18:0/МЭЖК18:0 и соотношением ООЛ/ОЕЛ. Следует отметить отрицательные взаимосвязи уровня тромбоксана B_2 с таким показателем ФВД, как ФЖЕЛ, и показателями, отражающими состояние МДП, – ФОЕ и ОЕЛ.

ТАБЛИЦА 3
УРОВЕНЬ ЭЙКОЗАНОИДОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ У
ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Показатели	Группа контроля (n = 30)	1-я группа: БА + НМТ (n = 39)	2-я группа: БА + АО (n = 46)	Уровень статистической значимости (p)
Лейкотриен, пг/мл	11,28 (10,43; 12,43)	17,87 (16,4; 18,65)	25,61 (23,03; 29,9)	$p_{K-1} < 0,001$ $p_{K-2} < 0,001$ $p_{1-2} = 0,001$;
Тромбоксан B_2 , пг/мл	62,15 (56,3; 70,85)	79,9 (78,12; 90,32)	90,24 (87,47; 98,54)	$p_{K-1} = 0,003$ $p_{K-2} < 0,001$ $p_{1-2} = 0,001$

Примечание. Дескриптивные статистики представлены как Med ($H_{KB}; B_{KB}$), где Med – медиана, H_{KB} – нижний квартиль, B_{KB} – верхний квартиль; p_{K-1} – статистическая значимость различий между группой контроля и 1-й группой; p_{K-2} – статистическая значимость различий между группой контроля и 2-й группой; p_{1-2} – статистическая значимость различий между 1-й и 2-й группами. Приведены значения только для $p < 0,05$.

TABLE 3
THE LEVEL OF EICOSANOIDS IN BLOOD PLASMA OF THE
EXAMINED PATIENTS

ТАБЛИЦА 4

КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ
ДИСФУНКЦИИ МАЛЫХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ
И ЖИРНЫХ КИСЛОТ, ПЛАЗМАЛОГЕНОВ У ПАЦИЕНТОВ
1-й ГРУППЫ (КОРРЕЛЯЦИЯ СПИРМЕНА, r)

TABLE 4

CORRELATIONS BETWEEN INDICATORS OF DYSFUNCTION
OF SMALL AIRWAYS AND FATTY ACIDS, PLASMALOGENS
IN PATIENTS OF GROUP 1 (SPEARMAN CORRELATION, r)

Показатели	ФЖЕЛ%	ОФВ ₁ %	СОС ₂₅₋₇₅ %	ФОЕ%	ООЛ%	ОЕЛ%	ООЛ/ОЕЛ%
14:0	–	–	–	0,76 $p = 0,011$	0,59 $p = 0,023$	–	–
15:0	–	–	–	–	0,56 $p = 0,035$	–	0,58 $p = 0,027$
16:0	–	–	–	–	0,57 $p = 0,047$	–	0,6 $p = 0,021$
18:0	–	–	–	0,53 $p = 0,046$	–	–	–
17:1	–	–	–	–	–	0,64 $p = 0,013$	–
16:1ω-9	–	–	–	–	0,57 $p = 0,019$	0,53 $p = 0,046$	–
18:1ω-9	–	–	–	–0,55 $p = 0,036$	–	–	–
18:1ω-7	–	–	–	0,83 $p = 0,011$	–	–	–
18:3ω-3	0,73 $p = 0,003$	0,81 $p < 0,001$	–	–	–	–	–
18:3ω-6	0,57 $p = 0,031$	–	–	–	–	–	–
20:1ω-9	–	–0,69 $p = 0,006$	–0,71 $p = 0,011$	–	–	–	–
20:2ω-6	–	–	–	–0,65 $p = 0,011$	–	–	–
20:3ω-6	0,59 $p = 0,025$	–	–	–	–	–	–
20:4ω-6	–	–	–	–0,6 $p = 0,013$	–	–	–
22:4ω-6	–0,81 $p = 0,042$	–	–	–0,59 $p = 0,025$	–	–	–
22:5ω-3	–	–	–	–	–0,62 $p = 0,022$	–	–0,58 $p = 0,028$
22:6ω-3	–	–	–	–	–0,65 $p = 0,011$	–	–0,66 $p = 0,009$
16:0 ДМА	–0,55 $p = 0,038$	–0,79 $p = 0,001$	–	–	0,57 $p = 0,029$	–	–
ДМА16:0/МЭЖК16:0	–	–0,88 $p < 0,001$	–	–	–	–	–
18:0 ДМА	–0,66 $p = 0,009$	–0,61 $p = 0,019$	–	–	–	–	–
18:1 ДМА	–0,53 $p = 0,038$	–	–	–	–	–	–
ДМА18:0/МЭЖК18:0	–0,59 $p = 0,023$	–0,59 $p = 0,023$	–	–	–	–	–
20:0 ДМА	0,57 $p = 0,029$	–	–	–	–	–	–

Примечание. Приведены только статистически значимые связи между показателями при $p < 0,05$.

ТАБЛИЦА 5
КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ
ДИСФУНКЦИИ МАЛЫХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ
И ЖИРНЫХ КИСЛОТ, ПЛАЗМАЛОГЕНОВ У ПАЦИЕНТОВ
2-Й ГРУППЫ (КОРРЕЛЯЦИЯ СПИРМЕНА, r)

TABLE 5
CORRELATIONS BETWEEN INDICATORS OF DYSFUNCTION
OF SMALL AIRWAYS AND FATTY ACIDS, PLASMALOGENS
IN PATIENTS OF GROUP 2 (SPEARMAN CORRELATION, r)

Показатели	ФЖЕЛ%	ОФВ ₁ %	СОС ₂₅₋₇₅ %	ФОЕ %	ООЛ%	ОЕЛ%	ООЛ/ОЕЛ%
14:0	–	–	–	–	–	–	–
15:0	0,49 $p = 0,019$	0,48 $p = 0,022$	–	–	–	–	–
16:0	–0,66 $p < 0,001$	–	–	–	–	–	–
17:1	–	–	–	–0,59 $p = 0,019$	–	–0,54 $p = 0,036$	–
18:0	–0,47 $p = 0,024$	–	–	0,32 $p = 0,041$	–	–	–
20:1 ω -7	–0,51 $p = 0,005$	–0,43 $p = 0,022$	–0,45 $p = 0,005$	–	–	–0,70 $p < 0,001$	0,52 $p = 0,009$
20:4 ω -6	–	–	–	–	–	–	0,73 $p = 0,017$
20:5 ω -3	–	–	–	–	0,39 $p = 0,034$	0,47 $p = 0,009$	–
20:4 ω -6/20:5 ω -3	–	–	–	–	–	–	0,78 $p = 0,016$
22:4 ω -6	–	–	0,29 $p = 0,044$	–	0,29 $p = 0,046$	–	–
22:5 ω -3	–	–	–	–	–	–	–0,58 $p = 0,028$
22:6 ω -3 а	–	–	–	–	–	–	–0,66 $p = 0,009$
ДМА18:0/МЭЖК18:0	–	–	–	–	–	–	–0,41 $p = 0,029$
20:0 ДМА	–	–	–	–0,47 $p = 0,024$	–0,42 $p = 0,048$	–	–
Тромбоксан В ₂ , пг/мл	–0,89 $p < 0,001$	–	–	–0,65 $p = 0,011$	–	–0,86 $p < 0,001$	–

Примечание. Приведены только статистически значимые связи между показателями при $p < 0,05$.

Установленные особенности состава жирных кислот, эйкозаноидов, плазмалогенов, их взаимосвязи с показателями ФВД свидетельствуют об их участии в прогрессировании бронхобструкции, формировании воздушных ловушек и гиперинфляции при БА.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Выявленные в исследовании изменения показателей ФВД по данным спирометрии и бодиплетизмографии свидетельствуют о наличии у пациентов с различной массой тела с лёгкой частично контролируемой БА генерализованной бронхиальной обструкции. При этом

у пациентов с БА, ассоциированной с ожирением, установлено снижение уровней ОФВ₁, СОС₂₅₋₇₅ и повышение показателя ООЛ, которые указывают на развитие дисфункции МДП у пациентов данной группы.

При изучении липидного состава плазмы крови по уровню жирных кислот, эйкозаноидов и плазмалогенов установлены особенности липидома в группах пациентов с БА. Причём динамика изменения липидов плазмы крови указывает на наличие системного хронического воспалительного процесса у пациентов с БА, усугубляющегося при присоединении ожирения. Ранее показано, что воспаление при БА, ассоциированной с АО, опосредовано гиперпродукцией лептина, провоспалительных цитокинов, которые приводят

к системному хроническому воспалению низкой интенсивности [21].

У пациентов с БА отмечено повышение только доли насыщенной миристиновой кислоты. В то же время для большинства НЖК установлены корреляционные связи с показателями ФВД, что указывает на вовлеченность их в развитие бронхиальной обструкции и дисфункции МДП. Насыщенные жирные кислоты (миристиновая, стеариновая, пальмитиновая), с одной стороны, играют структурную роль, влияющую на плотность упаковки клеточной мембраны; с другой стороны, увеличение их уровня в биологических субстратах всегда является неблагоприятным признаком с позиции сигнальных функций клетки, поскольку в этом случае мембрана становится менее восприимчивой к экспрессии рецепторов и синтезу иммунных медиаторов. В сурфактанте лёгких насыщенные жирные кислоты, эстерифицированные в сложные липиды, образуют более структурированную упаковку фосфолипидов, что повышает плотность сурфактанта [22]. Поэтому химический состав сурфактанта, его обогащённость НЖК могут влиять на свойства и структуру МДП.

У пациентов с БА и ожирением отмечалось повышение уровней моноеновой пальмитолеиновой и гексадеценовой кислот. МЖК входят в структуру каждой клетки, играют существенную роль в регуляции липидного обмена [23]. Известно, что пальмитолеиновая кислота функционирует как липокин-липид с гормоноподобной биологической активностью. Пальмитоолеиновая кислота способна напрямую участвовать в регуляции инсулинорезистентности и метаболических нарушений [24]. В исследованиях D. Mozaffarian и соавт. показано, что повышенный уровень пальмитоолеиновой кислоты ассоциирован с лучшим метаболическим профилем и низким уровнем развития диабета [24]. Выявленное в нашем исследовании повышение уровня пальмитолеиновой кислоты у пациентов с БА и ожирением, возможно, свидетельствует о компенсаторной реакции организма, направленной на поддержание липидного гомеостаза с целью минимизации метаболических нарушений.

В 1-й группе пациентов на фоне нормального уровня МЖК, а также во 2-й группе установлены ассоциативные связи МЖК семейства n-9 и n-7 с показателями ФВД, характеризующими состояние МДП, что позволяет сделать заключение о влиянии МЖК семейства n-9 и n-7 на формирование дисфункции МДП.

Установлены различия состава ПНЖК в группах больных БА с НМТ (1-я группа) и БА, ассоциированной с ожирением (2-я группа). Во 2-й группе пациентов наблюдалось изменение уровней ПНЖК семейства n-3 и n-6. На фоне снижения уровней эйкозапентаеновой (20:5n-3), докозагексаеновой (22:6n-3) кислот отмечалось увеличение содержания γ-линоленовой (18:3n-6) кислоты, дигомо-γ-линоленовой (20:3n-6) ЖК по сравнению с контролем и 1-й группой.

Полиненасыщенные жирные кислоты отвечают за увеличение текучести и вязкости клеточной мембраны. ПНЖК семейства n-6 являются основными субстратами синтеза провоспалительных, бронхоконстрикторных,

вазоконстрикторных медиаторов и предшественниками эндоканнабиноидов, липоксинов, в то время как ПНЖК семейства n-3 рассматривают как предшественники противовоспалительных, проразрешающих, вазодилаторных медиаторов. Известно, что n-3 ПНЖК оказывают влияние на маркеры воспаления, снижая их уровень (С-реактивный белок, ИЛ-6, фактор некроза опухоли α). Из эйкозапентаеновой кислоты (20:5n-3) синтезируются оксипиены (марезины, резольвины, протектины), которые являются противовоспалительными, проразрешающими и антипролиферативными медиаторами, что обеспечивает наиболее важный конкурирующий каскад при воспалении, направленный на его разрешение [25]. Смещение баланса между арахидоновой (20:4n-6) и эйкозапентаеновой (20:5n-3) ЖК указывает на нарушения в эйкозаноидном цикле и, соответственно, на высокий риск развития воспалительного процесса, что является прогностически неблагоприятным признаком усиления провоспалительных реакций, которые могут привести к развитию дисфункции МДП при сочетанном течении БА [26].

Интересные корреляционные связи установлены между показателями ФВД, отражающими состояние МДП и составом ПНЖК семейства n-3 и n-6 в группах. Так, для пациентов с БА и НМТ выявлено наибольшее количество связей с ФЖЕЛ и ОФВ₁. Известно, что эти показатели отражают наличие или отсутствие обструкции бронхов на разных уровнях и могут выступать в качестве индикаторов ремоделирования дыхательных путей [27].

Во 2-й группе у пациентов с БА и ожирением для показателей, отражающих состояние МДП (ФОЕ, ООЛ, ОЕЛ, ООЛ/ОЕЛ), выявлено наибольшее количество прямых связей с ПНЖК семейства n-6 и отрицательных – с ПНЖК семейства n-3. В отличие от 1-й группы, при сочетанном течении БА установлены взаимосвязи уровней эйкозапентаеновой кислоты, соотношения 20:4n-6/20:5n-3 с показателями ООЛ, ООЛ/ОЕЛ.

Полученные результаты указывают на участие ПНЖК в развитии и прогрессировании воспаления МДП и на формирование воздушных ловушек и гиперинфляции.

Примечательно, что у пациентов с БА независимо от массы тела в крови увеличено содержание тромбосана В₂ и лейкотриена В₄ по сравнению с группой контроля. Эйкозаноиды как производные арахидоновой кислоты способствуют развитию выраженной воспалительной реакции [26]. У пациентов с БА и АО уровень лейкотриена В₄ был выше относительно группы пациентов 1-й группы. Установленная обратная связь между уровнями тромбосана В₂ и ФЖЕЛ, ФОЕ, ОЕЛ при БА, ассоциированной с ожирением, свидетельствует о вовлеченности тромбосана в развитие дисфункции МДП в этой группе пациентов.

Уровень плазмалогенов у пациентов 1-й группы не отличался от показателей контроля. Несмотря на это, обнаружены обратные корреляционные связи между плазмалогенами 16:0ДМА, 18:0ДМА, 18:1ДМА и 20:0ДМА с показателями ФВД (ФЖЕЛ, ОФВ₁). При этом во 2-й группе (БА с ожирением) снижение уровня плазм-

малогенов, содержащих альдегиды 16:0 и 18:0, и соотношения 18:ОДМА/18:ОМЭЖК сочеталось с наличием отрицательных взаимосвязей между показателями, отражающими состояние МДП (ФОВ, ООЛ, ООЛ/ОЕЛ), и уровнями 20:ОДМА и 18:ОДМА/18:ОМЭЖК. Установленные взаимосвязи указывают на участие плазмалогенов в развитии и прогрессировании воспаления МДП и на формирование воздушных ловушек и гиперинфляции. Известно, что плазмалогены увеличивают вязкость и натяжение сурфактанта лёгких. Поскольку лёгкие являются непосредственной мишенью активных форм кислорода, плазмалогены, входящие в состав сурфактанта, защищают лёгкие от их агрессивного воздействия и других факторов внешней среды [28–30]. В исследованиях J.E. Sordillo и соавт. плазмалогены идентифицированы как возможные медиаторы изменений функции лёгких у лиц с астмой, в том числе возрастных, а также могут служить в качестве потенциальной фармакологической мишени для улучшения ФВД у людей с астмой [13].

Таким образом, наличие большого количества прямых и обратных взаимосвязей между липидными медиаторами и показателями ФВД у пациентов с БА и НМТ можно расценить как более активный системный ответ на развитие заболевания, направленный на сохранение внутреннего гомеостаза. При этом ассоциация БА с ожирением вызывает снижение защитных сил организма и прогрессирование заболевания, что отражается на клинико-лабораторных и функциональных показателях. Выявленные взаимосвязи между показателями дисфункции МДП и липидомом плазмы крови указывают на важное значение жирных кислот, плазмалогенов и эйкозаноидов в регуляции функционального состояния МДП при БА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с БА лёгкой степени тяжести, ассоциированной с АО, на фоне генерализованной бронхиальной обструкции развивается дисфункция малых дыхательных путей. Важным патогенетическим звеном формирования дисфункции МДП является нарушение метаболизма жирных кислот и синтеза плазмалогенов, увеличение образования воспалительных липидных медиаторов, таких как тромбоксан и лейкотриен. Для сочетанного течения БА и алиментарно-конституционного ожирения характерно повышение уровней НЖК, МЖК, ПНЖК семейства n-6 и снижение доли ПНЖК семейства n-3 в плазме крови. Нарушение синтеза липидных медиаторов (плазмалогенов и эйкозаноидов) при БА, отягощённой ожирением, детерминирует изменение молекулярных механизмов иммунного сигналинга и антиоксидантных процессов, что лежит в основе развития хронического системного и местного воспаления при БА, ассоциированной с ожирением. Наличие высокой корреляции компонентов липидома крови с функциональными показателями органов дыхания указывает на патогенетическую роль жирных кислот и воспалительных липидных медиаторов в формировании

и прогрессировании дисфункции МДП при БА в сочетании с ожирением, а следовательно, и утяжелении течения БА. Биомаркерами формирования и прогрессирования дисфункции МДП, а следовательно, и утяжеления течения БА могут быть эйкозопентаеновая кислота, соотношение ПНЖК семейства n-6 и n-3 (20:4n-6/20:5n-3) и тромбоксан B_2 , имеющие характерные для БА в сочетании с ожирением корреляционные связи с маркерами дисфункции МДП. Дальнейшие исследования липидных триггеров дисфункции МДП позволят разработать технологии прогнозирования течения и контроля БА.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Исследование выполнено в рамках НИР «Патогенетические механизмы формирования заболевания респираторной системы», № государственной регистрации АААА-А19-119100290026-5.

ЛИТЕРАТУРА

1. Соловьева И.А., Собко Е.А., Демко И.В., Крапошина А.Ю., Гордеева Н.В., Локтионова М.М. Бронхиальная астма и ожирение. *Терапевтический архив*. 2017; 89(3): 116–120. doi: 10.17116/terarkh2017893116-120
2. Гусова З.Р., Дзантиева Е.О., Хрипун И.А. Иммунологические аспекты ожирения. *Альманах клинической медицины*. 2015; 1: 30–35.
3. Гноевых В.В., Шорохова Ю.А., Смирнова А.Ю., Песков А.Б., Разин В.А. Особенности клинического течения бронхиальной астмы у курильщиков с поражением малых дыхательных путей. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2020; 1: 8–21. doi: 10.34014/2227-1848-2020-1-8-21
4. Postma DS, Brightling C, Baldi S, van den Berge M, Fabbrri LM, Gagnatelli A, et al. ATLANTIS study group. Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): Baseline data from a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2019; 7(5): 402–416. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30049-9
5. Фассахов Р.С. Большая роль малых дыхательных путей: новые возможности циклесонида в терапии бронхиальной астмы. *Медицинский совет*. 2017; (18): 56–60. doi: 10.21518/2079-701X-2017-18-56-60
6. Минеева Е.Е., Антонюк М.В., Юренко А.В., Гвозденко Т.А., Уксуменко А.А. Дисфункция малых дыхательных путей и состояние легочной функции при легкой бронхиальной астме. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2020; (78): 76–83. doi: 10.36604/1998-5029-2020-78-76-83
7. Крапошина А.Ю., Собко Е.А., Демко И.В., Кацер А.Б., Казмерчук О.В., Абрамов Ю.И. Современное представление о бронхиальной астме с фиксированной обструкцией. *Терапевтический архив*. 2021; 93(3): 337–342. doi: 10.26442/00403660.2021.03.200661
8. Grainge CL, Davies DE. Epithelial injury and repair in airways diseases. *Chest*. 2013; 144(6): 1906–1912. doi: 10.1378/chest.12-1944

9. Pietiläinen KH, Róg T, Seppänen-Laakso T, Virtue S, Gopalacharyulu P, Tang J, et al. Association of lipidome remodeling in the adipocyte membrane with acquired obesity in humans. *PLoS Biol.* 2011; 9(6): e1000623. doi: 10.1371/journal.pbio.1000623
10. Wynalda KM, Murphy RC. Low-concentration ozone reacts with plasmalogen glycerophosphoethanolamine lipids in lung surfactant. *Chem Res Toxicol.* 2010; 23(1): 108-117. doi: 10.1021/tx900306p
11. Каратеев А.Е., Алейникова Т.Л. Эйкозаноиды и воспаление. *Современная ревматология.* 2016; 10(4): 73-86. doi: 10.14412/1996-7012-2016-4-73-86
12. Bozelli JC Jr, Azher S, Epand RM. Plasmalogens and chronic inflammatory diseases. *Front Physiol.* 2021; 12: 730829. doi: 10.3389/fphys.2021.730829
13. Sordillo JE, Lutz SM, Kelly RS, McGeachie MJ, Dahlin A, Tantisira K, et al. Plasmalogens mediate the effect of age on bronchodilator response in individuals with asthma. *Front Med.* 2020; 7: 38. doi: 10.3389/fmed.2020.00038
14. Hajeyah AA, Griffiths WJ, Wang Y, Finch AJ, O'Donnell VB. The biosynthesis of enzymatically oxidized lipids. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020; 11: 591819. doi: 10.3389/fendo.2020.591819
15. Hanna VS, Hafez EAA. Synopsis of arachidonic acid metabolism: A review. *J Adv Res.* 2018; 11: 23-32. doi: 10.1016/j.jare.2018.03.005
16. Dean JM, Lodhi IJ. Structural and functional roles of ether lipids. *Protein Cell.* 2018; 9(2): 196-206. doi: 10.1007/s13238-017-0423-5
17. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED; GOAL Committee. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med.* 2006; 100(4): 616-621. doi: 10.1016/j.rmed.2005.08.012
18. Медицинская статистика. *Словарь статистических терминов.* URL: https://medstatistic.ru/theory/odds_ratio.html [дата доступа: 01.06.2022].
19. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005; 26: 948-968. doi: 10.1183/09031936.05.00035205
20. Айсанов З.Р., Калманова Е.Н. Поражение малых дыхательных путей при бронхиальной астме: новые данные, новая парадигма. *Практическая пульмонология.* 2019; 1: 6-14.
21. Yurenko AV, Antonyuk MV, Mineeva EE, Novgorodtseva TP, Khodosova KK. Features of cytokine and adipokine regulation in asthma associated with obesity. *Russian Open Medical Journal.* 2019; 8(2): e0203. doi: 10.15275/rusomj.2019.0203
22. Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., Жукова Н.В., Антонык М.В., Лобанова Е.Г., Калинина Е.П. Ассоциация метаболизма жирных кислот с системной воспалительной реакцией при хронических заболеваниях органов дыхания. *Биомедицинская химия.* 2016; 62(3): 341-347. doi: 10.18097/PBMC20166203341
23. Воловик В.Т., Леонидова Т.В., Коровина Л.М., Блохина Н.А., Касарина Н.П. Сравнение жирнокислотного состава различных пищевых масел. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2019; 5: 147-152. doi: 10.17513/mjpf.12754
24. Mozaffarian D, Cao H, King IB, Lemaitre RN, Song X, Siscovick DS, et al. Trans-palmitoleic acid, metabolic risk factors, and new-onset diabetes in U.S. adults: A cohort study. *Ann Intern Med.* 2010; 153(12): 790-799. doi: 10.7326/0003-4819-153-12-201012210-00005

25. Giudetti AM, Cagnazzo R. Beneficial effects of n-3 PUFA on chronic airway inflammatory diseases. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2012; 99(3-4): 57-67. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2012.09.006
26. Denisenko YK, Lobanova EG, Novgorodtseva TP, Gvozdenko TA, Nazarenko AV. The role of arachidonic acid metabolites (endocannabinoids and eicosanoids) in the immune processes: A review. *Int J Chem Biomed Sci.* 2015; 1(3): 70-78.
27. Yuan H, Liu X, Li L, Wang G, Liu C, Zeng Y, et al. Clinical and pulmonary function changes in cough variant asthma with small airway disease. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2019; 15: 41. doi: 10.1186/s13223-019-0354-1
28. Zhuo R, Rong P, Wang J, Parvin R, Deng Y. The potential role of bioactive plasmalogens in lung surfactant. *Front Cell Dev Biol.* 2021; 9: 618102. doi: 10.3389/fcell.2021.618102
29. Zoeller RA, Grazia TJ, LaCamera P, Park J, Gaposchkin DP, Farber HW. Increasing plasmalogen levels protects human endothelial cells during hypoxia. *Am J Physiol Heart Circ. Physiol.* 2002; 283: H671-H679. doi: 10.1152/ajpheart.00524.2001
30. Новгородцева Т.П., Кытикова О.Ю., Гвозденко Т.А., Антонык М.В. Перспективы использования природных алкилглицеринов в таргетной терапии бронхиальной астмы, ассоциированной с ожирением (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал.* 2018; 38(6): 103-110. doi: 10.15372/SSMJ20180615

REFERENCES

1. Soloveva IA, Sobko EA, Demko IV, Kraposhina AY, Gondeeva NV, Loktionova MM. Asthma and obesity. *Terapevticheskii arkhiv.* 2017; 89(3): 116-120. (In Russ.). doi: 10.17116/terarkh2017893116-120
2. Gusova ZR, Dzantieva EO, Khripun IA. Immunological aspects of obesity. *Almanac of Clinical Medicine.* 2015; 1: 30-35. (In Russ.).
3. Gnoevykh VV, Shorokhova YuA, Smirnova AYU, Peskov AB, Razin VA. Peculiarities of bronchial asthma clinical course in smokers with small airway diseases. *Ulyanovsk Medico-Biological Journal.* 2020; 1: 8-21. (In Russ.). doi: 10.34014/2227-1848-2020-1-8-21
4. Postma DS, Brightling C, Baldi S, van den Berge M, Fabbrri LM, Gagnatelli A, et al. ATLANTIS study group. Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): Baseline data from a prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2019; 7(5): 402-416. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30049-9
5. Fassakhov RS. Significant role of small respiratory tracts: new possibilities of cyclesonide in therapy of bronchial asthma. *Medical Council.* 2017; (18): 56-60. (In Russ.). doi: 10.21518/2079-701X-2017-18-56-60
6. Mineeva EE, Antonyuk MV, Yurenko AV, Gvozdenko TA, Uksumenko AA. Small airways dysfunction and the state of lung function in mild asthma. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration.* 2020; (78): 76-83. (In Russ.). doi: 10.36604/1998-5029-2020-78-76-83
7. Kraposhina AY, Sobko EA, Demko IV, Kacer AB, Kazmerchuk OV, Abramov YI. Modern understanding of bronchial asthma with fixed airflow obstruction. *Terapevticheskii arkhiv.* 2021; 93(3): 337-342. (In Russ.). doi: 10.26442/00403660.2021.03.200661

8. Grainge CL, Davies DE. Epithelial injury and repair in airways diseases. *Chest*. 2013; 144(6): 1906-1912. doi: 10.1378/chest.12-1944
9. Pietiläinen KH, Róg T, Seppänen-Laakso T, Virtue S, Gopalacharyulu P, Tang J, et al. Association of lipidome remodeling in the adipocyte membrane with acquired obesity in humans. *PLoS Biol*. 2011; 9(6): e1000623. doi: 10.1371/journal.pbio.1000623
10. Wynalda KM, Murphy RC. Low-concentration ozone reacts with plasmalogen glycerophosphoethanolamine lipids in lung surfactant. *Chem Res Toxicol*. 2010; 23(1): 108-117. doi: 10.1021/tx900306p
11. Karateev AE, Aleinikova TL. Eicosanoids and inflammation. *Modern Rheumatology Journal*. 2016; 10(4): 73-86. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2016-4-73-86
12. Bozelli JC Jr, Azher S, Epand RM. Plasmalogens and chronic inflammatory diseases. *Front Physiol*. 2021; 12: 730829. doi: 10.3389/fphys.2021.730829
13. Sordillo JE, Lutz SM, Kelly RS, McGeachie MJ, Dahlin A, Tantisira K, et al. Plasmalogens mediate the effect of age on bronchodilator response in individuals with asthma. *Front Med*. 2020; 7: 38. doi: 10.3389/fmed.2020.00038
14. Hajeyah AA, Griffiths WJ, Wang Y, Finch AJ, O'Donnell VB. The biosynthesis of enzymatically oxidized lipids. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11: 591819. doi: 10.3389/fendo.2020.591819
15. Hanna VS, Hafez EAA. Synopsis of arachidonic acid metabolism: A review. *J Adv Res*. 2018; 11: 23-32. doi: 10.1016/j.jare.2018.03.005
16. Dean JM, Lodhi JJ. Structural and functional roles of ether lipids. *Protein Cell*. 2018; 9(2): 196-206. doi: 10.1007/s13238-017-0423-5
17. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED; GOAL Committee. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med*. 2006; 100(4): 616-621. doi: 10.1016/j.rmed.2005.08.012
18. Medical statistics. *Dictionary of statistical terms*. URL: https://medstatistic.ru/theory/odds_ratio.html [date of access: 01.06.2022]. (In Russ.).
19. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005; 26: 948-968. doi: 10.1183/09031936.05.00035205
20. Aisanov ZR, Kalmanova EN. The lesion of small airways in patients with asthma: New data, new paradigm. *Prakticheskaya pulmonologiya*. 2019; 1: 6-14. (In Russ.).
21. Yurenko AV, Antonyuk MV, Mineeva EE, Novgorodtseva TP, Khodosova KK. Features of cytokine and adipokine regulation in asthma associated with obesity. *Russian Open Medical Journal*. 2019; 8(2): e0203. doi: 10.15275/rusomj.2019.0203
22. Denisenko YK, Novgorodtseva TP, Zhukova NV, Antonuk MV, Lobanova EG, Kalinina EP. Association of fatty acid metabolism with systemic inflammatory response in chronic respiratory diseases. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2016; 62(3): 341-347. (In Russ.). doi: 10.18097/PBMC20166203341
23. Volovik VT, Leonidova TV, Korovina LM, Blokhina NA, Kasarina NP. Comparison of the fatty acid composition of various edible oils. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2019; 5: 147-152. (In Russ.). doi: 10.17513/mjpf.12754
24. Mozaffarian D, Cao H, King IB, Lemaitre RN, Song X, Siscovick DS, et al. Trans-palmitoleic acid, metabolic risk factors, and new-onset diabetes in U.S. adults: A cohort study. *Ann Intern Med*. 2010; 153(12): 790-799. doi: 10.7326/0003-4819-153-12-201012210-00005
25. Giudetti AM, Cagnazzo R. Beneficial effects of n-3 PUFA on chronic airway inflammatory diseases. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2012; 99(3-4): 57-67. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2012.09.006
26. Denisenko YK, Lobanova EG, Novgorodtseva TP, Gvozdenko TA, Nazarenko AV. The role of arachidonic acid metabolites (endocannabinoids and eicosanoids) in the immune processes: A review. *Int J Chem Biomed Sci*. 2015; 1(3): 70-78.
27. Yuan H, Liu X, Li L, Wang G, Liu C, Zeng Y, et al. Clinical and pulmonary function changes in cough variant asthma with small airway disease. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019; 15: 41. doi: 10.1186/s13223-019-0354-1
28. Zhuo R, Rong P, Wang J, Parvin R, Deng Y. The potential role of bioactive plasmalogens in lung surfactant. *Front Cell Dev Biol*. 2021; 9: 618102. doi: 10.3389/fcell.2021.618102
29. Zoeller RA, Grazia TJ, LaCamera P, Park J, Gaposchkin DP, Farber HW. Increasing plasmalogen levels protects human endothelial cells during hypoxia. *Am J Physiol Heart Circ. Physiol*. 2002; 283: H671-H679. doi: 10.1152/ajpheart.00524.2001
30. Novgorodtseva TP, Kytikova OY, Gvozdenko TA, Antonyuk MV. Prospects for the use of natural alkyl-glycerols in targeted therapy of bronchial asthma associated with obesity (review). *Siberian Scientific Medical Journal*. 2018; 38(6): 103-110. (In Russ.). doi: 10.15372/SSMJ20180615

Сведения об авторах

Юренко Алла Валентиновна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, e-mail: yurenko_alla@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0396-6380>

Новгородцева Татьяна Павловна – доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории биомедицинских исследований, Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, e-mail: nauka@niivl.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6058-201X>

Денисенко Юлия Константиновна – доктор биологических наук, заведующая лабораторией биомедицинских исследований, Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, e-mail: karaman@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4130-8899>

Антонюк Марина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией восстановительного лечения, Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, e-mail: antonyukm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2492-3198>

Минеева Елена Евгеньевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, e-mail: elmineeva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4286-2827>

Information about the authors

Alla V. Yurenko – Cand. Sci. (Med.), Research Officer at the Laboratory of Rehabilitation Treatment, Vladivostok Branch of the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, e-mail: yurenko_ally@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0396-6380>

Tatyana P. Novgorodtseva – Dr. Sc. (Biol.), Professor, Chief Research Officer at the Laboratory of Biomedical Research, Vladivostok Branch of the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, e-mail: nauka@niivl.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6058-201x>

Yulia K. Denisenko – Dr. Sc. (Biol.), Head of the Laboratory of Biomedical Research, Vladivostok Branch of the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, e-mail: karaman@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4130-8899>

Marina V. Antonyuk – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Rehabilitation Treatment, Vladivostok Branch of the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, e-mail: antonyukm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2492-3198>

Elena E. Mineeva – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Laboratory of Rehabilitation Treatment, Vladivostok Branch of the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, e-mail: elmineeva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4286-2827>

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ INTERNAL DISEASES

THE ENHANCED RECOVERY PROGRAM IN UROLOGY. SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Vorobev V.A.,
Beloborodov V.A.,
Tukhiev A.R.

Irkutsk State Medical University
(Krasnogo Vosstaniya str. 1,
Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author:
Vladimir A. Vorobev,
e-mail: terdenecer@gmail.com

ABSTRACT

A systematic review and meta-analysis of data on the problem of enhanced recovery in urology was performed. Inclusion criteria – clinical trials of the enhanced recovery program in urology.

The aim of the study was to assess the significance of the enhanced recovery program (ERP) in the provision of surgical care in the “urology” profile.

Materials and methods. The systematic review was performed according to the guidelines for the presentation of systematic reviews and meta-analyses by PRISMA. The registration number in the international system Prospero was received (CRD42022358982). The review included 364 studies. Studies in urologic oncology were excluded from the meta-analysis. The meta-analysis included 15 studies involving 2293 subjects. A comparison was made between the application of ERP and the standard treatment protocol.

Results. The use of ERP leads to an expected two-fold reduction in the duration of postoperative length of hospitalization (OR = –1.96; 95% CI: –2.56–1.36; $p < 0.00001$). The reduction in the duration of hospitalization with the use of ERP in urology does not lead to the increased risk of readmission or re-operation ($p = 0.35$). The risks of developing postoperative complications \geq Class 2 by Clavien – Dindo classification were comparable in both groups ($p = 0.13$). The use of ERP increases the expected success of the treatment by 1.74 times (OR = 1.74; 95% CI: 1.08–2.79; $p = 0.02$). With the use of ERP in reconstructive urology, a significantly lower risk of complications was established ($p = 0.02$).

Conclusion. The ERP program allows you to reduce the time and cost of treatment, reduce the likelihood of re-hospitalization and achieve better treatment results. The use of ERP is not accompanied by increased risk of complications $>$ Class 2.

Key words: enhanced recovery after surgery, rapid recovery after surgery programs, fast track surgery, FTS, ERAS, enhanced recovery, ERP

Received: 08.12.2022
Accepted: 31.03.2023
Published: 05.05.2023

For citation: Vorobev V.A., Beloborodov V.A., Tukhiev A.R. The enhanced recovery program in urology. Systematic review and meta-analysis. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 65-79. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.7

ПРИМЕНЕНИЕ ПРОГРАММЫ УСКОРЕННОГО ВЫЗДОРОВЛЕНИЯ В УРОЛОГИИ. СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТААНАЛИЗ

Воробьев В.А.,
Белобородов В.А.,
Тухиев А.Р.

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный
медицинский университет»
Минздрава России (664003, г. Иркутск,
Красного Восстания, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Воробьев Владимир Анатольевич,
email: terdenecer@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Выполнен систематический обзор и метаанализ данных по проблеме ускоренного выздоровления в урологии. Критерии включения – клинические исследования применения программы ускоренного выздоровления в урологии. **Цель исследования** – оценка значимости программы ускоренного выздоровления при оказании хирургической помощи по профилю «урология».

Материалы и методы. Систематический обзор выполнен согласно методическим рекомендациям по представлению систематических обзоров и метаанализов PRISMA. Получен регистрационный номер в международной системе Prospero (CRD42022358982). В систематический обзор включены 364 исследования. Онкоурологические исследования из метаанализа были исключены. Проанализировано 15 исследований с участием 2293 субъектов. Выполнено сравнение применения программы ускоренного выздоровления (ПУВ) и стандартного протокола лечения.

Результаты. Применение ПУВ приводит к ожидаемому двухкратному сокращению срока послеоперационного пребывания (ОШ = $-1,96$; 95% ДИ: $-2,56$ – $-1,36$; $p < 0,00001$). Сокращение сроков госпитализации при применении ПУВ в урологии не приводит к увеличению риска повторного обращения или реоперации ($p = 0,35$). Риски развития послеоперационных осложнений ≥ 2 -го класса по универсальной классификации Clavien – Dindo оказались сопоставимы в обеих группах ($p = 0,13$). Применение ПУВ повышает предполагаемую успешность проводимого лечения в 1,74 раза (ОШ = $1,74$; 95% ДИ: $1,08$ – $2,79$; $p = 0,02$). При применении ПУВ в реконструктивной урологии установлен достоверно меньший риск развития осложнений ($p = 0,02$). **Заключение.** Программа ускоренного выздоровления позволяет сократить сроки и стоимость лечения, уменьшить вероятность повторной госпитализации и добиться лучших результатов лечения. Применение ПУВ не сопровождается увеличением риска развития осложнений > 2 -го класса по Clavien – Dindo.

Ключевые слова: протокол ускоренного выздоровления, программа ускоренного выздоровления, ПУВ, ускоренное выздоровление

Статья получена: 08.12.2022
Статья принята: 31.03.2023
Статья опубликована: 05.05.2023

Для цитирования: Воробьев В.А., Белобородов В.А., Тухиев А.Р. Применение программы ускоренного выздоровления в урологии. Систематический обзор и метаанализ. Acta biomedica scientifica. 2023; 8(2): 65-79. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.7

The Enhanced Recovery Program (ERP) is aimed at reducing the duration of treatment from the moment of diagnosis to recovery of working capacity [1].

The aim of the study was to assess the significance of the enhanced recovery program in the provision of surgical care in the "urology" profile.

A systematic review and meta-analysis of data on the problem of ERP in urology were performed. Search for sources was performed in the following databases: PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, RSCI, Scopus, Web of Science. Scientific publications in Russian and English were selected, available for obtaining directly or through third-party services, as well as the library and subscription of the Irkutsk State Medical University.

When performing the study, the following questions were formulated: How does the use of enhanced recovery protocols affect the outcomes of surgical treatment of urological diseases? Is there any convincing evidence of the superiority of enhanced recovery protocols over the standard approach? Is there an increased risk of complications, re-operation, readmission or death when using enhanced recovery protocols?

OBTAINING EVIDENCE

A systematic search was conducted in accordance with Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) statement [2, 3].

A systematic review was registered in PROSPERO (identification number CRD42022358982).

In the databases PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, RSCI, Scopus, Web of Science, a search was made for studies on the use of enhanced recovery protocols in urology and reviews on the problem in the period from January 1, 1995 to April 1, 2023 (Fig. 1).

The following keywords were used in the search (by continuous OR search): "fast track surgery", "FTS", "ERAS", "enhanced recovery", "enhanced recovery urology", "enhanced recovery" (in Russian), "ERP" (in Russian).

The results of interest were: 1) reviews of the use of enhanced recovery protocols in urology; 2) cases of appli-

cation and development of protocols in urology; 3) clinical studies of the results of the use of protocols in urology; 4) systematic reviews and meta-analyses of data on the use of ERP in urology.

This systematic review was aimed at evaluating the developed protocols of enhanced recovery used in urology, as well as at performing a meta-analysis of the results of clinical studies on this problem.

Thus, this review included the following:

1. Publications devoted to the development of protocols for enhanced recovery in urology;
2. Literature reviews, systematic reviews and meta-analyses of enhanced recovery in urology;
3. Publications devoted to the results of clinical trials (randomized and non-randomized) of the effectiveness of enhanced recovery protocols in urology;
4. Publications in English and Russian.

The following was excluded from the review:

1. Publications devoted to application of enhanced recovery protocols in oncology, including urologic oncology;
2. Publications devoted to case-control studies;
3. Publication with no access to the full texts of the article.

Observational studies (cross-sectional and case-control) were excluded from the study due to their low significance when performing meta-analysis. The search revealed two available case-control studies. Duplicate studies, reprints, studies in languages other than the declared ones (English and Russian), animal studies, letters and short messages were excluded.

A tool developed by the National Institutes of Health (NIH) was used to assess the risk of systematic error and the methodological quality of research (to assess the feasibility of integrating the results into the study). The results of the review and analysis were independently verified before the work was completed by the Vice-Rector for Science and the Vice-Rector for Medical Work of Irkutsk State Medical University. The revealed discrepancies in the evaluation of the results were eliminated after discussion by the team of authors.

The database on clinical trials was formed according to the developed form: date of publication; number

4,396 results

Page 1 of 440

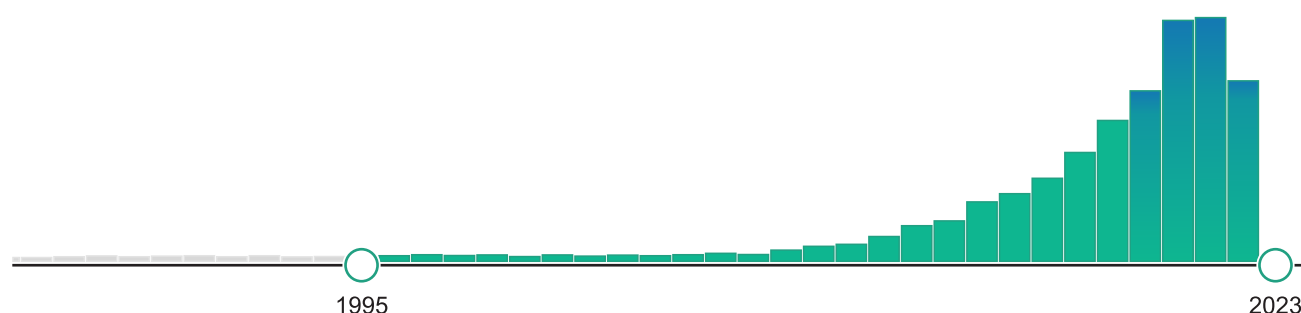


FIG. 1. Chronometric diagram of search results for "enhanced recovery", "human", "01.01.1995 – 01.04.2023" in the English-language text database of medical and biological publications in PubMed database

of participants; study design; comparison groups; scope of the protocol, the results obtained (nominal, ordinal and predictive).

Meta-analyses that meet the criteria of the study were not revealed during a systematic search. All identified systematic studies of ERP in urology directly relate to the oncurological direction.

The evaluation of the results during the meta-analysis was carried out according to the following parameters: 1) the comparative effectiveness of the treatment; 2) the comparative probability of the occurrence of adverse events (complications or readmissions); 3) comparative duration of hospitalization; 4) comparison of predictors of the success of the treatment; 5) differences in mean values, odds ratio (OR), relative risk (RR), chi-squared (χ^2) occurrence of the event or outcome.

EVIDENCE AND STATISTICAL TECHNIQUES

The data obtained were compared in the Microsoft 365 software package (Microsoft Corporation, USA), and the analysis was performed using Stata v. 16 (College Station, TX, USA). Meta-analyses were performed to analyze the combined data on the impact of the use of enhanced recovery protocols on various treatment outcomes, predicting the occurrence of various events.

The systematic review was carried out according to the methodological recommendations for the submission of systematic reviews and meta-analyses of PRISMA [3]. The survey was registered, and a registration number was obtained in the Prospero international system for registration of systematic reviews (CRD42022358982).

Meta-analysis of proportions was performed using the metaprop command in Stata v. 16 and verified in the RevMan ver. 5.4.1 application. The random effects model was applied using the DerSimonian and Laird method. The proportions were transformed using the double inverse Freeman – Tukey arcsine transform, and confidence intervals (CI) were calculated using the Score method. The use of this method makes it possible to include studies with zero or single parameter values in the meta-analysis [4]. Heterogeneity within and between subgroups was estimated by I^2 or χ^2 statistics [5]. The significance was set at 0.05. If neither the χ^2 analysis nor the I^2 test indicated significant heterogeneity between studies, a fixed-effects model was used. In cases of high statistical heterogeneity, a random effects model was used.

A graphic portrait of the results of the meta-analysis is presented in the form of diagrams consisting of a series of horizontal segments showing the RR and 95% CI of individual studies at the point being compared. 12 levels equal to 25 %, 50 % and 75 % are defined as weak, medium strength and pronounced heterogeneity, respectively. The data pool was analyzed by the method of inverse fixed-effect model in cases of low-moderate heterogeneity ($I^2 < 50$ %), and random-effect model in cases of moderate-high heterogeneity ($I^2 > 50$ %).

The results were measured using a risk ratio (RR) representing a confidence interval (95% CI) and a p -value [6]. For studies without a control group, a comparison modeling method was used [7].

The publication bias was assessed using the Begg and Mazumdar test, the Egger regression asymmetry test, as well as funnel graphs with an improved contour. Sensitivity analysis was performed to determine the effect of uncertainty on the effect of exposure; the analysis was repeated when performing direct and indirect comparisons. Sensitivity analysis was carried out by excluding studies on one of the analyses. This allowed us to assess whether one study had a significant impact on the results.

The assessment of the risks of blindness for non-randomized clinical trials (NCI) was carried out according to the RoBANS [8] and MINORS [9] criteria.

The evaluation of the quality of research was determined according to the Oxford Recommendations of 2011 by levels of evidence from 1 to 5. Level 1 – data obtained from systematic reviews and/or meta-analyses; Level 2 – randomized clinical trials; Level 3 – non-randomized controlled cohort studies with sufficient follow-up period; Level 4 – series of clinical observations; Level 5 – expert opinion.

The subgroup analysis was performed by testing interactions between subgroups (presented as an unadapted p -level). A subgroup analysis was performed to identify possible causes of heterogeneity when comparing the results of direct and indirect comparisons.

SYSTEMATIC REVIEW

The search algorithm on PubMed. Filters: 01.01.95 to 01.04.23; “Human”; “Russian” or “English”. Search: “enhanced recovery” or “ERAS” or “fast track” and “urology”. Found: 353 publications. A similar algorithm is used for other scientific databases.

A total of 364 studies are included in this systematic review: 45 are devoted to the review of the problem, 4 – to the development of protocols for enhanced recovery, 21 – to clinical studies, 2 – to observational and case-control studies.

Seventeen studies met the criteria for inclusion in this systematic review. The meta-analysis included 15 studies involving 2,293 subjects (Table 1). The research Design flowchart (PRISMA) is shown in Figure 2.

The methodology was evaluated for each study included in the meta-analysis (Table 1). The bias characteristic of the included studies is shown in Figure 3. Most of the included studies had a good or satisfactory level.

A survey among practicing urologists regarding the introduction of ERP elements into their practical activities, was carried out in 2021 [25]. Of the 714 completed questionnaires, 113 (16 %) were found to be reliable. 58 % of the respondents were employees of the university clinic. 61 % of urologists were unfamiliar with or knew little about the enhanced recovery program. Only 20 % of respondents used ERP systematically, guided by the developed proto-

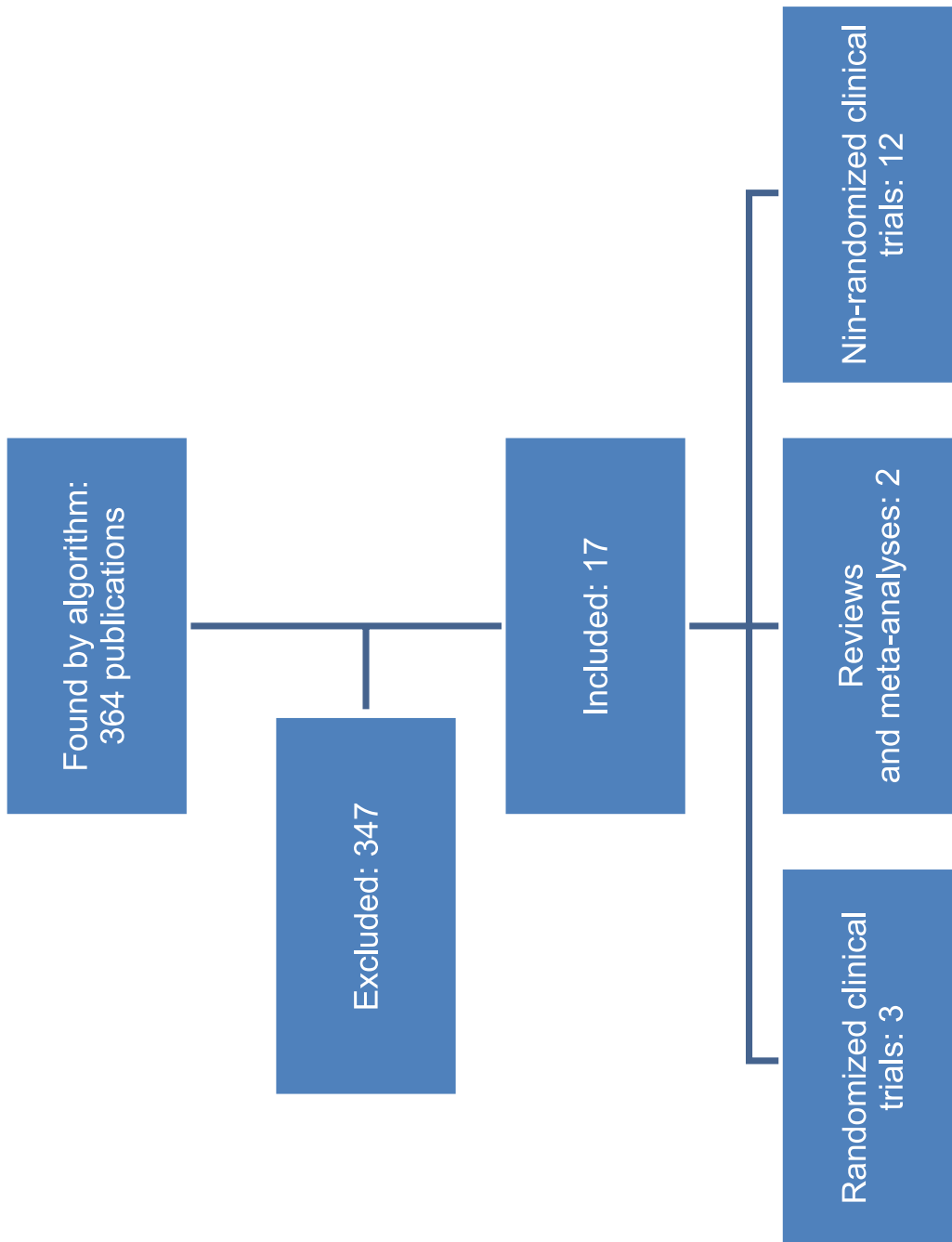


FIG. 2.
Block diagram of the study design

TABLE 1
CHARACTERISTICS OF THE INCLUDED STUDIES

Author, date	Design/ Quality	Number of participants	Comparison group, ERP/Standard	Application	Results: ERP/Standard	Comments
Firoozfard, 2003 [10]	NCT/3	75	25/50	Open nephrectomy	Blood loss: 700/1050 ml; Mortality: 1/1 cases; Complications: CD2 – 4/2 cases, CD3a – 5/5 cases, CD3b – 2/2 cases; Readmission: 1/1 cases. Hospitalization: 4/8 days. VAS POD1: 1/5 points.	Signs of a defect in methodology and statistics
Mansour, 2017 [11]	RCC/2	224	113/111	Laparoscopic and open nephrectomy	Operation time: 156.2 ± 33.2/172 ± 45.5 min. Incision: 6.7 ± 2.4/15.2 ± 3.2 cm/. Blood loss: 165.6 ± 45.2/185 ± 78.5 ml. Hospitalization: 2.8 ± 1/3.9 ± 1.7 days. VAS POD1: 4 ± 1.8/7.2 ± 1.0 points. Disability: 25.3 ± 12.5/41.7 ± 16.5 days. CD2: 15/40 cases. Death: 0/0 cases. Readmission: 0/0 cases.	Poorly described complications
Мазуренко, 2017 [12]	NCT/3	67	29/38	PNL	Stone size: 25.8/27.1 mm. Operation time: 27.98 ± 11.13/26.34 ± 12.21 min. Hospitalization: 27.2/54.7 hours. Complications: CD2 – 5/8 cases, CD3a – 0/1 cases. SFR 4 mm: 91 %/90 % of cases. Death: 0/0 cases. Readmission: 0/0 cases.	Not all sections describe the statistics correctly.
Wong, 2018 [13]	NCT/3	302	126/176	Reconstructive urology, urethroplasty for hypospadias	Duration of catheterization: 10.7 ± 2.8/10.2 ± 2.9 days. Hospitalization: 2 ± 0.5/10 ± 2 days. Complications: CD2 – 7/28 cases, CD3 – 22/61 cases. Success rate: 87/71 cases. Predictor of success: ERP (OD = 0.35, 95% CI: 0.15–0.85; p = 0.02).	
Rove, 2018 [14]	NCT/3	39	13/26	Reconstructive urology	Operation time: 277 (189–314)/270 (203–342) min. Hospitalization 5 ± 1/6 ± 1 days. Readmission: 1/7 cases. Complications: CD2 – 9/22 cases, CD3 – 1/10 cases, CD4 – 0/4 cases. Predictor of complications: traditional approach (HR = 0.71, 95% CI: 0.51–0.97).	

TABLE 1 (continued)

Author, date	Design/ Quality	Number of participants	Comparison group, ERP/Standard	Application	Results: ERP/Standard	Comments
Haid, 2018 [15]	NCT/3	30	15/15	Reconstructive urology	Operation time: 336.5 ± 21.42/387.9 ± 32.34 min. Hospitalization: 11.93 ± 0.64/19.87 ± 2.04 days. Complications: CD2 – 0/3 cases, CD3 – 0/0 cases.	
Gridley, 2020 [16]	RCC/2	80	52/30	RIRS	Prestenting: 17/7 cases. Access sheath: 43/20 cases. Stones size: 15.3 ± 12.7/15.5 ± 9.4 mm. Operation time: 116 ± 31/122 ± 34 min. Stenting: 8.1 ± 7/6.0 ± 3 days. Opiates: 26/41 cases. VAS > 5 points: 10/7 cases. Death: 0/0 cases. Readmission: 0/0 cases.	There is no description of the developed protocol, the duration of hospitalization is not indicated.
Li, 2020 [17]	RCC/2	235	117/118	PNL	Stone size: 21.03 ± 9.43/19.19 ± 8.16 mm. SFR: 93.2 %/89.8 % of cases. Operation time: 54 ± 12/58 ± 11 min. VAS POD0: 0.79 ± 0.76/2.79 ± 0.98 points. Hematuria: 2/10 cases. Sepsis: 5/6 cases. Complications: CD2 – 14/21 cases, CD3b – 1/1 cases. Hospitalization: 4.6 ± 1/6.2 ± 1.1 days. Nephrostoma: 3.6 ± 1/5.2 ± 1.1 days. Catheter: 2.6 ± 1.0/4.2 ± 1.1 days. Death: 0/0 cases. Readmission: 0/0 cases.	No size specified for SFR.
Han, 2021 [18]	NCT/3	39	13/26	Reconstructive urology	Hospitalization: 5 ± 1/6 ± 1 days.	The study focused primarily on the aspect of anesthesia, complications and details of surgical aspects are not presented.
Chan, 2021 [19]	NCT/3	40	20/20	Reconstructive urology	Hospitalization: 4 (3–29)/9 (2–31) days. Readmission: 6/4 cases. Re-operation: of 3/6 cases. Complications: CD2 – 6/9 cases, CD3 – 3/6 cases.	

TABLE 1 (continued)

Author, date	Design/ Quality	Number of participants	Comparison group, ERP/Standard	Application	Results: ERP/Standard	Comments
Shu, 2022 [20]	NCT/3	435	216/219	RIRS	Stone size: 20 (5)/20 (5) mm. Operation time: 75 (50)/90 (50) min. Hospitalization: 2 (1)/3 (1) days. Complications: CD2 – 6/9 cases. Hematuria: 18/35 cases. SFR: 78.3 %/75.8 % of cases.	
Gao, 2022 [21]	NCT/3	341	104/237	PNL	Stone size: 44 ± 21.5/41.7 ± 23.1 mm. Density: 1088 ± 681/1011 ± 591 HU. Fever: 10/12 cases. Operation time: 88.2 ± 46.5/93.6 ± 27.7 min. Sepsis: 4/5 cases. SFR: 91.3/87.5 % of cases. Hospitalization: 4.49 ± 2.4/6.64 ± 3.1 days. Complications: CD2 – 16/20 cases.	
Satvaldieva, 2022 [22]	NCT/3	92	42/50	Reconstructive urology	Operation time: 84 ± 9.7/min. Hospitalization: 38 ± 1.9/hour.	There is no data on complications, there is no data on the control group. Only the analgesic status is presented.
Dutta, 2022 [23]	NCT/3	173	91/82	Reconstructive urology, urogynecology	Operation time: 97.8 (10–268)/82.4 (6–223) min. Complications: CD2 – 4/10 cases, CD3 – 0/1 case. Readmission: 7/12 cases.	A number of important data, such as the duration of hospitalization, are not specified.
Girgiss, 2022 [24]	NCT/3	121	55/66	PNL	Stone size: 38.3 ± 36/30.2 ± 20.6 mm. Operation time: 98.1 ± 35.4/133.3 ± 39.4 min. Hospitalization: 1.22 ± 1.47/1.31 ± 1.95 days. Complications: CD2–3 10/9 cases. Readmission: 7/8 cases.	

Note. CD – Clavien – Dindo classification of complications; VAS – visual-analog pain scale; POD – postoperative day; PNL – percutaneous nephrolapaxy; RIRS – retrograde intrarenal surgery; URS – ureteroscopy; HU – Hounsfield units for measuring X-ray density; SFR – freedom from residual concretions; OR – odds ratio; RR – risk ratio.

col. Of the 24 elements recommended by ERAS, 15 were implemented on average. About half of them face administrative or collective problems with the implementation of ERP.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Chan 2021		+	+	+	+	+	+
Dutta 2022		+	+	+	-	-	
Firoozfard 2003	-			+	+	-	
Gao 2022		+			+	+	+
Girgiss 2022		+	+	+		-	
Gridley 2020	+	+	+	+	+	+	+
Haid 2018		+	+	+	+	+	+
Han 2021		+	+	+		+	
Li 2020	+	+	+	+	+	+	+
Mansour 2017	+	+	+	+	+	+	+
Mazurenko 2017		+	+	+			
Rove 2018		+	+	+	+	+	
Satvaldieva 2022		+	+		-	-	
Shu 2022	+	+	+	+	+	+	+
Wong 2018		+	+	+	+	+	+

FIG. 3.
Characteristics of the bias of the included studies

Also of scientific interest is the description of the methodology and the process of developing a protocol for enhanced recovery in pediatric reconstructive urology (PUR-

SUIT), presented in 2020 [26]. The paper provides clear criteria and design of the study, a template for the planned protocol, a roadmap, data and statistical analyses.

There are no completely original protocols of enhanced recovery among the included works. All the presented studies are based on the general concept of the ERAS strategy, consisting of 22 elements. The level of involvement in the protocol is described in some separate papers.

META-ANALYSIS OF LITERATURE DATA

The results of treatment were compared according to the principles of meta-analysis of data between groups of patients treated according to the standard protocol and according to the enhanced recovery program.

Among 15 clinical trials and 2,293 patients included in the meta-analysis, there were no significant differences in age ($p = 0.77$) or gender ($p = 0.63$) between the groups.

One of the basic advantages of enhanced recovery is a shorter hospital period, and the main disadvantage is the risk of readmission or re-operation, that is, re-hospitalization and repeated surgical intervention.

According to the results of the analysis (Fig. 4), a significant statistical difference in the duration of hospitalization was established: patients under the enhanced recovery protocol stay in the hospital less long ($p < 0.00001$). There is a very high heterogeneity of the results obtained ($I^2 = 97\%$) due to a significant difference in the timing of hospitalization in the included studies. When using the same treatment protocol and type of surgical intervention, the patient can stay in the hospital from one [12] to five days [17]. The mean difference in the length of stay is 2 days (95% CI: $-2.56 \div -1.36$; $p < 0.00001$).

The reduction in the duration of hospitalization does not lead to an increase in the risk of re-treatment or re-operation when using ERP in urology ($p = 0.35$), which is shown in Fig. 5. The heterogeneity value for this test is considered insignificant ($I^2 = 0\%$), which indicates the general homogeneity of the data of different authors.

The risks of developing postoperative complications \geq Class 2 according to the universal Clavien – Dindo classification were comparable in both groups ($p = 0.13$), which is shown in Figure 6. The heterogeneity of the combined results corresponds to an intermediate between moderate and high ($I^2 = 73\%$), since in several studies the predominance of complications in the ERP group was noted, however, most studies show that ERP is accompanied by a lower risk of complications. We should note the results of group analysis in reconstructive urology: a significantly lower risk of complications ($p = 0.02$) was established in the ERP group. In the subgroup of endourological operations – percutaneous puncture nephrolithotripsy and retrograde intrarenal surgery (“ЧПНЛ” and “РИРХ” in Fig. 7, respectively) – low heterogeneity was revealed, which increases the significance of the data obtained.

The use of ERP increases the expected success of the treatment by 1.74 times (OR = 1.74; 95% CI: 1.08–2.79; $p = 0.02$), which is shown in Figure 7. The results ob-

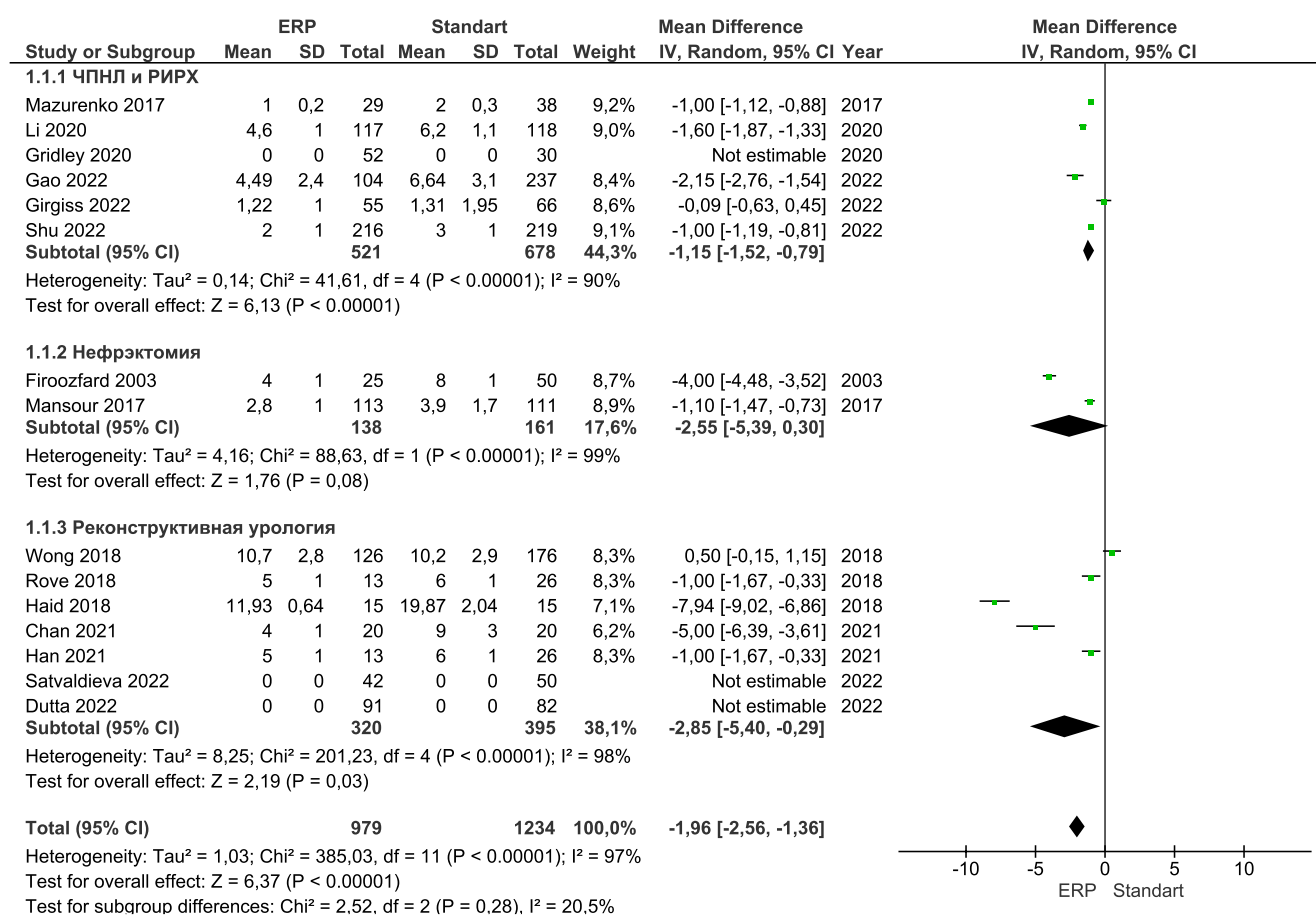


FIG. 4.

Forest diagram comparing the duration of hospitalization with the use of ERP and the Standard Treatment Protocol

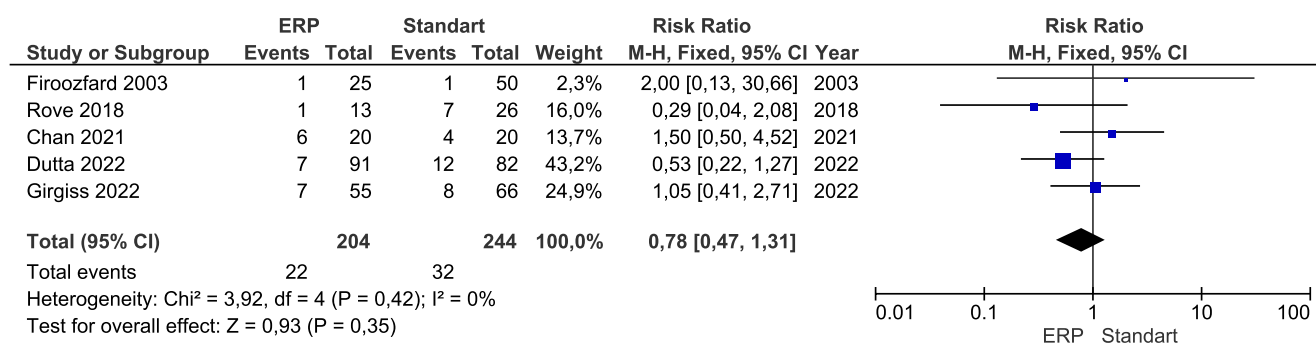


FIG. 5.

Forest diagram comparing the risk of readmission with the use of ERP and the Standard Treatment Protocol

tained have satisfactory heterogeneity of significance and ($\chi^2 = 10.82$; $I^2 = 54\%$). The group analysis in the subgroups reconstructive urology and andrology ("ЧПНЛ" and "РИРХ") obtained homogeneous data ($I^2 = 0\%$), which significantly increases the value of the results and confirms the positive prognostic effect of ERP. Thus, when using ERP in reconstructive urology, the success rate of treatment increases by 3 times with high statistical reliability (OR = 3.21; 95% CI: 2.02–5.09; $p < 0.00001$; $I^2 = 0\%$).

Evaluation of the scientific validity and quality of meta-analysis

Figure 8 shows the analysis of the bias of the data presented by the authors in the included studies according to the RoBANS criteria. The results of the analysis of all 15 included papers indicate a low risk of bias.

The evaluation of the statistical heterogeneity of the results, presented in each forest diagram through the value of I^2 , showed a general moderate heterogeneity of the data obtained by the authors, which is justified by the peculiarities of clinical practice and methodology of the work performed, as well as by different types of surgical techniques included in the meta-analysis (from endourological

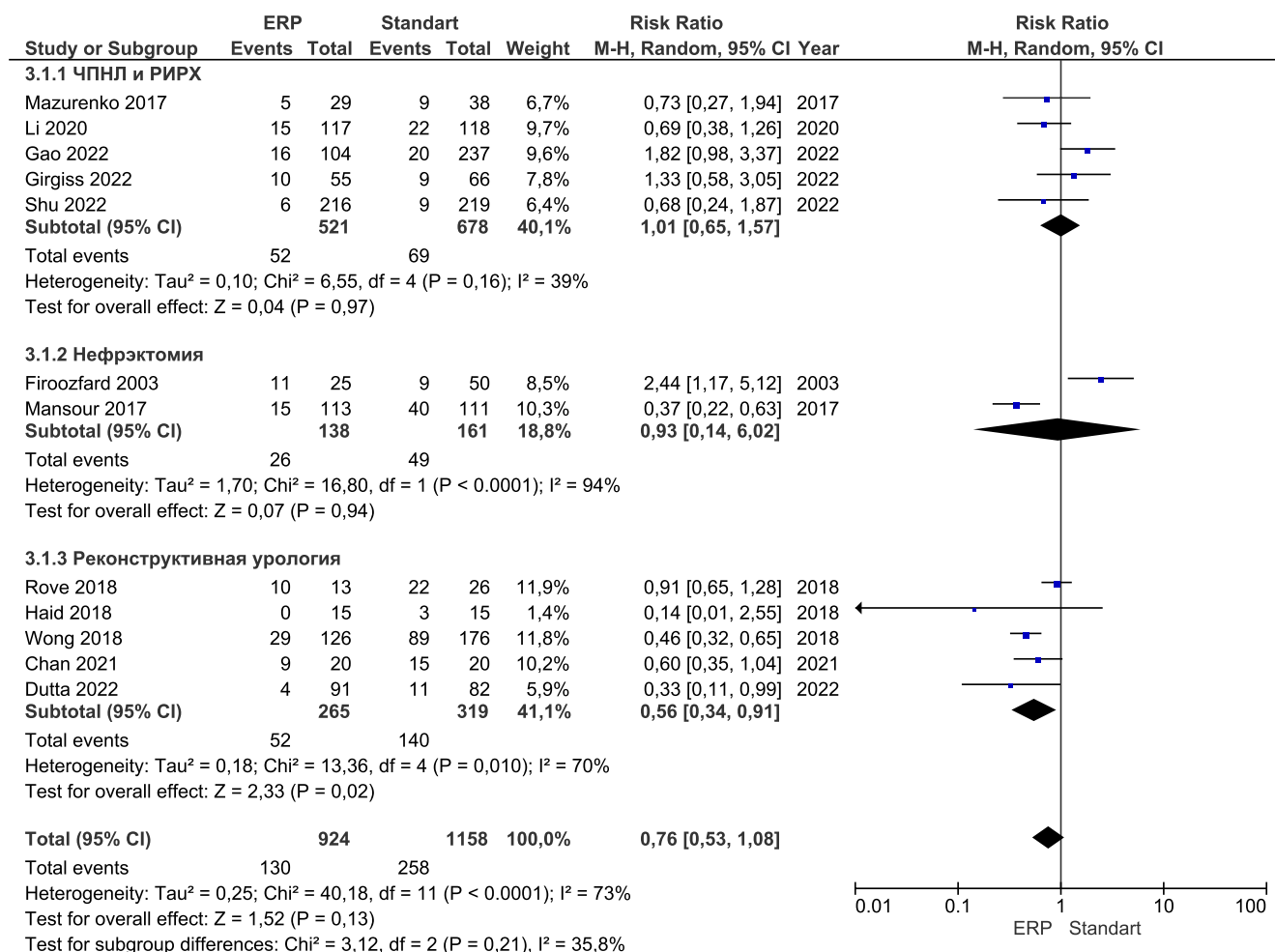


FIG. 6.

Forest diagram comparing the risk of developing complications of Clavien – Dindo \geq Class 2 for the use of ERP and the Standard Treatment Protocol

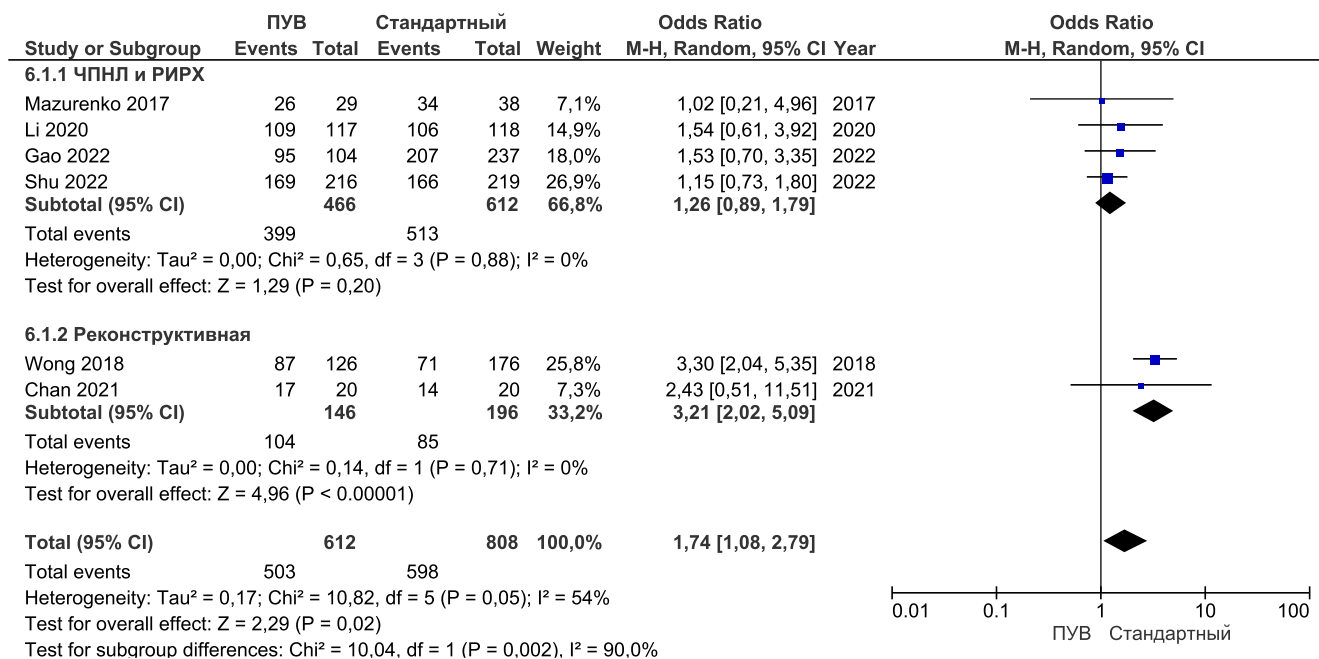


FIG. 7.

Forest diagram comparing the success of the treatment with the use of ERP and the Standard Protocol

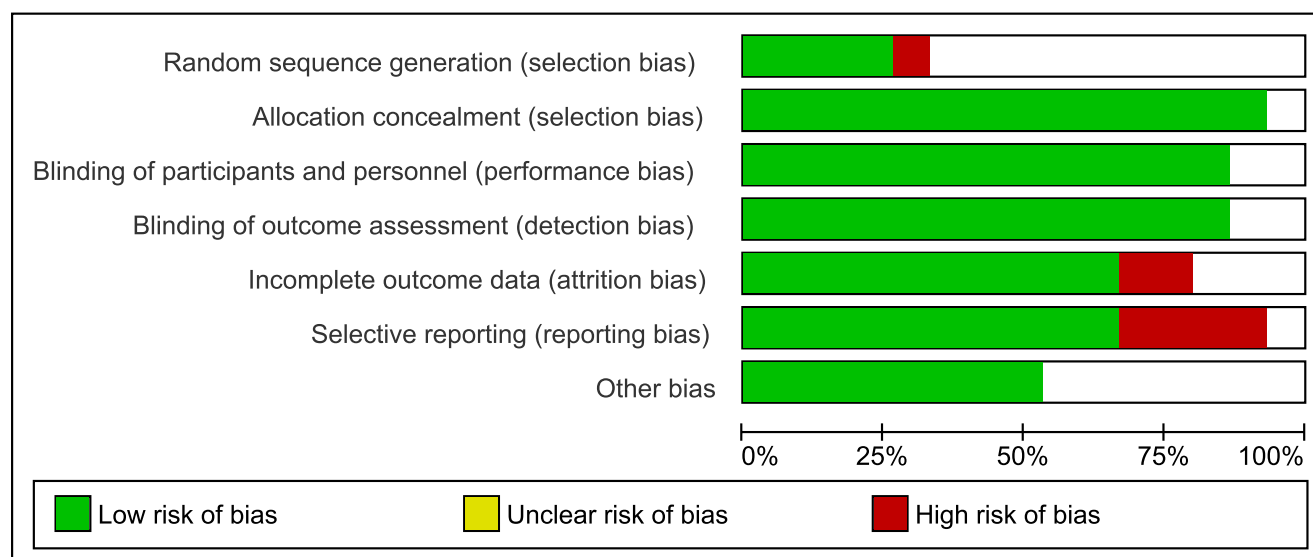


FIG. 8.
Analysis of publication bias

to reconstructive). When performing a subgroup analysis in therapeutic areas, the results are homogenized, which indicates the high significance of the data obtained. An unambiguous conclusion was obtained when analyzing the risk of re-hospitalization. The homogeneity of the initial data increases the reliability of the results obtained due to the absence of the influence of variation in values.

The stability of the final summary test to changes in the generalized sample and to the applied methods of analysis is analyzed. The value of the total value confirms the reliability of the results obtained and the absence of evidence of bias of the publications included in the meta-analysis.

DISCUSSION

The Enhanced Recovery Program (ERP) is an actual multimodal perioperative strategy aimed at improving the results and quality of treatment. Regardless of the surgical discipline, it is possible to develop and optimize the program for specific nosology. The application of ERP in coloproctology, thoracic and cardiac surgery, oncology, and neurosurgery is most studied. In the Russian Federation, there are a lot of monographs and several approved clinical recommendations on ERP in coloproctology. However, in a few disciplines, the scientific representation of ERP remains fragmented, both in Russia and in the world.

Several scientific papers devoted to the analysis of the use of enhanced recovery programs in urology demonstrate a relatively small involvement of the new multimodal strategy in the treatment of pathology of the urogenital tract. The authors agree that the use of even individual elements is promising, it will reduce the likelihood and significance of postoperative complications [27, 28]. At the same time, until May 2015, only 15 scientific papers published in English were directly devoted to ERP in urology [29]. By 2020, the number of publications has increased

to 55, most of them are devoted to the ERP during radical cystectomy according to ERAS recommendations [30], including ones published in Russian [31–34]. The unequivocal conclusion is that there are no obstacles to expanding the use of ERP to other surgical procedures within the framework of the profile “urology”.

The use of the Enhanced Recovery Program when performing endourological, reconstructive or organ removing interventions in urology with comparable risks of complications allows to achieve better treatment results, reduce the time of hospitalization, reduce the likelihood of repeated treatment and, as a result, reduce the total cost of treatment.

In general, a small number of clinical studies are presented on the subject of ERP as part of the search and inclusion strategy, in comparison with oncological urology, abdominal surgery and other disciplines. In total, PubMed presents 295 meta-analyses and systematic reviews on ERP, 9 of them – on oncological urology (the study of ERP during radical prostatectomy and cystectomy). Systematic reviews and meta-analyses on ERP in non-oncological urology have not been revealed.

The main conclusions of the meta-analysis obtained based on scientific evidence:

- Urological patients who are scheduled for surgical treatment should be included in the Enhanced Recovery Program according to an adapted protocol, which reduces the time and cost of treatment, reduces the likelihood of readmission and achieves better treatment results (evidence level – 1; recommendation level – A);
- The use of the Enhanced Recovery Program for urological patients when planning surgical treatment is not accompanied by increased risk of complications > Class 2 according to Clavien – Dindo (evidence level – 1; recommendation level – A).

Given the heterogeneity of surgical techniques and nosologies, technical bias should be considered when plan-

ning randomized clinical trials and subsequent meta-analyses.

The presented meta-analysis showed a statistically significant difference between ERP and the Standard Treatment Protocol ($p < 0.02$). The overall result of the performed analysis indicates the positive role of the Enhanced Recovery Program, regardless of the field of application in urology, which is consistent with the data of meta-analyses on the oncological urological profile [35, 36] and interdisciplinary analyses of ERAS programs [37].

Limitations of meta-analysis

A detailed systematic review and meta-analysis of the literature data was performed using standardized and recommended tools for evaluating the research methodology. When assessing the risk of systematic error, most of the included studies were of satisfactory or good quality, however, some were of poor quality.

Of the 15 clinical trials included in the meta-analysis, 12 (80 %) are non-randomized studies, which negatively affects the significance of the data obtained from these studies.

Most of the included studies clearly stated the objectives of the study, and although the selection of patients was generally acceptable, several studies did not clearly indicate the inclusion criteria, or a few statistics required when performing a meta-analysis. In addition, most studies do not provide a detailed description of the study design, the use of placebo control, types of randomizations, etc. There was a large methodological variability between the studies (for example, different protocols of enhanced recovery for similar urological pathology), as well as significant deviations from the ERAS recommendations for the implementation of the program (inclusion of <50 % of the program elements), which may explain the differences in the results obtained.

Since the purpose of this systematic review was to study the effectiveness of the use of enhanced recovery protocols in the treatment of urological diseases, a possible limitation is the excluding works on urological oncological diseases from the analysis. A meta-analysis of various outcomes was carried out with moderate heterogeneity of the results obtained. Therefore, the results should be evaluated and used as corresponding to a high level of evidence.

CONCLUSION

Based on a meta-analysis of data, with a high level of evidence and significance of recommendations (1-A), it was found that the use of the Enhanced Recovery Program allows better treatment results with comparable risks of complications.

Practical recommendations

In urological patients, when planning surgical treatment, the adapted Enhanced Recovery Program should be used, regardless of the nosological characteristics and type of intervention.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Research transparency

The study was not sponsored. The researchers are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication.

Declaration on financial and other interactions

All authors participated in the development of the concept and design of the study and in writing the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors. The authors did not receive a fee for the study.

REFERENCES

1. Zatevakhin II, Lyadova KV, Pasechnik IN. *Program of enhanced recovery of surgical patients. Fast track*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. (In Russ.).
2. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: Elaboration and explanation. *BMJ*. 2015; 350: g7647. doi: 10.1136/bmj.g7647
3. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009; 151(4): W65-W94. doi: 10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00136
4. Barendregt JJ, Doi SA, Lee YY, Norman RE, Vos T. Meta-analysis of prevalence. *J Epidemiol Community Health*. 2013; 67(11): 974–978. doi: 10.1136/jech-2013-203104
5. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003; 327(7414): 557–560. doi: 10.1136/bmj.327.7414.557
6. Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, Burdett S, Sydes MR. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials*. 2007; 8: 16. doi: 10.1186/1745-6215-8-16
7. Ishak KJ, Proskorovsky I, Benedict A. Simulation and matching-based approaches for indirect comparison of treatments. *Pharmacoeconomics*. 2015; 33(6): 537–549. doi: 10.1007/s40273-015-0271-1
8. Kim SY, Park JE, Lee YJ, Seo H-J, Sheen S-S, Hahn S, et al. Testing a tool for assessing the risk of bias for nonrandomized studies showed moderate reliability and promising validity. *J Clin Epidemiol*. 2013; 66(4): 408–414. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.09.016
9. Slim K, Nini E, Forestier D, Kwiatkowski F, Panis Y, Chipponi J. Methodological index for non-randomized studies (minors): Development and validation of a new instrument. *ANZ J Surg*. 2003; 73(9): 712–716. doi: 10.1046/j.1445-2197.2003.02748.x
10. Firoozfard B, Christensen T, Kristensen JK, Mogensen S, Kehlet H. Fast-track open transperitoneal nephrectomy. *Scand J Urol Nephrol*. 2003; 37(4): 305–308. doi: 10.1080/00365590310014742
11. Mansour AM, El-Nahas AR, Ali-El-Dein B, Denewar AA, Abbas MA, Abdel-Rahman A, et al. Enhanced recovery open vs laparoscopic left donor nephrectomy: A randomized controlled trial. *Urology*. 2017; 110: 98–103. doi: 10.1016/j.urolgy.2017.08.047
12. Mazurenko DA, Startsev VU, Bernikov EV, Nersisyan LA, Dunets KA, Engai VA, et al. A new concept of postoperative man-

agement of patients with kidney stones. *Modern Problems of Science and Education*. 2017; 3: 7. (In Russ.).

13. Wong YS, Pang KK, Tam YH. Hypospadias surgery in children: Improved service model of enhanced recovery pathway and dedicated surgical team. *Hong Kong Med J*. 2018; 24(3): 238–244. doi: 10.12809/hkmj177039

14. Rove KO, Brockel MA, Saltzman AF, Dönmez MI, Brodie KE, Chalmers DJ, et al. Prospective study of enhanced recovery after surgery protocol in children undergoing reconstructive operations. *J Pediatr Urol*. 2018; 14(3): 252.e1–252.e9. doi: 10.1016/j.jpurol.2018.01.001

15. Haid B, Karl A, Koen M, Mottl W, Haid A, Oswald J. Enhanced recovery after surgery protocol for pediatric urological augmentation and diversion surgery using small bowel. *J Urol*. 2018; 200(5): 1100–1106. doi: 10.1016/j.juro.2018.06.011

16. Gridley C, Robles J, Calvert J, Kavoussi N, Winkler T, Jayaram J, et al. Enhanced recovery after surgery protocol for patients undergoing ureteroscopy: Prospective evaluation of an opioid-free protocol. *J Endourol*. 2020; 34(6): 647–653. doi: 10.1089/end.2019.0552

17. Li Q, Wan L, Liu S, Li M, Chen L, Hou Z, et al. Clinical efficacy of enhanced recovery after surgery in percutaneous nephrolithotripsy: A randomized controlled trial. *BMC Urol*. 2020; 20(1): 162. doi: 10.1186/s12894-020-00728-w

18. Han DS, Brockel MA, Boxley PJ, Dönmez MI, Saltzman AF, Wilcox DT, et al. Enhanced recovery after surgery and anesthetic outcomes in pediatric reconstructive urologic surgery. *Pediatr Surg Int*. 2021; 37(1): 151–159. doi: 10.1007/s00383-020-04775-0

19. Chan YY, Chu DI, Hirsch J, Kim S, Rosoklija I, Studer A, et al. Implementation and sustainability of an enhanced recovery pathway in pediatric bladder reconstruction: Flexibility, commitment, teamwork. *J Pediatr Urol*. 2021; 17(6): 782–789. doi: 10.1016/j.jpurol.2021.08.023

20. Shu L, Ao P, Zhang Z, Zhuo D, Dong C. Flexible ureteroscopic lithotripsy based on the concept of enhanced recovery after surgery: A single-centered retrospective study. *Urol J*. 2022; 19(4): 268–273. doi: 10.22037/uj.v19i.7118

21. Gao M, Zhu Z, Liu M, Chen J, Chen H, Zeng F. Enhanced recovery after surgery in EMS lithotripsy for percutaneous nephrolithotomy: A retrospective cohort study. 2022. URL: <https://assets.researchsquare.com/files/rs-1804553/v1/22ef0238-c008-4b3c-bf33-4316d3f901c2.pdf?c=1661413463> [date of access: 01.12.2022].

22. Satvaldieva EA, Shakarova MU, Mamatkulov IB, Ismailova MU, Khotamov KHN. The use of Fast-Track in pediatric urology. *Urologiia*. 2022; 52–55. (In Russ.). doi: 10.18565/urol-ogy.2022.4.52-55

23. Dutta R, Xu R, Cui T, Bubnov AS, Matthews CA. Safety and economics of an enhanced recovery after surgery protocol in pelvic reconstructive surgery. *Int Urogynecol J*. 2022; 33(7): 1875–1880. doi: 10.1007/s00192-021-05054-9

24. Girgiss CBL, Berger JH, Chen TT, Kelly EM, Kong EK, Flores AR, et al. Standardizing perioperative medications to be used in an enhanced recovery after surgery program is feasible in percutaneous nephrolithotomy patients. *J Endourol*. 2022; 36(10): 1265–1270. doi: 10.1089/end.2022.0153

25. Chan YY, Rosoklija I, Meade P, Burjek NE, Raval MV, Yerkes EB, et al. Utilization of and barriers to enhanced recovery

pathway implementation in pediatric urology. *J Pediatr Urol*. 2021; 17(3): 294.e1–294.e9. doi: 10.1016/j.jpurol.2021.01.044

26. Rove KO, Strine AC, Wilcox DT, Vricella GJ, Welch TP, VanderBrink B, et al. Design and development of the Pediatric Urology Recovery After Surgery Endeavor (PURSUE) multicentre pilot and exploratory study. *BMJ Open*. 2020; 10(11): e039035. doi: 10.1136/bmjopen-2020-039035

27. Voroshin DG, Vazhenin AV, Horonenko VE, Karnauh PA. Bladder cancer and the use of the Fast Track method in early rehabilitation of oncurological patients (literature review). *Oncourology*. 2018; 14(1): 173–178. (In Russ.). doi: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-173-178

28. Vukovic N, Dinic L. Enhanced recovery after surgery protocols in major urologic surgery. *Front Med (Lausanne)*. 2018; 5: 93. doi: 10.3389/fmed.2018.00093

29. Azhar RA, Bochner B, Catto J, Goh AC, Kelly J, Patel HD, et al. Enhanced recovery after urological surgery: A contemporary systematic review of outcomes, key elements, and research needs. *Eur Urol*. 2016; 70(1): 176–187. doi: 10.1016/j.eururo.2016.02.051

30. Rodrigues Pessoa R, Urkmez A, Kukreja N, Baack Kukreja J. Enhanced recovery after surgery review and urology applications in 2020. *BJUI Compass*. 2020; 1(1): 5–14. doi: 10.1002/bco2.9

31. Lakhno YES, Zingerenko MB. The “ERAS” protocol in the perioperative period of radical robotic cystectomy in elderly and senile patients. *Clinical Gerontology*. 2019; 25(9–10): 16–19. (In Russ.).

32. Kotov SV, Khachatryan AL, Kotova DP, Bezrukov EA, Prostomolotov AO, Nosov AK, et al. Analysis of the results of the application of the ERAS protocol in real clinical practice in radical cystectomy (the first prospective multicenter study in Russia). *Urologiia*. 2019; 6: 60–66. (In Russ.). doi: 10.18565/urol-ogy.2019.6.60-66

33. Ryndin AA, Minich AA, Zaitseva LA, Volkov AN, Krasny SA. The results of the implementation of the protocol of early recovery after surgery (ERAS) in radical cystectomy. *Onkologicheskij zhurnal*. 2018; 12(3): 54–59. (In Russ.).

34. Kotov SV, Khachatryan AL, Guspanov RI, Pulbere SA, Belomytsev SV, Yusufov AG, et al. Comparative analysis of the use of the Enhanced Recovery Protocol (ERAS) in radical cystectomy. *Ekspieriment'naya i klinicheskaya urologiya*. 2020; 2: 78–83. (In Russ.). doi: 10.29188/2222-8543-2020-12-2-78-83

35. Wessels F, Lenhart M, Kowalewski KF, Braun V, Terboven T, Roghmann F, et al. Early recovery after surgery for radical cystectomy: Comprehensive assessment and meta-analysis of existing protocols. *World J Urol*. 2020; 38(12): 3139–3153. doi: 10.1007/s00345-020-03133-y

36. Williams SB, Cumberbatch MGK, Kamat AM, Jubber I, Kerr PS, McGrath JS, et al. Reporting radical cystectomy outcomes following implementation of enhanced recovery after surgery protocols: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *Eur Urol*. 2020; 78(5): 719–730. doi: 10.1016/j.eururo.2020.06.039

37. Dagorno C, Montalva L, Ali L, Brustia R, Paye-Jaques A, Pio L, et al. Enhancing recovery after minimally invasive surgery in children: A systematic review of the literature and meta-analysis. *J Pediatr Surg*. 2021; 56(12): 2157–2164. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2021.04.004

Information about the authors

Vladimir A. Vorobev – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of General Surgery, Irkutsk State Medical University, e-mail: terdenecer@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3285-5559>

Vladimir A. Beloborodov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of General Surgery, Irkutsk State Medical University, e-mail: bva555@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3299-1924>

Artur R. Tukhiev – Postgraduate, Department of General Surgery, Irkutsk State Medical University, e-mail: atukhiev@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1525-3425>

Сведения об авторах

Воробьев Владимир Анатольевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: terdenecer@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3285-5559>

Белобородов Владимир Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: bva555@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3299-1924>

Тухиев Артур Русланович – аспирант кафедры общей хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: atukhiev@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1525-3425>

РОЛЬ И СПЕЦИФИКА ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК ПРИ САРКОПЕНИИ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ

Плещёв И.Е.¹,
Ачкасов Е.Е.²,
Николенко В.Н.^{2,3},
Шкрёбко А.Н.¹,
Иванова И.В.⁴

¹ ФГБОУ ВО «Ярославский
государственный медицинский
университет» Минздрава России
(150000, г. Ярославль,
ул. Революционная, 5, Россия)

² ФГАУ ВО «Первый Московский
государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова»
Минздрава России
(Сеченовский Университет)
(119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8,
стр. 2, Россия)

³ ФГБОУ ВО «Московский
государственный университет
имени М.В. Ломоносова»
(119991, г. Москва, Ленинские горы, 1,
Россия)

⁴ ФГБОУ ВО «Ивановская
государственная медицинская академия»
Минздрава России
(153012, Ивановская область, г. Иваново,
Шереметевский просп., 8, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Плещёв Игорь Евгеньевич,
e-mail: Doctor.pleshyov@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Цель обзора – проанализировать распространённость саркопении в пожилой возрастной группе, причины её возникновения, представить современные методы профилактики и физической реабилитации.

Исследование сосредоточено на взаимосвязи между физической нагрузкой, тренировочными эффектами и физиологическими механизмами, а также на безопасности различных видов силовых, анаэробных и мультимодальных тренировок, которые оказывают положительное влияние во время профилактики и восстановительного лечения при саркопении. Включены обзоры литературы, метаанализы и оригинальные исследования, которые акцентированы на людях пожилого возраста в любых условиях проживания, с применением проверенных инструментов и методов оценки. Был проведён поиск литературы в четырёх электронных базах данных (PubMed, Cochrane Library, Scopus, Springer) за период с 2012 г. по 30 июня 2022 г. Ограничений на языковой уклон публикации введено не было.

Стратегия поиска. Ключевые слова, используемые для определения условий участия в обзоре: «пожилой/преклонный возраст», «саркопения» и саркопеническое ожирение.

Статьи включались, если они соответствовали следующим критериям – когорты со средним или медианным возрастом ≥ 60 лет и любым из следующих определений саркопении: Европейская рабочая группа по саркопении у пожилых людей (EWGSOP), Азиатская рабочая группа по саркопении (AWGS), Международная рабочая группа по саркопении (IWGS). Для обеспечения сопоставимости вмешательств в обзор включены исследования, которые осуществлялись не менее 8 недель, а распределение пациентов по дизайну исследования было рандомизированным. Также, исключены статьи с участием госпитализированных пациентов.

Ключевые слова: саркопения, физическая активность, реабилитация, саркопеническое ожирение, пожилой возраст, тренировки с отягощением, аэробные тренировки, лечебная физкультура, обзор литературы

Статья получена: 06.10.2022
Статья принята: 29.03.2023
Статья опубликована: 05.05.2023

Для цитирования: Плещёв И.Е., Ачкасов Е.Е., Николенко В.Н., Шкрёбко А.Н., Иванова И.В. Роль и специфика физических нагрузок при саркопении у пожилых людей. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 80-92. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.8

METHODS OF PHYSICAL REHABILITATION OF ELDERLY PEOPLE FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF SARCOPENIA

Pleshchev I.E.¹,
Achkasov E.E.²,
Nikolenko V.N.^{2,3},
Shkrebko A.N.¹,
Ivanova I.V.¹

¹ Yaroslavl State Medical University
(Revolutsionnaya str. 5, Yaroslavl 150000,
Russian Federation)

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical
University (Trubetskaya str. 8, build. 2,
Moscow 119991, Russian Federation)

³ Lomonosov Moscow State University
(Leninskie Gory 1, Moscow 119991,
Russian Federation)

⁴ Ivanovo State Medical Academy
(Sheremetevskiy Ave. 8, Ivanovo 153012,
Russian Federation)

Corresponding author:

Igor' E. Pleshchev,

e-mail: Doctor.pleshyov@gmail.com

ABSTRACT

The aim of the review is to analyze the prevalence of sarcopenia in the elderly age group, the causes of its occurrence, and to present modern methods of prevention and physical rehabilitation.

The study focuses on the relationship between exercise, training effects and physiological mechanisms, as well as the safety of various types of strength, anaerobic and multimodal training, which have a positive impact during the prevention and rehabilitation treatment of sarcopenia. Literature reviews, meta-analyses, and original studies are included that focus on older people in all settings, using validated assessment tools and methods. A literature search was conducted in four electronic databases – PubMed, Cochrane Library, Scopus, Springer, for the period from 2012 to June 30, 2022. There were no restrictions on the language bias of the publication.

Search strategy. The keywords used to define the terms of participation in the review are "older/advanced age", "sarcopenia" and "sarcopenic obesity".

Articles were included if they met the following criteria – cohorts with mean or median age ≥ 60 years and any of the following definitions of sarcopenia: European Working Group on Sarcopenia in the Elderly (EWGSOP), Asian Working Group on Sarcopenia (AWGS), International Working Group on Sarcopenia (IWGS). To ensure comparability of interventions, the review included studies that were conducted for at least 8 weeks, and the distribution of patients by study design was randomized. Also, articles involving hospitalized patients are excluded.

Key words: sarcopenia, physical activity, rehabilitation, sarcopenic obesity, older adult, resistance training, aerobic exercise, exercise therapy, systematic review

Received: 06.10.2022

Accepted: 29.03.2023

Published: 05.05.2023

For citation: Pleshchev I.E., Achkasov E.E., Nikolenko V.N., Shkrebko A.N., Ivanova I.V. Methods of physical rehabilitation of elderly people for the prevention and treatment of sarcopenia. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 80-92. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.8

Значительное увеличение продолжительности жизни и снижение показателей рождаемости приводят к увеличению численности людей пожилого и старческого возраста во всём мире. Из-за снижения функциональных возможностей здоровье и благополучие пожилых людей находится в центре внимания исследований, связанных со старением [1].

Саркопения – это преимущественно гериатрическое заболевание с постепенной потерей массы скелетных мышц и потерей мышечной функции [2], впервые описанное Розенбергом [3]. В сентябре 2016 г. саркопения вошла в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) под кодом M 62.84. В МКБ-11, вышедшей в 2019 г., этот термин пока не добавлен. Саркопения – одна из ведущих проблем со здоровьем у пожилых людей, она увеличивает риск инвалидности, падений, а также травм, связанных с падениями, госпитализацией, ограничением самостоятельности и смертностью. Факторы риска развития саркопии включают возраст, пол, уровень физической активности и наличие хронических заболеваний [4]. В настоящее время существует несколько определений саркопии, единого мнения по которым нет, поэтому её распространённость может сильно варьироваться в зависимости от обследованного населения (различия в поле, возрасте, этнической принадлежности), условий жизни (госпитализация, дома престарелых), а также инструментов и методов оценки [5]. Хотя и существуют противоречивые мнения о диагнозе саркопии, мышечная сила, мышечная масса и физическое функционирование являются её основными диагностическими показателями [6, 7]. В частности, по оценкам японских врачей, число людей в возрасте 65 лет и старше увеличилось до 28,4 % в 2019 г., что является самым высоким показателем в мире [1]. Численность людей с саркопией в городе Измир (Турция) в возрасте старше 65 лет составляет 5,2 % [8], в Бразилии – 4,5 % [9]. В Китае (КНР) она составляет 12,3 % у мужчин и 7,6 % у женщин, а в Южной Корее данный показатель составил 6,3–21,8 % у мужчин и 4,10–22,1 % у женщин [10]. В России распространённость саркопии достигает 22,1 % [11].

В течение длительного промежутка времени исследования саркопии не достигали большого прогресса, только в 2010 г. Европейская рабочая группа по саркопии у пожилых людей (EWGSOP, European Working Group on Sarcopenia in Older People) впервые предложила клиническое определение саркопии [2]. Для постановки диагноза саркопии необходимо было снижение как массы, так и функции скелетных мышц человека (мышечная сила и/или работоспособность). В 2011 г. [12] Международная рабочая группа по саркопии (IWGS, International Working Group for Sarcopenia) представила аналогичное определение саркопии, уделяя особое внимание оценке физических функций, включая способность вставать со стула или тест на темп. В 2014 г. [10] Азиатская рабочая группа по саркопии (AWGS, Asian Working Group for Sarcopenia) и Фонд Национального института здравоохранения (FNIH, The Foundation for the National Institutes of Health) также представили

своё экспертное заключение по саркопии. В 2018 г. EWGSOP, основываясь на результатах фундаментальных и клинических исследований саркопии за последние годы, провела второе заседание и обновила свой консенсус [13]. Категории саркопии остались неизменными: «первичная» саркопия (или связанная с возрастом), когда не видно никакой другой конкретной причины, и «вторичная», когда очевидны причинные факторы, отличные от старения (или в дополнение к нему). EWGSOP2 определяет саркопию как мышечное заболевание (мышечная недостаточность), при этом низкая мышечная сила вытесняет роль низкой мышечной массы в качестве основного фактора. Кроме того, в EWGSOP2 недавно были определены подкатегории саркопии как острой и хронической: саркопия, длящаяся менее 6 месяцев, считается острым заболеванием, а когда продолжительность заболевания более шести месяцев, уже переходит в хроническое. В 2019 г. AWGS также обновила свой консенсус по саркопии [14]. Определение саркопии, данное EWGSOP2, в настоящее время более широко используется как в практической клинической работе, так и в научно-исследовательском направлении.

В настоящее время среди учёных ещё ведутся дискуссии, связанные с отсутствием однозначного решения по поводу первичной (возраст-ассоциированной) саркопии; является ли она заболеванием или вариантом нормы, спутником старения человека [4, 6, 10].

Саркопения – многофакторное заболевание [13], причём основными из выявленных факторов являются низкий уровень физической активности в сочетании с малоподвижным образом жизни, нарушение питания и сопутствующие заболевания, которые часто сопровождают старение и выступают как предпосылки к саркопии, старческой астении, ожирению и хроническим заболеваниям [15], способствующим снижению мышечной массы, снижению потребления калорий и белков, изменению метаболизма мышц, окислительному стрессу и дегенерации нервно-мышечных соединений [16].

Саркопения – одна из основных причин инвалидности у пожилых людей. Примерно 50 % массы скелетных мышц (1–2 % мышечной массы в год) теряется в возрасте от 50 до 80 лет [10, 13]. Другими словами, саркопения является одним из наиболее важных факторов, снижающих качество жизни пожилых людей, и связана с заболеваемостью и смертностью.

СИЛОВЫЕ ТРЕНИРОВКИ

Современные клинические рекомендации, включающие силовые тренировки (RT, resistance training) в качестве основной стратегии лечения саркопии [17]. Во время RT пациенты тренируются с постепенно возрастающей нагрузкой с использованием тренажёров с отягощениями, свободных весов и упражнений с собственным весом [18]. Программы RT улучшают мышечную силу, массу и физическую работоспособность у людей пожилого возраста [19]. Доказано, что силовые тренировки как признанное средство лечения мышечной атрофии сокра-

щают время пребывания в стационаре, увеличивая показатели кистевой динамометрии и площадь поперечного сечения мышц у пожилых людей [20]. Хотя физические упражнения не могут полностью предотвратить старение нервно-мышечной системы, силовые тренировки обладают большим потенциалом для смягчения возрастных изменений [21]. Но несмотря на это в клинической практике при реабилитации пациентов с саркопенией программы RT обычно не применяются [22].

Распространены тренировочные программы, которые привлекли внимание специалистов, в качестве меры борьбы с саркопенией (табл. 1), изучена их безопасность и положительный результат для коррекции данного состояния у пожилых людей.

Очевидно, что силовые тренировки с высокой нагрузкой (H-RT, high-load resistance training) вызывает гипертрофию мышц у пожилых людей [23], но, из-за сопутствующих заболеваний, таких как заболевания опорно-двигательного аппарата, ишемическая болезнь сердца, диабет, тренировки нужно проводить с осторожностью и под постоянным медицинским контролем [24]. Кроме того, известно, что H-RT из-за высоких нагрузок вызывает боль в суставах, в таком случае пациенту рекомендуются тренировки с отягощениями низкой и умеренной нагрузки [1].

Таким образом, хотя данный вид силовых тренировок является полезным методом для защиты от последствий саркопении, число пожилых людей, которые смогут их выполнять, весьма ограничено.

Силовые тренировки с умеренной нагрузкой (M-RT, resistance training moderate load) обычно отличаются от H-RT более щадящим весом снаряда (до 75 % от 1ПМ)

и идентичной частотой занятий [25]. К примеру, в университете Wake Forest в течение 10 недель проводился эксперимент на участниках в возрасте ≥ 60 лет с чередованием интенсивности тренировок в диапазоне 50–75 % от 1ПМ, в результате обнаружено стойкое увеличение объёма мышечной ткани, силовых показателей и выносливости у большинства участников независимо от пола [26]. Исследование, проведённое K.S. Vasconcelos и соавт. (Бразилия), с участием 31 женщины в возрасте от 65 до 80 лет с саркопеническим ожирением (двунаправленное патогенное взаимодействие между накоплением висцерального жира в организме и потерей массы, силы и функции скелетных мышц), доказало статистически значимое увеличение силы мышц-разгибателей коленного сустава и силы четырёхглавой мышцы бедра после 10-недельной программы силовых упражнений с 60-минутными занятиями 2 раза в неделю, но, по мнению авторов, эффективность тренировок для набора мышечной массы оказалась незначительной [27].

В качестве практического применения предлагается начинать проводить силовую тренировку у пожилых и ослабленных людей с выполнения 8–10 повторений в серии с таким весом, с которым они могли бы выполнить минимум 20 максимальных повторений, и не более 4–6 повторений в серии с весом, с которым они могли бы выполнить 15 повторений [21]. Поскольку саркопения затрагивает мышцы всего тела [13], рекомендуется выполнять комплексные тренировки с участием всех мышечных групп [18].

В настоящее время существует много научных доказательств того, что тренировки с отягощениями и низкой нагрузкой, ограничивающие кровоток при помощи эла-

ТАБЛИЦА 1
ХАРАКТЕРИСТИКИ КАЖДОГО ТИПА СИЛОВЫХ ТРЕНИРОВОК ДЛЯ УВЕЛИЧЕНИЯ МАССЫ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ

Силовые тренировки	Особенности тренировочного процесса			
	Нагрузка, % от 1ПМ	Частота занятий в неделю	Сеты и повторы	Автор (год публикации)
H-RT	70–85 % от 1ПМ	2–3	1–3 × 8–15	Fragala M.S. et al. (2019)
L-BFR	10–50 % от 1ПМ	2–3	1–4 × 15–30	Thiebaud R.S. et al. (2013) Yasuda T. et al. (2017) Cook S.B. et al. (2017) Centner C. et al. (2019) Rodrigo-Mallorca D. et al. (2021)
L-ST	30–50 % от 1ПМ	2–7	1–3 × 5–15	Watanabe Y. et al. (2014) Kanda K. et al. (2018) Takenami E. et al. (2019)
L-FAIL	20 % от 1ПМ	3	1 × 80–100	Van Roie E. et al. (2013)
M-RT	50–75 % от 1ПМ	2–4	3 × 8–12	Michel J.M. et al. (2022) Vasconcelos K.S. et al. (2016)

Примечание. 1ПМ – одно повторение с максимально возможным весом; H-RT – силовая тренировка с высокой нагрузкой; L-BFR – тренировки с отягощениями и низкой нагрузкой, ограничивающие кровоток при помощи эластичного манжетного ремня; L-FAIL – упражнение с низкой нагрузкой на сопротивление до волевой усталости; L-ST – тренировки с отягощением и низкой или умеренной нагрузкой, без ограничения кровотока; RT-ML – силовые тренировки с умеренной нагрузкой.

TABLE 1
CHARACTERISTICS OF EACH TYPE OF STRENGTH TRAINING FOR INCREASING SKELETAL MUSCLE MASS IN THE ELDERLY

стичного манжетного ремня (low-load resistance training with blood flow restriction by an elastic designed cuff belt, L-BFR), известного также как «тренировка Каатцу» [28, 29], применяются в качестве меры противодействия саркопении у пожилых людей. В обзорах, посвящённых пожилым людям, сообщалось, что L-BFR может вызывать аналогичный прирост мышечной массы по сравнению с H-RT, но оказывает меньшее влияние на мышечную силу [30]. В Университете Seirei Christopher (Япония) было проведено исследование по безопасности L-BFR, описаны симптомы подкожных кровотечений, онемений и головокружений у испытуемых, но никаких серьёзных нарушений не наблюдалось [28]. Несмотря на благоприятное влияние методики на скелетные мышцы, существуют некоторые серьёзные опасения по поводу использования L-BFR у лиц с сердечно-сосудистыми и эндокринными заболеваниями [31]. Рекомендуется использовать L-BFR в соответствии с текущими рекомендациями и под постоянным медицинским контролем [32, 33].

Данный метод может быть вполне эффективным в предотвращении саркопении у пожилых людей, которые по состоянию здоровья могут выполнять силовые тренировки только с низкой нагрузкой.

Популярна методика тренировок с отягощением и низкой или умеренной нагрузкой, но уже без ограничения кровотока (L-ST, low-load resistance training with relatively slow movement and tonic force generation), характеризующаяся относительно медленным движением, которое ограничивает мышечный кровоток и создаёт тонизирующую силу (3 секунды при нисходящем или восходящем движении без расслабления или паузы). Во время тренировки увеличивается внутримышечное давление в мышцах верхних и нижних конечностей, подавляя как приток, так и отток крови из мышцы [34]. Доказано устойчивое увеличение силы при максимальной нагрузке в 40–50 % от 1ПМ [35, 36]. Кроме того, L-ST (разгибание колена, 30 % 1ПМ, два раза в неделю в течение 12 недель) приводило к увеличению силы и гипертрофии мышц четырёхглавой мышцы у пожилых людей, увеличивая мышечную силу и размер мышц не только у молодых, но и у пожилых [35]. Также, S. Usui и соавт. сообщили, что тренировки с применением L-ST увеличили мышечную силу и массу скелетных мышц, но оказали очень незначительное влияние на выработку энергии во время динамических взрывных упражнений [37].

Таким образом, тренировки с применением L-ST являются доступной альтернативой, а также эффективным способом для увеличения размера и силы мышц у людей пожилого возраста.

Очень похожей на L-ST по технике выполнения и максимальному весу снаряда является метод тренировок до волевого срыва (L-FAIL, low-load resistance exercise to volitional fatigue), где тренировочный подход завершается только после того, как человек не может технически правильно выполнить упражнение со снарядом весом 20–30 % от 1ПМ [38]. Данную технику ещё называют «тренировка до отказа».

Аналогично наблюдениям L-BFR, стимуляция синтеза мышечного белка при L-FAIL будет происходить неза-

висимо от физических нагрузок, при условии, что упражнения с сопротивлением выполнялись до волевой усталости [39]. В исследовании, проведённом R. Ogasawara и соавт., сообщалось, что L-FAIL индуцирует увеличение мышц, сопоставимое тому, которое вызывается обычной H-RT у здоровых молодых людей [40].

Большинство исследований с использованием L-FAIL были проведены с участием людей молодого и среднего возраста, а исследования с участием пожилых очень ограничены. В своём исследовании E. Van Roie и соавт. проводили тренировки с пожилыми людьми и выяснили, что L-FAIL (20 % от 1ПМ, 80–100 повторений, один подход) вызывает гипертрофию мышц, сравнимую с H-RT (80 % 1РМ, 10–15 повторений, два подхода) [41]. В более позднем исследовании на 56 пожилых людях (68,0 ± 5,0 года), распределённых на тренировки по жиму ног с разной нагрузкой (80 %, 40 % и 20 % от 1ПМ), E. Van Roie и соавт. получили результат, доказывающий, что через 24 недели detrенированности мышечный объём возвращается к исходному уровню, независимо от нагрузок в упражнении [42].

Нами не были найдены результаты исследований, в которых обсуждается влияние L-ST и L-FAIL на риск падения или обострения остеоартрита у пожилых людей, а безопасность и побочные эффекты этих методов тренировок недостаточно изучены.

Поскольку методы тренировок, основанных на L-FAIL, предполагают большее количество повторений, они требуют высокого уровня мотивации в течение более длительного периода времени, чем другие тренировочные программы.

АЭРОБНЫЕ ТРЕНИРОВКИ

Аэробные (кардио) тренировки повышают аэробную выносливость, снижают систолическое и пульсовое артериальное давление и уровень липидов в сыворотке крови [43], что приводит к повышению выносливости сердечно-сосудистой системы [44] и являются ещё одной важной формой физической активности (табл. 2).

Исследование, проведённое M.P. Harber и соавт., выявило, что в течение 12 недель тренировок на велоэргометре аэробные упражнения вызывают гипертрофию скелетных мышц и возрастную адаптацию функции миофибрилл у пожилых мужчин (средний возраст – 74,3 года). Аэробная способность после тренировок была выше на 13,3 %, а объём четырёхглавой мышцы, определённый на MPT, стал на 6,1 % больше ($p < 0,05$) [45]. Также, в Университете Фессалии (Греция) Z. Bori и соавт. пришли к выводу, что 12 недель аэробных тренировок влияют на усиление митохондриального биогенеза, то есть увеличивается численность митохондриальных копий в клетках скелетных мышц для обеспечения выработки большего объёма АТФ на фоне повышенной потребности тканей в энергии при физических нагрузках у пожилых испытуемых [46].

L.F. Ferreira и соавт. в своём исследовании (115 женщин в возрасте 60 лет и старше) пришли к выводу, что аэробные тренировки не приносят никакого стати-

ТАБЛИЦА 2
ВЛИЯНИЕ АЭРОБНЫХ УПРАЖНЕНИЙ НА ЛЮДЕЙ
ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

TABLE 2
THE EFFECT OF AEROBIC EXERCISE ON THE ELDERLY

Пол	Возраст, лет	Протокол тренировок	Результат	Автор (год публикации)
Мужчины/женщины	74 ± 3	Велоэргометр, 20–45 мин, 3–4 дня в неделю, 12 недель	↑ размер мышц ↑ выносливость ↑ МБ	Harber M.P. et al. (2012) Bori Z. et al. (2012)
Мужчины/женщины	65–75	Танец, 60 мин, 2–3 дня в неделю, 8 недель	↑ размер мышц ↑ сила мышц разгибателей спины	Chen H.T. et al. (2017)
Мужчины/женщины	≤ 65	Аэробные упражнения, 60 мин, 3 раза в неделю, 26 недель	↓ жировая масса ↑ ФР = сила	Villareal D.T. et al. (2017)
Мужчины/женщины	69,9 ± 5	Скандинавская ходьба, 60 мин, 2 раза в неделю, 12 недель	↑ выносливость ↓ жировая масса	Morat T. et al. (2017)

Примечание. ↑ – увеличение; ↓ – уменьшение; «=» – без изменений; ФР – физическая работоспособность; МБ – митохондриальный биоэнергетизм

стически значимого эффекта, в отличие от тренировок с отягощением [47]. С другой стороны, исследование Н.Т. Chen и соавт., проведённое в медицинском университете г. Тайбэй (Тайвань), доказало увеличение мышечной массы и снижение общей жировой массы у пациентов с саркопенией в возрасте 65–75 лет после курса аэробных тренировок, но также подтверждено, что эффект от тренировок у группы, занимающейся по силовому протоколу, был статистически значимо выше [48].

Т. Morat и соавт. изучали влияние скандинавской ходьбы на пожилых мужчин и женщин, в результате уровень холестерина снизился на 12 %, повысилась выносливость и скорость преодоления дистанции (1-я неделя – 5,45 км/ч, 12-я неделя – 6,51 км/ч) [49].

При должном подходе аэробные упражнения улучшают мышечную гипертрофию и силу у людей пожилого возраста.

МУЛЬТИМОДАЛЬНЫЕ ТРЕНИРОВКИ

В настоящее время предпочтение отдаётся комплексным, мультимодальным (комбинированным) формам физических упражнений. Причиной тому является несоответствие стандартных форм лечебной физкультуры критериям терапевтической физической нагрузки при возрастной саркопении [50]. Мультимодальные упражнения включают в себя сочетание силовых тренировок, езды на велосипеде, аэробных тренировок, тренировок на равновесие и других видов деятельности (табл. 3). Кроме того, в дополнение к этому эффекту комбинация аэробных и силовых упражнений также может способствовать потере жировой массы, что имеет большое значение при саркопеническом ожирении [51].

Пока нет общего мнения относительно продолжительности и частоты мультимодальных тренировок для пожилых людей. Если L.Y. Zhu и соавт. [52] применяли протоколы продолжительностью 40–50 минут 3 раза в неделю, то L.Z. Wang и соавт. считают, что 20 минут

2 раза в неделю вполне достаточно для получения положительного эффекта [53].

D.T. Villareal и соавт. в своём исследовании (160 участников, ≤ 65 лет) проводили сравнение силовых, аэробных и комбинированных тренировок и пришли к выводу, что максимальная сила статистически значимо увеличилась в силовой и комбинированной группах (увеличение на 19 и 18 % соответственно; аэробная – 4 %). Время, необходимое для прохождения полосы препятствий, сократилось больше в комбинированной группе, чем в аэробной группе (13 и 7 % соответственно). Скорость ходьбы увеличилась больше в комбинированной группе (прирост 14 %), чем в аэробной группе (9 %) [45].

Y.Q. Zhu и соавт. в своём параллельном исследовании [54] применяли гимнастику тай-чи в комбинации с ВИТ, доказав пользу данного метода для пожилых людей с саркопенией (увеличение кистевой динамометрии – на 2,4 ± 0,43 %, силы мышц квадрицепса – на 15,0 ± 3,2 %). M.Y. Lee и соавт. сообщали, что 12 недель комбинированных тренировок (силовые упражнения и активный отдых) улучшили навыки ходьбы и равновесия, а также изокинетические функции мышц [55]. Многие специалисты выявили важное влияние мультимодальных программ на все показатели саркопении у пожилых людей [56], сделав основной акцент на стойкое увеличение мышечной силы и физической функциональности [57–59].

Проведено много исследований, связанных с высоким уровнем показателей после курсов с применением высокоинтенсивных интервальных тренировок (HIIT, high-intensity interval training), которые обеспечивают интенсивные циклы, чередующиеся с периодами пониженной интенсивности для реабилитации, обеспечивая физиологический эффект за меньшее время, в отличие от упражнений, выполняемых в обычном режиме [60]. Исследования выявили, что по сравнению с аэробными упражнениями HIIT показали аналогичные или даже более высокие эффекты в улучшении мышечной силы, повышении физической работоспособности и увеличении мышечной массы пожилых людей [61].

ТАБЛИЦА 3
РАЗНОВИДНОСТИ МУЛЬТИМОДАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ
УПРАЖНЕНИЙ

TABLE 3
VARIETIES OF MULTIMODAL SETS OF EXERCISES

Метод тренировок	Продолжительность и частота тренировок в неделю	Результат	Автор (год публикации)
АУ + СУ	20–50 мин, 3–7 раз в неделю, 3–6 месяцев	↑ тощая масса ↓ масса тела ↓ SPPB-тест	Gudlaugsson J. et al. (2013) Jung W.S. et al. (2019) Zhu L.Y. et al. (2019)
СУ + АО	80 мин (СУ – 20 мин, АО – 60 мин), 3 раза в неделю, 12 недель	↑ SPPB-тест ↑ выносливость	Li Z. et al. (2020)
АУ + СУ + ТГ	60 мин, 1–8-я неделя – 3 раза в неделю, 9–24-я неделя – 2 раза в неделю	↑ SPPB-тест ↑ скорость ходьбы ↑ тощая масса	Liu C.K. et al. (2014)
СУ + УБК	50–60 мин, 2 раза в неделю, 12 недель	↑ мышечная масса ↑ скорость ходьбы ↑ сила	Kim H. et al. (2013)
Тай-чи + ПФУ	20 мин, 5 раз в неделю, 8 недель	↑ мышечная масса ↑ кистевая динамометрия	Zhu Y.Q. et al. (2019)
ВИТ	5–10 мин, 3 раза в неделю, 2–4 месяца	↑ сила ↑ выносливость	Hooshmandi Z. et al. (2021)

Примечание. ↑ – увеличение; ↓ – уменьшение; АУ – аэробные упражнения; СУ – силовые упражнения; АО – активный отдых; ТГ – тренировка на гибкость; УБК – упражнения на баланс и координацию; ПФУ – пассивные физические упражнения; SPPB-тест – серия тестов на физическое функционирование; ВИТ – высокоинтенсивные интервальные тренировки.

Результаты исследований, связанных с пользой ВИТ для пациентов с саркопенией, появились относительно недавно, к примеру, в Ширазском университете (Иран) Z. Hooshmandi и соавт. проведено исследование на женщинах пожилого возраста с саркопенией, где использовался протокол ВИТ. Исследование показало значительное снижение процентного содержания жира в организме, увеличение силы хвата (динамометрия) и аппендикулярной скелетной мышечной массы ($p < 0,001$) в экспериментальной группе по сравнению с группой контроля [62]. В своих публикациях G. Panayiotou и соавт. сообщали, что, когда с людьми пожилого возраста провели два сеанса НИТ (ВИТ), они показали, что данная возрастная группа, вполне может участвовать в различных физических нагрузках, даже высокоинтенсивного характера, без длительной адаптации и негативного влияния на мышечную функцию [63]. Полученный результат имеет важное значение, поскольку данные тренировки могут вызывать укрепляющие здоровье эффекты, которые могут улучшить качество жизни у пожилых людей.

Таким образом, НИТ может стать многообещающим способом в борьбе с возрастной потерей мышечной массы и мышечной функции. Однако стоит отметить, что польза ВИТ для пациентов с саркопенией пока не до конца изучена, что объясняется высокой нагрузкой и сомнительной безопасностью.

Мультимодальные тренировки являются эффективным средством борьбы со старческой саркопенией, сочетая различные виды программ, они пластичны и позволяют учесть индивидуальные особенности конкретного человека.

ПАССИВНЫЕ ФИЗИЧЕСКИЕ УПРАЖНЕНИЯ

Обосновано использование пассивных физических упражнений, в случае, когда пациентам с саркопенией нет возможности заниматься физическими упражнениями. Было показано, что вибрационная терапия всего тела (WBV, whole-body vibration) у пожилых людей значительно улучшает различные физические показатели, включая изометрическую силу ног, динамическую силу колена, количество повторов в приседании и высоту прыжков [64]. Улучшение показателей изокинетического тестирования у пожилых людей при разгибании колена достигается при средней частоте 40 Гц в течение 360 секунд [65]. В дополнение к этому 12-недельный курс WBV у пожилых людей с саркопенией в возрасте ≥ 65 лет (3 раза в неделю по 60 секунд, 10 повторений) может улучшить массу скелетных мышц, физическую форму, а также качество жизни [66].

Вибрационная терапия может быть перспективной стратегией для улучшения мышечной силы, физической работоспособности и индекса массы скелетных мышц у пожилых людей с саркопенией [66]. Однако S. Wu и соавт. (Китай), после проведённого метаанализа (7 исследований с участием 223 человек), считают, что длительное применение WBV не рекомендуется, поскольку могут возникнуть побочные эффекты, такие как преждевременный износ и дегенерация тканей, которые образуют соединения позвонков, а факт повышения уровня сывороточного тестостерона и гормона роста не имеет твёрдой доказательной базы. Авторы настаивают на необходимости проведения более тщательных исследований с большим объёмом выборки для дальнейшего изучения и подтверждения преи-

муществ вибрационной терапии для людей пожилого и старческого возраста [67].

Результаты обзоров литературы также бывают противоречивы. К примеру, L. Vlietstra и соавт. [68] обнаружили, что упражнения могут значительно улучшить мышечную массу пожилых людей с саркопенией, в то время как W. Bao и соавт. [69] этого не обнаружили.

Саркопения – это заболевание, поражающее почти исключительно пожилое население и не допускающее дискриминации по гендерному признаку, так как в равной мере подвержены и мужчины и женщины. Полученные данные свидетельствуют о том, что физические упражнения играют важную роль в лечении и профилактике саркопении, эффективно улучшая мышечную функцию и физическую работоспособность у пожилых людей [4, 14]. Настоятельно рекомендуется проводить тренировки в группах, под постоянным контролем специалиста и/или медицинского работника. Особенно это важно при применении силовых программ с высокой нагрузкой и интенсивностью, в связи с частым наличием хронических заболеваний и коморбидных состояний у людей пожилого и старческого возраста [13, 70].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Всё большее число учёных осознают клиническую важность саркопении. Несмотря на впечатляющий прогресс в науке и технике, эффективные методы лечения саркопении по-прежнему отсутствуют, а патофизиологическая специфика возрастной потери мышечной массы продолжает изучаться.

В настоящее время, учитывая результаты многих исследований и тот факт, что при должном медицинском наблюдении и самоконтроле физическими нагрузками можно продолжать заниматься в течение всей жизни, силовые тренировки с низкой/умеренной нагрузкой и мультимодальные (комплексные) тренировки рассматриваются как особенно эффективная контрмера саркопении.

Основываясь на результатах представленных исследований, важно определить метод тренировок, который подходит для конкретного человека, и предотвратить саркопению как можно раньше.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Выражение признательности

Авторы выражают благодарность и глубокую признательность Кузнецовой Екатерине Борисовне (кафедра иностранных языков ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России) за помощь в переводе метаданных статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yasuda T. Selected methods of resistance training for prevention and treatment of sarcopenia. *Cells*. 2022; 11(9): 1389. doi: 10.3390/cells11091389
2. Traub J, Bergheim I, Eibisberger M, Stadlbauer V. Sarcopenia and liver cirrhosis-comparison of the European Working Group on Sarcopenia Criteria 2010 and 2019. *Nutrients*. 2020; 12(2): 547. doi: 10.3390/nu12020547
3. Williams GR, Rier HN, McDonald A, Shachar SS. Sarcopenia and aging in cancer. *J Geriatr Oncol*. 2019; 10(3): 374-377. doi: 10.1016/j.jgo.2018.10.009
4. Yedigaryan L, Gatti M, Marini V, Maraldi T, Sampaioles M. Shared and divergent epigenetic mechanisms in cachexia and sarcopenia. *Cells*. 2022; 11(15): 2293. doi: 10.3390/cells11152293
5. Beaudart C, McCloskey E, Bruyère O, Cesari M, Rolland Y, Rizzoli R, et al. Sarcopenia in daily practice: Assessment and management. *BMC geriatrics*. 2016; 16(1): 170. doi: 10.1186/s12877-016-0349-4
6. Saeki C, Takano K, Oikawa T, Aoki Y, Kanai T, Takakura K, et al. Comparative assessment of sarcopenia using the JSH, AWGS, and EWGSOP2 criteria and the relationship between sarcopenia, osteoporosis, and osteosarcopenia in patients with liver cirrhosis. *BMC musculoskeletal disorders*. 2019; 20(1): 615. doi: 10.1186/s12891-019-2983-4
7. Плещёв И.Е., Ачкасов Е.Е., Николенко В.Н., Шкрёбко А.Н. Саркопения: современные подходы к диагностике и реабилитации. *Современные проблемы науки и образования*. 2022; 1: 66. doi: 10.17513/spno.31443
8. Simsek H, Meseri R, Sahin S, Kilavuz A, Bicakli DH, Uyar M, et al. Prevalence of sarcopenia and related factors in community-dwelling elderly individuals. *Saudi Med J*. 2019; 40(6): 568-574. doi: 10.15537/smj.2019.6.23917
9. Alexandre T, Duarte Y, Santos J, Lebrão ML. Prevalence and associated factors of sarcopenia, dynapenia, and sarcodynepenia in community-dwelling elderly in São Paulo – SABE Study. *Rev Bras Epidemiol*. 2019; 21(02): e180009. doi: 10.1590/1980-549720180009.supl.2
10. Chen LK, Liu LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Bahyah KS, et al. Sarcopenia in Asia: Consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2014; 15(2): 95-101. doi: 10.1016/j.jamda.2013.11.025
11. Бочарова К.А., Рукавишникова С.А., Осипов К.В., Шадрин К.А., Одегнал А.А. Курносенко В.Ю. Саркопения в системе долговременного ухода. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2021; 2: 12-26. doi: 10.24412/2312-2935-2021-2-12-26
12. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zúñiga C, Arai H, Boirie Y, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: A systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing*. 2014; 43(6): 748-759. doi: 10.1093/ageing/afu115
13. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019; 48(4): 601. doi: 10.1093/ageing/afz046
14. Chen LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Chou MY, Iijima K, et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 consensus update on sarcopenia diagnosis and treatment. *J Am Med Dir Assoc*. 2020; 21(3): 300e2-307.e2. doi: 10.1016/j.jamda.2019.12.012
15. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, Woodhouse L, Rodríguez-Mañas L, Fried LP, et al. Physical frailty: ICFSR International Clinical Practice Guidelines for identification and management. *J Nutr Health Aging*. 2019; 23(9): 771-787. doi: 10.1007/s12603-019-1273-z

16. Tournadre A, Vial G, Capel F, Soubrier M, Boirie Y. Sarcopenia. *Joint Bone Spine*. 2019; 86(3): 309-314. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.08.001
17. Hurst C, Robinson SM, Witham MD, Dodds RM, Granic A, Buckland C, et al. Resistance exercise as a treatment for sarcopenia: Prescription and delivery. *Age Ageing*. 2022; 51(2): afac003. doi: 10.1093/ageing/afac003
18. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, Arai H, Kritchevsky SB, Guralnik J, et al. International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): Screening, diagnosis and management. *J Nutr Health Aging*. 2018; 22(10): 1148-1161. doi: 10.1007/s12603-018-1139-9
19. Grgic J, Garofolini A, Orazem J, Sabol F, Schoenfeld BJ, Pedisic Z. Effects of resistance training on muscle size and strength in very elderly adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sports Med*. 2020; 50(11): 1983-1999. doi: 10.1007/s40279-020-01331-7
20. Papadopoulou SK. Sarcopenia: A contemporary health problem among older adult populations. *Nutrients*. 2020; 12(5): 1293. doi: 10.3390/nu12051293
21. Borde R, Hortobágyi T, Granacher U. Dose-response relationships of resistance training in healthy old adults: A systematic review and meta-analysis. *Sports Med*. 2015; 45(12): 1693-1720. doi: 10.1007/s40279-015-0385-9
22. Offord NJ, Clegg A, Turner G, Dodds RM, Sayer AA, Witham MD. Current practice in the diagnosis and management of sarcopenia and frailty – results from a UK-wide survey. *J Frailty Sarcopenia Falls*. 2019; 4(3): 71-77. doi: 10.22540/JFSF-04-071
23. Fragala MS, Cadore EL, Dorgo S, Izquierdo M, Kraemer WJ, Peterson MD, et al. Resistance training for older adults: Position statement from the National Strength and Conditioning Association. *J Strength Cond Res*. 2019; 33(8): 2019-2052. doi: 10.1519/JSC.0000000000003230
24. Papa EV, Dong X, Hassan M. Skeletal muscle function deficits in the elderly: Current perspectives on resistance training. *J Nat Sci*. 2017; 3(1): e272.
25. Law TD, Clark LA, Clark BC. Resistance exercise to prevent and manage sarcopenia and dynapenia. *Annu Rev Gerontol Geriatr*. 2016; 36(1): 205-228. doi: 10.1891/0198-8794.36.205
26. Michel JM, Lievense KK, Norton SC, Costa JV, Alphin KH, Bailey LA, et al. The effects of graded protein intake in conjunction with progressive resistance training on skeletal muscle outcomes in older adults: A preliminary trial. *Nutrients*. 2022; 14(13): 2739. doi: 10.3390/nu14132739
27. Vasconcelos KS, Dias JM, Araújo MC, Pinheiro AC, Moreira BS, Dias RC. Effects of a progressive resistance exercise program with high-speed component on the physical function of older women with sarcopenic obesity: A randomized controlled trial. *Braz J Phys Ther*. 2016; 20(5): 432-440. doi: 10.1590/bjpt-rbf.2014.0174
28. Yasuda T, Meguro M, Sato Y, Nakajima T. Use and safety of KAATSU training: Results of a national survey in 2016. *International Journal of KAATSU Training Research*. 2017; 13(1): 1-9. doi: 10.3806/ijktr.13.1
29. Thiebaud RS, Loenneke JP, Fahs CA, Rossow LM, Kim D, Abe T, et al. The effects of elastic band resistance training combined with blood flow restriction on strength, total bone-free lean body mass and muscle thickness in postmenopausal women. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2013; 33(5): 344-352. doi: 10.1111/cpf.12033
30. Centner C, Wiegel P, Gollhofer A, König D. Effects of blood flow restriction training on muscular strength and hypertrophy in older individuals: A systematic review and meta-analysis. *Sports Med*. 2019; 49(1): 95-108. doi: 10.1007/s40279-018-0994-1
31. Cook SB, LaRoche DP, Villa MR, Barile H, Manini TM. Blood flow restricted resistance training in older adults at risk of mobility limitations. *Exp Gerontol*. 2017; 99: 138-145. doi: 10.1016/j.exger.2017.10.004
32. Nascimento DDC, Rolnick N, Neto IVS, Severin R, Beal FLR. A useful blood flow restriction training risk stratification for exercise and rehabilitation. *Front Physiol*. 2022; 13: 808622. doi: 10.3389/fphys.2022.808622
33. Rodrigo-Mallorca D, Loaiza-Betancur AF, Monteagudo P, Blasco-Lafarga C, Chulvi-Medrano I. Resistance training with blood flow restriction compared to traditional resistance training on strength and muscle mass in non-active older adults: A systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(21): 11441. doi: 10.3390/ijerph182111441
34. Kanda K, Yoda T, Suzuki H, et al. Effects of low-intensity bodyweight training with slow movement on motor function in frail elderly patients: A prospective observational study. *Environ Health Prev Med*. 2018; 23(1): 4. doi: 10.1186/s12199-018-0693-4
35. Watanabe Y, Madarame H, Ogasawara R, Nakazato K, Ishii N. Effect of very low-intensity resistance training with slow movement on muscle size and strength in healthy older adults. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2014; 34(6): 463-470. doi: 10.1111/cpf.12117
36. Takenami E, Iwamoto S, Shiraishi N, Kato A, Watanabe Y, Yamada Y, et al. Effects of low-intensity resistance training on muscular function and glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig*. 2019; 10(2): 331-338. doi: 10.1111/jdi.12926
37. Usui S, Maeo S, Tayashiki K, Nakatani M, Kanehisa H. Low-load slow movement squat training increases muscle size and strength but not power. *Int J Sports Med*. 2016; 37(4): 305-312. doi: 10.1055/s-0035-1564255
38. Terada K, Kikuchi N, Burt D, Voisin S, Nakazato K. Low-load resistance training to volitional failure induces muscle hypertrophy similar to volume-matched, velocity fatigue. *J Strength Cond Res*. 2022; 36(6): 1576-1581. doi: 10.1519/JSC.0000000000003690
39. Lasevicius T, Schoenfeld BJ, Silva-Batista C, Barros TS, Aihara AY, Brendon H, et al. Muscle failure promotes greater muscle hypertrophy in low-load but not in high-load resistance training. *J Strength Cond Res*. 2022; 36(2): 346-351. doi: 10.1519/JSC.0000000000003454
40. Ogasawara R, Loenneke JO, Thiebaud RS, Abe T. Low-load bench press training to fatigue results in muscle hypertrophy similar to high-load bench press training. *Int J Clin Med*. 2013; 4(2): 114-121. doi: 10.4236/ijcm.2013.42022
41. Van Roie E, Delecluse C, Coudyzer W, Boonen S, Bautmans I. Strength training at high versus low external resistance in older adults: effects on muscle volume, muscle strength, and force-velocity characteristics. *Exp Gerontol*. 2013; 48(11): 1351-1361. doi: 10.1016/j.exger.2013.08.010
42. Van Roie E, Walker S, Van Driessche S, Baggen R, Coudyzer W, Bautmans I, et al. Training load does not affect detraining's effect on muscle volume, muscle strength and functional capacity among older adults. *Exp Gerontol*. 2017; 98: 30-37. doi: 10.1016/j.exger.2017.07.017
43. Pieczyńska A, Zasadzka E, Trzmiel T, Pyda M, Pawlaczyk M. The effect of a mixed circuit of aerobic and resistance training on body composition in older adults-retrospective study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(11): 5608. doi: 10.3390/ijerph18115608

44. Villareal DT, Aguirre L, Gurney AB, Waters DL, Sinacore DR, Colombo E, et al. Aerobic or resistance exercise, or both, in dieting obese older adults. *N Engl J Med*. 2017; 376(20): 1943-1955. doi: 10.1056/NEJMoa1616338
45. Harber MP, Konopka AR, Undem MK, Hinkley JM, Minchev K, Kaminsky LA, et al. Aerobic exercise training induces skeletal muscle hypertrophy and age-dependent adaptations in myofiber function in young and older men. *J Appl Physiol* (1985). 2012; 113(9): 1495-1504. doi: 10.1152/jappphysiol.00786.2012
46. Bori Z, Zhao Z, Koltai E, Fatouros IG, Jamurtas AZ, Douroudos II, et al. The effects of aging, physical training and a single bout of exercise on mitochondrial protein expression in human skeletal muscle. *Exp Gerontol*. 2012; 47(6): 417-424. doi: 10.1016/j.exger.2012.03.004
47. Ferreira LF, de Oliveira AR, Schiefelbein ML, Garcia E, Telles da Rosa LH. Aerobic training does not decrease the prevalence of sarcopenia in older women: Cross-sectional study. *Ageing Int*. 2022; 47(1). doi: 10.1007/s12126-022-09485-7
48. Chen HT, Chung YC, Chen YJ, Ho SY, Wu HJ. Effects of different types of exercise on body composition, muscle strength, and IGF-1 in the elderly with sarcopenic obesity. *J Am Geriatr Soc*. 2017; 65(4): 827-832. doi: 10.1111/jgs.14722
49. Morat T, Krueger J, Gaedtke A, Preuss M, Latsch J, Predel HG. Effects of 12 weeks of Nordic Walking and XCO Walking training on the endurance capacity of older adults. *Eur Rev Aging Phys Act*. 2017; 14: 16. doi: 10.1186/s11556-017-0186-2
50. Li Z, Cui M, Yu K, Zhang XW, Li CW, Nie XD, et al. Effects of nutrition supplementation and physical exercise on muscle mass, muscle strength and fat mass among sarcopenic elderly: A randomized controlled trial. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2021; 46(5): 494-500. doi: 10.1139/apnm-2020-0643
51. Trouwborst I, Verreijen A, Memelink R, Massanet P, Boirie Y, Weijts P, et al. Exercise and nutrition strategies to counteract sarcopenic obesity. *Nutrients*. 2018; 10(5): 605. doi: 10.3390/nu10050605
52. Zhu LY, Chan R, Kwok T, Cheng KC, Ha A, Woo J. Effects of exercise and nutrition supplementation in community-dwelling older Chinese people with sarcopenia: A randomized controlled trial. *Age Ageing*. 2019; 48(2): 220-228. doi: 10.1093/ageing/afy179
53. Wang LZ, Guo YB, Lou JH. Effects of home exercise on sarcopenia obesity for aging people. *Chinese Journal of Rehabilitation Theory and Practice*. 2019; 25(1): 90-96. doi: 10.3969/j.issn.1006-9771.2019.01.012
54. Zhu YQ, Peng N, Zhou M, Liu PP, Qi XL, Wang N, et al. Tai Chi and whole-body vibrating therapy in sarcopenic men in advanced old age: A clinical randomized controlled trial. *Eur J Ageing*. 2019; 16(3): 273-282. doi: 10.1007/s10433-019-00498-x
55. Lee MY, Jung WS, Lee MG. Effects of a 12-week circuit training on fall-related fitness in elderly women with sarcopenia. *Korean Journal of Sports Science*. 2017; 26(5): 1123-1135. doi: 10.35159/kjss.2017.10.26.5.1123
56. Gudlaugsson J, Aspelund T, Gudnason V, Olafsdottir AS, Jonsson PV, Arngrimsson SA, et al. The effects of 6 months' multimodal training on functional performance, strength, endurance, and body mass index of older individuals. Are the benefits of training similar among women and men? *Laeknabladid*. 2013; 99(7-8): 331-337. doi: 10.17992/lbl.2013.0708.504
57. Liu CK, Leng X, Hsu FC, Kritchevsky SB, Ding J, Earnest CP, et al. The impact of sarcopenia on a physical activity intervention: The Lifestyle Interventions and Independence for Elders Pilot study (LIFE-P). *J Nutr Health Aging*. 2014; 18(1): 59-64. doi: 10.1007/s12603-013-0369-0
58. Jung WS, Kim YY, Park HY. Circuit training improvements in Korean women with sarcopenia. *Percept Mot Skills*. 2019; 126(5): 828-842. doi: 10.1177/0031512519860637
59. Kim H, Suzuki T, Saito K, Yoshida H, Kojima N, Kim M, et al. Effects of exercise and tea catechins on muscle mass, strength and walking ability in community-dwelling elderly Japanese sarcopenic women: A randomized controlled trial. *Geriatr Gerontol Int*. 2013; 13(2): 458-465. doi: 10.1111/j.1447-0594.2012.00923.x
60. Sian TS, Inns TB, Gates A, Doleman B, Bass JJ, Atherton PJ, et al. Equipment-free, unsupervised high intensity interval training elicits significant improvements in the physiological resilience of older adults. *BMC Geriatr*. 2022; 22(1): 529. doi: 10.1186/s12877-022-03208-y
61. Liu QQ, Xie WQ, Luo YX, Li YD, Huang WH, Wu YX, et al. High intensity interval training: A potential method for treating sarcopenia. *Clin Interv Aging*. 2022; 17: 857-872. doi: 10.2147/CIA.S366245
62. Hooshmandi Z, Daryanoosh F, Nemati J, Jalli R. Effect of high-intensity interval resistance training on appendicular skeletal muscle mass index measured by bioelectric impedance analysis in sarcopenic elderly women. *Women's Health Bulletin*. 2021; 8(4): 211-219. doi: 10.30476/WHB.2021.90850.1120
63. Panayiotou G, Paschalis V, Nikolaidis MG, Theodorou AA, Deli CK, Fotopoulou N, et al. No adverse effects of statins on muscle function and health-related parameters in the elderly: An exercise study. *Scand J Med Sci Sports*. 2013; 23(5): 556-567. doi: 10.1111/j.1600-0838.2011.01437.x
64. Beaudart C, Reginster JY, Sloman J, Buckinx F, Locquet M, Bruyère O. Prevalence of sarcopenia: The impact of different diagnostic cut-off limits. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2014; 14(4): 425-431.
65. Wei N, Pang MY, Ng SS, Ng GY. Optimal frequency/time combination of whole-body vibration training for improving muscle size and strength of people with age-related muscle loss (sarcopenia): A randomized controlled trial. *Geriatr Gerontol Int*. 2017; 17(10): 1412-1420. doi: 10.1111/ggi.12878
66. Chang SF, Lin PC, Yang RS, Yang RJ. The preliminary effect of whole-body vibration intervention on improving the skeletal muscle mass index, physical fitness, and quality of life among older people with sarcopenia. *BMC Geriatr*. 2018; 18(1): 17. doi: 10.1186/s12877-018-0712-8
67. Wu S, Ning HT, Xiao SM, Hu MY, Wu XY, Deng HW, et al. Effects of vibration therapy on muscle mass, muscle strength and physical function in older adults with sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Aging Phys Act*. 2020; 17: 14. doi: 10.1186/s11556-020-00247-5
68. Vlietstra L, Hendrickx W, Waters DL. Exercise interventions in healthy older adults with sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. *Australas J Ageing*. 2018; 37(3): 169-183. doi: 10.1111/ajag.12521
69. Bao W, Sun Y, Zhang T, Zou L, Wu X, Wang D, et al. Exercise programs for muscle mass, muscle strength and physical performance in older adults with sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. *Aging Dis*. 2020; 11(4): 863-873. doi: 10.14336/AD.2019.1012
70. Wang H, Huang WY, Zhao Y. Efficacy of exercise on muscle function and physical performance in older adults with sarcopenia: An updated systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19(13): 8212. doi: 10.3390/ijerph19138212

REFERENCES

1. Yasuda T. Selected methods of resistance training for prevention and treatment of sarcopenia. *Cells*. 2022; 11(9): 1389. doi: 10.3390/cells11091389
2. Traub J, Berghelm I, Eibisberger M, Stadlbauer V. Sarcopenia and liver cirrhosis-comparison of the European Working Group on Sarcopenia Criteria 2010 and 2019. *Nutrients*. 2020; 12(2): 547. doi: 10.3390/nu12020547
3. Williams GR, Rier HN, McDonald A, Shachar SS. Sarcopenia and aging in cancer. *J Geriatr Oncol*. 2019; 10(3): 374-377. doi: 10.1016/j.jgo.2018.10.009
4. Yedigaryan L, Gatti M, Marini V, Maraldi T, Sampaolesi M. Shared and divergent epigenetic mechanisms in cachexia and sarcopenia. *Cells*. 2022; 11(15): 2293. doi: 10.3390/cells11152293
5. Beaudart C, McCloskey E, Bruyère O, Cesari M, Rolland Y, Rizzoli R, et al. Sarcopenia in daily practice: Assessment and management. *BMC geriatrics*. 2016; 16(1): 170. doi: 10.1186/s12877-016-0349-4
6. Saeki C, Takano K, Oikawa T, Aoki Y, Kanai T, Takakura K, et al. Comparative assessment of sarcopenia using the JSH, AWGS, and EWGSOP2 criteria and the relationship between sarcopenia, osteoporosis, and osteosarcopenia in patients with liver cirrhosis. *BMC musculoskeletal disorders*. 2019; 20(1): 615. doi: 10.1186/s12891-019-2983-4
7. Pleshchev IE, Achkasov EE, Nikolenko VN, Shkrebko AN. Sarcopenia: Modern approaches to diagnostics and rehabilitation. *Modern Problems of Science and Education*. 2022; 1: 66. (In Russ.). doi: 10.17513/spno.31443
8. Simsek H, Meseri R, Sahin S, Kilavuz A, Bicakli DH, Uyar M, et al. Prevalence of sarcopenia and related factors in community-dwelling elderly individuals. *Saudi Med J*. 2019; 40(6): 568-574. doi: 10.15537/smj.2019.6.23917
9. Alexandre T, Duarte Y, Santos J, Lebrão ML. Prevalence and associated factors of sarcopenia, dynapenia, and sarcodynepenia in community-dwelling elderly in São Paulo – SABC Study. *Rev Bras Epidemiol*. 2019; 21(02): e180009. doi: 10.1590/1980-549720180009.supl.2
10. Chen LK, Liu LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Bahyah KS, et al. Sarcopenia in Asia: Consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2014; 15(2): 95-101. doi: 10.1016/j.jamda.2013.11.025
11. Bocharova KA, Rukavishnikova SA, Osipov KV, Shadrin KA, Odegnal AA, Kurnosenko VJu. Sarcopenia in the long-term care system. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2021; 2: 12-26. (In Russ.). doi: 10.24412/2312-2935-2021-2-12-26
12. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zúñiga C, Arai H, Boirie Y, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: A systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing*. 2014; 43(6): 748-759. doi: 10.1093/ageing/afu115
13. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019; 48(4): 601. doi: 10.1093/ageing/afz046
14. Chen LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Chou MY, Iijima K, et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 consensus update on sarcopenia diagnosis and treatment. *J Am Med Dir Assoc*. 2020; 21(3): 300e2-307.e2. doi: 10.1016/j.jamda.2019.12.012
15. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, Woodhouse L, Rodríguez-Mañas L, Fried LP, et al. Physical frailty: ICFSR International Clinical Practice Guidelines for identification and management. *J Nutr Health Aging*. 2019; 23(9): 771-787. doi: 10.1007/s12603-019-1273-z
16. Tournadre A, Vial G, Capel F, Soubrier M, Boirie Y. Sarcopenia. *Joint Bone Spine*. 2019; 86(3): 309-314. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.08.001
17. Hurst C, Robinson SM, Witham MD, Dodds RM, Granic A, Buckland C, et al. Resistance exercise as a treatment for sarcopenia: Prescription and delivery. *Age Ageing*. 2022; 51(2): afac003. doi: 10.1093/ageing/afac003
18. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, Arai H, Kritchevsky SB, Guralnik J, et al. International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): Screening, diagnosis and management. *J Nutr Health Aging*. 2018; 22(10): 1148-1161. doi: 10.1007/s12603-018-1139-9
19. Grgic J, Garofolini A, Orazem J, Sabol F, Schoenfeld BJ, Pedisic Z. Effects of resistance training on muscle size and strength in very elderly adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sports Med*. 2020; 50(11): 1983-1999. doi: 10.1007/s40279-020-01331-7
20. Papadopoulou SK. Sarcopenia: A contemporary health problem among older adult populations. *Nutrients*. 2020; 12(5): 1293. doi: 10.3390/nu12051293
21. Borde R, Hortobágyi T, Granacher U. Dose-response relationships of resistance training in healthy old adults: A systematic review and meta-analysis. *Sports Med*. 2015; 45(12): 1693-1720. doi: 10.1007/s40279-015-0385-9
22. Offord NJ, Clegg A, Turner G, Dodds RM, Sayer AA, Witham MD. Current practice in the diagnosis and management of sarcopenia and frailty – results from a UK-wide survey. *J Frailty Sarcopenia Falls*. 2019; 4(3): 71-77. doi: 10.22540/JFSF-04-071
23. Fragala MS, Cadore EL, Dorgo S, Izquierdo M, Kraemer WJ, Peterson MD, et al. Resistance training for older adults: Position statement from the National Strength and Conditioning Association. *J Strength Cond Res*. 2019; 33(8): 2019-2052. doi: 10.1519/JSC.0000000000003230
24. Papa EV, Dong X, Hassan M. Skeletal muscle function deficits in the elderly: Current perspectives on resistance training. *J Nat Sci*. 2017; 3(1): e272.
25. Law TD, Clark LA, Clark BC. Resistance exercise to prevent and manage sarcopenia and dynapenia. *Annu Rev Gerontol Geriatr*. 2016; 36(1): 205-228. doi: 10.1891/0198-8794.36.205
26. Michel JM, Lievense KK, Norton SC, Costa JV, Alphin KH, Bailey LA, et al. The effects of graded protein intake in conjunction with progressive resistance training on skeletal muscle outcomes in older adults: A preliminary trial. *Nutrients*. 2022; 14(13): 2739. doi: 10.3390/nu14132739
27. Vasconcelos KS, Dias JM, Araújo MC, Pinheiro AC, Moreira BS, Dias RC. Effects of a progressive resistance exercise program with high-speed component on the physical function of older women with sarcopenic obesity: A randomized controlled trial. *Braz J Phys Ther*. 2016; 20(5): 432-440. doi: 10.1590/bjpt-rbf.2014.0174
28. Yasuda T, Meguro M, Sato Y, Nakajima T. Use and safety of KAATSU training: Results of a national survey in 2016. *International Journal of KAATSU Training Research*. 2017; 13(1): 1-9. doi: 10.3806/ijkr.13.1
29. Thiebaud RS, Loenneke JP, Fahs CA, Rossow LM, Kim D, Abe T, et al. The effects of elastic band resistance training combined with blood flow restriction on strength, total bone-free lean body

mass and muscle thickness in postmenopausal women. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2013; 33(5): 344-352. doi: 10.1111/cpf.12033

30. Centner C, Wiegel P, Gollhofer A, König D. Effects of blood flow restriction training on muscular strength and hypertrophy in older individuals: A systematic review and meta-analysis. *Sports Med*. 2019; 49(1): 95-108. doi: 10.1007/s40279-018-0994-1

31. Cook SB, LaRoche DP, Villa MR, Barile H, Manini TM. Blood flow restricted resistance training in older adults at risk of mobility limitations. *Exp Gerontol*. 2017; 99: 138-145. doi: 10.1016/j.exger.2017.10.004

32. Nascimento DDC, Rolnick N, Neto IVS, Severin R, Beal FLR. A useful blood flow restriction training risk stratification for exercise and rehabilitation. *Front Physiol*. 2022; 13: 808622. doi: 10.3389/fphys.2022.808622

33. Rodrigo-Mallorca D, Loaiza-Betancur AF, Monteagudo P, Blasco-Lafarga C, Chulvi-Medrano I. Resistance training with blood flow restriction compared to traditional resistance training on strength and muscle mass in non-active older adults: A systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(21): 11441. doi: 10.3390/ijerph182111441

34. Kanda K, Yoda T, Suzuki H, et al. Effects of low-intensity bodyweight training with slow movement on motor function in frail elderly patients: A prospective observational study. *Environ Health Prev Med*. 2018; 23(1): 4. doi: 10.1186/s12199-018-0693-4

35. Watanabe Y, Madarama H, Ogasawara R, Nakazato K, Ishii N. Effect of very low-intensity resistance training with slow movement on muscle size and strength in healthy older adults. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2014; 34(6): 463-470. doi: 10.1111/cpf.12117

36. Takenami E, Iwamoto S, Shiraishi N, Kato A, Watanabe Y, Yamada Y, et al. Effects of low-intensity resistance training on muscular function and glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig*. 2019; 10(2): 331-338. doi: 10.1111/jdi.12926

37. Usui S, Maeo S, Tayashiki K, Nakatani M, Kanehisa H. Low-load slow movement squat training increases muscle size and strength but not power. *Int J Sports Med*. 2016; 37(4): 305-312. doi: 10.1055/s-0035-1564255

38. Terada K, Kikuchi N, Burt D, Voisin S, Nakazato K. Low-load resistance training to volitional failure induces muscle hypertrophy similar to volume-matched, velocity fatigue. *J Strength Cond Res*. 2022; 36(6): 1576-1581. doi: 10.1519/JSC.0000000000003690

39. Lasevicius T, Schoenfeld BJ, Silva-Batista C, Barros TS, Aihara AY, Brendon H, et al. Muscle failure promotes greater muscle hypertrophy in low-load but not in high-load resistance training. *J Strength Cond Res*. 2022; 36(2): 346-351. doi: 10.1519/JSC.0000000000003454

40. Ogasawara R, Loenneke JO, Thiebaud RS, Abe T. Low-load bench press training to fatigue results in muscle hypertrophy similar to high-load bench press training. *Int J Clin Med*. 2013; 4(2): 114-121. doi: 10.4236/ijcm.2013.42022

41. Van Roie E, Delecluse C, Coudyzer W, Boonen S, Bautmans I. Strength training at high versus low external resistance in older adults: effects on muscle volume, muscle strength, and force-velocity characteristics. *Exp Gerontol*. 2013; 48(11): 1351-1361. doi: 10.1016/j.exger.2013.08.010

42. Van Roie E, Walker S, Van Driessche S, Baggen R, Coudyzer W, Bautmans I, et al. Training load does not affect detraining's effect on muscle volume, muscle strength and functional capacity among older adults. *Exp Gerontol*. 2017; 98: 30-37. doi: 10.1016/j.exger.2017.07.017

43. Pieczyńska A, Zasadzka E, Trzmiel T, Pyda M, Pawlaczyk M. The effect of a mixed circuit of aerobic and resistance training on body composition in older adults-retrospective study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(11): 5608. doi: 10.3390/ijerph18115608

44. Villareal DT, Aguirre L, Gurney AB, Waters DL, Sinacore DR, Colombo E, et al. Aerobic or resistance exercise, or both, in dieting obese older adults. *N Engl J Med*. 2017; 376(20): 1943-1955. doi: 10.1056/NEJMoa1616338

45. Harber MP, Konopka AR, Undem MK, Hinkley JM, Minchev K, Kaminsky LA, et al. Aerobic exercise training induces skeletal muscle hypertrophy and age-dependent adaptations in myofiber function in young and older men. *J Appl Physiol* (1985). 2012; 113(9): 1495-1504. doi: 10.1152/japplphysiol.00786.2012

46. Bori Z, Zhao Z, Koltai E, Fatouros IG, Jamurtas AZ, Douroudos II, et al. The effects of aging, physical training and a single bout of exercise on mitochondrial protein expression in human skeletal muscle. *Exp Gerontol*. 2012; 47(6): 417-424. doi: 10.1016/j.exger.2012.03.004

47. Ferreira LF, de Oliveira AR, Schiefelbein ML, Garcia E, Telles da Rosa LH. Aerobic training does not decrease the prevalence of sarcopenia in older women: Cross-sectional study. *Ageing Int*. 2022; 47(1). doi: 10.1007/s12126-022-09485-7

48. Chen HT, Chung YC, Chen YJ, Ho SY, Wu HJ. Effects of different types of exercise on body composition, muscle strength, and IGF-1 in the elderly with sarcopenic obesity. *J Am Geriatr Soc*. 2017; 65(4): 827-832. doi: 10.1111/jgs.14722

49. Morat T, Krueger J, Gaedtke A, Preuss M, Latsch J, Preidel HG. Effects of 12 weeks of Nordic Walking and XCO Walking training on the endurance capacity of older adults. *Eur Rev Aging Phys Act*. 2017; 14: 16. doi: 10.1186/s11556-017-0186-2

50. Li Z, Cui M, Yu K, Zhang XW, Li CW, Nie XD, et al. Effects of nutrition supplementation and physical exercise on muscle mass, muscle strength and fat mass among sarcopenic elderly: A randomized controlled trial. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2021; 46(5): 494-500. doi: 10.1139/apnm-2020-0643

51. Trouwborst I, Verreijen A, Memelink R, Massanet P, Boirie Y, Weijts P, et al. Exercise and nutrition strategies to counteract sarcopenic obesity. *Nutrients*. 2018; 10(5): 605. doi: 10.3390/nu10050605

52. Zhu LY, Chan R, Kwok T, Cheng KC, Ha A, Woo J. Effects of exercise and nutrition supplementation in community-dwelling older Chinese people with sarcopenia: A randomized controlled trial. *Age Ageing*. 2019; 48(2): 220-228. doi: 10.1093/ageing/afy179

53. Wang LZ, Guo YB, Lou JH. Effects of home exercise on sarcopenia obesity for aging people. *Chinese Journal of Rehabilitation Theory and Practice*. 2019; 25(1): 90-96. doi: 10.3969/j.issn.1006-9771.2019.01.012

54. Zhu YQ, Peng N, Zhou M, Liu PP, Qi XL, Wang N, et al. Tai Chi and whole-body vibrating therapy in sarcopenic men in advanced old age: A clinical randomized controlled trial. *Eur J Ageing*. 2019; 16(3): 273-282. doi: 10.1007/s10433-019-00498-x

55. Lee MY, Jung WS, Lee MG. Effects of a 12-week circuit training on fall-related fitness in elderly women with sarcopenia. *Korean Journal of Sports Science*. 2017; 26(5): 1123-1135. doi: 10.35159/kjss.2017.10.26.5.1123

56. Gudlaugsson J, Aspelund T, Gudnason V, Olafsdottir AS, Jonsson PV, Arngrimsson SA, et al. The effects of 6 months' multi-modal training on functional performance, strength, endurance, and body mass index of older individuals. Are the benefits of train-

ing similar among women and men? *Laeknabladid*. 2013; 99(7-8): 331-337. doi: 10.17992/ibl.2013.0708.504

57. Liu CK, Leng X, Hsu FC, Kritchevsky SB, Ding J, Earnest CP, et al. The impact of sarcopenia on a physical activity intervention: The Lifestyle Interventions and Independence for Elders Pilot study (LIFE-P). *J Nutr Health Aging*. 2014; 18(1): 59-64. doi: 10.1007/s12603-013-0369-0

58. Jung WS, Kim YY, Park HY. Circuit training improvements in Korean women with sarcopenia. *Percept Mot Skills*. 2019; 126(5): 828-842. doi: 10.1177/0031512519860637

59. Kim H, Suzuki T, Saito K, Yoshida H, Kojima N, Kim M, et al. Effects of exercise and tea catechins on muscle mass, strength and walking ability in community-dwelling elderly Japanese sarcopenic women: A randomized controlled trial. *Geriatr Gerontol Int*. 2013; 13(2): 458-465. doi: 10.1111/j.1447-0594.2012.00923.x

60. Sian TS, Inns TB, Gates A, Doleman B, Bass JJ, Atherton PJ, et al. Equipment-free, unsupervised high intensity interval training elicits significant improvements in the physiological resilience of older adults. *BMC Geriatr*. 2022; 22(1): 529. doi: 10.1186/s12877-022-03208-y

61. Liu QQ, Xie WQ, Luo YX, Li YD, Huang WH, Wu YX, et al. High intensity interval training: A potential method for treating sarcopenia. *Clin Interv Aging*. 2022; 17: 857-872. doi: 10.2147/CIA.S366245

62. Hooshmandi Z, Daryanoosh F, Nemati J, Jalli R. Effect of high-intensity interval resistance training on appendicular skeletal muscle mass index measured by bioelectric impedance analysis in sarcopenic elderly women. *Women's Health Bulletin*. 2021; 8(4): 211-219. doi: 10.30476/WHB.2021.90850.1120

63. Panayiotou G, Paschalis V, Nikolaidis MG, Theodorou AA, Deli CK, Fotopoulou N, et al. No adverse effects of statins on muscle function and health-related parameters in the elderly: An exercise study. *Scand J Med Sci Sports*. 2013; 23(5): 556-567. doi: 10.1111/j.1600-0838.2011.01437.x

64. Beaudart C, Reginster JY, Slomian J, Buckinx F, Locquet M, Bruyère O. Prevalence of sarcopenia: The impact of different diagnostic cut-off limits. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2014; 14(4): 425-431.

65. Wei N, Pang MY, Ng SS, Ng GY. Optimal frequency/time combination of whole-body vibration training for improving muscle size and strength of people with age-related muscle loss (sarcopenia): A randomized controlled trial. *Geriatr Gerontol Int*. 2017; 17(10): 1412-1420. doi: 10.1111/ggi.12878

66. Chang SF, Lin PC, Yang RS, Yang RJ. The preliminary effect of whole-body vibration intervention on improving the skeletal muscle mass index, physical fitness, and quality of life among older people with sarcopenia. *BMC Geriatr*. 2018; 18(1): 17. doi: 10.1186/s12877-018-0712-8

67. Wu S, Ning HT, Xiao SM, Hu MY, Wu XY, Deng HW, et al. Effects of vibration therapy on muscle mass, muscle strength and physical function in older adults with sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Aging Phys Act*. 2020; 17: 14. doi: 10.1186/s11556-020-00247-5

68. Vlietstra L, Hendrickx W, Waters DL. Exercise interventions in healthy older adults with sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. *Australas J Ageing*. 2018; 37(3): 169-183. doi: 10.1111/ajag.12521

69. Bao W, Sun Y, Zhang T, Zou L, Wu X, Wang D, et al. Exercise programs for muscle mass, muscle strength and physical performance in older adults with sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. *Aging Dis*. 2020; 11(4): 863-873. doi: 10.14336/AD.2019.1012

70. Wang H, Huang WY, Zhao Y. Efficacy of exercise on muscle function and physical performance in older adults with sarcopenia: An updated systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19(13): 8212. doi: 10.3390/ijerph19138212

Сведения об авторах

Плещёв Игорь Евгеньевич – старший преподаватель кафедры физической культуры и спорта, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: doctor.pleshyov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1737-7328>

Николёно Владимир Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии и гистологии человека, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет); заведующий кафедрой нормальной и топографической анатомии факультета фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», e-mail: vn.nikolenko@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9532-9957>

Ачкасов Евгений Евгеньевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой спортивной медицины и медицинской реабилитации, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), e-mail: 2215.g23@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9964-5199>

Шкрёбо Александр Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, проректор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации и спортивной медицины, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: anshkrebko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0234-0768>

Иванова Инна Викторовна – доктор медицинских наук, доцент, и. о. ректора, профессор кафедры поликлинической педиатрии, ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: alasel@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3553-4470>

Information about the authors

Igor E. Pleshech – Senior Lecturer at the Department of Physical Culture and Sports, Yaroslavl State Medical University, e-mail: doctor.pleshyov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1737-7328>

Vladimir N. Nikolenko – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Human Anatomy and Histology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Head of the Department of Normal and Topographic Anatomy, Fundamental Medicine Faculty, Lomonosov Moscow State University, e-mail: vn.nikolenko@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9532-9957>

Evgeny E. Achkasov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), e-mail: 2215.g23@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9964-5199>

Aleksandr N. Shkrebko – Dr. Sc. (Med.), Professor, Vice-Rector, Head of the Department of Medical Rehabilitation and Sports Medicine, Yaroslavl State Medical University, e-mail: anshkrebko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0234-0768>

Inna V. Ivanova – Dr. Sc. (Med.), Docent, Acting Rector, Professor at the Department of Polyclinic Pediatrics, Ivanovo State Medical Academy, e-mail: alasel@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3553-4470>

КАРДИОЛОГИЯ CARDIOLOGY

ФАКТОРЫ РИСКА И СТЕПЕНЬ ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Атамась О.В.^{1,2},
Антонюк М.В.¹

¹ Владивостокский филиал ФГБНУ
«Дальневосточный научный центр
физиологии и патологии дыхания» –
Научно-исследовательский институт
медицинской климатологии
и восстановительного лечения (690105,
г. Владивосток, ул. Русская, 73-г, Россия)

² ФГАОУ ВО «Дальневосточный
федеральный университет»,
Медицинский центр
(690922, г. Владивосток, остров Русский,
пос. Аякс, 10, корп. 25, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Атамась Ольга Владимировна,
e-mail: atamas.ov@dvvfu.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Изучение взаимосвязи факторов риска со степенью поражения коронарного русла по данным шкалы Gensini является ещё одним подходом в понимании как патогенеза атеросклероза коронарных артерий (КА), так и прогнозирования заболевания.

Цель исследования. Проанализировать связь факторов риска с тяжестью поражения КА у больных ИБС и определить ведущие факторы, влияющие на выраженность атеросклероза. Материалы и методы. Изучены факторы риска у 100 больных, которым была выполнена плановая коронароангиография. Количественная оценка атеросклероза проведена с использованием шкалы Gensini (GS). Обследуемые разделены на группы по медиане GS = 40 баллов: умеренного поражения КА (GS = 8–39), тяжёлого поражения (GS ≥ 40), интактные сосуды (GS = 0, n = 30). Сравнение качественных признаков проводилось с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для оценки влияния факторов на индивидуальный риск рассчитывались показатель относительного риска (ОР) и 95%-й доверительный интервал (95% ДИ).

Результаты. Установлено, что у лиц с GS менее 40 баллов статистически значимыми факторами были артериальная гипертензия (ОР = 2,6; 95% ДИ: 1,023–10,09; p = 0,018), семейный анамнез (ОР = 2,94; 95% ДИ: 1,501–5,762; p < 0,001), депрессия (ОР = 1,81; 95% ДИ: 1,202–2,738; p = 0,028), а у пациентов с GS более 40 баллов – сахарный диабет (ОР = 1,72; 95% ДИ: 1,187–2,511; p = 0,017), семейный анамнез (ОР = 2,02; 95% ДИ: 1,233–3,315; p = 0,002), гиподинамия (ОР = 1,85; 95% ДИ: 1,219–2,824; p = 0,005). Показатели GS были выше у лиц, имевших длительный стаж курения, по сравнению с никогда не курившими (Me 44,0 против 32,0; p = 0,043).

Заключение. Наиболее значимое влияние на развитие коронарного атеросклероза оказывают семейный анамнез и гиподинамия. Артериальная гипертензия и депрессия взаимосвязаны с умеренным поражением коронарных артерий. С тяжёлым атеросклерозом ассоциированы сахарный диабет, длительный стаж курения, пониженный уровень холестерина липопротеидов высокой плотности.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронароангиография, шкала Gensini, факторы риска

Статья получена: 20.07.2022
Статья принята: 11.04.2023
Статья опубликована: 05.05.2023

Для цитирования: Атамась О.В., Антонюк М.В. Факторы риска и степень поражения коронарных артерий у больных с ишемической болезнью сердца. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 93–102. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.9

ANALYSIS OF CORONARY ARTERY LESION DEGREE AND RELATED RISK FACTORS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

Atamas O.V.^{1,2},
Antonyuk M.V.¹

¹ Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment (Russkaya str. 73G, Vladivostok 690105, Russian Federation)

² Far Eastern Federal University, Medical Center (Ajax settlement 10, build. 25, Russky Island, Vladivostok 690922, Russian Federation)

Corresponding author:
Olga V. Atamas,
e-mail: atamas.ov@dvfu.ru

ABSTRACT

Background. The study of the association of risk factors and atherosclerotic burden assessed by coronary angiography is promising in terms of both understanding the pathogenesis of the disease and predicting its development.

The aim of the study was to investigate the relationship between traditional risk factors and the severity of coronary atherosclerosis in patients with stable CHD.

Materials and methods. Risk factors were studied in 100 patients who underwent angiography. Based on the Gensini (GS) score, participants were divided into groups: patients with moderate lesion of coronary arteries (GS = 8–39), with severe lesion (GS ≥ 40), and control group (GS = 0). To verify the association between the variables, Pearson's chi-square test was used. The results were presented as relative risk (RR) and the confidence interval (95% CI).

Results. It was found that in patients with GS score less than 40 points, statistically significant factors were hypertension (RR = 2.6; 95% CI: 1.023–10.09; $p = 0.018$), family history (RR = 2.94; 95% CI: 1.501–5.762; $p < 0.001$), depression (RR = 1.81; 95% CI: 1.202–2.738; $p = 0.028$). In patients with GS ≥ 40, the most important factors were diabetes (RR = 1.72; 95% CI: 1.187–2.511; $p = 0.017$), family history (RR = 2.02; 95% CI: 1.233–3.315; $p = 0.002$), inactivity (RR = 1.85; 95% CI: 1.219–2.824; $p = 0.005$). The GS scores were significantly higher in smokers compared non-smokers (44.0 vs. 32.0; $p = 0.043$).

Conclusion. The most significant influence on the development of coronary atherosclerosis is exerted by a family history and physical inactivity. Arterial hypertension and depression are associated with moderate coronary artery disease. Severe atherosclerosis is associated with diabetes mellitus, long smoking history, low levels of high-density lipoprotein cholesterol.

Key words: coronary heart disease, coronarography, Gensini score, risk factors

Received: 20.07.2022

Accepted: 11.04.2023

Published: 05.05.2023

For citation: Atamas O.V., Antonyuk M.V. Analysis of coronary artery lesion degree and related risk factors in patients with coronary heart disease. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 93-102. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.9

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смерти во всём мире, самой распространённой из которых является ишемическая болезнь сердца (ИБС). По данным Всемирной организации здравоохранения, с 2000 г. смертность от ИБС увеличилась в 4 раза и достигла 8,9 млн случаев в 2019 г. [1]. В России смертность от ССЗ сохраняет свои лидирующие позиции, несмотря на улучшение терапевтического и хирургического лечения.

Морфологической основой ИБС является атеросклеротическое сужение коронарных артерий (КА). Степень стеноза, локализация, протяжённость атеросклеротической бляшки и количество поражённых артерий влияют на тяжесть стенокардии. Тем не менее, по данным литературы, у 20 % больных, имеющих клинику типичной стенокардии, не было выявлено значимых поражений КА, что указывает на микрососудистую форму стенокардии [2].

С целью предупреждения развития и прогрессирования ИБС продолжается активное изучение факторов риска (ФР). Известно, что на возникновение и развитие ИБС оказывают влияние образ жизни, воздействие окружающей среды и генетические факторы. Связь таких факторов как курение, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), ожирение и гиперхолестеринемия с развитием ИБС была установлена еще в 60-е годы прошлого столетия во Фремингемском исследовании. В настоящее время насчитывается более 200 кардиоваскулярных ФР, среди которых выделяют модифицируемые и немодифицируемые. Основными модифицируемыми факторами являются дислипидемия, курение, АГ, ожирение, психосоциальный стресс и СД. К немодифицируемым факторам относятся мужской пол, возраст и семейный анамнез ССЗ. В России регистрируется высокая распространённость ФР, и часто у одного человека отмечается их несколько, различной степени выраженности. Так, по данным национальных исследований, частота АГ у лиц трудоспособного возраста составляет 47,3 %, ожирения – 26,9 % [3]. Курение, несмотря на снижение показателей в последние десятилетия, остаётся на высоком уровне и составляет, по некоторым данным, у мужчин 39 %, у женщин – 13,6 % [4]. Низкая физическая активность, приводящая к увеличению числа ССЗ, наблюдается у 38,8 % популяции [5]. Такой ФР как дислипидемия встречается у половины населения [6], СД – у 5,4 %, а нарушения толерантности к углеводам – у 19,3 % населения [7]. В последние десятилетия привлекает внимание проблема влияния психологического статуса на течение ССЗ. У многих пациентов с ИБС наблюдаются симптомы тревоги и депрессии, что негативно отражается на течении и прогнозе заболевания. По данным российского исследования КОМЕТА, у больных ИБС и/или АГ клинически значимая тревога диагностируется в 25,5 %, выраженная депрессивная симптоматика – в 16,3 % [8]. В то же время в литературе имеются исследования, которые указывают, что 20 % сердечно-сосудистых событий происходит в отсутствие традиционных ФР [9].

Несмотря на широко проводимую профилактическую работу среди населения и применение медикамен-

тозной терапии, в том числе статинов, у больных ИБС, заболеваемость и смертность от ССЗ остаётся на высоком уровне. В связи с этим сохраняет актуальность изучение независимых предикторов развития обструктивного поражения эпикардиальных артерий [10, 11].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать связь факторов сердечно-сосудистого риска с обструктивным поражением коронарных артерий у больных ИБС и определить ведущие факторы, влияющие на выраженность коронарного атеросклероза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на базе Медицинского центра Дальневосточного федерального университета (г. Владивосток) в дизайне проспективного сравнительного исследования в период с января по ноябрь 2021 г. В исследование включены 100 человек из числа пациентов с ИБС, которым в плановом порядке была проведена коронароангиографии (КАГ) с целью подтверждения диагноза и решения вопроса о хирургических методах реваскуляризации миокарда. Среди обследованных – 61 мужчина и 39 женщин, средний возраст составил $60,88 \pm 7,59$ года. По результатам КАГ основную группу составили 70 пациентов с поражением КА, группу сравнения – 30 пациентов, не имеющие атеросклеротических изменений сосудов. Основная и контрольная группы не отличались по возрасту и полу.

Критерии включения: пациенты с диагнозом стабильной формы ИБС, имеющие показания для проведения диагностической КАГ, подписавшие информированное согласие.

В исследование не включались пациенты, перенёсшие острый коронарный синдром в течение последних 6 месяцев, имеющие тяжёлые клапанные пороки сердца, больные с хронической сердечной недостаточностью, низкой фракцией выброса левого желудочка по данным эхокардиографии (< 35 % по Симпсону), с признаками тяжёлой печёночной и почечной недостаточности, онкологическими и воспалительными заболеваниями.

Всем больным проводились клинико-лабораторные и инструментальные обследования в соответствии со стандартами диагностики ИБС [12]. Кардиоваскулярные риски оценивались по критериям национальных рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов [13]. Учитывались следующие факторы: пол, возраст, ожирение ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$), семейный анамнез ССЗ (инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия у мужчин в возрасте < 55 лет, у женщин < 60 лет), курение, наличие АГ (артериальное давление $\geq 140/90$ мм рт. ст. или постоянный приём гипотензивных препаратов), СД (глюкоза натощак $> 6,1$ и $7,0$ ммоль/л в капиллярной и венозной крови, соответственно), физическая активность $< 3,5$ час/нед., психосоциальные факторы (тревожно-депрессивная симптоматика), гиперхолестеринемия (об-

щий холестерин (ОХС) > 5 ммоль/л или приём статинов). Для выявления тревоги и депрессивной симптоматики использовался опросник Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale). Степень выраженности симптомов выражалась в баллах: суммарный показатель в пределах 8–10 баллов указывал на субклиническую тревогу/депрессию, более 10 баллов – на клинически выраженную тревогу/депрессию.

Коронароангиографическое исследование проводилось с использованием радиального доступа по методике Judkins на ангиографической установке Philips Allura Xper FD 20 (Philips Healthcare, США). Анализ ангиограмм выполнялся двумя независимыми врачами рентген-хирургами визуально и в автоматическом режиме с использованием программного обеспечения Xcelera (Philips Healthcare, США). Гемодинамически значимыми стенозами считали сужение диаметра $\geq 50\%$ просвета основных артерий и/или ствола левой КА.

Для количественной оценки коронарного атеросклероза использовалась шкала Gensini (GS, Gensini Score). Подсчёт баллов по шкале GS проводился в зависимости от степени и локализации стеноза. Стеноз диаметра сосуда в 25 %, 50 %, 75 %, 90 %, 99 % и полную окклюзию оценивали как 1, 2, 4, 8, 16 и 32 балла соответственно. Далее баллы умножались на коэффициент, рассчитанный в зависимости от локализации стеноза: ствол левой КА – 5; проксимальный сегмент левой передней нисходящей артерии и проксимальный сегмент огибающей артерии – 2,5; средний сегмент левой передней нисходящей КА – 1,5; правая КА, дистальный сегмент левой передней нисходящей КА, задняя нисходящая артерия и ветвь тупого края – 1,0; другие сегменты – 0,5. Индекс GS рассчитывался как сумма произведений тяжести каждого стеноза, выраженного в баллах, умноженного на коэффициент, рассчитанный для каждого сегмента КА [14].

Лабораторные исследования включали определение в сыворотке крови показателей липидного спектра и уровня глюкозы с помощью ферментных наборов фирмы «Randox» (Ирландия) на биохимическом анализаторе «Сапфир-500».

Исследование проведено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицин-

ской ассоциации (пересмотр 2013 г.), одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 10 от 28.12.2020). Все обследуемые подписали добровольное информированное согласие.

Статистическая обработка материалов проведена с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics 26,0 (StatSoft Inc., США). Количественные переменные представлены в тексте как: $M \pm \sigma$, где M – среднее, σ – стандартное отклонение (при нормальном распределении данных), и Me (Q1; Q3), где Me – медиана, Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль (при ненормальном распределении). Нормальность распределения количественных признаков оценивалась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова, Шапиро – Уилка и графического изображения гистограмм. Номинальные (качественные) значения указаны в абсолютных числах (n) и процентах (%). При сравнении трёх независимых выборок количественных показателей использовали критерий Краскела – Уоллиса, для попарных апостериорных сравнений групп – критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони. Различия между качественными признаками двух групп определялись с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона (χ^2). Оценка влияния изучаемых факторов на индивидуальный риск развития поражения коронарных сосудов рассчитывалась как показатель относительного риска (ОР) и 95%-й доверительный интервал (95% ДИ). К числу наиболее статистически значимых факторов были отнесены информативные признаки со значением ДИ более 1,0. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В когорте обследуемых была проведена оценка коронарного атеросклероза с помощью шкалы GS, а также учитывалось количество поражённых сосудов. Гемодинамически значимые стенозы диагностированы у 70 пациентов. Характер поражения КА у обследуемых отображён в таблице 1.

Поражение в бассейне одной артерии выявлено у 23 больных (32,9 %), двух артерий – у 21 (30,0 %)

ТАБЛИЦА 1
СООТНОШЕНИЕ МЕЖДУ СТЕПЕНЬЮ СТЕНОЗА КА, ТЯЖЕСТЬЮ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА ПО ШКАЛЕ GENSINI И КОЛИЧЕСТВОМ ПОРАЖЁННЫХ АРТЕРИЙ

Степень стеноза коронарных артерий, %	Индекс Gensini, Me (Q1; Q3)			
	40,0 (20,0; 62,5) Основная группа ($n = 70$)	16,0 (12,0; 24,0) Однососудистое поражение ($n = 23$)	35,5 (24,5; 42,5) Двухсосудистое поражение ($n = 21$)	63,0 (47,5; 84,5) Трёхсосудистое поражение ($n = 26$)
50–75	1 (1,4 %)	1 (4,3 %)	–	–
76–90	51 (74,3 %)	21 (91,3 %)	14 (66,7 %)	16 (61,5 %)
≥ 91	18 (24,3 %)	1 (4,3 %)	7 (33,3 %)	10 (38,5 %)

TABLE 1
CORRELATION BETWEEN THE DEGREE OF CORONARY ARTERY STENOSIS, THE SEVERITY OF CORONARY ATHEROSCLEROSIS ACCORDING TO THE GENSINI SCORE, AND THE NUMBER OF AFFECTED ARTERIES

и трёх – у 26 больных (37,1 %). Индекс GS варьировал от 8 до 160 баллов, медиана составила 40,0 (20,0; 62,5) баллов, полученное значение было принято как отрезная точка для разделения пациентов на группы умеренного и тяжёлого коронарного атеросклероза. Согласно полученным ангиографическим данным было сформировано три группы наблюдения: 1-я (группа сравнения) – GS = 0 баллов ($n = 30$), 2-я (группа умеренного поражения КА) – GS = 8–39 баллов ($n = 33$), 3-я (группа тяжёлого изменения КА) – GS ≥ 40 баллов ($n = 37$).

Группу умеренного поражения КА (GS = 8–39) в основном составили пациенты с одно- и двухсосудистым изменением, имеющие стенозы 50–90 %. В группу с тяжёлым поражением (GS ≥ 40) включены больные с двух- и трёхсосудистым поражением, со стенозами ≥ 91 %.

Частота встречаемости кардиоваскулярных факторов у обследованных представлена в таблице 2. Сравнительный анализ показал высокую распространённость факторов у больных с обструктивным поражением сосудов. Во 2-й группе (GS = 8–39) встречае-

ТАБЛИЦА 2
РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ ФАКТОРОВ РИСКА У БОЛЬНЫХ ИБС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

TABLE 2
THE PREVALENCE OF RISK FACTORS IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE DEPENDING ON THE SEVERITY OF CORONARY ARTERIES LESION

Факторы риска	Индекс GS, баллы			Уровень статистической значимости, p
	1-я группа: GS = 0 ($n = 30$)	2-я группа: GS = 8–39 ($n = 33$)	3-я группа: GS ≥ 40 ($n = 37$)	
Мужской пол, n (%)	18 (60 %)	18 (54,5 %)	26 (70,3 %)	$p_{1-2} = 0,490$ $p_{1-3} = 0,945$ $p_{2-3} = 0,177$
Возраст, $M \pm \sigma$	60,5 \pm 9,78	61,48 \pm 5,63	60,32 \pm 7,78	$p_{1-2} = 0,490$ $p_{1-3} = 0,945$ $p_{2-3} = 0,319$
Ожирение, n (%)	9 (30,0 %)	11 (33,3 %)	15 (40,5 %)	$p_{1-2} = 0,111$ $p_{1-3} = 0,371$ $p_{2-3} = 0,536$
Семейный анамнез ССЗ, n (%)	9 (30 %)	25 (75,8 %)	25 (67,6 %)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,003$ $p_{2-3} = 0,452$
Курение, n (%)	6 (20,0 %)	8 (24,2 %)	6 (16,2 %)	$p_{1-2} = 0,796$ $p_{1-3} = 0,690$ $p_{2-3} = 0,405$
Курившие, n (%)	8 (26,7 %)	7 (21,2 %)	18 (48,6 %)	$p_{1-2} = 0,615$ $p_{1-3} = 0,068$ $p_{2-3} = 0,022$
Низкая физическая активность, n (%)	6 (20 %)	15 (45,9 %)	20 (54,1 %)	$p_{1-2} = 0,026$ $p_{1-3} = 0,005$ $p_{2-3} = 0,474$
АГ, n (%)	20 (66,7 %)	30 (90,9 %)	32 (86,5 %)	$p_{1-2} = 0,018$ $p_{1-3} = 0,055$ $p_{2-3} = 0,564$
СД, n (%)	3 (10 %)	5 (15,2 %)	13 (35,1 %)	$p_{1-2} = 0,543$ $p_{1-3} = 0,017$ $p_{2-3} = 0,058$
Тревога, n (%)	6 (20 %)	8 (24,2 %)	9 (24,3 %)	$p_{1-2} = 0,688$ $p_{1-3} = 0,675$ $p_{2-3} = 0,994$
Депрессия, n (%)	2 (6,7 %)	9 (27,3 %)	5 (13,5 %)	$p_{1-2} = 0,028$ $p_{1-3} = 0,366$ $p_{2-3} = 0,153$
Количество ФР, Me (Q1; Q3)	4,0 (3,0; 4,25)	6,0 (5,0; 6,5)	6,0 (4,5; 7,0)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,772$

Примечание. Статистическая значимость различий между группами проведена по тесту Манна – Уитни и Хи-квадрат Пирсона (χ^2); p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3} – статистическая значимость различий между группами.

мость отягощённой наследственности ССЗ была выше в 2,5 раза ($p < 0,001$), гиподинамии – в 1,5 раза ($p = 0,026$), АГ – в 1,4 раза ($p = 0,018$), депрессивных расстройств – в 4,1 раза ($p = 0,028$), чем в группе сравнения. В 3-й группе ($GS \geq 40$) наблюдалось увеличение распространённости семейного анамнеза в 2,25 раза ($p = 0,003$), гиподинамии – в 2,7 раза ($p = 0,005$) и СД – в 3,5 раза ($p = 0,017$) относительно группы сравнения. Количество ФР у одного пациента в группах с поражением КА (2-я и 3-я группы) было в 1,5 раза больше, чем в группе сравнения ($p < 0,001$).

Анализ ФР 2-й и 3-й групп выявил статистические различия по количеству больных, бросивших курить. Так, в группе с $GS \geq 40$ баллов было в 2,3 раза больше лиц, которые отказались от курения относительно группы с $GS = 8-39$ баллов ($p = 0,022$). Кроме того, у больных с анамнезом курения показатели индекса GS были статистически значимо выше, чем у никогда не куривших (медиана $GS = 44,0$ против $32,0$ баллов, $p = 0,043$).

В исследовании не было получено статистически значимых различий между группами по распространённости такого фактора как ожирение. Тем не менее, частота встречаемости данного фактора была высокой, в группах с поражением КА (2-я и 3-я) она составила 33,3 и 40,5 % соответственно, а в группе сравнения – 30 %.

Оценка биохимических показателей крови у обследованных выявила отличия по уровню глюкозы крови и холестерина липопротеинов высокой плотности

(ХС ЛПВП). Уровень глюкозы был выше в 3-й группе относительно группы сравнения ($p < 0,001$) и 2-й группы ($p = 0,008$). Показатели ХС ЛПВП были статистически значимо ниже в 3-й группе, чем во 2-й ($p = 0,025$) и группе сравнения ($p = 0,003$). Данные липидного профиля и углеводного обмена у больных представлены в таблице 3.

Для выделения наиболее статистически значимых факторов у больных ИБС, влияющих на развитие коронарного атеросклероза, проведён расчёт относительного риска (ОР). В таблице 4 указаны только показатели ОР, при которых значения нижней и верхней границы доверительного интервала больше 1.

У больных ИБС риск развития умеренного атеросклероза увеличивается в 2,9 раза при наличии семейного анамнеза ССЗ, при наличии АГ – в 2,6 раза, низкой физической активности – в 1,7 раза, депрессии – в 1,8 раза относительно лиц без данных факторов. Риск тяжёлого поражения КА кроме отягощённой наследственности и гиподинамии, повышает СД в 1,7 раза. К тому же сочетание ≥ 5 ФР у одного больного указывает на высокую вероятность обструктивного поражения коронарных сосудов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Для изучения взаимосвязи между факторами ССЗ и тяжестью поражения коронарного атеросклероза был проведён анализ данных КАГ с использованием

ТАБЛИЦА 3

ЛИПИДНЫЙ ПРОФИЛЬ И УРОВЕНЬ ГЛЮКОЗЫ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ИБС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ, $Me (Q1; Q3)$

TABLE 3

LIPID PROFILE AND BLOOD GLUCOSE LEVEL IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE DEPENDING ON CORONARY ARTERIES LESION, $Me (Q1; Q3)$

Показатели крови	Индекс GS, баллы			Уровень статистической значимости, p
	1-я группа: $GS = 0$ ($n = 30$)	2-я группа: $GS = 8-39$ ($n = 33$)	3-я группа: $GS \geq 40$ ($n = 37$)	
Глюкоза, ммоль/л	5,2 (4,9; 5,8)	5,9 (5,25; 6,65)	6,7 (5,65; 9,05)	$p_{1-2} = 0,018$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,008$
ОХС, ммоль/л	4,9 (4,4; 5,72)	4,59 (3,77; 5,07)	4,23 (3,47; 5,27)	$p_{1-2} = 0,205$ $p_{1-3} = 0,064$ $p_{2-3} = 0,533$
ТГ, ммоль/л	1,35 (1,05; 2,43)	1,3 (0,94; 1,85)	1,26 (0,89; 1,87)	$p_{1-2} = 0,397$ $p_{1-3} = 0,228$ $p_{2-3} = 0,737$
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,26 (1,11; 1,53)	1,36 (1,02; 1,46)	1,09 (1,0; 1,25)	$p_{1-2} = 0,804$ $p_{1-3} = 0,003$ $p_{2-3} = 0,025$
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,9 (2,26; 3,57)	2,64 (2,12; 3,1)	2,58 (1,93; 3,28)	$p_{1-2} = 0,259$ $p_{1-3} = 0,177$ $p_{2-3} = 0,707$
Индекс атерогенности, у. е.	3,90 (3,4; 4,72)	3,59 (2,77; 4,07)	3,23 (2,47; 4,19)	$p_{1-2} = 0,173$ $p_{1-3} = 0,034$ $p_{2-3} = 0,437$

Примечание. ТГ – триглицериды; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; $p_{1-2}, p_{1-3}, p_{2-3}$ – статистическая значимость различий между группами.

ТАБЛИЦА 4
ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА НА РАЗЛИЧНУЮ СТЕПЕНЬ ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

TABLE 4
INFLUENCE OF RISK FACTORS ON VARYING DEGREES OF CORONARY ARTERY DISEASE

Факторы риска	Индекс GS, баллы	Уровень статистической значимости, <i>p</i>	OR	95% ДИ
Семейный анамнез ССЗ	8–39	< 0,001	2,94	1,501–5,762
	≥ 40	0,002	2,02	1,233–3,315
Низкая физическая активность	8–39	0,026	1,72	1,095–2,711
	≥ 40	0,005	1,85	1,219–2,824
Артериальная гипертензия	8–39	0,018	2,6	1,023–10,09
Депрессия	8–39	0,028	1,81	1,202–2,738
Сахарный диабет	≥ 40	0,017	1,72	1,187–2,511
Количество факторов риска	8–39	< 0,001	3,28	1,50–7,14
	≥ 40	< 0,001	3,47	1,55–7,78

Примечание. Приведены только статистически значимые связи между факторами и исходом (доверительный интервал не менее 1).

шкалы GS и определением отрезной точки по медиане выборки исследуемых, позволяющий более точно выделить больных с различной степенью поражения коронарного русла. Данный подход к разделению групп по медиане широко используется в клинических исследованиях [15].

Согласно полученным данным, у больных ИБС определены независимые предикторы наличия гемодинамически значимых стенозов КА. Одним из основных факторов установлен семейный анамнез ССЗ, который увеличивает вероятность развития коронарного атеросклероза у больных ИБС более чем в 2 раза. По различным источникам, вклад генетического фактора в развитие ССЗ составляет от 30 до 80 % [16]. Однако его роль до конца не ясна. Ряд исследователей указывает на необходимость использования шкал генетического риска для прогнозирования развития ИБС. Мнения исследователей по этому вопросу противоречивые. Так, известно, что у лиц с повышенным генетическим риском развития ССЗ профилактическая коррекция традиционных модифицируемых ФР (курение, АГ, дислипидемия) уменьшает суммарный риск ИБС. Изучение наследственных факторов представляет практический интерес в плане индивидуальной профилактики.

Одним из самых распространённых факторов риска в мире является АГ, которая связана с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений: инфарктом миокарда и инсультом головного мозга. По данным исследования установлено, что у больных с АГ увеличивается в 2,5 раза риск развития поражения КА. Известно, что стойко повышенные цифры АД способствуют развитию атеросклероза через вегетативные нарушения регуляции функций сосудистого эндотелия. Наличие единых патогенетических механизмов оказывает взаимное влияние и приводит к прогрессированию ИБС и развитию кардиоваскулярных осложнений. Так, гипертрофия

миокарда и повышенное АД вызывают коронарную недостаточность даже при умеренном атеросклеротическом поражении КА.

Исследование показало, что у лиц с низкой физической активностью более чем в 1,5 раза увеличивается риск развития ИБС. В современных условиях жизни физическая активность резко снижена, особенно в развитых странах мира. Гиподинамия связана с ожирением, нарушением углеводного и липидного обмена. Вопрос о рассмотрении включения низкой физической активности как значимого ФР в прогностические шкалы для стратификации риска является актуальным.

Среди исследуемых факторов с умеренным атеросклеротическим поражением КА статистически и клинически значимыми установлены отягощённый семейный анамнез ССЗ, АГ и гиподинамия. С тяжёлым поражением коронарного русла взаимосвязаны СД и гипергликемия. Известно, что на фоне хронической гипергликемии происходит нарушение окислительного процесса в клетках, накопление свободных радикалов, приводящих к эндотелиальной дисфункции, что приводит к более тяжёлому течению ИБС. Многочисленные исследования подтверждают связь между хронической гипергликемией и развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. По результатам данного исследования, у больных с СД вероятность развития тяжёлого поражения сосудов сердца увеличивается в 1,7 раза.

Курение является одним из важных ФР, оказывающих влияние на развитие многососудистого поражения коронарных артерий. Известно, что никотин негативно влияет на симпатoadреналовую систему, усиливает агрегации тромбоцитов, повышает содержание липидов крови. Отказ от курения является наиболее эффективным мероприятием вторичной профилактики, который ведёт к снижению риска прогрессирования и смертности от ССЗ. По данным Duncan M.S. и соавт., через 5 лет после

отказа от курения риск значительно снижается по сравнению с теми, кто продолжает курить, но приближается к уровню никогда не куривших лишь через 10–15 лет. [17]. Согласно результатам данного исследования, показатели индекса GS у лиц, куривших в прошлом, были статистически значимо выше, чем у лиц, никогда не куривших. Несмотря на отказ от курения, длительный стаж привычки был взаимосвязан с многососудистым тяжёлым поражением артерий сердца.

Дислипидемия играет ключевую роль в развитии атеросклероза КА. При проведении анализа липидного спектра крови в исследовании у больных с тяжёлым поражением КА показатели ХС ЛПВП были статистически значимо ниже, чем в группе с умеренным поражением. Как известно, низкий уровень ЛПВП способствует ускоренному развитию атеросклероза и ассоциируется с высоким сердечно-сосудистым риском. Показана их благоприятная роль в защите эндотелия от повреждения. Однако влияние таких факторов риска как курение, АГ, СД, возраст, гиперхолестеринемия ведёт к снижению их протективных свойств [18]. Дальнейшее исследование факторов, приводящих к изменению биологических функций ЛПВП, поможет в прогностической оценке сердечно-сосудистых рисков.

Выявлена высокая распространённость тревожно-депрессивной симптоматики у больных ИБС. Тем не менее, влияние на развитие коронарного атеросклероза умеренной тяжести оказывает лишь депрессия. В данном исследовании депрессивные расстройства чаще наблюдалась у женщин старше 65 лет и были связаны с низкой физической активностью и ожирением. Результаты сопоставимы с данными российского исследования КОМЕТА, в котором продемонстрирована высокая распространённость депрессии, преимущественно у женщин. Неблагоприятный психологический фон был связан с такими ФР как гиподинамия и более высокими показателями индекса массы тела [8].

Одним из важных результатов исследования является установление связи между наличием коронарного атеросклероза и количеством сочетающихся ФР. Наличие пяти и более ФР у одного больного оказывает наибольшее влияние на поражение коронарного русла. Сочетание ФР следует рассматривать как суммарный эффект, оказывающий неблагоприятное влияние на течение и прогноз ИБС. В настоящее время используются различные шкалы подсчёта суммарного риска, имеющие различную прогностическую ценность для стратификации риска у больных с ИБС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ факторов сердечно-сосудистого риска у больных ИБС показал, что независимыми предикторами развития обструктивного коронарного атеросклероза являются семейный анамнез ССЗ и низкая физическая активность. С умеренным поражением коронарного русла взаимосвязаны АГ и депрессия. Основными факторами, оказывающими наиболее сильное

влияние на развитие диффузного тяжёлого коронарного атеросклероза, являются СД, гипергликемия, длительный стаж курения, а также пониженный уровень ХС ЛПВП. Кумулятивный эффект нескольких факторов сердечно-сосудистого риска увеличивает в 3 раза вероятность развития обструктивного коронарного атеросклероза. Полученные данные указывают, что риск ИБС необходимо снижать как с применением медикаментозной терапии, так и с помощью профилактических мероприятий с учётом кардиоваскулярных и психосоциальных факторов.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. *The top 10 causes of death*. 2018. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> [date of access: 15.03.2019].
2. Neglia D, Rovai D, Caselli C, Pietila M, Teresinska A, Aguadé-Bruix S, et al.; EVINCI Study Investigators. Detection of significant coronary artery disease by non-invasive anatomical and functional imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015; 8(3): e002179. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.114.002179
3. Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А., Капустина А.В., Имаева А.Э., Муромцева Г.А. и др. Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертензии и их ассоциации в России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017; 16(4): 4-10. doi: 10.15829/1728-8800-2017-4-4-10
4. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Капустина А.В., Константинов В.В., Бойцов С.А. Распространённость курения в России. Что изменилось за 20 лет? *Профилактическая медицина*. 2015; 18(6): 47-52. doi: 10.17116/profmed201518647-52
5. Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова В.Г., Гатагонова Т.М. и др. Распространённость поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ. *Профилактическая медицина*. 2014; 17(5): 42-52.
6. Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Петрова Н.В., Горланова Н.В., Литинская О.А. и др. Анализ распространённости показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Профилактическая медицина*. 2016; 1(19): 15-23. doi: 10.17116/profmed201619115-23
7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространённость сахарного диабета 2-го типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016; 19(2): 104-112. doi: 10.14341/DM2004116-17
8. Погосова Н.В., Бойцов С.А., Оганов Р.Г., Костюк Г.П., Соколова О.Ю., Юферева Ю.М. и др. Психосоциальные факторы риска у амбулаторных пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца в 30 городах России: по данным исследования КОМЕТА. *Кардиология*. 2018; 58(11): 5-16. doi: 10.18087/cardio.2018.11.10193
9. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, Abd-Allah F, Abera SF, Abyu G, et al. Global, regional, and national burden of cardiovas-

cular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70(1): 1-25. doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.052

10. Корок Е.В., Сумин А.Н. Сложности в диагностике обструктивных поражений коронарных артерий: роль неинвазивных тестов. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019; 8(1): 70-79. doi: 0.17802/2306-1278-2019-8-1-70-79

11. Гельцер Б.И., Циванюк М.М., Шахгельдян К.И., Емцева Е.Д., Вишневский А.А. Факторы кардиометаболического риска в прогнозировании обструктивного поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST. *Российский кардиологический журнал*. 2021; 26(11): 4494. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4494

12. Российское кардиологическое общество (РКО). Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25(11): 4076. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4076

13. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018; 23(6): 7-122. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122

14. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 1983; 51(3): 606. doi: 10.1016/s0002-9149(83)80105-2

15. Гаврилова Н.Е., Метельская В.А., Перова Н.В., Яровая Е.Б., Бойцов С.А., Мазаев В.П. Выбор метода количественной оценки поражения коронарных артерий на основе сравнительного анализа ангиографических шкал. *Российский кардиологический журнал*. 2014; 19(6): 24-29. doi: 10.15829/1560-4071-2014-6-24-29

16. Mayer B, Erdmann J, Schunkert H. Genetics and heritability of coronary artery disease and myocardial infarction. *Clin Res Cardiol*. 2007; 96(1): 1-7. doi: 10.1007/s00392-006-0447-y

17. Duncan MS, Freiberg MS, Greevy RA Jr, Kundu S, Vasan RS, Tindle HA. Association of smoking cessation with subsequent risk of cardiovascular disease. *JAMA*. 2019; 322(7): 642-650. doi: 10.1001/jama.2019.10298

18. Kratzer A, Giral H, Landmesser U. High-density lipoproteins as modulators of endothelial cell functions: alterations in patients with coronary heart disease. *Cardiovasc Res*. 2014; 103(3): 350-361. doi: 10.1093/cvr/cvu139

REFERENCES

1. World Health Organization. *The top 10 causes of death*. 2018. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> [date of access: 15.03.2019].

2. Neglia D, Rovai D, Caselli C, Pietila M, Teresinska A, Aguadé-Bruix S, et al.; EVINCI Study Investigators. Detection of significant coronary artery disease by non-invasive anatomical and functional imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015; 8(3): e002179. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.114.002179

3. Shalnova SA, Deev AD, Balanova YuA, Kapustina AV, Im-aeva AE, Muromtseva GA, et al. Twenty years trends of obesity and arterial hypertension and their association in Russia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017; 16(4): 4-10. (In Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2017-4-4-10

4. Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, Kapustina AV, Konstantinov VV, Boytsov SA. Smoking prevalence in Russia. What has

changed over 20 years? *Profilakticheskaya meditsina*. 2015; 18(6): 47-52. (In Russ.). doi: 10.17116/profmed201518647-52

5. Balanova luA, Kontsevaia AV, Shalnova SA, Deev AD, Artamonova VG, Gatagonova TM, et al. Prevalence of behavioral risk factors for cardiovascular diseases in the Russian population: Results of the ESSE-RF epidemiological study. *Profilakticheskaya meditsina*. 2014; 17(5): 42-52. (In Russ.).

6. Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, Perova NV, Gomyranova NV, Litinskaya OA, et al. Analysis of atherogenic dyslipidemia prevalence among population of Russian Federation (results of the ESSE-RF Study). *Profilakticheskaya meditsina*. 2016; 19(1): 15-23. (In Russ.). doi: 10.17116/profmed201619115-23

7. Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus*. 2016; 19(2): 104-112. (In Russ.). doi: 10.14341/DM2004116-17

8. Pogossova NV, Boitsov SA, Oganov RG, Kostyuk GP, Sokolova OYu, Yufereva YuM, et al. Psychosocial risk factors in ambulatory patients with arterial hypertension and ischemic heart disease of 30 cities in Russia: Data from the KOMETA (Comet) Study. *Kardiologiya*. 2018; 58(11): 5-16. (In Russ.). doi: 10.18087/cardio.2018.11.10193

9. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, Abd-Allah F, Abera SF, Abyu G, et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70(1): 1-25. doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.052

10. Korok EV, Sumin AN. Challenges of diagnosis of obstructive coronary artery disease: The role of non-invasive testing. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019; 8(1): 70-79. (In Russ.). doi: 0.17802/2306-1278-2019-8-1-70-79

11. Geltser BI, Tsivanyuk MM, Shakhgeldyan KI, Emtseva ED, Vishnevskiy AA. Cardiometaabolic risk factors in predicting obstructive coronary artery disease in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2021; 26(11): 4494. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2021-4494

12. Russian Cardiological Society. Clinical practice guidelines for stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(11): 4076. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2020-4076

13. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018; 6: 7-122. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122

14. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 1983; 51(3): 606. doi: 10.1016/s0002-9149(83)80105-2

15. Gavrilova NE, Metelskaya VA, Petrova NV, Yarovaya EB, Boytsov SA, Mazaev VP. Selection for the quantitative evaluation method of coronary arteries based upon comparative analysis of angiographic scales. *Russian Journal of Cardiology*. 2014; 19(6): 24-29. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2014-6-24-29

16. Mayer B, Erdmann J, Schunkert H. Genetics and heritability of coronary artery disease and myocardial infarction. *Clin Res Cardiol*. 2007; 96(1): 1-7. doi: 10.1007/s00392-006-0447-y

17. Duncan MS, Freiberg MS, Greevy RA Jr, Kundu S, Vasan RS, Tindle HA. Association of smoking cessation with subsequent risk of cardiovascular disease. *JAMA*. 2019; 322(7): 642-650. doi: 10.1001/jama.2019.10298

18. Kratzer A, Giral H, Landmesser U. High-density lipoproteins as modulators of endothelial cell functions: alterations in patients with coronary heart disease. *Cardiovasc Res*. 2014; 103(3): 350-361. doi: 10.1093/cvr/cvu139

Сведения об авторах

Атамась Ольга Владимировна – аспирант лаборатории восстановительного лечения, Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; врач-кардиолог, ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Медицинский центр, e-mail: atamas.ov@dvfu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2623-7183>

Антонюк Марина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией восстановительного лечения, Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, e-mail: antonyukm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2492-3198>

Information about the authors

Olga V. Atamas – Postgraduate at the Laboratory of Rehabilitation Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration – Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; Cardiologist, Far Eastern Federal University, Medical Center, e-mail: atamas.ov@dvfu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2623-7183>

Marina V. Antonyuk – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Rehabilitation Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration, Scientific Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, e-mail: antonyukm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2492-3198>

ЛЕКЦИИ LECTURES

ПРОФИЛАКТИКА ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА ПОСЛЕ НЕКАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ И НЕНЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ В СВЕТЕ НАУЧНОГО ЗАЯВЛЕНИЯ И РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА И ТРАНЗИТОРНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ АТАКИ АНА/АВА 2021 г.

ЧАСТЬ 1: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ФАКТОРЫ РИСКА, ПАТОГЕНЕЗ, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ, ПРИНЦИПЫ ПРЕД- И ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ

РЕЗЮМЕ

Коломенцев С.В.¹,
Янишевский С.Н.^{1,2},
Вознюк И.А.^{1,3},
Цыган Н.В.^{1,4},
Литвиненко И.В.¹,
Шерматюк Е.И.¹,
Ильина О.М.⁵,
Курникова Е.А.^{6,7},
Сергеева Т.В.^{8,9,10}

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, Россия)

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2, Россия)

³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России (197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, Россия)

⁴ ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики имени Б.П. Константинова», НИЦ «Курчатовский институт» (188300, Ленинградская область, г. Гатчина, мкр. Орлова роща, 1, Россия)

⁵ СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия» (194354, г. Санкт-Петербург, просп. Северный, 1, Россия)

⁶ СПб ГБУЗ «Городская больница № 26» (196247, г. Санкт-Петербург, ул. Костюшко, 2, Россия)

Периоперационный ишемический инсульт является потенциально смертельным осложнением, многократно увеличивающим риск неблагоприятного исхода у пациентов хирургического профиля. Несмотря на относительно низкую распространённость среди пациентов, подвергающихся некардиохирургическим и ненейрохирургическим вмешательствам (около 0,1–1,0 %), общее число ежегодно развивающихся периоперационных ишемических инсультов у пациентов данного профиля является высоким ввиду большого числа выполняемых в мире операций. С момента опубликования в 2014 г. последней фундаментальной работы на тему профилактики периоперационного инсульта подходы к первичной и вторичной профилактике, диагностике, консервативному и реперфузионному лечению ишемического инсульта были серьёзно модифицированы. Произошедшие многочисленные изменения создали предпосылки к пересмотру существующих подходов к оказанию помощи при периоперационном ишемическом инсульте. В 2021 г. в свет вышли обновлённые документы зарубежных исследователей/ассоциаций, посвящённые проблеме периоперационного ишемического инсульта у пациентов некардиохирургического и ненейрохирургического профиля. В настоящем обзоре, состоящем из двух частей, представлены современные данные, обобщающие наиболее актуальную информацию по данной теме. В первой части обзора изложены общие положения о периоперационном ишемическом инсульте (определение, факторы риска, патогенез, модели прогнозирования), стратегии пред- и интраоперационной профилактики.

Ключевые слова: периоперационный инсульт, некардиохирургическое и ненейрохирургическое оперативное вмешательство, периоперационные осложнения, предоперационная подготовка, асимптомный церебральный инфаркт, интраоперационная профилактика

⁷ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России (195067, Россия, г. Санкт-Петербург, Пискаревский просп., 47, Россия)

⁸ СПб ГБУЗ «Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы» (195257, г. Санкт-Петербург, ул. Вавиловых, 14, Россия)

⁹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2, Россия)

¹⁰ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Коломенцев Сергей Витальевич,
e-mail: skolomencev@yandex.ru

Статья поступила: 10.10.2022
Статья принята: 09.03.2023
Статья опубликована: 05.05.2023

Для цитирования: Профилактика периоперационного ишемического инсульта после некардиохирургических и ненейрохирургических операций в свете Научного заявления и Рекомендаций по вторичной профилактике ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки АНА/ASA 2021 г. Часть 1: Определение, факторы риска, патогенез, прогнозирование, принципы пред- и интраоперационной профилактики. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 103-116. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.10

PREVENTION OF PERIOPERATIVE ISCHEMIC STROKE AFTER NON-CARDIAC AND NON-NEUROSURGICAL OPERATIONS IN THE LIGHT OF THE SCIENTIFIC STATEMENT AND GUIDELINES FOR THE SECONDARY PREVENTION OF ISCHEMIC STROKE AND TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK AHA/ASA 2021. PART 1: DEFINITION, RISK FACTORS, PATHOGENESIS, PROGNOSIS, PRINCIPLES OF PRE- AND INTRAOPERATIVE PREVENTION

Kolomencev S.V.¹,
Yanishhevskiy S.N.^{1,2},
Voznjouk I.A.^{1,3},
Tsygan N.V.^{1,4},
Litvinenko I.V.¹,
Shermatyuk E.I.¹,
Ilyina O.M.⁵,
Kurnikova E.A.^{6,7},
Sergeeva T.V.^{8,9,10}

¹ Kirov Military Medical Academy
(Akademika Lebedeva str. 6,
Saint Petersburg 194044,
Russian Federation)

² Almazov National Medical Research
Centre (Akkuratova str. 2, Saint Petersburg
197341, Russian Federation)

³ Pavlov First Saint Petersburg State
Medical University (Lva Tolstogo str. 6-8,
Saint Petersburg 197022,
Russian Federation)

⁴ Petersburg Nuclear Physics Institute
named by B.P. Konstantinov, National
Research Centre "Kurchatov Institute"
(Orlova Roshcha 1, Gatchina 188300,
Leningrad Region, Russian Federation)

⁵ Saint George City Hospital
(Severnaya ave. 1, Saint Petersburg 194354,
Russian Federation)

⁶ City Hospital No. 26 (Kostyushko str. 2,
Saint Petersburg 196247,
Russian Federation)

⁷ North-Western State Medical
University named after I.I. Mechnikov
(Piskarevsky ave. 47, Saint Petersburg
195067, Russian Federation)

⁸ Saint Martyr Elizabeth City Hospital
(Vavilovskaya str. 14, Saint Petersburg 195257,
Russian Federation)

⁹ St. Petersburg State Pediatric Medical
University (Litovskaya str. 2, Saint
Petersburg 194100, Russian Federation)

ABSTRACT

Perioperative ischemic stroke is a potentially fatal complication that greatly increases the risk of poor outcome in surgical patients. Despite the relatively low prevalence among patients undergoing non-cardiosurgical and non-neurosurgical interventions (about 0.1–1.0 %), the total number of annually developing perioperative ischemic strokes in patients of this profile is high due to the large number of operations performed in the world. Since the publication in 2014 of the last fundamental work on the prevention of perioperative stroke, approaches to primary and secondary prevention, diagnosis, conservative and reperfusion treatment of ischemic stroke have been seriously modified. The numerous changes that have taken place have created the prerequisites for revising existing approaches to providing care for perioperative ischemic stroke. In 2021, updated documents of foreign researchers/associations on the problem of perioperative ischemic stroke in non-cardiac and non-neurosurgical patients were published. This review, which consists of two parts, presents current data that summarizes the most relevant information on this topic. The first part of the review outlines the general provisions on perioperative ischemic stroke (definition, risk factors, pathogenesis, predictive models), strategies for pre- and intraoperative prevention.

Key words: perioperative stroke, non-cardiac and non-neurological surgery, perioperative complications, preoperative preparation, asymptomatic cerebral infarcts, intraoperative prevention

¹⁰ Saint Petersburg State University
(Universitetskaya emb. 7-9,
Saint Petersburg 199034,
Russian Federation)

Corresponding author:
Sergey V. Kolomencev,
e-mail: skolomencev@yandex.ru

For citation: Kolomencev S.V., Yanishevskiy S.N., Voznjouk I.A., Tsygan N.V., Litvinenko I.V., Shermatyuk E.I., Ilyina O.M., Kurnikova E.A., Sergeeva T.V. Prevention of perioperative ischemic stroke after non-cardiac and non-neurosurgical operations in the light of the Scientific Statement and Guidelines for the Secondary Prevention of Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack AHA/ASA 2021 Part 1: Definition, risk factors, pathogenesis, prognosis, principles of pre- and intraoperative prevention. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 103-116. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.10

Received: 10.10.2022
Accepted: 09.03.2023
Published: 05.05.2023

ВВЕДЕНИЕ

Периоперационный ишемический инсульт (ПИ) является потенциально смертельным осложнением у пациентов, подвергшихся любому оперативному вмешательству, многократно увеличивая риск неблагоприятного исхода. Так, например, после некардиохирургической и ненейрохирургической операции 30-дневный риск летального исхода увеличивается в 8–10 раз при абсолютных показателях летальности от 21 до 26 % [1–3]. Несмотря на то, что исторически проблема ПИ стала наиболее очевидной в сердечно-сосудистой хирургии ввиду сравнительно высокой распространённости данного осложнения у пациентов кардиохирургического профиля (2–10 % в зависимости от типа операции [4]), в настоящее время задача профилактики и лечения ПИ является чрезвычайно актуальной для пациентов любого хирургического профиля. Несмотря на относительно низкую долю ПИ у пациентов, перенёвших некардиохирургическое и ненейрохирургическое вмешательство (от 0,1 до 1,0 % в зависимости от типа операции; см. табл. 1), общее число ежегодно развивающихся ПИ у пациентов данной категории является высоким ввиду большого числа выполняемых операций в мире и представляет собой значительное бремя для общественного здравоохранения. Ежегодно в мире выполняется более 250 млн хирургических вмешательств [3]; обширные операции проводятся ежегодно у 4 % всего населения земного шара [5]. При общей численности населения Европы более 500 млн человек ежегодное количество обширных вмешательств оценивается в 19 млн, при этом 5,7 млн операций (30 %) выполняются у пациентов с повышенным риском развития кардиальных осложнений. В США более 5 млн пациентов старше 45 лет ежегодно подвергаются некардиохирургическим вмешательствам, при этом расчётное число ПИ составляет более 25 000 случаев в год [3]. В Российской Федерации (РФ) в течение последних лет также отмечался устойчивый рост ежегодно выполняемых операций: в 2005 г. – 8735 тыс., в 2010 г. – 9277 тыс., в 2015 г. – 9882 тыс., в 2016 г. – 9974 тыс., в 2017 г. – 9943 тыс., в 2018 г. – 10 020 тыс. [6]; при этом расчётное число ПИ в РФ может составлять до 15 000–20 000 в год. ПИ увеличивает продолжительность пребывания и вероятность выписки в учреждение долгосрочного ухода [2, 7, 8].

В настоящее время вопросы прогнозирования, профилактики и лечения ПИ уделяется пристальное внимание. Наибольший фокус внимания традиционно направлен на изучение проблематики и снижение рисков ПИ у пациентов кардиохирургического профиля. На момент публикации статьи основным документом по профилактике ПИ среди пациентов данной категории является Scientific Statement From the American Heart Association 2020: Considerations for Reduction of Risk of Perioperative Stroke in Adult Patients Undergoing Cardiac and Thoracic Aortic Operations [9]. Длительное время базовым документом, освещающим проблему ПИ у пациентов некардиохирургического и ненейрохирургического профиля, являлся Perioperative Care of Patients at High Risk for Stroke during or after Non-Cardiac, Non-

Neurologic Surgery: Consensus Statement from the Society for Neuroscience in Anesthesiology and Critical Care под редакцией G.A. Mashour и соавт. [10]. В 2021 г. было опубликовано новое научное заявление Американской ассоциации кардиологов/Американской ассоциации по борьбе с инсультом (AHA/ASA, American Heart Association/American Stroke Association) «Perioperative Neurological Evaluation and Management to Lower the Risk of Acute Stroke in Patients Undergoing Noncardiac, Nonneurological Surgery», обобщающее современные представления о проблеме ПИ у пациентов после некардиохирургических и ненейрохирургических операций. Также в 2021 г. вышли в свет новые рекомендации AHA/ASA по вторичной профилактике ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки [11], дополняющие в части, касающейся вопросов профилактики ПИ, Научное заявление AHA/ASA 2021 г. В обзоре, состоящем из нескольких частей, представлены данные, обобщающие информацию из этих двух документов. В первой части обзора изложены общие положения о ПИ (определение, факторы риска, патогенез, модели прогнозирования, стратегии предоперационной и интраоперационной профилактики). В последующих частях обзора будут изложены современные принципы антитромботической терапии в периоперационном периоде, диагностики и лечения ПИ.

Определение и риски периоперационного ишемического инсульта. Периоперационный инсульт может быть определён как любое эмболическое, тромботическое или геморрагическое цереброваскулярное событие с двигательной, сенсорной или когнитивной дисфункцией, продолжительностью не менее 24 часов, возникающее во время операции или в течение 30 дней после неё. Как и в случае непериперационных цереброваскулярных событий, большинство ПИ являются ишемическими, а не геморрагическими. Частота ПИ у пациентов, перенёвших некардиальную, ненейрохирургическую операцию, составляет от 0,1 до 1,0 %, согласно приведённым ниже ретроспективным исследованиям [10] (табл. 1).

Используя Национальную базу стационарных пациентов США с 2004 по 2013 г., N.R. Smilowitz и соавт. сообщили, что, несмотря на общее снижение совокупности основных неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий при некардиохирургических операциях, частота ПИ увеличилась в указанный период с 0,52 % в 2004 г. до 0,77 % в 2013 г. Тенденция к повышению риска ПИ была очевидна как для мужчин, так и для женщин, а также среди разных рас и этнических групп. Важно отметить, что во всех этих исследованиях независимая клиническая оценка пациентов с ПИ не проводилась, а также не всегда применялась магнитно-резонансная томография (МРТ) для точной временной оценки ишемического события, поэтому истинное число ПИ может быть выше или ниже, чем в указанных исследователями данных [12].

Общие факторы риска периоперационного инсульта. Многочисленные исследования последовательно идентифицировали пожилой возраст, заболевание почек и предшествующую транзиторную ишемическую атаку/инсульт в качестве ключевых факторов риска ПИ. Такие факторы риска, как инфаркт миокарда в течение

ТАБЛИЦА 1

ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО
ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА
ПОСЛЕ НЕКАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ
И НЕНЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

TABLE 1

THE INCIDENCE OF PERIOPERATIVE ISCHEMIC STROKE
AFTER NON-CARDIAC AND NON-NEUROSURGICAL
OPERATIONS

Виды операций	ПИ, все пациенты, % (n)	ПИ, пациенты ≥ 65 лет, % (n)
Bateman B.T. и соавт. (2009); Nationwide Inpatient Sample		
Эндопротезирование тазобедренного сустава (n = 1568)	0,4 (6)	0,5 (5)
Резекция лёгкого (n = 1484)	0,3 (5)	0,7 (5)
Резекция толстой кишки (n = 33426)	0,4 (130)	0,7 (100)
Mashour G.A. и соавт. (2011); American College of Surgeons–National Surgical Quality Improvement Program		
Операции на желчных протоках (n = 43289)	0,1 (36)	0,2 (23)
Удаление молочной железы (n = 36793)	0,0 (16)	0,1 (11)
Операция по поводу грыжи (вентральная/пупочная/послеоперационная/другая) (n = 32638)	0,1 (28)	0,3 (21)
Операция по поводу паховой грыжи, в т. ч. пластика сеткой (n = 26448)	0,1 (17)	0,1 (10)
Аппендектомия (n = 26046)	0,0 (6)	0,2 (4)
Бариатрические операции на пищеводе и желудке (n = 23766)	0,0 (5)	0,0 (0)
Внемозговые опухоли и опухоли шеи (n = 20057)	0,0 (7)	0,1 (3)
Операции на мелких сосудах грудной клетки/конечности (n = 5883)	0,0 (2)	0,1 (1)
Тонкая кишка – резекция/стома (n = 5860)	0,5 (27)	0,6 (14)
Тонкая кишка – лизис спаек, другие (n = 5683)	0,3 (17)	0,7 (14)
Диагностические исследования органов брюшной полости (n = 5760)	0,5 (26)	0,9 (18)
Операции при панкреатите (n = 4832)	0,3 (15)	0,5 (10)
Ампутация конечности (n = 4800)	0,8 (37)	1,1 (29)
Операции на желудке (n = 4749)	0,3 (16)	0,7 (12)
Операции на пищеводе (n = 4635)	0,0 (1)	0,1 (1)
Удаление матки (n = 4454)	0,1 (3)	0,2 (2)
Артроскопия (n = 4255)	0,0 (0)	0,0 (0)
Операции на позвоночнике (n = 3480)	0,1 (4)	0,3 (3)
Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки (n = 3169)	0,0 (0)	0,5 (5)
Операции на коленном суставе (n = 2970)	0,1 (4)	0,2 (4)
Аноректальный абсцесс (n = 2508)	0,0 (0)	0,0 (0)
Простые операции на коже и мягких тканях (n = 2383)	0,3 (6)	0,6 (4)
Колоноанальный анастомоз (n = 2293)	0,2 (4)	0,2 (2)
Операции на печени (n = 2144)	0,3 (6)	0,8 (6)
Аноректальная резекция (n = 2103)	0,0 (1)	0,0 (0)
Операции при переломах костей (n = 2065)	0,1 (3)	0,3 (3)
Биопсии кожи и мягких тканях (n = 2014)	0,1 (2)	0,2 (1)

предшествующих 6 месяцев, фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь лёгких, текущее курение, женский пол и сахарный диабет, также были идентифицированы как независимые, ещё более повышающие риск ПИ. Получены доказательства того, что пациенты, перенёсшие экстренную операцию или определённые виды хирургических вмешательств (операции на голове и шее, торакальные, внутрибрюшные, сосудистые, трансплантационные, ортопедические операции), подвергались более высокому риску развития ПИ [12].

Асимптомный церебральный инфаркт. Асимптомные инфаркты головного мозга, иногда именуемые в англоязычной литературе «скрытыми» или «немыми» инсультами (covert, silent strokes), представляют собой острые церебральные ишемические события без клинических проявлений. Церебральные инфаркты обычно выявляются с помощью нейровизуализационных методик и катamnестически связаны с развитием когнитивных нарушений, деменции, повышенным риском повторного инсульта и увеличением смертности. Частота периоперационных асимптомных церебральных инфарктов варьируется в зависимости от типа операции и, вероятно, выше у пациентов, перенесших сосудистое или кардиохирургическое вмешательство. Частота выявления асимптомных инфарктов головного мозга после каротидной эндартерэктомии (КЭАЭ) может достигать 17 %, а после стентирования внутренней сонной артерии (BCA) или кардиохирургических операций – 30–50 %. Развитие асимптомных инфарктов головного мозга после стентирования BCA также было ассоциировано с повышенным риском развития повторного церебрального ишемического события, при этом данный риск возрастал с увеличением числа зон немых инфарктов. По данным проспективного многоцентрового пилотного исследования M. Mrkobrada и соавт. (2016), у 100 пациентов старше 65 лет после некардиохирургических операций частота асимптомных инфарктов головного мозга по результатам послеоперационной МРТ составляла 10 %. В более крупном многоцентровом проспективном исследовании Neurovision по результатам плановой МРТ 1114 пациентов, выполненной на 2–9-е сутки после плановой некардиохирургической операции, асимптомный инфаркт головного мозга диагностировался у 7 % пациентов. Среди данных пациентов риск снижения когнитивных функций в течение 1 года наблюдения был почти в 2 раза выше по сравнению с пациентами без признаков асимптомного церебрального повреждения. Частота периоперационного делирия также была выше в группе периоперационного асимптомного инфаркта головного мозга [12].

Патогенез периоперационного ишемического инсульта. У пациентов, перенёсших кардиохирургические операции, почти 2/3 ишемических инсультов являются результатом эмболии из проксимальных источников: либо в результате прямых манипуляций на сердце/магистральных артериях или интраоперационной работы шунтирующего насоса, либо в результате развития отсроченных осложнений, таких как фибрилляция предсердий или инфаркт миокарда (ИМ). У пациентов, перенёс-

ших некардиохирургическую операцию или вмешательство на магистральных сосудах, причина ПИ менее ясна. Подтипы инсульта не были установлены в большинстве исследований, поскольку многие из более ранних исследований не включали расширенные диагностические тесты, такие как МРТ или визуализация сосудов. Предполагаемые механизмы ПИ у пациентов, перенёсших некардиохирургическую и ненейрохирургическую операцию, могут включать состояния гипотензии/низкого кровотока, ранее не выявленный стеноз крупных артерий, гипоксию тканей, связанную с анемией, тромбоэмболию (включая сердечную и транскардиальную), жировую эмболию и повышенную свёртываемость/тромбоз в условиях системного воспаления, эндотелиальной дисфункции и прекращения приёма антитромботических препаратов в предоперационном периоде [12].

Стратификация периоперационного риска инсульта. Для прогнозирования периоперационных осложнений были использованы многочисленные инструменты стратификации сердечно-сосудистого риска, в том числе Пересмотренный индекс сердечного риска (RCRI, Revised Cardiac Risk Index), калькулятор ИМ/остановки сердца (MI or Cardiac Arrest Calculator) и калькулятор хирургического риска Американской коллегии хирургов (ACS-SRC, American College of Surgeons Surgical Risk Calculator), но все эти инструменты не были разработаны специально для прогнозирования риска ПИ. Две другие шкалы оценки риска – CHADS2 и CHA2DS2-VASc – были первоначально разработаны и проверены для прогнозирования годового риска инсульта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, но было показано, что они предсказывают периоперационный риск инсульта у пациентов при кардиохирургических вмешательствах даже при отсутствии фибрилляции предсердий.

Эффективность данных инструментов в стратификации риска ПИ была ретроспективно оценена специалистами ACS в большой когорте пациентов ($n = 540\,717$), перенёсших некардиохирургические операции, с использованием реестра Национальной программы по улучшению качества хирургической помощи США. Доля пациентов с ПИ в изученной выборке составила 0,27 %, причём самая высокая частота отмечалась у пациентов, перенёсших сосудистые операции или нейрохирургические вмешательства. Калькуляторы хирургического риска ACS и калькулятор риска ИМ/остановки сердца продемонстрировали большее высокую точность прогнозирования по сравнению с другими моделями прогнозирования риска, несмотря на то, что они не были разработаны для прогнозирования риска инсульта. Научное заявление AHA/ASA 2021 г. рекомендует единый подход для выявления пациентов с повышенным риском ПИ с использованием веб-калькулятора хирургического риска ACS [13]. Полученные результаты прогноза целесообразно обсуждать с пациентами для информирования о существующих рисках и совместного принятия решений о проведении операции с оговоркой о том, что данный калькулятор, хоть и не прогнозирует риск инсульта напрямую, но позволяет выявить пациентов с высоким риском серьёзных осложнений в целом, в т. ч. име-

ющих большую вероятность развития инсульта в периоперационном периоде [12].

Сроки выполнения оперативных вмешательств после ранее перенесённого инсульта. Пациенты, ранее перенёвшие ишемический инсульт, подвержены повышенному риску ПИ. При этом риск ПИ зависит от продолжительности периода между инсультом в анамнезе и выполняемой операцией. В 2014 г. М. Jørgensen и соавт. проанализировали данные национальной базы государственного здравоохранения Дании и сообщили о возрастании риска ишемического инсульта и других серьёзных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ИМ и смерти вследствие других сердечно-сосудистых причин) у пациентов, перенёвших некардиохирургическую операцию после перенесённого ранее инсульта (табл. 2) [12].

Пациенты, перенёвшие плановую некардиохирургическую операцию в течение 3 месяцев после перенесённого инсульта, имели самый высокий риск ишемического инсульта. Хотя риск серьёзных неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий, 30-дневной смертности и ишемического инсульта был выше у пациентов, перенёвших некардиохирургическую операцию в течение 12 месяцев после предыдущего инсульта в целом, увеличенное соотношение шансов для каждой из этих конечных точек выравнивалось примерно к 9-му месяцу. Используя те же данные, эти авторы также показали, что вероятность развития ПИ была более чем в 20 раз выше у пациентов, перенёвших экстренную некардиохирургическую операцию в течение 3 месяцев после предыдущего инсульта. Аналогичные временные тенденции в риске ПИ наблюдаются после перенесённого инсульта у пациентов, которые не подвергались хирургическому вмешательству, но абсолютная частота событий в этих исследованиях периоперационных пациентов была выше, чем в наблюдательных исследованиях или клинических испытаниях среди неоперированных пациентов с недавними транзиторной ишемической атакой или неинвалидирующим инсультом. Хотя доказательства связи между сроками опера-

ции и риском инсульта ограничены только этими двумя исследованиями, АНА/ASA для снижения риска периоперационного инсульта у пациентов, перенёвших некардиохирургическую операцию, предлагает отложить плановую некардиохирургическую операцию минимум на 6 месяцев, а если это возможно – даже на 9 месяцев после ранее перенесённого инсульта [12].

Стеноз экстракраниального отдела сонной артерии. Положения по вторичной профилактике АНА/ASA 2021 г. рекомендуют пациентам с высокой степенью стеноза экстракраниальных отделов ВСА (> 70 %) и ипсилатеральными симптомами ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки в течение последних 6 месяцев выполнение КЭАЭ или стентирования ВСА. Пациенты с умеренным симптомным стенозом (50–69 %) также рассматриваются для проведения реваскуляризирующих операций при условии хирургического риска < 6 %. Важно учитывать, что выполнение стентирования каротидных артерий и КЭАЭ само связано с сердечно-сосудистыми рисками. Так, стентирование каротидных артерий ассоциировано с несколько более высоким риском инсульта, а КЭАЭ – с несколько более высоким риском ИМ. Рекомендации для пациентов с известным бессимптомным стенозом ВСА высокой степени, которым предстоит выполнение некардиохирургического и ненейрохирургического вмешательства, являются неопределёнными. Тем не менее, пациентов с известным асимптомным стенозом ВСА высокой степени (> 70 % по данным ультразвукового исследования или > 60 % по данным селективной ангиографии), в соответствии с рекомендациями АНА/ASA 2021 г., следует рассматривать в качестве кандидатов для КЭАЭ и стентирования ВСА, если периоперационные риски инсульта, ИМ и смерти составляют < 3 %. Плановые хирургические процедуры могут быть отложены, если планируется лечение реваскуляризации сонной артерии (при симптоматическом или бессимптомном стенозе сонной артерии высокой степени), но оптимальная продолжительность этой задержки неизвестна и может определяться преимущественно временем последнего цереброваску-

ТАБЛИЦА 2

СКОРРЕКТИРОВАННОЕ ОТНОШЕНИЕ ШАНСОВ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА, СТРАТИФИЦИРОВАННОЕ ПО ВРЕМЕНИ МЕЖДУ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ В АНАМНЕЗЕ И ОПЕРАТИВНЫМ ВМЕШАТЕЛЬСТВОМ

Показатели	Число инсультов, n	Число наблюдений, n	Частота инсульта, %	Отношение шансов (95% ДИ)
Нет ишемического инсульта в анамнезе	368	474 046	0,078	1
Ишемический инсульт неизвестной давности	210	7137	2,94	16,24 (13,23–19,94)
Ишемический инсульт < 3 мес. назад	103	862	11,95	67,60 (52,27–87,42)
Ишемический инсульт от 3 до 6 мес. назад	21	469	4,48	24,02 (15,03–38,39)
Ишемический инсульт от 6 до 12 мес. назад	16	898	1,78	10,39 (6,18–17,44)
Ишемический инсульт ≥ 12 мес. назад	70	4908	1,42	8,17 (6,19–10,80)

Примечание. 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал.

TABLE 2

ADJUSTED ODDS RATIO OF PERIOPERATIVE ISCHEMIC STROKE STRATIFIED BY TIME BETWEEN HISTORY OF ISCHEMIC STROKE AND SURGERY

лярного события (не ранее 6–9 месяцев после ранее перенесённого инсульта) [12].

Рекомендации Европейской организации по лечению инсульта (ESO, European Stroke Organization), опубликованные в *European Stroke Journal* в 2021 г., в части, касающейся профилактики инсульта у пациентов с атеросклерозом сонных артерий, в соответствии с метаанализами рандомизированных контролируемых исследований по первичной профилактике инсульта, рекомендуют проведение хирургического вмешательства на ВСА при бессимптомном стенозе 60–99 % [14]. В качестве хирургического вмешательства предпочтение отдаётся КЭАЭ. Относительный риск (ОР) инсульта ипсилатерального стеноза после КЭАЭ в сравнении с оптимальной медикаментозной терапией составляет 0,79 (95%-й доверительный интервал (95 % ДИ): 0,59–0,90), что эквивалентно снижению количества на 19 случаев на 1000 пациентов. Также получены данные о том, что после КЭАЭ снижается риск инсульта в любом бассейне кровоснабжения головного мозга (ОР = 0,74; 95% ДИ: 0,59–0,92). Особое внимание в настоящее время уделяется периоперационной безопасности хирургических вмешательств, и Европейские рекомендации определяют пограничную долю периоперационных инсультов или смерти для пациентов с бессимптомным стенозом как 2 % [15]. При вторичной профилактике инсульта имеются сильные доказательства необходимости хирургического вмешательства при стенозе ВСА 70–99 % (ОР = 0,37; 95 % ДИ: 0,27–0,50, что соответствует снижению количества на 169 случаев на 1000 пациентов) и умеренной силы доказательства эффективности и безопасности вмешательств при стенозе 50–69 % (ОР = 0,82; 95 % ДИ: 0,58–1,15, что соответствует уменьшению на 29 случаев на 1000 пациентов). В качестве операции для всех пациентов со стенозом 50–99 % рекомендуется КЭАЭ. Для группы пациентов моложе 70 лет в качестве альтернативы рекомендуется стентирование с ангиопластикой. Пациентам со стенозами ВСА < 50 % на сегодняшний день не рекомендовано выполнение хирургического вмешательства в рутинной практике. Время поведения вмешательств определяется следующими решениями: минимальный срок – в ближайшие 2 недели после инсульта (то есть в первом медицинском центре, в котором находится пациент с инсультом); максимальный срок – до 6 месяцев, при этом инвалидизация пациента не должна превышать 3 баллов по mRS [14].

Интракраниальный стеноз. Симптомный интракраниальный стеноз (50–99 % по данным селективной ангиографии) несёт риски повторного инсульта в 15 % случаев в течение первого года после перенесённого события, однако общий риск ПИ среди данной категории пациентов остаётся неизвестным. Профилактика инсульта у пациента с интракраниальным стенозом осуществляется медикаментозно с помощью антитромботической терапии и тщательной модификации факторов риска. Стентирование интракраниального стеноза сопровождается повышенным риском развития геморрагических осложнений, а опыт применения данных операций среди пациентов, не получавших консервативное медикаментозное лечение, ограничен малым числом на-

блюдений. Небольшое ретроспективное исследование D. Blacker и соавт. (2003) пациентов с тяжёлым интракраниальным стенозом позвоночных или базилярной артерии, перенёвших хирургическое вмешательство (сосудистое, сердечное или общее), показало, что частота ПИ в исследованной группе составила 6 % [12].

Открытое овальное отверстие. Открытое овальное отверстие (ООО) присутствует у 25 % населения и у большинства людей не связано с какой-либо заболеваемостью. Однако данные трёх недавних клинических исследований (Søndergaard L. et al., 2017; Mas J. et al., 2016; Saver J. et al., 2017) подтверждают потенциальную связь между ООО и криптогенным инсультом у пациентов в возрасте < 60 лет и пользу от закрытия ООО у отдельных групп пациентов. В ретроспективном исследовании более 150 000 пациентов, перенёвших некардиохирургическую операцию в условиях общей анестезии, Ng и соавт. (2018) обнаружили, что диагноз ООО, установленный до операции, значительно увеличивал вероятность ПИ. У данных пациентов ПИ были более тяжёлыми и чаще сопровождались вовлечением крупных сосудистых бассейнов с формированием обширных зон ишемического повреждения. В крупном исследовании пациентов, перенёвших тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, по данным Общенациональной выборки стационарных пациентов США, риск ПИ был в 29 раз выше (7,14 % против 0,26 %; $p < 0,001$) у пациентов с дефектом межпредсердной перегородки/ООО по сравнению с контрольной группой. Таким образом, для выработки оптимальных подходов для профилактики ПИ в популяции лиц с ООО существует необходимость проведения дальнейших исследований. В случае получения доказательств о необходимости проведения операции по закрытию ООО следует рассмотреть возможность её проведения до выполнения плановой операции; при этом срочные и неотложные оперативные вмешательства не должны откладываться для решения проблемы ООО [12].

β-блокаторы. В 2008 г. в крупном рандомизированном контролируемом исследовании по применению β-блокаторов в периоперационных условиях POISE (Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery) была обнаружена тенденция к увеличению числа ПИ, возможно, ассоциированных с артериальной гипотензией на фоне назначения метопролола, причём для других β-блокаторов такой зависимости показано не было. Однако в 2017 г. M. Jørgensen et al. по результатам крупного когортного исследования не выявили какой-либо разницы в риске общей смертности или серьёзных неблагоприятных кардиальных событий при приёме различных подтипов β-блокаторов.

Научное заявление AHA/ASA 2021 г. по профилактике ПИ у пациентов после некардиохирургических и нейрохирургических операций со ссылкой на «Руководство 2014 ACC/AHA по периоперационной оценке сердечно-сосудистой системы и ведению пациентов, перенёвших некардиальную операцию» (2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation And Management Of Patients Undergoing Noncardiac Surgery: A Report of the American College of Cardiology/American Heart

Association Task Force on Practice Guidelines) поддерживает продолжение приёма β -блокаторов у пациентов, уже принимавших β -блокаторы в течение длительного времени перед операцией. В этих рекомендациях также говорится о целесообразности начала приёма β -блокаторов у пациентов с установленным высоким кардиальным риском по результатам проведённого предоперационного обследования или при наличии ≥ 3 факторов риска в соответствии с RCRI, но и в этих случаях приём β -блокаторов не следует начинать в день операции [12].

Статины. Для снижения риска сердечно-сосудистых событий пациентам, уже принимавшим статины, перед проведением некардиохирургической операции рекомендуется продолжение периперационной терапии. Многочисленные когортные исследования (Berwanger O. et al., 2016; London J. et al., 2017; Ma B. et al., 2018) и результаты недавнего метаанализа пациентов, перенёвших некардиохирургическую операцию (исследуемые группы включали операции на сосудах и нейрохирургические вмешательства), показывают, что использование статинов в периперационном периоде приводит к значительному снижению послеоперационного ИМ, смерти от кардиальных причин, впервые возникшей фибрилляции предсердий, а также смертности от всех причин, включая повреждение миокарда и инсульт. Однако ни одно из этих исследований не выявило значительного снижения риска ПИ [12].

Артериальное давление. Поддержание адекватной перфузии сердца, головного мозга и других жизненно важных органов является краеугольным камнем управления анестезией. Многие анестезиологи в качестве порогового уровня обычно используют показатель среднего артериального давления (СрАД)¹ 60 мм рт. ст. и систолического АД 100 мм рт. ст., исходя из того, что у здоровых лиц без цереброваскулярных заболеваний постоянство церебрального кровотока обеспечивается в диапазоне значений СрАД от 60 до 150 мм рт. ст. Интраоперационное падение АД является очень распространённым событием, при этом эпизоды падения уровня СрАД ниже 20 % от исходного происходят в ходе 90 % хирургических операций. В настоящее время существует около 140 различных определений интраоперационной гипотензии, однако наиболее распространёнными являются следующие: снижение систолического АД < 80 мм рт. ст. и снижение систолического АД более чем на 20 % ниже базового уровня.

Гипотензия может быть расценена как модифицируемый фактор риска ПИ. Однако большинство исследований, изучавших причинно-следственную связь между интраоперационной гипотензией и периперационными инсультами, имеют не очень убедительные доказательства, за исключением результатов исследования POISE (2008).

В настоящее время нет достаточных доказательств, определяющих целевые значения уровня интраоперационного АД, надёжно профилактирующего разви-

тие церебральной ишемии. В то же время имеются данные о пороговых значениях АД, связанных с повреждением органов-мишеней и смертностью. В систематическом обзоре 2018 г. сообщалось об умеренном увеличении риска повреждения органов-мишеней и смертности (OR = 1,4–2,0) при снижении СрАД < 65 мм рт. ст. продолжительностью > 10 мин, однако статистически значимых связей между пороговыми значениями СрАД и инсультом установлено не было. В 2017 г. по результатам многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования INPRESS (Effect of individualized vs standard blood pressure management strategies on postoperative organ dysfunction among high-risk patients undergoing major surgery: A randomized clinical trial) было установлено, что поддержание колебаний систолического АД в пределах 10 % от исходного было связано с 30%-м снижением послеоперационной дисфункции внутренних органов. Однако это исследование подверглось критике по причине того, что целевые показатели АД в контрольной группе были намного ниже, использующихся большинством анестезиологов. В настоящее время наиболее убедительными являются рекомендации Perioperative Quality Initiative Consensus Statement on Intraoperative Blood Pressure, Risk and Outcomes for Elective Surgery 2019 г. о том, что значения систолического АД < 100 мм рт. ст. и СрАД < 60–70 мм рт. ст. могут быть связаны с повреждением миокарда и почек.

Признавая существующую недостаточность данных для установления точных целевых показателей интраоперационного АД для снижения риска ПИ в научном заявлении АНА/ASA 2021 г. предлагается рассмотреть возможность поддержания интраоперационного СрАД выше 70 мм рт. ст. Несмотря на отсутствие данных о верхних пороговых значениях интраоперационного СрАД при некардиохирургических операциях, рекомендуется избегать избыточных значений гипертензии, которые могут спровоцировать развитие ишемии миокарда, отёка головного мозга или повреждение других органов-мишеней. Также в научном заявлении АНА/ASA 2021 г. поддерживаются рекомендации G.A. Mashour и соавт. (2014) о необходимости учёта разницы АД между плечевой артерией и головным мозгом при проведении операций в положении сидя (например, операции на плече, шейном отделе позвоночника) [12].

Периоперационная таргетная (целенаправленная) терапия. Тридцать лет назад W.C. Shoemaker и соавт. впервые изложили принципы целенаправленной терапии, направленной на поддержание оптимальной перфузии органов-мишеней у пациентов высокого риска хирургического профиля. Несмотря на споры вокруг пользы от её использования, целенаправленная терапия продолжает широко использоваться в клинической практике. Кокрейновский метаанализ 2013 г., выполненный на основе 31 рандомизированного исследования с участием 5092 участников, показал, что введение жидкостей и вазоактивных препаратов, направленных на увеличение общего кровотока, не приводило к значительному снижению смертности, однако снижало общую частоту осложнений на 32 %, в т. ч. на 29 % – часто-

¹ Формула расчёта:

СрАД = $1/3 \times \text{систолическое АД} + 2/3 \times \text{диастолическое АД}$

ту почечной недостаточности и на 49 % – частоту дыхательной недостаточности/острого респираторного дистресс-синдрома. В 2014 г. в многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании OPTIMISE (Effect of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery) сообщалось о снижении в послеоперационном периоде абсолютного риска осложнений и 30-дневной смертности на 6,8 % (95% ДИ: 0,38–13,9 %; $p = 0,07$) у 734 пациентов высокого риска, перенёвших крупную операцию на желудочно-кишечном тракте и получавших целенаправленную терапию, направленную на поддержание сердечного выброса. И хотя результаты этого исследования сами по себе не были статистически значимыми, их включение в обновлённый метаанализ позволило установить общую пользу от целенаправленного применения методов поддержания периперационной гемодинамики (коэффициент риска – 0,77 [95% ДИ: 0,71–0,83]). В настоящее время ни в одном из исследований по проведению периперационной целенаправленной терапии не была продемонстрирована её эффективность для профилактики развития ПИ, что может быть объяснено относительно низкой частотой ПИ и недостаточной величиной выборки [12].

Переливание крови и её компонентов в периперационном периоде. Известно, что анемия увеличивает риск инсульта у нехирургических пациентов и связана с более высоким риском плохих функциональных исходов и смертности у пациентов с острым инсультом. Однако два крупных наблюдательных исследования пациентов, перенёвших некардиохирургическую операцию, не показали увеличения частоты неблагоприятных исходов со стороны центральной нервной системы у пациентов с предоперационной анемией. Используя данные более 227 000 пациентов, К.М. Musallam и соавт. (2011) обнаружили, что у пациентов с анемией средней и тяжёлой степени тяжести вероятность смертности была выше на 44 %, сердечных осложнений – на 52 %, респираторных осложнений – на 41 % по сравнению с пациентами без анемии. Однако различий в осложнениях центральной нервной системы, включая ПИ, установлено не было. L. Saager и соавт. (2013) также сообщили об аналогичных результатах, используя данные о почти 575 000 пациентов. В совокупности эти исследования формируют несколько запутанную картину того, что анемия является фактором риска инсульта в общей популяции, но не у пациентов, перенёвших некардиохирургическую операцию.

Хотя анемия связана с более высокими показателями смертности и заболеваемости у пациентов, перенёвших некардиохирургические операции, в наблюдательных исследованиях неизменно демонстрируется, что пациенты, которым было осуществлено переливание крови в периперационном периоде, имеют худшие результаты по сравнению с группой без гемотранфузии (Bernard A. et al., 2009; Glance L. et al., 2011; Ferraris A. et al., 2012; Karkouti K. et al., 2012; Aquina C. et al., 2017). Однако обобщённые результаты рандомизированных исследований не подтвердили данную информацию, выявив завышение рисков, связанных с выполнением гемотранс-

фузии. Метаанализ 2018 г., основанный на 37 рандомизированных контролируемых исследованиях с участием > 19 000 пациентов, показал, что риск инсульта, ИМ, застойной сердечной недостаточности, почечной недостаточности и 30-дневная смертность существенно не зависели от пороговых значений гемоглобина перед началом переливания крови. По мнению авторов исследования, основным ограничением этого метаанализа является то, что он не включал достаточно информации о пациентах с черепно-мозговой травмой, острым коронарным синдромом или застойной сердечной недостаточностью, чтобы распространить данные рекомендации на группы пациентов очень высокого риска. К этой же группе AHA/ASA считают правильным добавить пациентов с повышенным риском ПИ.

Научное заявление AHA/ASA 2021 г., ссылаясь на рекомендации American Association of Blood Banks, предлагает для принятия решения о начале переливания крови пациентам с недавно перенесённым инсультом или имеющимися цереброваскулярными заболеваниями использовать пороговое значение гемоглобина 80 г/л. В свете существующей неопределённости руководящих документов в отношении лечения и профилактики ПИ научное заявление AHA/ASA 2021 г. предлагает рассматривать порог переливания 80 г/л для большинства пациентов с повышенным риском инсульта и порог 90 г/л для пациентов с острым ПИ или с цереброваскулярным событием в анамнезе вследствие тяжёлого стеноза или окклюзии сонной артерии. При рассмотрении вопроса о начале гемотранфузии у пациентов с высоким риском инсульта при более высоких значениях гемоглобина следует сопоставлять риски развития неинфекционных осложнений, таких как перегрузка системы кровообращения (может возникать до 5 % случаев переливания крови), с недоказанностью пользы использования более высокого порога переливания крови [12].

Выбор метода анестезии. Нейропротективный эффект анестетиков интенсивно изучается в течение последних 50 лет, однако в настоящее время нет никаких доказательств того, что анестетики являются нейропротекторами, даже несмотря на то, что было обнаружено, что анестетики снижают скорость мозгового метаболизма и имитируют эффекты ишемического preconditionирования. В 2018 г. представителями Perioperative Neurotoxicity Working Group по результатам работы, спонсируемой American Society of Anesthesiology Brain Health Initiative, был опубликован набор рекомендаций и заявлено о недостатке доказательств повышения риска периперационных нейрокогнитивных расстройств при применении ингаляционных анестетиков. Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что анестетики не являются ни нейропротекторными, ни нейротоксичными, и что выбор анестетика вряд ли влияет на риск инсульта в периперационном периоде [12].

В 2016 г. в Кокрейновском метаанализе 31 рандомизированного контролируемого исследования (3231 пациент) проведено сравнение нейроаксиальной (спинномозговой или эпидуральной) с общей анестезией у па-

циентов, перенёсших операцию по поводу переломов бедра. В этом метаанализе не сообщалось о различиях в 30-дневной смертности, частоте инфарктов или инсультов, но был сделан вывод о том, что качество доказательств было слишком низким, а размер выборки слишком мал, чтобы сделать какие-либо окончательные выводы. При предполагаемой частоте инсультов < 1 % может оказаться невозможной разработка рандомизированных контролируемых исследований, чтобы прийти к выводам о превосходстве регионарной анестезии по сравнению с общей анестезией. Два крупных (528 495 и 182 307 пациентов) ретроспективных исследования (Chu C. et al., 2015; Memtsoudis S. et al., 2013) не продемонстрировали преимуществ нейроаксиальной анестезии над общей в рамках профилактики ПИ у пациентов, перенёсших операцию на бедре. В метаанализе 2017 г. L.M. Smith и соавт. не установили различий в 30-дневной смертности между группами пациентов, у которых применялись нейроаксиальная, комбинированная (нейроаксиальная и общая) и общая анестезии при выполнении крупных операций на туловище и нижних конечностях (около 1,1 млн наблюдений). Нейроаксиальная анестезия была связана с уменьшением на 60 % количества лёгочных осложнений, но без различий в частоте кардиальных осложнений в сравнении только с общей анестезией. Комбинированная (нейроаксиальная и общая) и общая анестезии не отличались по частоте лёгочных или сердечных осложнений. Однако в этом метаанализе не рассматривалась связь между регионарной анестезией и инсультом. Таким образом, в настоящее время преимущества регионарной анестезии перед общей в снижении периоперационного риска ишемического инсульта не доказаны [12].

Стратегии искусственной вентиляции лёгких. Поскольку гипоксемия может усугубить ишемию головного мозга, повреждённый мозг может быть особенно восприимчив к её воздействию. Эти данные свидетельствуют о том, что разумно избегать гипоксемии у пациентов с высоким риском ПИ, а также то, что гипоксемия может быть исключительно вредной у пациентов с ПИ. Искусственная вентиляция лёгких (ИВЛ) с использованием меньших приливных объёмов снижает смертность пациентов с острой травмой лёгких и острым респираторным дистресс-синдромом. Применение защитных режимов вентиляции лёгких стало лучшей практикой для ухода за тяжелооболёнными пациентами. Использование защитных режимов ИВЛ приводит к снижению частоты серьёзных лёгочных осложнений, сепсиса и смерти у пациентов, перенёсших некардиохирургическую операцию. Несмотря на то, что влияние профилактического эффекта от применения защитных режимов ИВЛ на риск развития ПИ отдельно не изучалось, считается, что предотвращение лёгочных осложнений может привести к уменьшению числа эпизодов гипоксемии в периоперационном периоде и снизить риск инсульта у хирургических пациентов высокого риска. В связи с этим целесообразно применять защитные режимы вентиляции лёгких в рамках реализации общей стратегии улучшения периоперационных результатов [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, для снижения риска ПИ перед выполнением оперативного вмешательства необходимо оценить ключевые факторы риска (возраст, заболевание почек, транзиторная ишемическая атака/инсульт в анамнезе), общий сердечно-сосудистый риск и тип планируемой операции. Установление индивидуального риска ПИ возможно с помощью онлайн-калькулятора хирургического риска ACS-SRC. При этом необходимо использовать веб-интерфейс [13]. У пациентов, недавно перенёсших ишемический инсульт, следует отложить выполнение планового оперативного вмешательства не менее чем на 6 месяцев (предпочтительнее на 9 месяцев) с момента случившегося инсульта. Необходимо выполнить реваскуляризацию ВСА (тип вмешательства определяется индивидуально) у пациентов с симптомным (инсульт или транзиторная ишемическая атака в течение последних 6 месяцев) стенозом сонной артерии (> 70 %) до плановой операции. В случае получения доказательств о необходимости проведения операции по закрытию ООО следует рассмотреть возможность её проведения до выполнения плановой операции. Необходимо продолжать ранее назначенную терапию анитигипертензивными препаратами, статинами с целью снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений и общей смертности. Следует воздержаться от назначения β -блокаторов в день выполнения оперативного вмешательства при условии того, что пациент не принимал их ранее.

При выполнении оперативного вмешательства для снижения риска ПИ необходимо: поддерживать интраоперационный уровень среднего АД > 70 мм рт. ст. (особенно у пациентов с умеренным или высоким риском ПИ); осуществлять гемотрансфузию при пороговом уровне гемоглобина 80 г/л у пациентов, недавно перенёсших инсульт или имеющих значимое цереброваскулярное заболевание (например, каротидный или интракраниальный стеноз > 70 %); при проведении ИВЛ избегать гипоксемии и использовать защитные режимы вентиляции с использованием меньших приливных объёмов (в части общей стратегии по снижению послеоперационных осложнений); с учётом отсутствия доказательств о преимуществах различных видов анестезии в рамках профилактики ПИ выбор анестезии осуществлять с учётом типа оперативного вмешательства, навыков специалистов, осуществляющих анестезиологическое пособие, и индивидуальных особенностей пациента.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mashour GA, Shanks AM, Kheterpal S. Perioperative stroke and associated mortality after noncardiac, nonneurologic surgery. *Anesthesiology*. 2011; 114(6): 1289-1296. doi: 10.1097/ALN.0b013e318216e7f4

2. Wang H, Li SL, Bai J, Wang DX. Perioperative acute ischemic stroke increases mortality after noncardiac, nonvascular, and non-neurologic surgery: A retrospective case series. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019; 33: 2231-2236. doi: 10.1053/j.jvca.2019.02.009
3. Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, Haynes AB, Lipsitz SR, Berry WR, et al. An estimation of the global volume of surgery: A modelling strategy based on available data. *Lancet*. 2008; 372: 139-144. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60878-8
4. Цыган Н.В., Андреев Р.В., Пелешок А.С., Коломенцев С.В., Яковлева В.А., Рябцев А.В., и др. Periоперационный мозговой инсульт в хирургии клапанов сердца: патогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018; 118(4): 52-60.
5. Рекомендации ESC/ESA по предоперационному обследованию и ведению пациентов при выполнении внесердечных хирургических вмешательств 2014. *Российский кардиологический журнал*. 2015; 8(124): 7-66. doi: 10.15829/1560-4071-2015-08-7-66
6. Росстат. *Здравоохранение в России. 2019: Статистический сборник*. М.; 2019. URL: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooхран-2019.pdf> [дата доступа: 18.12.2022].
7. Smilowitz NR, Gupta N, Ramakrishna H, Guo Y, Berger JS, Bangalore S. Perioperative major adverse cardiovascular and cerebrovascular events associated with noncardiac surgery. *JAMA Cardiol*. 2017; 2: 181-187. doi: 10.1001/jamacardio.2016.4792
8. NeuroVISION Investigators. Perioperative covert stroke in patients undergoing non-cardiac surgery (NeuroVISION): A prospective cohort study. *Lancet*. 2019; 394(10203): 1022-1029. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31795-7
9. Gaudino M, Benesch C, Bakaeen F, DeAnda A, Fremes S, Glance L, et al. Considerations for reduction of risk of perioperative stroke in adult patients undergoing cardiac and thoracic aortic operations: A scientific statement from the american heart association. *Circulation*. 2020; 142: e193-e209. doi: 10.1161/CIR.0000000000000885
10. Mashour GA, Moore LE, Lele AV, Robicsek SA, Gelb AW. Perioperative care of patients at high risk for stroke during or after non-cardiac, non-neurologic surgery: Consensus statement from the Society for Neuroscience in Anesthesiology and Critical Care. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2014; 26(4): 273-285. doi: 10.1097/ANA.0000000000000087
11. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 2021 guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021; 52(7): e364-e467. doi: 10.1161/STR.0000000000000375
12. Benesch C, Glance LG, Derdeyn CP, Fleisher LA, Hol-loway RG, Messé SR, et al. Perioperative neurological evaluation and management to lower the risk of acute stroke in patients undergoing noncardiac, nonneurological surgery: A scientific statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Circulation*. 2021; 143(19): e923-e946. doi: 10.1161/CIR.0000000000000968
13. *ACS risk calculator*. URL: <https://riskcalculator.facs.org/RiskCalculator/index.jsp/> [date of access: 11.03.2023].
14. European Stroke Organization guideline on endarterectomy and stenting for carotid artery stenosis. *Eur Stroke J*. 2021; 6(2): I-XLVII. doi: 10.1177/23969873211012121

15. Eckstein HH, Kühnl A, Berkefeld J, Lawall H, Storck M, Sand-er D. Diagnosis, treatment and follow-up in extracranial carotid stenosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2020; 117(47): 801-807. doi: 10.3238/arztebl.2020.0801

REFERENCES

1. Mashour GA, Shanks AM, Kheterpal S. Perioperative stroke and associated mortality after noncardiac, nonneurologic surgery. *Anesthesiology*. 2011; 114(6): 1289-1296. doi: 10.1097/ALN.0b013e318216e7f4
2. Wang H, Li SL, Bai J, Wang DX. Perioperative acute ischemic stroke increases mortality after noncardiac, nonvascular, and non-neurologic surgery: A retrospective case series. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019; 33: 2231-2236. doi: 10.1053/j.jvca.2019.02.009
3. Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, Haynes AB, Lipsitz SR, Berry WR, et al. An estimation of the global volume of surgery: A modelling strategy based on available data. *Lancet*. 2008; 372: 139-144. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60878-8
4. Tsygan NV, Andreev RV, Peleshok AS, Kolomentsev SV, Yakovleva VA, Ryabtsev AV, et al. Perioperative stroke in heart valve surgery: Pathogenesis, clinical findings, diagnosis, prevention, treatment. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018; 118(4): 52-60. (In Russ.).
5. ESC/ESA guidelines on non-cardiac surgery: Cardiovascular assessment and management. *Russian Journal of Cardiology*. 2015; 8(124): 7-66. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2015-08-7-66
6. Federal Service of State Statistics. *Health care in Russia. 2019: Statistical compendium*. Moscow; 2019. URL: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooхран-2019.pdf> [дата доступа: 18.12.2022]. (In Russ.).
7. Smilowitz NR, Gupta N, Ramakrishna H, Guo Y, Berger JS, Bangalore S. Perioperative major adverse cardiovascular and cerebrovascular events associated with noncardiac surgery. *JAMA Cardiol*. 2017; 2: 181-187. doi: 10.1001/jamacardio.2016.4792
8. NeuroVISION Investigators. Perioperative covert stroke in patients undergoing non-cardiac surgery (NeuroVISION): A prospective cohort study. *Lancet*. 2019; 394(10203): 1022-1029. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31795-7
9. Gaudino M, Benesch C, Bakaeen F, DeAnda A, Fremes S, Glance L, et al. Considerations for reduction of risk of perioperative stroke in adult patients undergoing cardiac and thoracic aortic operations: A scientific statement from the american heart association. *Circulation*. 2020; 142: e193-e209. doi: 10.1161/CIR.0000000000000885
10. Mashour GA, Moore LE, Lele AV, Robicsek SA, Gelb AW. Perioperative care of patients at high risk for stroke during or after non-cardiac, non-neurologic surgery: Consensus statement from the Society for Neuroscience in Anesthesiology and Critical Care. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2014; 26(4): 273-285. doi: 10.1097/ANA.0000000000000087
11. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 2021 guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021; 52(7): e364-e467. doi: 10.1161/STR.0000000000000375
12. Benesch C, Glance LG, Derdeyn CP, Fleisher LA, Hol-loway RG, Messé SR, et al. Perioperative neurological evaluation

and management to lower the risk of acute stroke in patients undergoing noncardiac, nonneurological surgery: A scientific statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Circulation*. 2021; 143(19): e923–e946. doi: 10.1161/CIR.0000000000000968

13. *ACS risk calculator*. URL: <https://riskcalculator.facs.org/RiskCalculator/index.jsp/> [date of access: 11.03.2023].

14. European Stroke Organization guideline on endarterectomy and stenting for carotid artery stenosis. *Eur Stroke J*. 2021; 6(2): I-XLVII. doi: 10.1177/23969873211012121

15. Eckstein HH, Kühnl A, Berkefeld J, Lawall H, Storck M, Sander D. Diagnosis, treatment and follow-up in extracranial carotid stenosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2020; 117(47): 801–807. doi: 10.3238/arztebl.2020.0801

Сведения об авторах

Коломенцев Сергей Витальевич — кандидат медицинских наук, начальник неврологического отделения кафедры и клиники нервных болезней имени М.И. Аствацатурова, ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, e-mail: skolomencev@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3756-6214>

Янишевский Станислав Николаевич — доктор медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней имени М.И. Аствацатурова, ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; заведующий научно-исследовательской лабораторией неврологии и нейрореабилитации, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории технологий прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых осложнений, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: stasya71@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6484-286X>

Вознюк Игорь Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по неврологии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; профессор кафедры нервных болезней имени М.И. Аствацатурова, ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, e-mail: voznjouk@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0340-4110>

Цыган Николай Васильевич — доктор медицинских наук, доцент, заместитель начальника кафедры и клиники нервных болезней имени М.И. Аствацатурова, ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики имени Б.П. Константинова», НИЦ «Курчатовский институт», e-mail: 77tn77@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5881-2242>

Литвиненко Игорь Вячеславович — доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры и клиники нервных болезней имени М.И. Аствацатурова, ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8988-3011>

Шерматюк Евгений Игоревич — старший ординатор неврологического отделения кафедры и клиники нервных болезней имени М.И. Аствацатурова, ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, e-mail: sherma1@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4163-1701>

Ильина Оксана Михайловна — заведующая первичным сосудистым отделением, СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия», e-mail: ksanil55@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1195-186X>

Курникова Елена Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры гематологии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России; заместитель главного врача — руководитель регионального сосудистого центра, СПб ГБУЗ «Городская больница № 26», e-mail: kurnikovaelena221281@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6405-1646>

Сергеева Татьяна Васильевна — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по неврологии, СПб ГБУЗ «Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы»; доцент кафедры медицинской реабилитации и спортивной медицины, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; ассистент кафедры нейрохирургии и неврологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», e-mail: tatyana_serg@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2949-6268>

Information about the authors

Sergey V. Kolomencev — Cand. Sc. (Med.), Head of the Neurology Unit, M.I. Astvatsaturov Department and Clinic of Nervous Diseases, Kirov Military Medical Academy; e-mail: skolomencev@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3756-6214>

Stanislav N. Yanishevskiy — Dr. Sc. (Med.), Associate Professor at the M.I. Astvatsaturov Department of Nervous Diseases, Kirov Military Medical Academy; Head of the Research Laboratory for Neurology and Neurorehabilitation, Chief Research Officer at the Research Laboratory of Technologies for Predicting the Risk of Developing Cardiovascular Complications, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: yanishevskiy_sn@almazovcentre.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6484-286X>

Igor A. Voznjouk — Dr. Sc. (Med.), Professor, Deputy Chief Physician for Neurology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Professor at the M.I. Astvatsaturov Department of Nervous Diseases, Kirov Military Medical Academy; e-mail: voznjouk@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0340-4110>

Nikolay V. Tsygan — Dr. Sc. (Med.), Docent, Deputy Head of the M.I. Astvatsaturov Department and Clinic of Nervous Diseases, Kirov Military Medical Academy; Leading Research Officer, Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov, National Research Centre "Kurchatov Institute"; e-mail: 77tn77@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5881-2242>

Igor V. Litvinenko — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the M.I. Astvatsaturov Department and Clinic of Nervous Diseases, Kirov Military Medical Academy; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8988-3011>

Evgeny I. Shermatyuk — Senior Clinical Resident at the Neurology Unit, M.I. Astvatsaturov Department and Clinic of Nervous Diseases, Kirov Military Medical Academy; e-mail: sherma1@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4163-1701>

Oksana M. Ilyina — Head of the Primary Vascular Department, Saint George City Hospital; e-mail: ksanil55@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1195-186X>

Elena A. Kurnikova — Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Hematology and Transfusiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; Deputy Chief Physician — Head of the Regional Vascular Center, City Hospital No. 26, e-mail: kurnikovaelena221281@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6405-1646>

Tatyana V. Sergeeva — Cand. Sc. (Med.), Deputy Chief Physician for Neurology, Saint Martyr Elizabeth City Hospital; Associate Professor at the Department of Medical Rehabilitation and Sports Medicine, St. Petersburg State Pediatric Medical University; Teaching Assistant at the Department of Neurosurgery and Neurology, Saint Petersburg State University, e-mail: tatyana_serg@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2949-6268>

МИКРОБИОЛОГИЯ И ВИРУСОЛОГИЯ MICROBIOLOGY AND VIROLOGY

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ *soxRS*-РЕГУЛОНА В КЛЕТКАХ БАКТЕРИЙ, ПОДВЕРГНУТЫХ ДЕЙСТВИЮ РАЗЛИЧНЫХ СТРЕСС-ФАКТОРОВ

Ахова А.В.^{1,2},
Ткаченко А.Г.^{1,2}

¹ Институт экологии и генетики
микроорганизмов Уральского отделения
Российской академии наук – филиал
ФГБУН Пермского федерального
исследовательского центра УрО РАН
(614081, г. Пермь, ул. Голева, 13, Россия)

² ФГАОУ ВО «Пермский государственный
национальный исследовательский
университет» (614068, г. Пермь,
ул. Букирева, 15, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Ахова Анна Викторовна,
e-mail: akhovan@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. В формирование устойчивости бактерий к антибиотикам вносят вклад различные адаптивные механизмы, в том числе гены защитного ответа на окислительный стресс, объединённые в *soxRS*-регулон. В стрессовых условиях в клетках бактерий происходит повышение продукции активных форм кислорода и развитие окислительного стресса. Можно предположить, что повышенный уровень активных форм кислорода будет активировать экспрессию генов *soxRS*-регулона, что может обеспечить преадаптацию бактерий к воздействию антибиотиков.

Цель. Исследовать изменение экспрессии генов, входящих в *soxRS*-регулон, в клетках *Escherichia coli*, подвергнутых действию NaCl, повышенных температур и уксусной кислоты.

Материалы и методы. Уровень экспрессии генов определяли с использованием штаммов *E. coli*, несущих репортерные генные слияния промотора исследуемого гена (*soxS*, *pfo*) со структурной частью гена *lacZ*, в условиях периодического культивирования в бульоне LB без перемешивания.

Результаты. Активацию экспрессии генов *soxRS*-регулона вызывало воздействие NaCl и уксусной кислоты, а тепловой шок сопровождался снижением генной экспрессии. Увеличение уровня экспрессии наблюдалось в клетках, подвергнутых стрессам низкой (не вызывавшим снижения количества колониеобразующих единиц в культуре к четвёртому часу воздействия по сравнению с началом стрессового воздействия) и средней интенсивности (вызывавшим снижение количества колониеобразующих единиц на порядок), а стрессовые воздействия высокой интенсивности (вызывавшие снижение количества колониеобразующих единиц более чем на порядок) вне зависимости от их физико-химической природы сопровождалось снижением экспрессии генов *soxRS*-регулона.

Заключение. В исследованных условиях только осмотический стресс, вызванный внесением NaCl, сопровождался значимой активацией генов, входящих в *soxRS*-регулон. Сублетальное воздействие NaCl, вызывая повышение экспрессии генов *soxRS*-регулона в 2–2,5 раза, может обеспечивать преадаптацию бактерий к факторам, на противодействие которым направлен данный регулон, в том числе к антибактериальным препаратам.

Ключевые слова: осмотический шок, кислотный стресс, нагревание, окислительный стресс, антибиотики, *soxS*

Статья поступила: 17.10.2022

Статья принята: 17.02.2023

Статья опубликована: 05.05.2023

Для цитирования: Ахова А.В., Ткаченко А.Г. Экспрессия генов *soxRS*-регулона в клетках бактерий, подвергнутых действию различных стресс-факторов. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 117-123. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.11

EXPRESSION OF THE *soxRS* REGULON IN BACTERIAL CELLS EXPOSED TO VARIOUS STRESS FACTORS

Akhova A.V.^{1,2},
Tkachenko A.G.^{1,2}

¹ Institute of Ecology and Genetics
of Microorganisms, Ural Branch
of the Russian Academy of Sciences –
Branch of the Perm Federal Research Center
UB RAS (Goleva str. 13, Perm 614081,
Russian Federation)

² Perm State University (Bukireva str. 15,
Perm 614068, Russian Federation)

Corresponding author:
Anna V. Akhova,
e-mail: akhovan@mail.ru

ABSTRACT

Background. Some stress responses contribute to the formation of bacterial antibiotic resistance, including the *soxRS* oxidative defense regulon. Elevation of reactive oxygen species production and oxidative stress was detected in bacterial cells exposed to various environmental stresses. It can be supposed that a stress-mediated increase in the level of reactive oxygen species will activate the expression of the *soxRS* regulon genes, which may provide pre-adaptation to antibiotics.

The aim. To study changes in the expression of *soxRS* regulon genes in *Escherichia coli* cells exposed to NaCl, acetic acid, and heating.

Materials and methods. Gene expression was measured in cells bearing reporter gene fusions (*soxS::lacZ*, *nfo::lacZ*). An overnight broth culture was diluted in fresh LB broth to OD₆₀₀ = 0.1 and cultivated at 37 °C without stirring until OD₆₀₀ = 0.3, then the stressors were applied.

Results. Exposure to NaCl and acetic acid activated the expression of *soxRS* regulon genes, while heating caused a decrease in gene expression. An increase in the expression level was observed in cells subjected to stresses of low intensity (which did not cause a decrease in the number of colony-forming units (CFU) by the 4th hour of exposure compared to the beginning of the stress exposure) and medium intensity (which caused a 10-fold decrease in the number of CFU), whereas high-intensity stresses (which caused a decrease in the number of CFU by more than 10 times), regardless of their nature, were accompanied by a decrease in the expression of the *soxRS* regulon genes.

Conclusion. Under the conditions studied, only the osmotic stress caused by the addition of NaCl was accompanied by a significant activation of the *soxRS* regulon genes. Sublethal exposure to NaCl, causing an increase in the expression of *soxRS* regulon genes by 2–2.5 times, may provide pre-adaptation of bacteria to the factors that this regulon is aimed at counteracting, including antibacterial drugs.

Key words: osmotic shock, acid stress, heat shock, oxidative stress, antibiotics, *soxS*

Received: 17.10.2022
Accepted: 17.02.2023
Published: 05.05.2023

For citation: Akhova A.V., Tkachenko A.G. Expression of the *soxRS* regulon in bacterial cells exposed to various stress factors. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 117-123. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.11

Формирование резистентных форм микроорганизмов является причиной снижения эффективности антибиотикотерапии. В основе резистентности к антибактериальным препаратам могут лежать различные механизмы, в частности изменение или экранирование мишени, модификация и инактивация антибактериального соединения, перестройка метаболических путей или ограничение аккумуляции антибиотика в микробной клетке (за счёт снижения транспорта препарата в клетку и повышения его активного выброса из неё) [1–3].

Адаптация бактерий к действию антибиотиков могут вовлекать различные механизмы защитных ответов на естественные стрессовые факторы [4, 5]. В частности, в ответ на воздействие антибиотиков активируется экспрессия генов, объединённых в *soxRS*-регулон и защищающих бактерии от окислительного стресса, а повышенный базовый уровень экспрессии данного регулона в некоторых случаях обуславливает появление у бактерий клинически значимой антибиотикоустойчивости [6–9].

soxRS-регулон представляет собой систему двухступенчатого контроля. Белок SoxR переходит в активную форму и запускает экспрессию гена *soxS*; затем вновь синтезированный белок SoxS активирует экспрессию других генов, входящих в данный регулон. Переход белка SoxR в активную форму происходит в результате одноэлектронного окисления, входящих в его структуру [2Fe-2S]-кластеров, а также их нитрозилирования в реакции с активными формами азота [10–13]. В состав *soxRS*-регулона входят гены, кодирующие супероксиддисмутазу, нейтрализующую супероксидные анионы (*sodA*), эндонуклеазу, участвующую в репарации ДНК (*nfo*), изоформы ферментов, устойчивые к окислительному повреждению (*fumC*, *acnA*), регулятор транспорта железа (*fur*), белки, ограничивающие аккумуляцию гидрофильных ксенобиотиков в клетке (*tolC*, *micF*, *acrAB*), белки, предположительно участвующие в поддержании восстановленной формы железосерных центров ферментов (*fldAB*, *fpr*), и другие белки с неизвестными пока функциями [14].

Известно, что воздействие антибактериальных препаратов и естественных стрессовых факторов различной природы вызывает повышение продукции свободных радикалов и развитие окислительного стресса в бактериальных клетках. Если роль активных форм кислорода и их вклад в гибель клеток, подвергнутых действию различных стрессоров, остаётся дискуссионным вопросом, то накопление свободных радикалов под действием стрессов, прямо не связанных с их продукцией, подтверждено многочисленными публикациями [15–20]. Многие из этих стрессоров, например, высокая осмолярность среды, нагревание, воздействие этанола, короткоцепочечных жирных кислот, применяют в качестве средств противомикробной обработки или консервантов. Если данные стрессоры вызывают индукцию *soxRS*-регулона, их сублетальное действие может способствовать преадаптации бактерий к воздействию антибиотиков.

В данной работе с применением метода генных слияний исследована экспрессия генов, входящих в *soxRS*-регулон, в клетках *Escherichia coli*, подвергнутых действию хлорида натрия, повышенных температур и уксусной кислоты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объекты исследования и условия культивирования. В качестве объектов исследования использованы культуры клеток *Escherichia coli*, несущих транскрипционные генные слияния. Штамм *E. coli* EH40 (GC4468, но *soxS::lacZ*) любезно предоставлен Б. Демплом [21], штамм *E. coli* N9213 (GC4468, но *nfo::lacZ Δmar rob::kan*) любезно предоставлен Р.Г. Мартином [22].

Бактерии, сохраняемые на скошенном агаре LB, переносили в 5 мл бульона LB и культивировали без перемешивания при 37 °C в течение 5–6 ч. Выращенные клетки переносили в 50 мл бульона LB и культивировали при 37 °C в течение 14–16 ч. Затем бактериальную культуру разводили в свежей питательной среде до оптической плотности, измеренной на длине волны 600 нм (ОП600), равной 0,1, и культивировали в описанных выше условиях. По достижении бактериальной культурой ОП600 = 0,3 её подвергали воздействию стрессоров. Хлорид натрия и уксусную кислоту вносили в бактериальную культуру, для воспроизведения теплового шока культуру помещали на водяную баню с соответствующей температурой.

Определение уровня генной экспрессии проводили с применением репортерных генных слияний промотора исследуемого гена и структурной части гена *lacZ*, кодирующего β-галактозидазу. Принимается, что количество (активность) репортерного белка прямо пропорционально уровню экспрессии исследуемого гена. Активность β-галактозидазы измеряли в клетках, предварительно обработанных смесью додецилсульфата натрия и хлороформа, используя в качестве субстрата о-нитрофенил-β-D-галактопиранозид. Активность β-галактозидазы определяли и рассчитывали (в условных единицах Миллера) по стандартному протоколу, предложенному Дж. Миллером [23].

Оценку плотности бактериальной культуры проводили, измеряя её ОП600 с использованием спектрофотометра UV1280 (Shimadzu, Япония) и кюветы с длиной оптического пути равным 10 мм.

Определение количества колониеобразующих единиц (КОЕ) проводили путём посева культуры на поверхность агара LB в чашках Петри. Количество образовавшихся колоний подсчитывали после инкубации при 37 °C в течение 16–18 ч.

Статистическая обработка данных выполнена с применением пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Данные представлены в виде среднего и стандартной ошибки среднего, рассчитанных по результатам не менее трёх отдельных экспериментов. Статистическая значимость отличий средних значений сравниваемых групп определена с использованием непарного Т-критерия при $p \leq 0,050$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Осмотический стресс воспроизводили добавкой хлорида натрия, кислотный шок вызывали добавкой уксусной кислоты, а тепловой стресс – нагреванием с 37 до 42–55 °С. В ходе работы исследовано влияние данных стрессовых воздействий разной интенсивности на экспрессию гена *soxS*, кодирующего транскрипционный регулятор ответственный за активацию генов всего регулона, и подконтрольного ему гена *nfo*, кодирующего фермент репарации ДНК. Интенсивность стресса оценивали по изменению количества колониеобразующих единиц к четвёртому часу после начала стрессового воздействия относительно момента внесения стрессора в культуру (табл. 1). Условно выделено несколько уровней силы стресса: субингибиторное воздействие (количество КОЕ в стрессированной культуре увеличивалось за время культивирования); слабый стресс (ингибиторное воздействие, количество КОЕ в культуре оставалось на том же уровне, что в момент добавки стрессора); средний стресс (количество КОЕ снижалось примерно на один порядок) и сильный стресс (количество КОЕ снижалось более чем на один порядок).

ТАБЛИЦА 1
КОЛИЧЕСТВО КОЛОНИЕОБРАЗУЮЩИХ ЕДИНИЦ
В КУЛЬТУРЕ *E. COLI* ПОСЛЕ ЧЕТЫРЁХ ЧАСОВ
ВОЗДЕЙСТВИЯ СТРЕССОРОВ

TABLE 1
THE NUMBER OF COLONY-FORMING UNITS
(lgCFU/ml) IN *E. COLI* CULTURE AFTER FOUR-HOUR
EXPOSURE TO STRESSORS

Условия	lgKOE/мл
Контроль, без добавок	8,3 ± 0,4*
30 мг/мл NaCl	8,1 ± 0,3*
50 мг/мл NaCl	7,6 ± 0,1
70 мг/мл NaCl	6,9 ± 0,6
100 мг/мл NaCl	6,1 ± 0,4*
200 мг/мл NaCl	2,8 ± 1,9*
0,125 мг/мл уксусной кислоты	8,4 ± 0,5*
0,25 мг/мл уксусной кислоты	7,5 ± 0,4
0,5 мг/мл уксусной кислоты	7,3 ± 0,1
2 мг/мл уксусной кислоты	5,7 ± 1,2*
42 °С	8,2 ± 0,3*
45 °С	8,1 ± 0,2*
55 °С	0

Примечание. Количество КОЕ/мл в момент внесения стрессора в культуру равно 7,4 ± 0,3; * – статистически значимое отличие от показателя в момент внесения стрессора ($N \geq 3$; Т-критерий; $p \leq 0,050$)

Субингибиторное воздействие не оказывало влияния на уровень экспрессии генов, входящих в *soxRS*-регулон (данные не показаны). В ответ на воздействие 50–100 мг/мл хлорида натрия (слабый и средний стресс) в клетках *E. coli* возрастал уровень экспрессии гена *soxS* по принципу доза-эффект; более интенсивный осмотический стресс не вызывал изменения генной экспрессии (рис. 1б).

В условиях слабого осмотического стресса изменение экспрессии происходило в два этапа: после повышения на начальном этапе воздействия хлорида натрия уровень экспрессии гена снижался, а затем вновь начинал возрастать после третьего часа культивирования. Увеличение экспрессии гена *soxS* при добавке уксусной кислоты в концентрациях, не приводивших к снижению количества колониеобразующих единиц в культуре (0,25–0,5 мг/мл), наблюдалось в первые 15 минут от начала воздействия, более интенсивный кислотный стресс сопровождался снижением генной экспрессии (рис. 1г). В клетках, подвергнутых нагреванию, экспрессия *soxS* была ниже по сравнению с клетками, выращиваемыми в оптимальных условиях (37 °С) вне зависимости от силы теплового стресса (рис. 1е).

Изменение экспрессии гена *nfo* под действием стрессовых факторов было аналогично изменению экспрессии гена *soxS*: осмотический шок слабой и средней интенсивности вызывал увеличение генной экспрессии, кислотный шок, не приводивший к снижению количества КОЕ, незначительно увеличивал генную экспрессию (рис. 2), а более сильный кислотный стресс и тепловое воздействие приводили к снижению экспрессии гена (данные не показаны).

Таким образом, в исследованных условиях активацию экспрессии генов *soxRS*-регулона вызывало воздействие хлорида натрия и, в меньшей степени, уксусной кислоты, а тепловой шок сопровождался снижением генной экспрессии. Увеличение уровня экспрессии наблюдалось в клетках, подвергнутых стрессам низкой и средней интенсивности, а стрессовые воздействия высокой интенсивности, вызывавшие гибель значительной части клеток бактериальной культуры вне зависимости от их физико-химической природы, сопровождалась снижением экспрессии генов *soxRS*-регулона. Снижение экспрессии генных слияний, по-видимому, является не специфичным ответом, а следствием общего угнетения метаболизма и ингибирования синтеза белка, в том числе и репортерной β-галактозидазы.

Полученные данные согласуются с результатами транскриптомного анализа, продемонстрировавшего увеличение экспрессии генов, входящих в *soxRS*-регулон (*soxS*, *fumC*, *fpr*, *acnA*), в клетках *E. coli* под действием 0,3 М (17,5 мг/мл) хлорида натрия [24]. Активация экспрессии гена *soxS* также наблюдалась в клетках *E. coli*, подвергнутых осмотическому шоку, вызванному воздействием 0,4 и 0,9 М сахарозы [25].

Ранее показано увеличение синтеза мРНК *sodA* в клетках *Bacillus cereus*, выращиваемых на средах с pH = 5,4–4,5, и повышение супероксиддисмутазной активности в клетках *Staphylococcus aureus*, выращиваемых

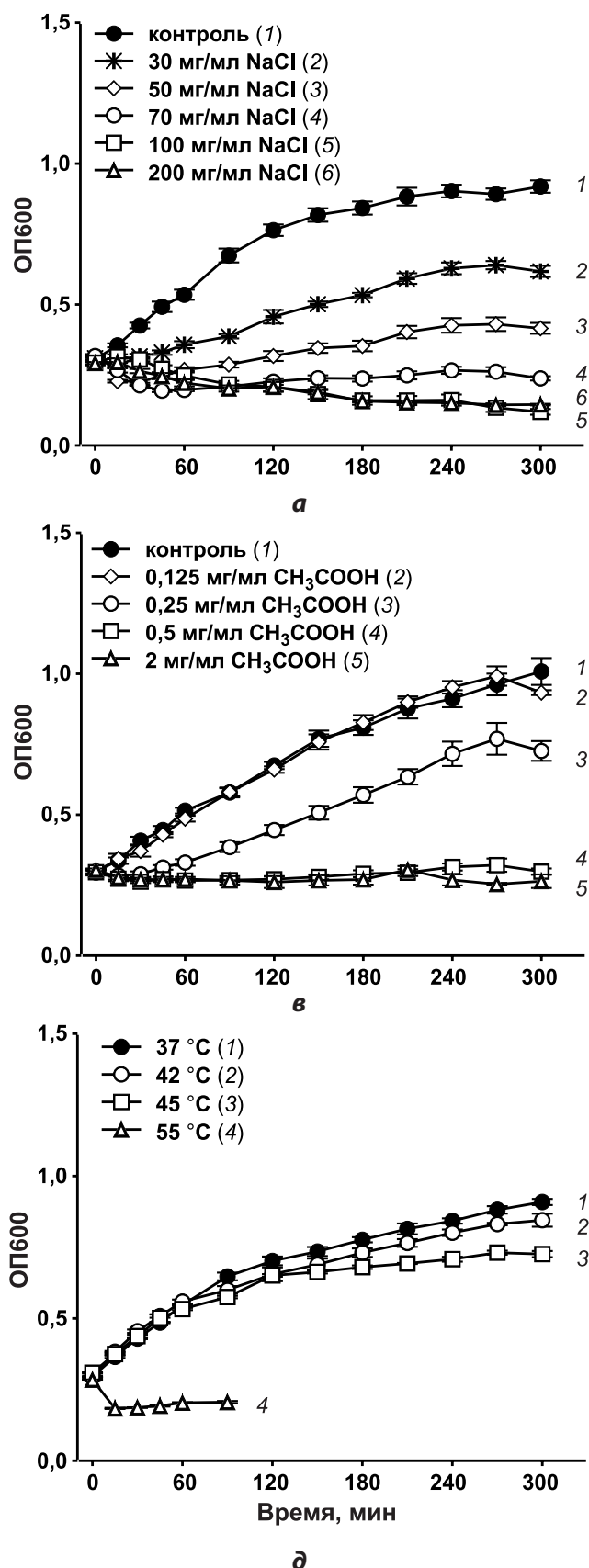


РИС. 1.

Изменение оптической плотности культуры *E. coli* и экспрессии гена *soxS* в клетках *E. coli* EH40 в условиях осмотического (а, б), кислотного (в, г) и теплового (д, е) стрессов; * – статистически значимые отличия от нестрессированной культуры (контроль (1)) ($N \geq 3$; T-критерий; $p \leq 0,050$)

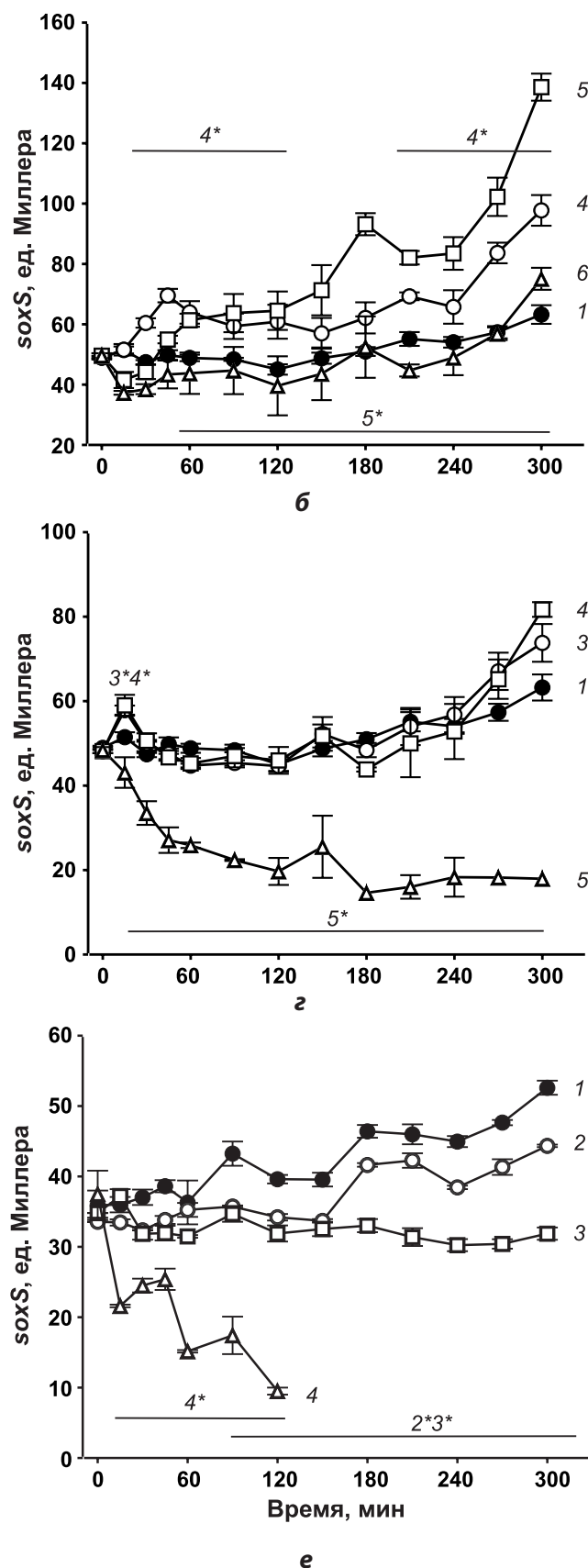


FIG. 1.

Changes in the optical density (OD600) of *E. coli* culture and *soxS* gene expression in *E. coli* EH40 cells in response to osmotic (а, б), acid (в, г), and heat stress (д, е): * – statistically significant difference from the unstressed culture (control (1)) ($N \geq 3$; T-test; $p \leq 0.050$)

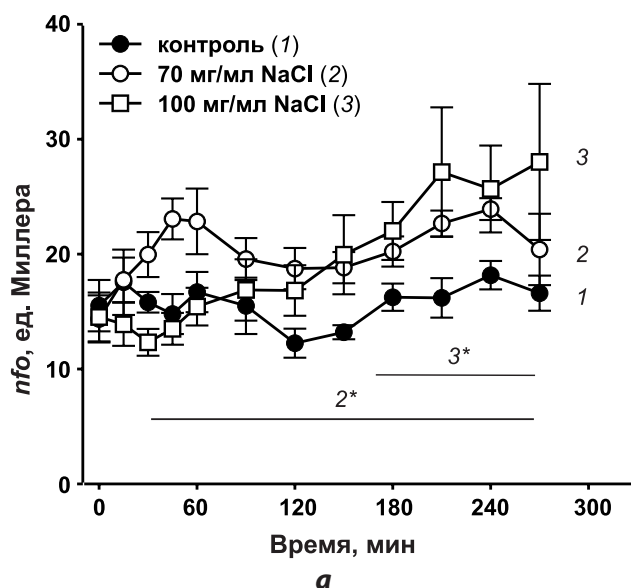


РИС. 2. Изменение экспрессии гена *nfo* в клетках *E. coli* N9213, подвергнутых действию осмотического (а) и кислотного (б) стрессов: * – статистически значимые отличия от нестрессированной культуры (контроль (1)) ($N \geq 3$; T-критерий; $p \leq 0,050$)

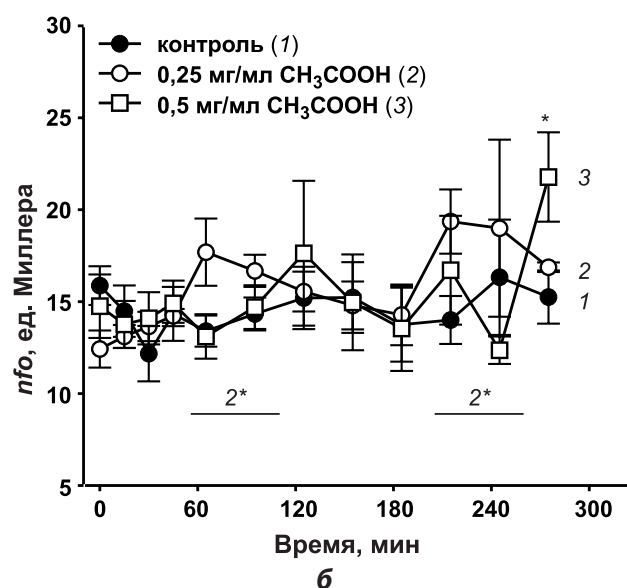


FIG. 2. Changes in *nfo* gene expression in *E. coli* N9213 cells in response to osmotic (a) and acid (б) stress: * – statistically significant difference from the unstressed culture (control (1)) ($N \geq 3$; T-test; $p \leq 0.050$)

на среде с pH = 4,0 и pH = 2,0, по сравнению с культивированием на среде с нейтральным pH [26, 27], что предполагает активацию *soxRS* регулона в условиях кислотного стресса. В данной работе продемонстрировано незначительное увеличение экспрессии генов *soxRS*-регулона на начальных этапах развития кислотного стресса, вызванного воздействием уксусной кислоты.

Результаты наших исследований показали снижение уровня генной экспрессии в клетках, выращиваемых при температурах выше оптимальной (37 °C). В более ранних работах продемонстрирован повышенный уровень экспрессии гена *soxS* в клетках, выращенных при температуре 43 °C, по сравнению с клетками, выращенными при 30 °C, что расценивается как активация экспрессии в ответ на тепловое воздействие [24]. Но с другой стороны, снижение температуры культивирования относительно оптимального уровня могло бы вызвать снижение генной экспрессии, что также может объяснять наблюдаемые различия в уровне экспрессии *soxS*.

Таким образом, из трёх исследованных стрессовых условий (воздействие уксусной кислоты, хлорида натрия или нагревания) только осмотический стресс, вызванный внесением хлорида натрия, сопровождался значимой активацией генов, входящих в *soxRS*-регулон антиоксидантной защиты. Сублетальное воздействие хлорида натрия, вызывая повышение экспрессии генов *soxRS*-регулона в 2–2,5 раза, может обеспечивать преадаптацию бактерий к факторам, на противодействие которым направлен данный регулон, в том числе к антибактериальным препаратам.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (AAAA-A19-119112290009-1).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Исследования проведены без использования животных и без привлечения людей в качестве испытуемых.

Благодарности

Авторы выражают искреннюю благодарность профессору Б. Демплу и профессору Р.Г. Мартину за предоставленные бактериальные штаммы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Blair JM, Webber MA, Baylay AJ, Ogbolu DO, Piddock LJ. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol*. 2015; 13(1): 42-51. doi: 10.1038/nrmicro3380
2. Darby EM, Trampari E, Siasat P, Gaya MS, Alav I, Webber MA, et al. Molecular mechanisms of antibiotic resistance revisited. *Nat Rev Microbiol*. 2022 Nov 21. doi: 10.1038/s41579-022-00820-y
3. Windham S, Kollef MH. How to use new antibiotics in the therapy of serious multidrug resistant Gram-negative infections? *Curr Opin Infect Dis*. 2022; 35(6): 561-567. doi: 10.1097/QCO.0000000000000858
4. Poole K. Bacterial stress responses as determinants of antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2012; 67(9): 2069-2089. doi: 10.1093/jac/dks196
5. Chetri S, Das BJ, Bhowmik D, Chanda DD, Chakravarty A, Bhattacharjee A. Transcriptional response of *mar*, *sox* and *rob* regulon against concentration gradient carbapenem stress within *Escherichia coli* isolated from hospital acquired infection. *BMC Res Notes*. 2020; 13(1): 168. doi: 10.1186/s13104-020-04999-2
6. Koutsolioutsou A, Peña-Llopis S, Demple B. Constitutive *soxR* mutations contribute to multiple-antibiotic resistance in clinical *Escherichia coli* isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49(7): 2746-2752. doi: 10.1128/AAC.49.7.2746-2752.2005

7. Tkachenko AG, Akhova AV, Shumkov MS, Nesterova LY. Polyamines reduce oxidative stress in *Escherichia coli* cells exposed to bactericidal antibiotics. *Res Microbiol.* 2012; 163(2): 83-91. doi: 10.1016/j.resmic.2011.10.009
8. Fàbrega A, Martin RG, Rosner JL, Tavio MM, Vila J. Constitutive SoxS expression in a fluoroquinolone-resistant strain with a truncated SoxR protein and identification of a new member of the *marA-soxS-rob* regulon, *mdtG*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54(3): 1218-1225. doi: 10.1128/AAC.00944-09
9. Aly SA, Boothe DM, Suh S-J. A novel alanine to serine substitution mutation in SoxS induces overexpression of efflux pumps and contributes to multidrug resistance in clinical *Escherichia coli* isolates. *J Antimicrob Chemother.* 2015; 70(8): 2228-2233. doi: 10.1093/jac/dkv105
10. Hidalgo E, Bollinger JM Jr, Bradley TM, Walsh CT, Dimple B. Binuclear [2Fe-2S] clusters in the *Escherichia coli* SoxR protein and role of the metal centers in transcription. *J Biol Chem.* 1995; 270(36): 20908-20914. doi: 10.1074/jbc.270.36.20908
11. Nunoshiba T, Hidalgo E, Amábile Cuevas CF, Dimple B. Two-stage control of an oxidative stress regulon: the *Escherichia coli* SoxR protein triggers redox-inducible expression of the *soxS* regulatory gene. *J Bacteriol.* 1992; 174(19): 6054-6060. doi: 10.1128/jb.174.19.6054-6060.1992
12. Wu J, Weiss B. Two-stage induction of the *soxRS* (superoxide response) regulon of *Escherichia coli*. *J Bacteriol.* 1992; 174(12): 3915-3920. doi: 10.1128/jb.174.12.3915-3920.1992
13. Ding H, Dimple B. Direct nitric oxide signal transduction via nitrosylation of iron-sulfur centers in the SoxR transcription activator. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000; 97(10): 5146-5150. doi: 10.1073/pnas.97.10.5146
14. Imlay JA. The molecular mechanisms and physiological consequences of oxidative stress: Lessons from a model bacterium. *Nat Rev Microbiol.* 2013; 11(7): 443-454. doi: 10.1038/nrmicro3032
15. Mols M, Abee T. Primary and secondary oxidative stress in *Bacillus*. *Environ Microbiol.* 2011; 13(6): 1387-1394. doi: 10.1111/j.1462-2920.2011.02433.x
16. Liu Y, Imlay JA. Cell death from antibiotics without the involvement of reactive oxygen species. *Science.* 2013; 339(6124): 1210-1213. doi: 10.1126/science.1232751
17. Dwyer DJ, Belenky PA, Yang JH, MacDonald IC, Martell JD, Takahashi N, et al. Antibiotics induce redox-related physiological alterations as part of their lethality. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014; 111(20): E2100-E21009. doi: 10.1073/pnas.1401876111
18. Akhova AV, Sekatskaya PA, Tkachenko AG. Formation of associated oxidative stress in cells of *Escherichia coli* exposed to different environmental stressors. *Appl Biochem Microbiol.* 2019; 55(6): 582-587. doi: 10.1134/S0003683819060036
19. Imlay JA. Where in the world do bacteria experience oxidative stress? *Environ Microbiol.* 2019; 21(2): 521-530. doi: 10.1111/1462-2920.14445
20. Drlica K, Zhao X. Bacterial death from treatment with fluoroquinolones and other lethal stressors. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021; 19(5): 601-618. doi: 10.1080/14787210.2021.1840353
21. Hidalgo E, Dimple B. Spacing of promoter elements regulates the basal expression of the *soxS* gene and converts SoxR from a transcriptional activator into a repressor. *EMBO J.* 1997; 16(5): 1056-1065. doi: 10.1093/emboj/16.5.1056
22. Martin RG, Gillette WK, Rosner JL. Promoter discrimination by the related transcriptional activators MarA and SoxS: Differential regulation by differential binding. *Mol Microbiol.* 2000; 35(3): 623-634. doi: 10.1046/j.1365-2958.2000.01732.x
23. Miller HJ. *Experiments in molecular genetics*. Cold Spring Harbor: Cold Spring Harbor Laboratory; 1972.
24. Gunasekera TS, Csonka LN, Paliy O. Genome-wide transcriptional responses of *Escherichia coli* K-12 to continuous osmotic and heat stresses. *J Bacteriol.* 2008; 190(10): 3712-3720. doi: 10.1128/JB.01990-07
25. Smirnova GV, Muzyka NG, Oktyabrsky ON. The role of antioxidant enzymes in response of *Escherichia coli* to osmotic upshift. *FEMS Microbiol Lett.* 2000; 186(2): 209-213. doi: 10.1111/j.1574-6968.2000.tb09106.x
26. Clements MO, Watson SP, Foster SJ. Characterization of the major superoxide dismutase of *Staphylococcus aureus* and its role in starvation survival, stress resistance, and pathogenicity. *J Bacteriol.* 1999; 181(13): 3898-3903. doi: 10.1128/JB.181.13.3898-3903.1999
27. Mols M, van Kranenburg R, van Melis CC, Moezelaar R, Abee T. Analysis of acid-stressed *Bacillus cereus* reveals a major oxidative response and inactivation-associated radical formation. *Environ Microbiol.* 2010; 12(4): 873-885. doi: 10.1111/j.1462-2920.2009.02132.x

Сведения об авторах

Ахова Анна Викторовна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории адаптации микроорганизмов, Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук – филиал ФГБУН Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН; ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории органического синтеза, ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», e-mail: akhovan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3477-750X>

Ткаченко Александр Георгиевич – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией адаптации микроорганизмов, Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук – филиал ФГБУН Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН; профессор кафедры микробиологии и иммунологии ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», e-mail: agtkachenko@iegm.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8631-8583>

Information about the authors

Anna V. Akhova – Cand. Sc (Biol), Researcher Officer at the Laboratory of Microbial Adaptation, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences – Branch of the Perm Federal Research Center UB RAS; Senior Research Officer at the Laboratory of Organic Synthesis, Perm State University, e-mail: akhovan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3477-750X>

Alexander G. Tkachenko – Dr. Sc (Med), Head of the Laboratory of Microbial Adaptation, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences – Branch of the Perm Federal Research Center UB RAS, Professor at the Department of Microbiology and Immunology, Perm State University, e-mail: agtkachenko@iegm.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8631-8583>

МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

ЦИРКАДНЫЙ РИТМ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

Сорокин М.Ю.¹,
Пинхасов Б.Б.^{1,2},
Селяницкая В.Г.¹

¹ ФГБНУ «Федеральный
исследовательский центр
фундаментальной и трансляционной
медицины» (630060, г. Новосибирск,
ул. Тимакова, 2, Россия)

² ФГБОУ ВО «Новосибирский
государственный медицинский
университет» Минздрава России
(630091, г. Новосибирск,
Красный просп., 52, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Сорокин Максим Юрьевич,
e-mail: biokvant@bk.ru

РЕЗЮМЕ

В статье представлен обзор сведений об основных механизмах циркадной регуляции углеводного обмена, а также её роли в поддержании энергетического гомеостаза, рассмотрена молекулярно-генетическая структура циркадной системы. Освещена роль жировой ткани и других органов и систем в циркадном ритме углеводного обмена, как в норме, так и при ожирении и сахарном диабете 2-го типа. Особое внимание уделено суточной ритмике эндокринных факторов, определяющих метаболические паттерны таких гормонов, как кортизол, соматотропный гормон, мелатонин. В статье отдельно обсуждаются гендерные различия циркадной регуляции энергетического и углеводного метаболизма, а также их изменения в различные возрастные периоды. Проведён подробный обзор механизмов изменения утилизации глюкозы, реактивности инсулярного аппарата поджелудочной железы и чувствительности периферических тканей к инсулину в разное время суток у лиц с нормальной массой тела, андронидным и гинеонидным типами ожирения, как у женщин, так и у мужчин. Обсуждены защитные факторы в структуре циркадной регуляции энергетического метаболизма, препятствующие развитию сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с так называемым «метаболически здоровым» типом ожирения. Рассмотрены различные варианты нарушений циркадных ритмов, механизмы их возникновения, а также экзогенные и эндогенные факторы, приводящие к нарушениям циркадного ритма углеводного обмена, такие как сменная работа, нарушение естественного и искусственного освещения, смена часовых поясов, расстройства сна. Приведённые сведения способствуют формированию нового взгляда на патогенетические механизмы развития нарушений углеводного обмена при различных типах ожирения у мужчин и женщин, что даёт основания для поиска эффективных методов профилактики и лечения этих заболеваний, определения научно-обоснованных режимов питания и физических нагрузок, а также подходов к их медикаментозной терапии.

Ключевые слова: углеводный обмен, циркадные ритмы, инсулин, глюкоза, сахарный диабет, ожирение, жировая ткань

Статья получена: 07.10.2022
Статья принята: 31.03.2023
Статья опубликована: 05.05.2023

Для цитирования: Сорокин М.Ю., Пинхасов Б.Б., Селяницкая В.Г. Циркадный ритм углеводного обмена в норме и при патологии. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 124-137. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.12

CIRCADIAN RHYTHM OF CARBOHYDRATE METABOLISM IN HEALTH AND DISEASE

Sorokin M.Yu.¹,
Pinkhasov B.B.^{1,2},
Selyatitskaya V.G.¹

¹ Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine (Timakova str. 2, Novosibirsk 630060, Russian Federation)

² Novosibirsk State Medical University (Krasny Ave. 52, Novosibirsk 630091, Russian Federation)

Corresponding author:
Maxim Yu. Sorokin,
e-mail: biokvant@bk.ru

ABSTRACT

The article presents a review of the main circadian mechanisms regulating carbohydrate metabolism and their role in maintenance of energy homeostasis; the molecular genetic structure of the circadian system is also discussed. The role of adipose tissue and other organs and systems in the maintenance of circadian rhythm of carbohydrate metabolism, both in health and in obesity and diabetes, is highlighted. Particular attention is paid to diurnal rhythms of endocrine factors responsible for metabolic patterns of hormones such as cortisol, growth hormone and melatonin. Gender differences in the circadian regulation of energy and carbohydrate metabolism are also discussed, as well as their changes in different age periods. Article provides detailed review of the mechanisms of glucose utilization, reactivity of the pancreatic islets and peripheral insulin sensitivity shifts at different time periods of the day in people with normal body weight, android and gynoid types of obesity, both in women and men. Protective factors of energy metabolism circadian regulation structure preventing the development of diabetes mellitus and cardiovascular disease in individuals with so-called "metabolically healthy" obesity type are discussed. Article provides a review of various pathways of circadian rhythm disturbances, mechanisms of their development, as well as exogenous and endogenous factors leading to carbohydrate metabolic circadian rhythm misalignment, such as shift work, untiming of natural and artificial lighting, jet lags, sleep disorders. Represented data contribute to a new look at the pathogenesis of obesity and carbohydrate metabolism disorders in various types of obesity in men and women, that provides basis for searching for new effective methods of prevention and treatment of these conditions, elaboration of evidence-based diets and physical activity recommendations, as well as approaches to their medical treatment.

Key words: carbohydrate metabolism, circadian rhythms, insulin, glucose, diabetes mellitus, obesity, adipose tissue

Received: 07.10.2022
Accepted: 31.03.2023
Published: 05.05.2023

For citation: Sorokin M.Yu., Pinkhasov B.B., Selyatitskaya V.G. Circadian rhythm of carbohydrate metabolism in health and disease. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 124-137. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.12

ВВЕДЕНИЕ

Появляется всё больше сведений о существенной роли не только центральных, но и периферических осцилляторов, действующих в метаболически активных органах, в регуляции гомеостаза глюкозы для обеспечения циркадной координации ключевых метаболических процессов. Интегральная работа центральных и периферических осцилляторов позволяет организму прогнозировать развитие событий, связанных с циклом «день-ночь», включая процессы, связанные с периодизацией циклов «сон-бодрствование», «голод-сытость» организма. В этом аспекте получение новых знаний о гомеостазе в крови глюкозы как ключевого энергетического субстрата представляет собой одну из фундаментальных задач для понимания механизмов регуляции обмена веществ организма человека в норме, а также для определения патогенетических подходов к лечению таких заболеваний, как ожирение, дислипидемии, атеросклероз, сахарный диабет 2-го типа и др.

Циркадные ритмы представляют собой периодически повторяющиеся каждые 24 часа паттерны физиологических процессов. Циклические процессы, протекающие в организме человека, определяют равновесие как внутри организма, так и его равновесие с внешней средой, что обеспечивает адаптацию к среде обитания. Циркадная ритмичность генерируется эндогенно генетически закодированными молекулярными часами с периодичностью около суток [1].

В настоящее время известно более 300 физиологических функций и процессов, обладающих околосуточной ритмикой, включая: температуру тела, двигательную активность, чувствительность организма к факторам внешней среды; различный уровень биологически активных веществ в тканях и органах тела, а также в биологических жидкостях; интенсивность обменных процессов, а также обеспечение клеток, тканей и органов энергетическими и пластическими ресурсами [2, 3]. Циркадные часы, влияя на экспрессию синтеза и секрецию гормонов, участвующих в регуляции метаболизма, способствуют поддержанию адекватной внешним условиям массы тела [4, 5].

Одним из наиболее ярких примеров циркадных ритмов являются устойчивые циркадный и ультрадианный ритмы динамики уровня глюкозы в крови, сложившиеся в ходе эволюционного развития под воздействием особенностей функционирования организма в окружающей среде. Гомеостаз глюкозы представляет собой модель циркадного контроля энергетического обмена, повышая эффективность использования данного субстрата. Так, если во время активности глюкоза в крови преимущественно пищевого происхождения, то во время отдыха глюкоза постепенно рекрутируется из гликогена в печени и поддерживает необходимый уровень в крови в относительно узком диапазоне концентраций [6]. В этом процессе содержание гликогена в печени претерпевает большие ежедневные колебания, необходимые для поддержания уровня глюкозы в крови, поскольку синтез и расщепление гликогена изменяются во вре-

мя периодов бодрствования/кормления и отдыха/голодания соответственно [7, 8].

Сформировавшаяся в процессе филогенеза циркадная модель нейрогуморальной регуляции углеводного обмена обладает высокой надёжностью, поскольку представляет собой многоуровневую и саморегулирующуюся систему [3]. Данная система, регулирующая гомеостаз глюкозы, представлена как центральными биологическими часами, расположенными в гипоталамусе, так и периферическими циркадными часами в органах и тканях, таких как мышцы, жировая ткань, печень и поджелудочная железа.

Рассогласование в работе циркадных часов может привести к существенным нарушениям ритмов эндокринных желёз, играющих ведущую роль в реализации большинства физиологических функций. Возникающие в результате гормональные нарушения отражаются на целом ряде метаболических реакций, а воздействия на гомеостаз глюкозы и липидов приводят к развитию таких нарушений как метаболический синдром, ожирение и диабет 2-го типа [4, 6]. Накопление в организме жировой ткани приводит к изменению суточных колебаний температуры тела, частоты сердечных сокращений, уровня артериального давления, гликемии натощак. Дальнейшие нарушения углеводного обмена в виде развития СД 2-го типа способствуют усугублению метаболических нарушений, что приводит к ещё большему изменению структуры циркадных ритмов в организме [9].

ЦИРКАДНЫЙ КОНТРОЛЬ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА

Эндогенные циркадные ритмы метаболизма воспроизводятся многоосцилляторной системой, состоящей из центральных часов, расположенных в супрахиазматическом ядре (СХЯ) гипоталамуса, а также периферических часов, представленных практически во всех органах, тканях и клетках организма человека [10]. Работа СХЯ запускается главным образом световыми сигналами через ретиногипоталамический тракт. Далее посредством нервных и/или гормональных путей СХЯ передаёт временные сигналы другим областям головного мозга, в частности эпифизу, а также периферическим органам, таким как надпочечники, мышцы, жировая ткань, поджелудочная железа, печень, желудочно-кишечный тракт [10]. В качестве сигналов, регулирующих метаболизм, центральные часы используют гормоны: кортизол, мелатонин, СТГ, лептин, и синаптические проекции, в частности вегетативную нервную систему [11, 12].

Периферические ткани, интегрируя сигналы СХЯ с факторами окружающей среды и поведением (включая питание, свет, сон, физическую активность), а также со своими собственными автономными ритмами, поддерживают циркадный ритм энергетического обмена организма [13]. На экспериментальных моделях было показано, что (почти) все клетки в организме экспрессируют молекулярный механизм циркадных часов, а цикл сытость/голод является одним из основных тай-

меров синхронизации для периферийных часов [14]. Таким образом, ритм приёма пищи во многом управляет циркадной экспрессией генов печени [15].

Молекулярную регуляцию циркадных ритмов энергетического обмена обеспечивает совокупность генов, запускающих и поддерживающих часовой механизм организма в целом. Автономные внутриклеточные ритмы поддерживаются на молекулярном уровне циркадными генами и белками, которые образуют петлю транскрипционно-трансляционной обратной связи (TTFL, transcriptional-translational feedback loop). Основная петля отрицательной транскрипционно-трансляционной обратной связи включает гены основных часов, такие, как *CLOCK*, *BMAL1* (также известный как *ARNTL*), *PER* и *CRY* [16]. TTFL работает в ~ 24-часовом цикле, активируя ритмический каскад транскрипционных и посттранскрипционных событий с участием тысяч генов-мишеней [17]. В общей сложности около 10 % генетических транскриптов демонстрируют циркадную периодичность, и, более того, ещё большее количество белков претерпевает колебания, обусловленные циркадными ритмами на посттранскрипционном и посттрансляционном уровнях [17]. Таким образом, циркадные ритмы генерируются эндогенно в организме и сохраняются довольно долго даже в условиях отсутствия внешних временных сигналов [1]. Поскольку разные стимулы определяют ритмичность центральных и периферических часов, обе системы могут быть десинхронизированы всякий раз, когда их соответствующие таймеры не синхронизированы. В этой связи для более точной и слаженной работы циркадной системы для её синхронизации необходима синхронизация фотических (световых) и нефотических (несветовых) стимулов.

ЦИРКАДНЫЕ РИТМЫ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В НОРМЕ

Суточные ритмы углеводного метаболизма достаточно хорошо изучены у здоровых людей. В многочисленных исследованиях была выявлена суточная изменчивость толерантности к глюкозе с максимумом в утренние часы и сниженной толерантностью к глюкозе в вечернее время [18–21]. Указанные суточные изменения не зависят от пути поступления глюкозы в организм и характерны как для перорального и внутривенного тестов на толерантность к глюкозе или инсулину [22, 23], так и для условий смешанного питания [24]. Суточные колебания толерантности к глюкозе во многом определяются суточным ритмом реактивности β-клеток, секрецией инсулина и его клиренсом. Показано, что реактивность β-клеток выше утром, чем в другое время дня [18, 22], в то время как скорость секреции и уровень инсулина в ответ на приём глюкозы или пищи наиболее выражены во второй половине дня и вечером [25]. Клиренс инсулина также меняется в зависимости от суток: показано, что его экстракция печенью ниже утром, относительно вечернего времени [25].

Суточный ритм углеводного обмена также определяется периферической чувствительностью тканей к инсу-

лину, прежде всего мышечной [26, 27], печёночной [28] и жировой [24, 29]. Относительно последней показано, что только подкожная жировая ткань подвержена циркадному ритму чувствительности к инсулину с наибольшей амплитудой чувствительности к инсулину – в полдень на 54 % выше относительно полуночи [29]. Результаты наших собственных исследований с проведением перорального теста толерантности к глюкозе (ПТТГ) в разное время суток свидетельствуют о том, что как у мужчин, так и у женщин с нормальной массой тела вечернее время характеризуется физиологическим увеличением инсулинорезистентности, проявляющимся снижением темпов утилизации глюкозы в сравнении с утренними часами. Гендерные же особенности циркадного ритма углеводного обмена заключались в более низкой толерантности к глюкозе в утреннее время у мужчин относительно женщин. Объяснением этому может служить преимущественное накопление у мужчин висцеральной жировой ткани в сравнении с долей подкожных жировых отложений, что определялось по соотношению окружности талии к окружности бёдер [30]. Именно висцеральная жировая ткань во многом определяет уровень свободных жирных кислот (СЖК) в крови. Преимущественное поочерёдное использование углеводов и жиров в энергообмене подтверждается тем, что уровни СЖК так же подвержены суточным колебаниям и согласуются с суточными ритмами глюкозного гомеостаза [18, 24].

Как было сказано выше, эффективная регуляция углеводно-жирового обмена поддерживается рядом контринсулярных гормонов, таких как соматотропный гормон, уровень которого находится в выраженной связи с уровнем гликемии во время ночного сна (22:00–2:00 ч) [31]. Кортизол также отвечает за циркадные колебания гликемии и инсулинемии. Известно, что инфузия гидрокортизона резко подавляет секрецию инсулина и усиливает периферическую инсулинорезистентность примерно через 4–6 часов, и сохраняет эти эффекты до 12–16 часов после введения [32]. Эффекты мелатонина также отражаются на циркадном балансе регуляторов в виде повышенной секреции контринсулярных гормонов, предопределяющих повышение резистентности к инсулину и толерантности к глюкозе в вечернее и ночное время [33]. И, напротив, повышение дневной чувствительности к инсулину и повышение чувствительности поджелудочной железы к глюкозе совпадают с анаболической направленностью энергетического обмена. Предполагается также, что мелатонин может напрямую влиять на экспрессию часовых генов [34]. Так, одним из эффектов мелатонина является не только регуляция экспрессии циркадианных генов петли обратной связи транскрипции-трансляции в клетках центральной нервной системы и β-клетках поджелудочной железы, но и повышение их чувствительности к действию глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1), который в свою очередь стимулирует секрецию инсулина [35].

Анализируя изменения толерантности к глюкозе и чувствительности к инсулину в циркадном ритме, можно предположить, что физиологическая значимость феномена инсулинорезистентности заключается в актива-

ции окисления липидов в периферических тканях в вечерние и ночные часы, необходимой для функционирования мышечных и жировых клеток и направленной также на снижение липотоксичности [36]. Таким образом, повышение утилизации липидов и переключение энергетического обмена на окисление жиров в вечернее время является предполагаемой причиной гипергликемии и определяет суточную ритмику уровня глюкозы. Биологический смысл переключения на жировой обмен в поздней фазе циркадного цикла заключается в целесообразности восстановления структуры, резервов и функций клеток периферических тканей, а также в избавлении от неизрасходованных излишних жировых запасов во избежание жировой дегенерации и липотоксикоза. Накопленные в течение дня продукты окисления СЖК тормозят гликолиз и поступление глюкозы в клетки. Возможно, одну из ключевых ролей в этом процессе играет лептин, для секреции которого характерна косинусоидальная кривая с пиком в середине ночи [37]. Известно, что лептин способен индуцировать в соматических клетках синтез ферментов, участвующих в неокислительном метаболизме СЖК. В свою очередь, дефицит лептина или развивающаяся к нему резистентность приводят к переключению метаболизма СЖК на путь синтеза длинноцепочечных жирных кислот и их этерификации в триглицериды. Возрастающее в итоге содержание липидов в периферических тканях может приводить к жировой дистрофии, липотоксикозу и клеточному апоптозу [38]. Мы считаем, что именно эта защитная функция лептина, направленная против избыточного накопления жира, определяет его основной биологический смысл. На основании перечисленного можно предполагать, что именно лептин играет ключевую роль в регуляции переключения с углеводного на жировой обмен при переходе от светлого к тёмному времени суток. Таким образом, накопление жировой ткани и инсулинорезистентность являются элементами системы регуляции энергетического обмена, сформировавшейся в ходе эволюции и способствующей выживанию и воспроизведению потомства в экстремальных условиях.

ФАКТОРЫ, ПРИВОДЯЩИЕ К НАРУШЕНИЯМ ЦИРКАДНОГО РИТМА УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Сменная работа

Появляется всё больше свидетельств того, что сдвиг циркадных ритмов, вызванный неправильным сочетанием ключевых внешних факторов, таких как сменная работа, воздействие яркого света ночью, сон днём, нарушение режима приёма пищи, низкая двигательная активность днём, приводят к нарушениям метаболизма и формированию патологических состояний в виде повышения уровней глюкозы, инсулина, триглицеридов, развитию ожирения и сахарного диабета (СД) 2-го типа ускорению процессов старения [39–41].

Метаанализ обсервационных исследований показал, что люди, работающие посменно, имеют на 9 % повы-

шенный риск развития СД 2-го типа по сравнению с лицами, не имеющими опыта сменной работы [42]. В лонгитудинальном исследовании с использованием когорт медсестёр этот риск также зависел от продолжительности сменной работы, возрастающей на 5 % за каждые 5 лет сменной работы [43]. Также было показано, что у рабочих с вахтовыми сменами вероятность развития СД 2-го типа была даже выше, чем у рабочих с фиксированным ночным графиком [42].

Нарушение естественного и искусственного освещения и смена часовых поясов

Ещё одним из факторов риска нарушения циркадных ритмов являются нарушения в освещении как естественного, так и искусственного. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что воздействие яркого света вечером или ночью увеличивает риск метаболических заболеваний. В исследовании с перекрёстным обследованием более 100 000 женщин яркое освещение в комнате во время сна было тесно связано с более высоким индексом массы тела, окружностью талии и отношением окружности талии к окружности бёдер [44]. Кроме того, в проспективном когортном исследовании пожилые люди, подвергавшиеся воздействию света в ночное время (≥ 3 люкс), демонстрировали увеличение индекса массы тела (ИМТ) на 10 % за 10 лет [45]. В другом исследовании повышенное воздействие света в вечернее время (18–38 люкс) было связано с увеличением риска развития СД 2-го типа на 51 % [46], в то время как фазовая задержка на каждый час при освещении выше 500 люкс была связана с увеличением ИМТ на $1,3 \text{ кг/м}^2$ [47]. В когортном исследовании с участием 43 722 женщин искусственный свет ночью во время сна существенно влиял на риск увеличения веса и развитие ожирения, особенно у женщин, у которых во время сна в комнате был включён свет или телевизор [48]. Нарушение инсоляции ассоциируют с нарушением выработки мелатонина. Показано, что воздействие ярким светом в дневное время способствует увеличению секреции мелатонина в ночное время [49], в связи с этим недостаток яркого света в дневное время может ослабить ритм центральных часов и, следовательно, привести к нарушению метаболизма. Напротив, вечернее или ночное воздействие яркого света подавляет выработку мелатонина, что влечёт за собой существенные изменения гормонального баланса [12]. Снижение уровня мелатонина может приводить к развитию пищевой аддикции, проявляющейся повышенным аппетитом, эпизодами компульсивного пищевого поведения, элементами синдрома ночной еды. В современном обществе велико влияние социальных факторов на время приёмов пищи и поддержание суточных ритмов сна и бодрствования. Характерными примерами можно считать ночные приёмы пищи при сменных рабочих графиках и откладывание приёмов пищи при смене часовых поясов. Увеличение калорийности питания в вечерние и ночные часы часто сопровождается увеличением общего суточного калоража, а также смещением предпочтений в сторону пищи, богатой быстро усваиваемыми углеводами. Так, в одном из исследований было показано

превалирование в рационе рафинированных углеводов и высококалорийных блюд у лиц, работающих в ночную смену [39]. В другом исследовании ($n = 98$) было показано снижение уровней мелатонина и серотонина и обратная взаимосвязь их уровней со всеми типами нарушения пищевого поведения у лиц с метаболическим синдромом [50]. Результаты ещё одного исследования, включившего 100 пациентов с метаболическим синдромом, продемонстрировали смещение ночного пика мелатонина без подтверждённого снижения его уровня [51].

Другим распространённым типом нарушений циркадных ритмов является смена часовых поясов, количественно выражаемая как несоответствие между временем сна и бодрствования в рабочие и выходные дни при расхождении в социальном и биологическом времени [52]. Установлено, что у людей, испытывающих смену часовых поясов (примерно 69 % населения [52]) заболеваемость СД 2-го типа и преддиабетом в 1,75 раза выше по сравнению с лицами, не меняющими часовые пояса [53]. Более того, лица с вечерним хронотипом были подвержены в 2–2,5 раза более высокому риску развития СД 2-го типа в сравнении с лицами, имеющими утренний хронотип [54].

Расстройства сна

Ещё одним из механизмов, объясняющих изменения метаболизма при циркадном рассогласовании, являются нарушения процесса сна. По данным ряда исследований, избыток жировой ткани в организме сопряжён с целым рядом нарушений циркадного ритма сна [55]. Показано, что эпизоды позднего засыпания могут приводить к циркадному рассогласованию и усугублять инсулинорезистентность [56]. Фазовые сдвиги во времени сна, даже когда продолжительность сна поддерживается постоянной, также вызывают циркадное смещение, ведущее к метаболической дисфункции. Несвоевременный сон ухудшает показатели гликемии у пациентов с СД и без него [57]. Показано, что не только более короткая (< 6 ч), но и более длинная (> 9 ч) продолжительность сна неблагоприятно связана с резистентностью к инсулину. Хотя связь между недостаточным сном и СД более или менее понятна, мало что известно о том, как избыточный сон или гиперсомния (10–12 часов) увеличивают риск развития диабета [58]. Связь между нарушениями сна и диабетом двусторонняя: хронические нарушения сна повышают риск развития резистентности к инсулину, а диабет ухудшает качество сна. При смещении суточного ритма отхода ко сну пик мелатонина сдвигается на начало пробуждения, происходит уменьшение общей продолжительности сна, а за счёт инсулинорезистентности в утренние часы происходит нарастание постпрандиальной гликемии в обеденное время. Это объясняется тем, что циркадная система влияет на I фазу секреции инсулина через СХЯ и мелатониновые рецепторы (MT1 и MT2). Следовательно, рост тощаковой и постпрандиальной гипергликемии на фоне циркадного рассогласования главным образом происходит за счёт нарастания инсулинорезистентности, а не из-за снижения функции β -клеток [59].

Нарушения режима питания

Важным фактором, значимо влияющим на циркадный ритм, является приём пищи. В настоящее время не вызывает сомнений, что время приёма пищи играет одну из ключевых ролей в поддержании суточного гомеостаза уровня гликемии [60]. В нескольких исследованиях сообщалось, что задержка фазы приёма пищи имеет неблагоприятные метаболические последствия, даже если потребление пищи ограничено дневным временем. Изменение времени обеда с 13:00 до 16:30 ч увеличивало прирост глюкозы на 46 %, и уменьшало окисление углеводов в состоянии голода [61]. Поздний ужин вызывает ночную непереносимость глюкозы и снижает окисление и мобилизацию жирных кислот, особенно у тех, кто рано засыпает [62]. Другое исследование показало, что резкий сдвиг во времени ужина с 19:00 до 22:30 ч увеличивал уровень глюкозы после завтрака на следующее утро на 7–8 % и повышал уровень глюкозы в течение 24 часов на 4 мг/дл, хотя это не влияло на 24-часовой расход энергии [63]. Приём пищи в ночное время, даже если он состоит из продуктов с низким гликемическим индексом, сопровождается более значимым повышением гликемии и инсулинемии в сравнении с эквивалентным приёмом пищи в утренние часы [61].

В рандомизированном перекрёстном исследовании было показано, что позднее время ужина приводило к повышению концентрации мелатонина в ночное время и снижению толерантности к глюкозе у носителей гена рецептора мелатонина *MTNR1B* [64]. Роль мелатонина в этом процессе подтверждается тем наблюдением, что значительное нарушение толерантности к глюкозе при позднем ужине наблюдалось только у носителей варианта аллеля rs10830963 SNP гена *MTNR1B* рецептора мелатонина [64], ассоциированного с высоким риском развития СД 2-го типа [65]. Этот вывод дополнительно подтверждён результатами плацебо-контролируемых исследований, продемонстрировавших, что введение экзогенного мелатонина утром и вечером снижает толерантность к глюкозе [66], и что этот эффект в шесть раз более выражен у носителей аллеля rs10830963 SNP гена *MTNR1B*, чем у лиц, не являющихся носителями [64, 67].

Неправильный выбор времени приёма пищи может негативно влиять на течение СД 2-го типа. У пациентов с СД 2-го типа, потребляющих более 25 % своей дневной энергии в вечерние часы, наблюдался худший контроль гликемии, более высокие уровни гликозилированного гемоглобина и большее количество осложнений диабета [68]. Позднее время приёма пищи может снижать толерантность к глюкозе по ряду причин: (1) приём пищи в неблагоприятной циркадной фазе; (2) приём пищи одновременно с повышенными концентрациями мелатонина; (3) позднее время приёма пищи вызывает внутреннее рассогласование (главная рабочая гипотеза). Согласно последней гипотезе, рассогласование приёма пищи может приводить к разобщению центральных и периферических часов в метаболически активных тканях [69], что было подтверждено экспериментально [70]. Однако на сегодняшний день нет прямых доказательств того, что внутренняя десинхрония как таковая отрицательно

влияет на контроль глюкозы [71], что даёт повод предполагать, что первые два механизма также могут иметь большое значение. Так или иначе, позднее время приёма пищи может быть рассмотрено в качестве фактора риска нарушений углеводного обмена [10]. Приведённые данные могут служить основанием для рекомендаций пациентам с нарушениями углеводного обмена употреблять пищу в более раннее время и воздерживаться от приёмов пищи в позднее время суток.

Изменение распределения калорий между приёмами пищи – даже если время приёма пищи не изменилось – также влияет на факторы метаболического риска. По данным разных авторов, увеличение потребления калорийной пищи в обеденное и вечернее время способствует накоплению висцеральной жировой ткани, развитию стеатоза печени, абдоминального ожирения и нарушений углеводного обмена [71]. G.K.W. Leung и соавт. предположили, что суточные колебания гликемии также зависят от характера распределения потребляемых углеводов с разным гликемическим индексом в течение дня. Так, суточные колебания концентрации глюкозы в крови были максимально выражены при приёме пищи с более высоким содержанием углеводов вслед за приёмом пищи с более низким содержанием углеводов [71]. Данный факт важно учитывать при обучении и организации питания лиц с нарушениями углеводного обмена.

Таким образом, к наиболее значимым факторам риска развития нарушений углеводного обмена, ассоциированным с циркадной дисфункцией, относят нерациональное распределение калорийности пищи в течение дня, поздние завтрак и ужин, смещение времени отхода ко сну, укорочение продолжительности сна, воздействие искусственного освещения в вечернее время, а также слишком короткие и длинные интервалы между приёмами пищи.

ЦИРКАДНЫЕ РИТМЫ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ПРИ ПАТОЛОГИИ

Ожирение

Большинство исследований, направленных на изучение ритмов углеводного обмена, не учитывали типы ожирения и гендерные различия [5, 9]. В то же время эти факторы являются одними из ключевых детерминант, определяющих особенности патогенеза метаболического синдрома и нарушений углеводного обмена. Хорошо известно, что при ожирении во многом именно от пола зависит региональное распределение жировой ткани, в свою очередь влияющее на кардиометаболические факторы риска [72].

Накопление и распределение жировой ткани в различных депо у мужчин и женщин существенно отличается, что отражается на времени развития метаболических нарушений и ассоциированных с этим нарушений. Сравнительный анализ гендерных отличий накопления жира в онтогенезе позволил установить, что во все возрастные периоды в организме женщин преобладает подкожное распределение жировой клетчатки, в то время

как у мужчин в большинстве случаев наблюдается большее её накопление в абдоминальной области [73, 74]. Однако динамика накопления жировой ткани всё же имеет зависимость от возраста. Так, при наличии избыточной массы тела и ожирения в более молодом возрасте у мужчин доминирует гиноидный тип. В более старших возрастных группах (к концу первого периода зрелости) у мужчин активное накопление жировой клетчатки в абдоминальной области приводит к равной встречаемости гиноидного и андроидного типов ожирения, после чего начинается преобладать андроидный тип ожирения [73].

У женщин при наличии избыточной массы тела и ожирения до конца второго периода зрелости преобладает гиноидный тип, в последующем же по мере увеличения возраста (в том числе в пожилом возрасте) отмечается рост встречаемости андроидного типа ожирения [74]. Интересно, что возраст, при котором начинается преобладать андроидный тип ожирения, наступает приблизительно на два десятилетия позже у женщин, чем у мужчин. Это во многом определяет тот факт, что для мужчин с ожирением характерен более ранний дебют нарушений углеводного обмена и сердечно-сосудистых заболеваний, а у женщин эти нарушения начинают значительно чаще встречаться в период окончания репродуктивного периода. Это в итоге оказывает общее влияние на большую продолжительность жизни у женщин [73].

В последнее время всё больше внимания уделяется изучению так называемого «метаболически здорового ожирения», при котором у лиц с характерным фенотипом отсутствуют метаболические нарушения [75, 76]. Установлено, что свойства «метаболически здорового» больше присущи гиноидному ожирению с большим соотношением подкожного и абдоминального жира. Для таких лиц с нижним типом распределения жира менее характерны гипергликемия, гипoadипонектинемия и инсулинорезистентность, являющиеся предвестниками развития сахарного диабета и кардиоваскулярных заболеваний [21].

Было установлено, что у женщин с разными типами ожирения различаются суточные ритмы гликемии и инсулинемии. Так, для женщин с гиноидным типом ожирения более характерна функциональная гиперинсулинемия, провоцирующая постпрандиальную гипогликемию. Последняя, как было показано нами ранее, происходит за счёт повышения утилизации глюкозы в периферических тканях, что говорит о том, что при данном фенотипе глюкоза является главным источником энергии и субстратом липогенеза в жировой ткани в светлое и тёмное время суток [21].

У женщин с андроидным типом ожирения характер гликемической кривой в ходе ПТТГ схож с таковым у женщин с нормальной массой тела, как утром, так и в вечернее время. Однако сопоставимые уровни глюкозы при данном типе ожирения достигаются ценой значительной постпрандиальной гиперинсулинемии. В ходе проведения ПГТТ в утреннее время у женщин с андроидным типом ожирения наблюдались в 4 раза более высокие уровни иммунореактивного инсулина (ИРИ) на 60-й минуте теста в сравнении с женщинами с нормальным весом, а в вечернее – в 2 раза. Эта значитель-

ная разница обусловлена инсулинорезистентностью вследствие высокой метаболической активности висцеральной жировой ткани. Интересно, что в группе женщин с андронидным типом ожирения более выраженное повышение уровня глюкозы крови на 60-й минуте теста в вечернее время происходило на фоне более низкого уровня инсулина, чем при проведении аналогичного ПТТГ утром. Очевидно, данный феномен свидетельствует о развивающемся функциональном истощении инсулярного аппарата во второй половине дня [77], являющимся предвестником СД 2-го типа.

Таким образом, при обоих типах ожирения происходят нарушения суточных ритмов углеводного обмена, но опосредованы они разными механизмами. При гиноидном ожирении углеводная нагрузка провоцирует гиперинсулинемию и гипогликемию, а при андронидном – инсулинорезистентность, гипергликемию и компенсаторную гиперинсулинемию, что определяет особенности патогенеза развития разных типов ожирения и нарушений углеводного обмена.

Сахарный диабет 2-го типа

В большом количестве исследований было установлено, что у лиц с СД 2-го типа ритмы толерантности к глюкозе, уровней инсулина и чувствительности к нему, характерные для здоровых лиц, могут быть ослаблены, инвертированы или отсутствуют [23, 29]; эти паттерны могут также изменяться в пожилом возрасте [25]. Исследования с гипергликемическим клэмпом у лиц с СД 2-го типа продемонстрировали инвертированный профиль толерантности к глюкозе, при этом толерантность к глюкозе улучшалась в течение дня при бодрствовании [25].

В исследовании с 24-часовой инфузией глюкозы взрослым пациентам с СД 2-го типа и лицам с ожирением без диабета с сопоставимым ИМТ было обнаружено, что уровни глюкозы были самыми высокими утром и самыми низкими вечером [78]. При этом амплитуда колебаний гликемии была приблизительно в 2 раза более высокой у лиц с СД 2-го типа по сравнению с лицами, имеющими ожирение. В то время как повышение гликемии в ночное время коррелировало с повышением уровня кортизола, увеличение секреции инсулина в ночное время соответствовало повышению уровня глюкозы только у лиц с ожирением, но не у лиц с СД 2-го типа. Фактически, у субъектов с СД 2-го типа не было выявлено временных ритмов скорости секреции инсулина. Эти различия в ритмах колебаний гликемии и инсулинемии могут частично быть обусловлены различиями во времени и амплитуде ритма кортизола у лиц с диабетом по сравнению со здоровыми взрослыми [28].

В двух других исследованиях у пациентов с СД 2-го типа показано отсутствие ритмики запасов мышечного гликогена [25] и периферической чувствительности к инсулину [79]. Тем не менее, взрослые лица с СД 2-го типа демонстрируют чёткие ритмы накопления гликогена в печени и печёночной чувствительности к инсулину [78]. В итоге общая чувствительность к инсулину у лиц с СД 2-го типа достигает максимума примерно в 19:00, а минимума – утром. Этот ритм чувствительности

печени к инсулину может объяснять хорошо известный «феномен утренней зари» (тощачковой гипергликемии). Увеличение выработки эндогенной глюкозы в ночные часы также способствует развитию гипергликемии натощак/утром, наблюдаемой при СД 2-го типа [79].

Таким образом, нарушения циркадных ритмов сопровождаются и нарушением углеводного обмена, играя роль в патогенезе метаболических заболеваний. Приведённые данные демонстрируют, что смещения циркадных ритмов, вызванные несвоевременными воздействиями света, сном, приёмами пищи, ухудшают контроль гликемии, повышают риски развития ожирения и СД 2-го типа. Остаётся до конца неясным, действительно ли вмешательства, восстанавливающие нормальный циркадный ритм, могут предотвратить или оказать благоприятное влияние на течение метаболических заболеваний.

Возможно, различия между метаболизмом глюкозы у лиц с СД 2-го типа и без нарушений углеводного обмена могут быть связаны с нарушением работы центральных биологических часов СХЯ при СД 2-го типа. В частности, в СХЯ у пациентов СД 2-го типа значительно снижено количество аргинин-вазопрессин-иммунореактивных нейронов (АВИН), ВИП-нейронов (ВИПН) и иммунореактивных глиальных фибриллярных кислых белков (GFAP-ir) астроглиальных клеток по сравнению со здоровыми лицами [80].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, циркадные ритмы углеводного обмена определяются суточными вариациями большого количества метаболических процессов, включая чувствительность β -клеток, периферическую чувствительность к инсулину, клиренс инсулина, а также количеством жира и соотношением его количества в различных депо. Циркадные ритмы углеводного обмена сформировались в филогенезе под влиянием естественных факторов среды обитания человека, которые определяют физиологические потребности и функциональные траты энергии, необходимые для осуществления процессов жизнедеятельности. Циркадный ритм углеводного обмена, прежде всего, предопределяет фазность использования глюкозы как энергетического субстрата. Так, в утреннее и дневное время его использование определяют: свет, пробуждение, голод, гормональные регуляторы (кортизол, инсулин), двигательная активность, потребление пищи и другие регулирующие факторы. В вечернее и ночное время физиологическая инсулинорезистентность способствует переключению на жировой тип обмена для избавления соматических клеток от избытка липидов и предотвращения липотоксичности.

В современных условиях, когда для человека характерны гиподинамия; избыточное и растянутое практически на всё время суток потребление питательных веществ, и, прежде всего, рафинированных углеводов; световой стресс; психоэмоциональное напряжение, сопряжённое с выбросом глюкокортикоидных гормонов,

нарушаются как центральные, так и молекулярные механизмы поддержания циркадных ритмов, что, в свою очередь, усиливает негативное влияние экзогенных факторов на параметры обмена веществ у человека, образуя замкнутый порочный круг формирования факторов риска патологических процессов. В этой связи возникает вопрос, что первично – нарушения циркадных ритмов, которые способствуют развитию патологии обмена веществ, или они вторичны и всего лишь усиливают формирующиеся под действием экзогенных факторов нарушения обмена веществ? Ответ на этот вопрос поможет во многом найти патогенетические подходы к диетологической и медикаментозной коррекции углеводного обмена при лечении таких заболеваний и состояний как ожирение, СД, дислипидемии, атеросклероз и другие эндокринно-обменные нарушения.

Финансирование

Исследование проведено в рамках выполнения государственного задания учреждения.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Panda S. Circadian physiology of metabolism. *Science*. 2016; 354(6315): 1008-1015. doi: 10.1126/science.aah4967
2. Пятин В.Ф., Романчук Н.П., Булгакова С.В., Романов Д.В., Сиротко И.И., Давыдкин И.Л. и др. Циркадианный стресс Homo Sapiens: новые нейрофизиологические, нейроэндокринные и психонейроиммунные механизмы. *Бюллетень науки и практики*. 2020; 6(6): 115-135. doi: 10.33619/2414-2948/55/16
3. Кицышин В.П., Салухов В.В., Демидова Т.А., Сардинов Р.Т. Циркадная модель регуляции углеводного обмена в норме. *Consilium Medicum*. 2016; 18(4): 38-42.
4. Froy O. Metabolism and circadian rhythms – implications for obesity. *Endocrine Reviews*. 2010; 31(1): 1-24. doi: 10.1210/er.2009-0014
5. Randler C, Engelke J. Gender differences in chronotype diminish with age: A meta-analysis based on morningness/chronotype questionnaires. *Chronobiol Int*. 2019; 36(7): 888-905. doi: 10.1080/07420528.2019.1585867
6. Kalsbeek A, Fleur S, Fliers E. Circadian control of glucose metabolism. *Mol Metab*. 2014; 3(4): 372-383. doi: 10.1016/j.molmet.2014.03.002
7. Peret J, Macaire I, Chanez M. Schedule of protein ingestion, nitrogen and energy utilization and circadian rhythm of hepatic glycogen, plasma corticosterone and insulin in rats. *J Nutr*. 1973; 103(6): 866-874. doi: 10.1093/jn/103.6.866
8. Armstrong SA. Chronometric approach to the study of feeding behavior. *Neurosci Biobehav Rev*. 1980; 4(1): 27-53. doi: 10.1016/0149-7634(80)90024-x
9. Южакова А.Е., Нелаева А.А., Хасанова Ю.В. Развитие нарушений углеводного обмена с позиций хронобиологии. *Медицинский совет*. 2018; 4: 42-47. doi: 10.21518/2079-701X-2018-4-42-47
10. Poggiogalle E, Jamshed H, Peterson CM. Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. *Metabolism*. 2018; 84: 11-27. doi: 10.1016/j.metabol.2017.11.017
11. Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS. Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Annu Rev Neurosci*. 2012; 35: 445-462. doi: 10.1146/annurev-neuro-060909-153128
12. Цветкова Е.С., Романцова Т.И., Полуэктов М.Г., Рунова Г.Е., Глинкина И.В., Фадеев В.В. Значение мелатонина в регуляции метаболизма, пищевого поведения, сна и перспективы его применения при экзогенно-конституциональном ожирении. *Ожирение и метаболизм*. 2021; 18(2): 112-124. doi: 10.14341/omet12279
13. Jordan SD, Lamia KA. AMPK at the crossroads of circadian clocks and metabolism. *Mol Cell Endocrinol*. 2013; 366(2): 163-169. doi: 10.1016/j.mce.2012.06.017
14. Damiola F, Le Minh N, Preitner N, Kornmann B, Fleury-Olela F, Schibler U. Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. *Genes Dev*. 2000; 14(23): 2950-2961. doi: 10.1101/gad.183500
15. Kornmann B, Schaad O, Bujard H, Takahashi JS, Schibler U. System-driven and oscillator-dependent circadian transcription in mice with a conditionally active liver clock. *PLoS Biology*. 2007; 5(2): e34. doi: 10.1371/journal.pbio.0050034
16. Huang N, Chelliah Y, Shan Y, Taylor CA, Yoo SH, Partch C, et al. Crystal structure of the heterodimeric CLOCK:BMAL1 transcriptional activator complex. *Science (New York, NY)*. 2012; 337(6091): 189-194. doi: 10.1126/science.1222804
17. Partch CL, Green CB, Takahashi JS. Molecular architecture of the mammalian circadian clock. *Trends Cell Biol*. 2014; 24(2): 90-99. doi: 10.1016/j.tcb.2013.07.002
18. Aparicio NJ, Puchulu FE, Gagliardino JJ, Ruiz M, Llorens JM, Ruiz J, et al. Circadian variation of the blood glucose, plasma insulin and human growth hormone levels in response to an oral glucose load in normal subjects. *Diabetes*. 1974; 23(2): 132-137. doi: 10.2337/diab.23.2.132
19. Wojtczak-Jaroszowa J. Physiological and clinical aspects of circadian variations in glucose tolerance. *Chronobiologia*. 1977; 4(4): 363-384.
20. Hulmán A, Færch K, Vistisen D, Karsai J, Nyári TA, Tabák AG, et al. Effect of time of day and fasting duration on measures of glycaemia: Analysis from the Whitehall II Study. *Diabetologia*. 2013; 56(2): 294-297. doi: 10.1007/s00125-012-2770-3
21. Pinkhasov BB, Selyatitskaya VG, Astrakhantseva EL, Anufrienko EV. Circadian rhythms of carbohydrate metabolism in women with different types of obesity. *Bull Exp Biol Med*. 2016; 161(3): 323-326. doi: 10.1007/s10517-016-3406-2
22. Lee A, Ader M, Bray GA, Bergman RN. Diurnal variation in glucose tolerance. Cyclic suppression of insulin action and insulin secretion in normal-weight, but not obese, subjects. *Diabetes*. 1992; 41(6): 750-759. doi: 10.2337/diab.41.6.750
23. Pisu E, Diana A, Lombardi A, Cassader M, Pagano G. Diurnal variations in insulin secretion and insulin sensitivity in aged subjects. *Acta Diabetol Lat*. 1980; 17(2): 153-160. doi: 10.1007/BF02580997
24. Bo S, Fadda M, Castiglione A, Ciccone G, De Francesco A, Fedele D, et al. Is the timing of caloric intake associated with variation in diet-induced thermogenesis and in the metabolic pattern? A randomized cross-over study. *Int J Obes (Lond)*. 2015; 39(12): 1689-1695. doi: 10.1038/ijo.2015.138

25. Boden G, Ruiz J, Urbain JL, Chen X. Evidence for a circadian rhythm of insulin secretion. *Am J Physiol.* 1996; 271(2 Pt 1): E246-E252. doi: 10.1152/ajpendo.1996.271.2.E246
26. Van Moorsel D, Hansen J, Havekes B, Scheer FA, Jørgensen JA, Hoeks J, et al. Demonstration of a day-night rhythm in human skeletal muscle oxidative capacity. *Mol Metab.* 2016; 5(8): 635-645. doi: 10.1016/j.molmet.2016.06.012
27. Hansen J, Timmers S, Moonen-Kornips E, Duez H, Staels B, Hesselink MK, et al. Synchronized human skeletal myotubes of lean, obese and type 2 diabetic patients maintain circadian oscillation of clock genes. *Sci Rep.* 2016; 6: 35047. doi: 10.1038/srep35047
28. Macauley M, Smith FE, Thelwall PE, Hollingsworth KG, Taylor R. Diurnal variation in skeletal muscle and liver glycogen in humans with normal health and type 2 diabetes. *Clin Sci (Lond).* 2015; 128(10): 707-713. doi: 10.1042/CS20140681
29. Carrasco-Benso MP, Rivero-Gutierrez B, Lopez-Minguez J, Anzola A, Diez-Noguera A, Madrid JA, et al. Human adipose tissue expresses intrinsic circadian rhythm in insulin sensitivity. *FASEB J.* 2016; 30(9): 3117-3123. doi: 10.1096/fj.201600269RR
30. Пинхасов Б.Б., Сорокин М.Ю., Янковская С.В., Михайлова Н.И., Селятицкая В.Г. Гендерные особенности циркадного ритма углеводного обмена. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2021; 41(2): 85-91. doi: 10.18699/SSMJ20210212
31. Van Cauter E, Blackman JD, Roland D, Spire JP, Refetoff S, Polonsky KS. Modulation of glucose regulation and insulin secretion by circadian rhythmicity and sleep. *J Clin Invest.* 1991; 88(3): 934-942. doi: 10.1172/JCI115396
32. Plat L, Leproult R, L'Hermite-Baleriaux M, Fery F, Mockel J, Polonsky KS, et al. Metabolic effects of short-term elevations of plasma cortisol are more pronounced in the evening than in the morning. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(9): 3082-3092. doi: 10.1210/jcem.84.9.5978
33. Buonfiglio D, Parthimos R, Dantas R, Silva RC, Gomes G, Amrade-Silva J, et al. Melatonin absence leads to long-term leptin resistance and overweight in rats. *Front Endocrinol.* 2018; 9: 122. doi: 10.3389/fendo.2018.00122
34. Vriend J, Reiter RJ. Melatonin feedback on clock genes: A theory involving the proteasome. *J Pineal Res.* 2015; 58(1): 1-11. doi: 10.1111/jpi.12189
35. Costes S, Boss M, Thomas AP, Matveyenko AV. Activation of melatonin signaling promotes β -cell survival and function. *Mol Endocrinol.* 2015; 29(5): 682-692. doi: 10.1210/me.2014-1293
36. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2010; 1: 4-13.
37. Blüher S, Mantzoros CS. The role of leptin in regulating neuroendocrine function in humans. *J Nutr.* 2004; 134(9): 2469S-2474S. doi: 10.1093/jn/134.9.2469S
38. Brøns C, Grønnet LG. Mechanisms in endocrinology: Skeletal muscle lipotoxicity in insulin resistance and type 2 diabetes: A causal mechanism or an innocent bystander? *Eur J Endocrinol.* 2017; 176(2): R67-R78. doi: 10.1530/EJE-16-0488
39. McHill AW, Phillips AJ, Czeisler CA, Keating L, Yee K, Barger LK, et al. Later circadian timing of food intake is associated with increased body fat. *Am J Clin Nutr.* 2017; 106(5): 1213-1219. doi: 10.3945/ajcn.117.161588
40. Obayashi K, Yamagami Y, Kurumatani N, Saeki K. Bedroom lighting environment and incident diabetes mellitus: A longitudinal study of the HEIJO-KYO cohort. *Sleep Med.* 2020; 65: 1-3. doi: 10.1016/j.sleep.2019.07.006
41. Acosta-Rodríguez VA, Rijo-Ferreira F, Green CB, Takahashi JS. Importance of circadian timing for aging and longevity. *Nat Commun.* 2021; 12(1): 2862. doi: 10.1038/s41467-021-22922-6
42. Vetter C, Dashti HS, Lane JM, Anderson SG, Schernhammer ES, Rutter MK, et al. Night shift work, genetic risk, and type 2 diabetes in the UK biobank. *Diabetes Care.* 2018; 41(4): 762-769. doi: 10.2337/dc17-1933
43. Pan A, Schernhammer ES, Sun Q, Hu FB. Rotating night shift work and risk of type 2 diabetes: Two prospective cohort studies in women. *PLoS Med.* 2011; 8(12): e1001141. doi: 10.1371/journal.pmed.1001141
44. McFadden E, Jones ME, Schoemaker MJ, Ashworth A, Swerdlow AJ. The relationship between obesity and exposure to light at night: Cross-sectional analyses of over 100,000 women in the breakthrough generations study. *Am J Epidemiol.* 2014; 180(3): 245-250. doi: 10.1093/aje/kwu117
45. Obayashi K, Saeki K, Kurumatani N. Ambient light exposure and changes in obesity parameters: A longitudinal study of the HEIJO-KYO cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(9): 3539-3547. doi: 10.1210/jc.2015-4123
46. Obayashi K, Saeki K, Iwamoto J, Ikada Y, Kurumatani N. Independent associations of exposure to evening light and nocturnal urinary melatonin excretion with diabetes in the elderly. *Chronobiol Int.* 2014; 31(3): 394-400. doi: 10.3109/07420528.2013.864299
47. Reid KJ, Santostasi G, Baron KG, Wilson J, Kang J, Zee PC. Timing and intensity of light correlate with body weight in adults. *PLoS One.* 2014; 9(4): e92251. doi: 10.1371/journal.pone.0092251
48. Park YMM, White AJ, Jackson CL, Weinberg CR, Sandler DP. Association of exposure to artificial light at night while sleeping with risk of obesity in women. *JAMA Intern Med.* 2019; 179(8): 1061-1071. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.0571
49. Fukushige H, Fukuda Y, Tanaka M, Inami K, Wada K, Tsumura Y, et al. Effects of tryptophan-rich breakfast and light exposure during the daytime on melatonin secretion at night. *J Physiol Anthropol.* 2014; 33(1): 33. doi: 10.1186/1880-6805-33-33
50. Алексеева Н.С., Салмина-Хвостова О.И., Белобородова Е.В. Взаимосвязь нарушений пищевого поведения с уровнем мелатонина и серотонина при метаболическом синдроме. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* 2016; 4(93): 39-44.
51. Успенский Ю.П., Соусова Я.В., Фоминых Ю.А. Оценка роли гормонов в формировании пищевого поведения у пациентов с метаболическим синдромом. *Дневник Казанской медицинской школы.* 2019; 2(24): 8-14.
52. Roenneberg T, Allebrandt KV, Mrosovsky M, Vetter C. Social jetlag and obesity. *Curr Biol.* 2012; 22(10): 939-943. doi: 10.1016/j.cub.2012.03.038
53. Koopman AD, Rauh SP, van 't Riet E, Groeneweld L, van Der Heijden AA, Elders PJ, et al. The association between social jetlag, the metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus in the general population: The new Hoorn study. *J Biol Rhythms.* 2017; 32(4): 359-368. doi: 10.1177/0748730417713572
54. Jin HK. Diabetes and circadian rhythm. *J Korean Diabetes.* 2020; 21(2): 59-63. doi: 10.4093/jkd.2020.21.2.59
55. Южакова А.Е., Нелаева А.А., Хасанова Ю.В., Медведева И.В. Факторы риска нарушений углеводного обмена с позиций хронобиологии. *Вопросы питания.* 2020; 89(6): 23-30. doi: 10.24411/0042-8833-2020-10075

56. McHill AW, Melanson EL, Higgins J, Connick E, Moehlan TM, Stothard ER, et al. Impact of circadian misalignment on energy metabolism during simulated nightshift work. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014; 111(48): 302-317. doi: 10.1073/pnas.1412021111
57. Vetter C, Devore EE, Ramin CA, Speizer FE, Willett WC, Schernhammer ES. Mismatch of sleep and work timing and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38(9): 1707-1713. doi: 10.2337/dc15-0302
58. Chattu VK, Chattu SK, Burman D, Spence DW, Pandi-Perumal SR. The interlinked rising epidemic of insufficient sleep and diabetes mellitus. *Healthcare (Basel)*. 2019; 7(1): 37. doi: 10.3390/healthcare7010037
59. Hutchison AT, Wittert GA, Heilbronn LK. Matching meals to body clocks-impact on weight and glucose metabolism. *Nutrients*. 2017; 9(3): 222. doi: 10.3390/nu9030222
60. Cribbet MR, Logan RW, Edwards MD, Hanlon E, Bien Peek C, Stubblefield JJ, et al. Circadian rhythms and metabolism: From the brain to the gut and back again. *Ann NY Acad Sci*. 2016; 1385(1): 21-40. doi: 10.1111/nyas.13188
61. Gu C, Brereton N, Schweitzer A, Cotter M, Duan D, Børshiem E, et al. Metabolic effects of late dinner in healthy volunteers – a randomized crossover clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105(8): 2789-2802. doi: 10.1210/clinem/dgaa354
62. Sato M, Nakamura K, Ogata H, Miyashita A, Nagasaka S, Omi N, et al. Acute effect of late evening meal on diurnal variation of blood glucose and energy metabolism. *Obes Res Clin Pract*. 2011; 5(3): e169-e266. doi: 10.1016/j.orcp.2011.02.001
63. Lopez-Minguez J, Saxena R, Bandín C, Scheer FA, Garaulet M. Late dinner impairs glucose tolerance in MTNR1B risk allele carriers: A randomized, cross-over study. *Clin Nutr*. 2018; 37(4): 1133-1140. doi: 10.1016/j.clnu.2017.04.003
64. Lyssenko V, Nagorny CL, Erdos MR, Wierup N, Jonsson A, Spiegel P, et al. Common variant in MTNR1B associated with increased risk of type 2 diabetes and impaired early insulin secretion. *Nat Genet*. 2009; 41(1): 82-89. doi: 10.1038/ng.288
65. Mulder H. Melatonin signalling and type 2 diabetes risk: Too little, too much or just right? *Diabetologia*. 2017; 60(5): 826-829. doi: 10.1007/s00125-017-4249-8
66. Garaulet M, Gómez-Abellán P, Rubio-Sastre P, Madrid JA, Saxena R, Scheer FA. Common type 2 diabetes risk variant in MTNR1B worsens the deleterious effect of melatonin on glucose tolerance in humans. *Metabolism*. 2015; 64(12): 1650-1657. doi: 10.1016/j.metabol.2015.08.003
67. Morse SA, Ciechanowski PS, Katon WJ, Hirsch IB. Isn't this just bedtime snacking? The potential adverse effects of night-eating symptoms on treatment adherence and outcomes in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29(8): 1800-1804. doi: 10.2337/dc06-0315
68. Wehrens SM, Christou S, Isherwood C, Middleton B, Gibbs MA, Archer SN, et al. Meal timing regulates the human circadian system. *Curr Biol*. 2017; 27(12): 1768e3-1775.e3. doi: 10.1016/j.cub.2017.04.059
69. Mukherji A, Kobiita A, Damara M, Misra N, Meziane H, Champy MF, et al. Shifting eating to the circadian rest phase misaligns the peripheral clocks with the master SCN clock and leads to a metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015; 112(48): E6691-E6698. doi: 10.1073/pnas.1519807112
70. Van der Vinne V, Swoap SJ, Vajtay TJ, Weaver DR. Desynchrony between brain and peripheral clocks caused by CK1δ/ε disruption in GABA neurons does not lead to adverse metabolic outcomes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018; 115(10): E2437-E2446. doi: 10.1073/pnas.1712324115
71. Leung GKW, Huggins CE, Bonham MP. Effect of meal timing on postprandial glucose responses to a low glycemic index meal: A crossover trial in healthy volunteers. *Clin Nutr*. 2019; 38(1): 465-471. doi: 10.1016/j.clnu.2017.11.010
72. Kammerlander AA, Lyass A, Mahoney TF, Massaro JM, Long MT, Vasan RS, et al. Sex differences in the associations of visceral adipose tissue and cardiometabolic and cardiovascular disease risk: The Framingham heart study. *J Am Heart Assoc*. 2021; 10(11): e019968. doi: 10.1161/JAHA.120.019968
73. Pinkhasov BB, Selyatitskaya VG, Karapetyan AR, Lutov YV. Association of aging-related obesity and metabolic syndrome in men. *Adv Gerontol*. 2016; 6(3): 224-230. doi: 10.1134/S2079057016030085
74. Pinkhasov BB, Selyatitskaya VG, Karapetyan AR, Galanova ZM, Dobrovolskaya NP. Age dependence of association between metabolic syndrome and obesity among women. *Adv Gerontol*. 2013; 3(3): 205-210. doi: 10.1134/S2079057013030107
75. Мустафина С.В., Винтер Д.А., Щербакова Л.В., Малютин С.К., Рагино Ю.И., Рымар ОД. Половозрастные особенности распространённости метаболически здорового фенотипа ожирения. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19(1): 76-84. doi: 10.20538/1682-0363-2020-1-76-84
76. Селяницкая В.Г., Пинхасов Б.Б., Карапетян А.Р., Кузьмина О.И. Адипокины и риск развития метаболических нарушений при разных типах ожирения у женщин. *Терапевтический архив*. 2015; 87(10): 80-84.
77. Isherwood CM, Van der Veen DR, Johnston JD, Skene DJ. Twenty four hour rhythmicity of circulating metabolites: Effect of body mass and type 2 diabetes. *FASEB J*. 2017; 31(12): 5557-5567. doi: 10.1096/fj.201700323R
78. Shapiro ET, Polonsky KS, Copinschi G, Bosson D, Tillil H, Blacman J, et al. Nocturnal elevation of glucose levels during fasting in noninsulin-dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991; 72(2): 444-454. doi: 10.1210/jcem-72-2-444
79. Radziuk J, Pye S. Diurnal rhythm in endogenous glucose production is a major contributor to fasting hyperglycaemia in type 2 diabetes. Suprachiasmatic deficit or limit cycle behaviour? *Diabetologia*. 2006; 49(7): 1619-1628. doi: 10.1007/s00125-006-0273-9
80. Hogenboom R, Kalsbeek MJ, Korpel NL, de Goede P, Koenen M, Buijs RM, et al. Loss of arginine vasopressin- and vasoactive intestinal polypeptide-containing neurons and glial cells in the suprachiasmatic nucleus of individuals with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2019; 62(11): 2088-2093. doi: 10.1007/s00125-019-4953-7

REFERENCES

1. Panda S. Circadian physiology of metabolism. *Science*. 2016; 354(6315): 1008-1015. doi: 10.1126/science.aah4967
2. Pyatin VF, Romanchuk NP, Bulgakova SV, Romanov DV, Sirotko II, Davydkin IL, et al. Homo Sapiens circadian stress: New neurophysiological, neuroendocrine and psychoneuroimmune mechanisms. *Bulletin of Science and Practice*. 2020; 6(6): 115-135. (In Russ.). doi: 10.33619/2414-2948/55/16

3. Kitsyshin VP, Salukhov VV, Demidova TA, Sardinov RT. Circadian model of carbohydrate metabolism regulation in normal. *Consilium Medicum*. 2016; 18(4): 38-42. (In Russ.).
4. Froy O. Metabolism and circadian rhythms – implications for obesity. *Endocrine Reviews*. 2010; 31(1): 1-24. doi: 10.1210/er.2009-0014
5. Randler C, Engelke J. Gender differences in chronotype diminish with age: A meta-analysis based on morningness/chronotype questionnaires. *Chronobiol Int*. 2019; 36(7): 888-905. doi: 10.1080/07420528.2019.1585867
6. Kalsbeek A, Fleur S, Fliers E. Circadian control of glucose metabolism. *Mol Metab*. 2014; 3(4): 372-383. doi: 10.1016/j.molmet.2014.03.002
7. Peret J, Macaire I, Chanez M. Schedule of protein ingestion, nitrogen and energy utilization and circadian rhythm of hepatic glycogen, plasma corticosterone and insulin in rats. *J Nutr*. 1973; 103(6): 866-874. doi: 10.1093/jn/103.6.866
8. Armstrong SA. Chronometric approach to the study of feeding behavior. *Neurosci Biobehav Rev*. 1980; 4(1): 27-53. doi: 10.1016/0149-7634(80)90024-x
9. Yuzhakova AE, Nelaeva AA, Khasanova YuV. Development of carbohydrate metabolism disorder from the perspective of chronobiology. *Medical Council*. 2018; 4: 42-47. (In Russ.). doi: 10.21518/2079-701X-2018-4-42-47
10. Poggiogalle E, Jamshed H, Peterson CM. Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. *Metabolism*. 2018; 84: 11-27. doi: 10.1016/j.metabol.2017.11.017
11. Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS. Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Annu Rev Neurosci*. 2012; 35: 445-462. doi: 10.1146/annurev-neuro-060909-153128
12. Tsvetkova ES, Romantsova TI, Poluektov MG, Runova GE, Glinkina IV, Fadeev VV. The importance of melatonin in the regulation of metabolism, eating behavior, sleep, and the prospects for the use of melatonin drugs for obesity treatment. *Obesity and Metabolism*. 2021; 18(2): 112-124. (In Russ.). doi: 10.14341/omet12279
13. Jordan SD, Lamia KA. AMPK at the crossroads of circadian clocks and metabolism. *Mol Cell Endocrinol*. 2013; 366(2): 163-169. doi: 10.1016/j.mce.2012.06.017
14. Damiola F, Le Minh N, Preitner N, Kornmann B, Fleury-Olela F, Schibler U. Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. *Genes Dev*. 2000; 14(23): 2950-2961. doi: 10.1101/gad.183500
15. Kornmann B, Schaad O, Bujard H, Takahashi JS, Schibler U. System-driven and oscillator-dependent circadian transcription in mice with a conditionally active liver clock. *PLoS Biology*. 2007; 5(2): e34. doi: 10.1371/journal.pbio.0050034
16. Huang N, Chelliah Y, Shan Y, Taylor CA, Yoo SH, Partch C, et al. Crystal structure of the heterodimeric CLOCK:BMAL1 transcriptional activator complex. *Science (New York, NY)*. 2012; 337(6091): 189-194. doi: 10.1126/science.1222804
17. Partch CL, Green CB, Takahashi JS. Molecular architecture of the mammalian circadian clock. *Trends Cell Biol*. 2014; 24(2): 90-99. doi: 10.1016/j.tcb.2013.07.002
18. Aparicio NJ, Puchulu FE, Gagliardino JJ, Ruiz M, Llorens JM, Ruiz J, et al. Circadian variation of the blood glucose, plasma insulin and human growth hormone levels in response to an oral glucose load in normal subjects. *Diabetes*. 1974; 23(2): 132-137. doi: 10.2337/diab.23.2.132
19. Wojtczak-Jaroszowa J. Physiological and clinical aspects of circadian variations in glucose tolerance. *Chronobiologia*. 1977; 4(4): 363-384.
20. Hulmán A, Færch K, Vistisen D, Karsai J, Nyári TA, Tabák AG, et al. Effect of time of day and fasting duration on measures of glycaemia: Analysis from the Whitehall II Study. *Diabetologia*. 2013; 56(2): 294-297. doi: 10.1007/s00125-012-2770-3
21. Pinkhasov BB, Selyatitskaya VG, Astrakhantseva EL, Anufrienko EV. Circadian rhythms of carbohydrate metabolism in women with different types of obesity. *Bull Exp Biol Med*. 2016; 161(3): 323-326. doi: 10.1007/s10517-016-3406-2
22. Lee A, Ader M, Bray GA, Bergman RN. Diurnal variation in glucose tolerance. Cyclic suppression of insulin action and insulin secretion in normal-weight, but not obese, subjects. *Diabetes*. 1992; 41(6): 750-759. doi: 10.2337/diab.41.6.750
23. Pisu E, Diana A, Lombardi A, Cassader M, Pagano G. Diurnal variations in insulin secretion and insulin sensitivity in aged subjects. *Acta Diabetol Lat*. 1980; 17(2): 153-160. doi: 10.1007/BF02580997
24. Bo S, Fadda M, Castiglione A, Ciccone G, De Francesco A, Fedele D, et al. Is the timing of caloric intake associated with variation in diet-induced thermogenesis and in the metabolic pattern? A randomized cross-over study. *Int J Obes (Lond)*. 2015; 39(12): 1689-1695. doi: 10.1038/ijo.2015.138
25. Boden G, Ruiz J, Urbain JL, Chen X. Evidence for a circadian rhythm of insulin secretion. *Am J Physiol*. 1996; 271(2 Pt 1): E246-E252. doi: 10.1152/ajpendo.1996.271.2.E246
26. Van Moorsel D, Hansen J, Havekes B, Scheer FA, Jörgensen JA, Hoeks J, et al. Demonstration of a day-night rhythm in human skeletal muscle oxidative capacity. *Mol Metab*. 2016; 5(8): 635-645. doi: 10.1016/j.molmet.2016.06.012
27. Hansen J, Timmers S, Moonen-Kornips E, Duez H, Staels B, Hesselink MK, et al. Synchronized human skeletal myotubes of lean, obese and type 2 diabetic patients maintain circadian oscillation of clock genes. *Sci Rep*. 2016; 6: 35047. doi: 10.1038/srep35047
28. Macauley M, Smith FE, Thelwall PE, Hollingsworth KG, Taylor R. Diurnal variation in skeletal muscle and liver glycogen in humans with normal health and type 2 diabetes. *Clin Sci (Lond)*. 2015; 128(10): 707-713. doi: 10.1042/CS20140681
29. Carrasco-Benso MP, Rivero-Gutierrez B, Lopez-Minguez J, Anzola A, Diez-Noguera A, Madrid JA, et al. Human adipose tissue expresses intrinsic circadian rhythm in insulin sensitivity. *FASEB J*. 2016; 30(9): 3117-3123. doi: 10.1096/fj.201600269RR
30. Pinkhasov BB, Sorokin MY, Yankovskaya SV, Mikhaylova NI, Selyatitskaya VG. Gender characteristics of the circadian rhythm of carbohydrate metabolism. *The Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41(2): 85-91. (In Russ.). doi: 10.18699/SSMJ20210212
31. Van Cauter E, Blackman JD, Roland D, Spire JP, Refetoff S, Polonsky KS. Modulation of glucose regulation and insulin secretion by circadian rhythmicity and sleep. *J Clin Invest*. 1991; 88(3): 934-942. doi: 10.1172/JCI115396
32. Plat L, Leproult R, L'Hermite-Baleriaux M, Fery F, Mockel J, Polonsky KS, et al. Metabolic effects of short-term elevations of plasma cortisol are more pronounced in the evening than in the morning. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84(9): 3082-3092. doi: 10.1210/jcem.84.9.5978
33. Buonfiglio D, Parthimos R, Dantas R, Silva RC, Gomes G, Amdrade-Silva J, et al. Melatonin absence leads to long-term leptin resistance and overweight in rats. *Front Endocrinol*. 2018; 9: 122. doi: 10.3389/fendo.2018.00122

34. Vriend J, Reiter RJ. Melatonin feedback on clock genes: A theory involving the proteasome. *J Pineal Res.* 2015; 58(1): 1-11. doi: 10.1111/jpi.12189
35. Costes S, Boss M, Thomas AP, Matveyenko AV. Activation of melatonin signaling promotes β -cell survival and function. *Mol Endocrinol.* 2015; 29(5): 682-692. doi: 10.1210/me.2014-1293
36. Ivashkin VT, Maevskaya MV. Lipotoxicity and metabolic disorders in obesity. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2010; 1: 4-13. (In Russ.).
37. Blüher S, Mantzoros CS. The role of leptin in regulating neuroendocrine function in humans. *J Nutr.* 2004; 134(9): 2469S-2474S. doi: 10.1093/jn/134.9.2469S
38. Brøns C, Grunnet LG. Mechanisms in endocrinology: Skeletal muscle lipotoxicity in insulin resistance and type 2 diabetes: A causal mechanism or an innocent bystander? *Eur J Endocrinol.* 2017; 176(2): R67-R78. doi: 10.1530/EJE-16-0488
39. McHill AW, Phillips AJ, Czeisler CA, Keating L, Yee K, Barger LK, et al. Later circadian timing of food intake is associated with increased body fat. *Am J Clin Nutr.* 2017; 106(5): 1213-1219. doi: 10.3945/ajcn.117.161588
40. Obayashi K, Yamagami Y, Kurumatani N, Saeki K. Bedroom lighting environment and incident diabetes mellitus: A longitudinal study of the HEIJO-KYO cohort. *Sleep Med.* 2020; 65: 1-3. doi: 10.1016/j.sleep.2019.07.006
41. Acosta-Rodríguez VA, Rijo-Ferreira F, Green CB, Takahashi JS. Importance of circadian timing for aging and longevity. *Nat Commun.* 2021; 12(1): 2862. doi: 10.1038/s41467-021-22922-6
42. Vetter C, Dashti HS, Lane JM, Anderson SG, Schernhammer ES, Rutter MK, et al. Night shift work, genetic risk, and type 2 diabetes in the UK biobank. *Diabetes Care.* 2018; 41(4): 762-769. doi: 10.2337/dc17-1933
43. Pan A, Schernhammer ES, Sun Q, Hu FB. Rotating night shift work and risk of type 2 diabetes: Two prospective cohort studies in women. *PLoS Med.* 2011; 8(12): e1001141. doi: 10.1371/journal.pmed.1001141
44. McFadden E, Jones ME, Schoemaker MJ, Ashworth A, Swerdlow AJ. The relationship between obesity and exposure to light at night: Cross-sectional analyses of over 100,000 women in the breakthrough generations study. *Am J Epidemiol.* 2014; 180(3): 245-250. doi: 10.1093/aje/kwu117
45. Obayashi K, Saeki K, Kurumatani N. Ambient light exposure and changes in obesity parameters: A longitudinal study of the HEIJO-KYO cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(9): 3539-3547. doi: 10.1210/jc.2015-4123
46. Obayashi K, Saeki K, Iwamoto J, Ikada Y, Kurumatani N. Independent associations of exposure to evening light and nocturnal urinary melatonin excretion with diabetes in the elderly. *Chronobiol Int.* 2014; 31(3): 394-400. doi: 10.3109/07420528.2013.864299
47. Reid KJ, Santostasi G, Baron KG, Wilson J, Kang J, Zee PC. Timing and intensity of light correlate with body weight in adults. *PLoS One.* 2014; 9(4): e92251. doi: 10.1371/journal.pone.0092251
48. Park YMM, White AJ, Jackson CL, Weinberg CR, Sandler DP. Association of exposure to artificial light at night while sleeping with risk of obesity in women. *JAMA Intern Med.* 2019; 179(8): 1061-1071. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.0571
49. Fukushige H, Fukuda Y, Tanaka M, Inami K, Wada K, Tsumura Y, et al. Effects of tryptophan-rich breakfast and light exposure during the daytime on melatonin secretion at night. *J Physiol Anthropol.* 2014; 33(1): 33. doi: 10.1186/1880-6805-33-33
50. Alekseeva NS, Salmina-Khvostova OI, Beloborodova EV. Relationship between eating disorders and melatonin and serotonin levels in metabolic syndrome. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry.* 2016; 4(93): 39-44. (In Russ.).
51. Uspenskiy YP, Sousova YV, Fominykh YA. Evaluation of the role of hormones in the formation of eating behavior in patients with metabolic syndrome. *Dnevnik Kazanskoy meditsinskoy shkoly.* 2019; 2(24): 8-14. (In Russ.).
52. Roenneberg T, Allebrandt KV, Mellow M, Vetter C. Social jetlag and obesity. *Curr Biol.* 2012; 22(10): 939-943. doi: 10.1016/j.cub.2012.03.038
53. Koopman AD, Rauh SP, van 't Riet E, Groeneveld L, van Der Heijden AA, Elders PJ, et al. The association between social jetlag, the metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus in the general population: The new Hoorn study. *J Biol Rhythms.* 2017; 32(4): 359-368. doi: 10.1177/0748730417713572
54. Jin HK. Diabetes and circadian rhythm. *J Korean Diabetes.* 2020; 21(2): 59-63. doi: 10.4093/jkd.2020.21.2.59
55. Yuzhakova AE, Nelaeva AA, Khasanova YV, Medvedeva IV. Risk factors for carbohydrate metabolism disorders from the standpoint of chronobiology. *Problems of Nutrition.* 2020; 89(6): 23-30. (In Russ.). doi: 10.24411/0042-8833-2020-10075
56. McHill AW, Melanson EL, Higgins J, Connick E, Moehrlman TM, Stothard ER, et al. Impact of circadian misalignment on energy metabolism during simulated nightshift work. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014; 111(48): 302-317. doi: 10.1073/pnas.1412021111
57. Vetter C, Devore EE, Ramin CA, Speizer FE, Willett WC, Schernhammer ES. Mismatch of sleep and work timing and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2015; 38(9): 1707-1713. doi: 10.2337/dc15-0302
58. Chattu VK, Chattu SK, Burman D, Spence DW, Pandi-Perumal SR. The interlinked rising epidemic of insufficient sleep and diabetes mellitus. *Healthcare (Basel).* 2019; 7(1): 37. doi: 10.3390/healthcare7010037
59. Hutchison AT, Wittert GA, Heilbronn LK. Matching meals to body clocks-impact on weight and glucose metabolism. *Nutrients.* 2017; 9(3): 222. doi: 10.3390/nu9030222
60. Cribbet MR, Logan RW, Edwards MD, Hanlon E, Bien Peek C, Stubblefield JJ, et al. Circadian rhythms and metabolism: From the brain to the gut and back again. *Ann NY Acad Sci.* 2016; 1385(1): 21-40. doi: 10.1111/nyas.13188
61. Gu C, Brereton N, Schweitzer A, Cotter M, Duan D, Børshiem E, et al. Metabolic effects of late dinner in healthy volunteers – a randomized crossover clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(8): 2789-2802. doi: 10.1210/clinem/dgaa354
62. Sato M, Nakamura K, Ogata H, Miyashita A, Nagasaka S, Omi N, et al. Acute effect of late evening meal on diurnal variation of blood glucose and energy metabolism. *Obes Res Clin Pract.* 2011; 5(3): e169-e266. doi: 10.1016/j.orcp.2011.02.001
63. Lopez-Minguez J, Saxena R, Bandín C, Scheer FA, Garaulet M. Late dinner impairs glucose tolerance in MTNR1B risk allele carriers: A randomized, cross-over study. *Clin Nutr.* 2018; 37(4): 1133-1140. doi: 10.1016/j.clnu.2017.04.003
64. Lyssenko V, Nagorny CL, Erdos MR, Wierup N, Jonsson A, Spegel P, et al. Common variant in MTNR1B associated with increased risk of type 2 diabetes and impaired early insulin secretion. *Nat Genet.* 2009; 41(1): 82-89. doi: 10.1038/ng.288
65. Mulder H. Melatonin signalling and type 2 diabetes risk: Too little, too much or just right? *Diabetologia.* 2017; 60(5): 826-829. doi: 10.1007/s00125-017-4249-8

66. Garaulet M, Gómez-Abellán P, Rubio-Sastre P, Madrid JA, Saxena R, Scheer FA. Common type 2 diabetes risk variant in MT-NR1B worsens the deleterious effect of melatonin on glucose tolerance in humans. *Metabolism*. 2015; 64(12): 1650-1657. doi: 10.1016/j.metabol.2015.08.003
67. Morse SA, Ciechanowski PS, Katon WJ, Hirsch IB. Isn't this just bedtime snacking? The potential adverse effects of night-eating symptoms on treatment adherence and outcomes in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29(8): 1800-1804. doi: 10.2337/dc06-0315
68. Wehrens SM, Christou S, Isherwood C, Middleton B, Gibbs MA, Archer SN, et al. Meal timing regulates the human circadian system. *Curr Biol*. 2017; 27(12): 1768e3-1775.e3. doi: 10.1016/j.cub.2017.04.059
69. Mukherji A, Kobiita A, Damara M, Misra N, Meziane H, Champy MF, et al. Shifting eating to the circadian rest phase misaligns the peripheral clocks with the master SCN clock and leads to a metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015; 112(48): E6691-E6698. doi: 10.1073/pnas.1519807112
70. Van der Vinne V, Swoap SJ, Vajtay TJ, Weaver DR. Desynchrony between brain and peripheral clocks caused by CK1δ/ε disruption in GABA neurons does not lead to adverse metabolic outcomes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018; 115(10): E2437-E2446. doi: 10.1073/pnas.1712324115
71. Leung GKW, Huggins CE, Bonham MP. Effect of meal timing on postprandial glucose responses to a low glycemic index meal: A crossover trial in healthy volunteers. *Clin Nutr*. 2019; 38(1): 465-471. doi: 10.1016/j.clnu.2017.11.010
72. Kammerlander AA, Lyass A, Mahoney TF, Massaro JM, Long MT, Vasan RS, et al. Sex differences in the associations of visceral adipose tissue and cardiometabolic and cardiovascular disease risk: The Framingham heart study. *J Am Heart Assoc*. 2021; 10(11): e019968. doi: 10.1161/JAHA.120.019968
73. Pinkhasov BB, Selyatitskaya VG, Karapetyan AR, Lutov YV. Association of aging-related obesity and metabolic syndrome in men. *Adv Gerontol*. 2016; 6(3): 224-230. doi: 10.1134/S2079057016030085
74. Pinkhasov BB, Selyatitskaya VG, Karapetyan AR, Galanova ZM, Dobrovolskaya NP. Age dependence of association between metabolic syndrome and obesity among women. *Adv Gerontol*. 2013; 3(3): 205-210. doi: 10.1134/S2079057013030107
75. Mustafina SV, Vinter DA, Shcherbakova LV, Malyutina SK, Ragino YI, Rymar OD. Sex and age characteristics of the prevalence of metabolically healthy obesity phenotype. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19(1): 76-84. (In Russ.). doi: 10.20538/1682-0363-2020-1-76-84
76. Selyatitskaya VG, Pinkhasov BB, Karapetyan AR, Kuz'minova OI. Adipokines and the risk of developing metabolic disorders in women with different types of obesity. *Terapevticheskii arkhiv*. 2015; 87(10): 80-84. (In Russ.).
77. Isherwood CM, Van der Veen DR, Johnston JD, Skene DJ. Twenty four hour rhythmicity of circulating metabolites: Effect of body mass and type 2 diabetes. *FASEB J*. 2017; 31(12): 5557-5567. doi: 10.1096/fj.201700323R
78. Shapiro ET, Polonsky KS, Copinschi G, Bosson D, Tillil H, Blacman J, et al. Nocturnal elevation of glucose levels during fasting in noninsulin-dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991; 72(2): 444-454. doi: 10.1210/jcem-72-2-444
79. Radziuk J, Pye S. Diurnal rhythm in endogenous glucose production is a major contributor to fasting hyperglycaemia in type 2 diabetes. Suprachiasmatic deficit or limit cycle behaviour? *Diabetologia*. 2006; 49(7): 1619-1628. doi: 10.1007/s00125-006-0273-9
80. Hogenboom R, Kalsbeek MJ, Korpel NL, de Goede P, Koenen M, Buijs RM, et al. Loss of arginine vasopressin- and vasoactive intestinal polypeptide-containing neurons and glial cells in the suprachiasmatic nucleus of individuals with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2019; 62(11): 2088-2093. doi: 10.1007/s00125-019-4953-7

Сведения об авторах

Сорокин Максим Юрьевич – аспирант лаборатории эндокринологии, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», e-mail: biokvant@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2384-3759>

Пинхасов Борис Борисович – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой патологической физиологии и клинической патофизиологии, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; ведущий научный сотрудник лаборатории эндокринологии, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», e-mail: pin@centercem.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4579-425X>

Селятицкая Вера Георгиевна – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, заведующая лабораторией эндокринологии, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», e-mail: csem@centercem.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4534-7289>

Information about the authors

Maxim Y. Sorokin – Postgraduate at the Laboratory of Endocrinology, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, e-mail: biokvant@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2384-3759>

Boris B. Pinkhasov – Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Pathological Physiology and Clinical Pathophysiology, Novosibirsk State Medical University; Leading Research Officer at the Laboratory of Endocrinology, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, e-mail: pin@centercem.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4579-425X>

Vera G. Selyatitskaya – Dr. Sc. (Biol.), Professor, Chief Research Officer, Head of the Laboratory of Endocrinology, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, e-mail: csem@centercem.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4534-7289>

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ

NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

БИОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОФИЗИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ, РОСТА И РАЗРЫВА ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АНЕВРИЗМ

Саакян З.С.^{1,2},
Борисова Н.В.²,
Яхонтов И.С.¹,
Макиевский М.Ю.¹,
Степанов И.А.³

¹ ГБУ РС(Я) «Республиканская больница № 2» (677005, г. Якутск, ул. Петра Алексеева, 83а, Россия)

² ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» (677000, г. Якутск, ул. Белинского, 58, Россия)

³ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Степанов Иван Андреевич,
e-mail: stepanovivanneuro@gmail.com

РЕЗЮМЕ

По данным различных исследователей, распространённость нераспорвавшихся церебральных аневризм (ЦА) в общей популяции варьирует от 2 до 5 %. В подавляющем большинстве случаев ЦА не имеют клинико-неврологических проявлений и обнаруживаются случайно при выполнении плановых нейровизуализационных исследований. ЦА может явиться причиной внутричерепного кровоизлияния. Как правило, кровоизлияния такого типа встречаются у пациентов в возрасте 40–60 лет. Установлено, что около 10–15 % пациентов умирают от аневризматического кровоизлияния до оказания им специализированной медицинской помощи. Повторное аневризматическое внутричерепное кровоизлияние выступает основной причиной высокой летальности и инвалидизации указанной группы пациентов. Проведённый поиск литературных источников в научных базах данных PubMed/Medline, EMBASE, Cochrane Library и eLibrary продемонстрировал наличие многочисленных исследований, посвящённых изучению молекулярной биологии и биофизических механизмов формирования, роста и разрыва ЦА. Объединение результатов указанных исследований и явилось побудительным моментом к написанию данного литературного обзора. В работе детально отражена роль воспаления и молекулярно-генетических факторов в росте и разрыве ЦА, представлены биофизические факторы разрыва ЦА. Особое значение авторами уделено форме, размерам и коэффициенту ЦА как важнейшим геометрическим факторам риска формирования и разрыва ЦА. В настоящем обзоре представлены современные данные о математическом моделировании различных типов ЦА с оценкой степени риска разрыва последних, что нашло своё применение в широкой клинической практике. Также авторами предпринята попытка описания гемодинамических особенностей в различных типах ЦА. В свою очередь тип кровотока в полости ЦА во многом зависит от размера, формы последней и геометрии несущей артерии, на чём основано предоперационное планирование и выбор тактики хирургического лечения пациентов с нераспорвавшимися ЦА.

Ключевые слова: церебральные аневризмы, формирование, рост, разрыв, воспаление, биология, биофизика, математическая модель

Статья поступила: 21.08.2022

Статья принята: 10.04.2023

Статья опубликована: 05.05.2023

Для цитирования: Саакян З.С., Борисова Н.В., Яхонтов И.С., Макиевский М.Ю., Степанов И.А. Биологические и биофизические механизмы формирования, роста и разрыва церебральных аневризм. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 138-149. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.13

BIOLOGICAL AND PHYSICAL MECHANISMS OF CEREBRAL ANEURYSMS FORMATION, GROWTH AND RUPTURE

Saakyan Z.S.^{1,2},
Borisova N.V.²,
Yakhontov I.S.¹,
Makievskiy M.Y.¹,
Stepanov I.A.³

¹ Republican Hospital No 2
(Petra Alekseeva str. 83A, Yakutsk 677005,
Russian Federation)

² North-Eastern Federal University
named after M.K. Ammosov
(Belinskogo str. 58, Yakutsk 677000,
Russian Federation)

³ Irkutsk State Medical University
(Krasnogo Vosstaniya str. 1, Irkutsk 664003,
Russian Federation)

Corresponding author:

Ivan A. Stepanov,

e-mail: stepanovivanneuro@gmail.com

ABSTRACT

According to various researchers, the prevalence of unruptured cerebral aneurysms (CAs) in the general population varies from 2 to 5 %. In the vast majority of cases, CAs do not have clinical and neurological manifestations and are discovered incidentally during routine neuroimaging studies. CAs can cause intracranial hemorrhage. As a rule, hemorrhages of this type occur in patients aged 40–60 years. It has been established that about 10–15 % of patients die from an aneurysmal hemorrhage before they receive specialized medical care. Recurrent aneurysmal intracranial hemorrhage is the main cause of high mortality and disability in this group of patients. The search for literature sources in the scientific databases PubMed/Medline, EMBASE, Cochrane Library and eLibrary demonstrated the existence of numerous studies devoted to the study of molecular biology and biophysical mechanisms of formation, growth and rupture of CAs. Combining the results of these studies was the motivation for writing this literature review. The paper reflects in detail the role of inflammation and molecular genetic factors in the growth and rupture of the CAs, and presents the biophysical factors of the rupture of the CAs. The authors pay special attention to the shape, size and coefficient of the CAs as the most important geometric risk factors for the formation and rupture of the CAs. This review presents current data on mathematical modeling of various types of CAs with an assessment of the risk of rupture of the latter, which has found its application in wide clinical practice. The authors also attempted to describe the hemodynamic features in various types of CAs. In turn, the type of blood flow in the CAs cavity largely depends on the size and shape of the latter and the geometry of the carrier artery, which is the basis for preoperative planning and the choice of tactics for surgical treatment of patients with unruptured CAs.

Key words: cerebral aneurysms, formation, growth, rupture, inflammation, biology, biophysics, mathematical model

Received: 21.08.2022
Accepted: 10.04.2023
Published: 05.05.2023

For citation: Saakyan Z.S., Borisova N.V., Yakhontov I.S., Makievskiy M.Y., Stepanov I.A. Biological and physical mechanisms of cerebral aneurysms formation, growth and rupture. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 138-149. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.13

ВВЕДЕНИЕ

По данным аутопсий, распространённость церебральных аневризм (ЦА) составляет 1–5 % от всех умерших [1]. Морфологически ЦА характеризуются фрагментацией внутренней эластической мембраны с повреждением эндотелиальной выстилки сосуда, что в итоге приводит к изменению всех слоёв стенки сосуда в виде формирования, собственно, аневризматического выпячивания, которое можно рассматривать как патологическое образование и одновременно компенсаторный механизм снижения локальной гемодинамической нагрузки на сосудистую стенку [2, 3]. В подавляющем большинстве случаев ЦА не имеют клинко-неврологических проявлений и обнаруживаются случайно при выполнении плановых нейровизуализационных исследований. Однако ЦА может явиться причиной внутричерепного кровоизлияния. Как правило, кровоизлияния такого типа встречаются у пациентов в возрасте 40–60 лет [4]. Доказано, что частота разрыва ЦА возрастает с 3 на 100 тыс. населения среди группы населения до 30 лет до 30 на 100 тыс. населения у лиц старше 60 лет [5]. Также установлено, что около 10–15 % пациентов умирают от аневризматического кровоизлияния до оказания им специализированной медицинской помощи. Летальность в течение первых 3 недель после разрыва ЦА составляет 20–30 %, в течение 30 суток достигает значения 46 %, при этом глубокой инвалидизации подвергаются более 30 % населения [6, 7]. Важно подчеркнуть, что повторное аневризматическое внутричерепное кровоизлияние выступает основной причиной высокой летальности и инвалидизации указанной группы пациентов [7, 8].

Проведённый поиск литературных источников в научных базах данных PubMed/Medline, EMBASE, Cochrane Library и eLibrary продемонстрировал наличие многочисленных исследований, посвящённых изучению молекулярной биологии и биофизических механизмов формирования, роста и разрыва ЦА. Бесспорно, знание указанных механизмов позволит уже в ближайшем будущем оптимизировать существующие и разработать новые методы лечения пациентов с ЦА.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ современных литературных данных, посвящённых изучению биологических и биофизических механизмов формирования, роста и разрыва церебральных аневризм.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ ЦА

Роль воспаления

Некоторые исследования показали, что процесс воспаления в толще сосудистой стенки играет важнейшую роль в формировании и росте ЦА [9]. Так, в работе N. Chalouhi и соавт. [10] отмечено, что постоянное вы-

раженное гемодинамическое воздействие на стенку сосуда приводит к активации воспалительного процесса в толще последней с участием матриксных металлопротеиназ (Matrix Metalloproteinases, MMPs), гладких миоцитов, макрофагов и развитию оксидативного стресса. Дисфункция эндотелия, являющаяся следствием воздействия ряда модифицируемых и немодифицируемых факторов риска (курение, артериальная гипертензия, локальное нарушение кровотока в сосудах головного мозга, генетические факторы), представляет собой начальный этап формирования ЦА. Оксидативный стресс инициирует процесс разрушения сосудистой стенки за счёт накопления свободных радикалов и деструкции структурных элементов эндотелиальной выстилки [10, 11].

Следующим этапом разрушения стенки сосудов выступает активация воспалительного процесса с вовлечением макрофагов, тучных клеток, Т-лимфоцитов и ряда провоспалительных медиаторов и цитокинов [12]. В свою очередь длительно протекающий процесс воспаления приводит к изменению фенотипа гладких миоцитов и ремоделированию сосудистой стенки в сторону синтеза компонентов внеклеточного матрикса в средней оболочке сосуда [13]. Изменение фенотипа гладких миоцитов способствует деградации внутренней эластической мембраны, нарушению синтеза коллагена и дисрегуляции синтеза компонентов внеклеточного вещества [13]. Ремоделирование сосудистой стенки напрямую зависит от степени продукции оксида азота (NO) [13, 14]. Общеизвестно, что NO является важнейшим ангиопротектором. В этом качестве он выступает лишь при условии его синтеза в адекватных количествах. Неадекватное содержание NO в эндотелии сосуда может детерминировать развитие эндотелиальной дисфункции и ряда патологических состояний [14]. Так, гиперпродукция NO может быть следствием чрезмерной активации эндотелиальной NO-синтазы (eNOS, endothelial NO synthase). Образующийся при этом NO, взаимодействуя с супероксидным анион-радикалом, может превращаться в весьма токсичные вещества (пероксинитрит, нитротирозин), обладающие рядом патогенных эффектов на стенку сосуда (увеличивают окисление белков и липидов, инактивируют ферменты, в том числе и митохондриальные, повышают проницаемость цитоплазматических мембран, повреждают нуклеиновые кислоты и активируют процесс апоптоза). Нарушение биодоступности NO, по современным представлениям, выступает основной причиной эндотелиальной дисфункции в условиях действия факторов риска (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, метаболический синдром) [15].

Заключительным этапом формирования ЦА является апоптоз гладких миоцитов, что приводит к истончению средней оболочки сосуда и повышению риска его разрыва [16]. В дополнение ко всему, макрофаги, привлечённые провоспалительными медиаторами и цитокинами в толщу стенки сосуда, начинают продуцировать большое количество MMPs, которые расщепляют коллаген и другие компоненты внеклеточного матрикса [17]. Всё это неминуемо приводит к дополнительному

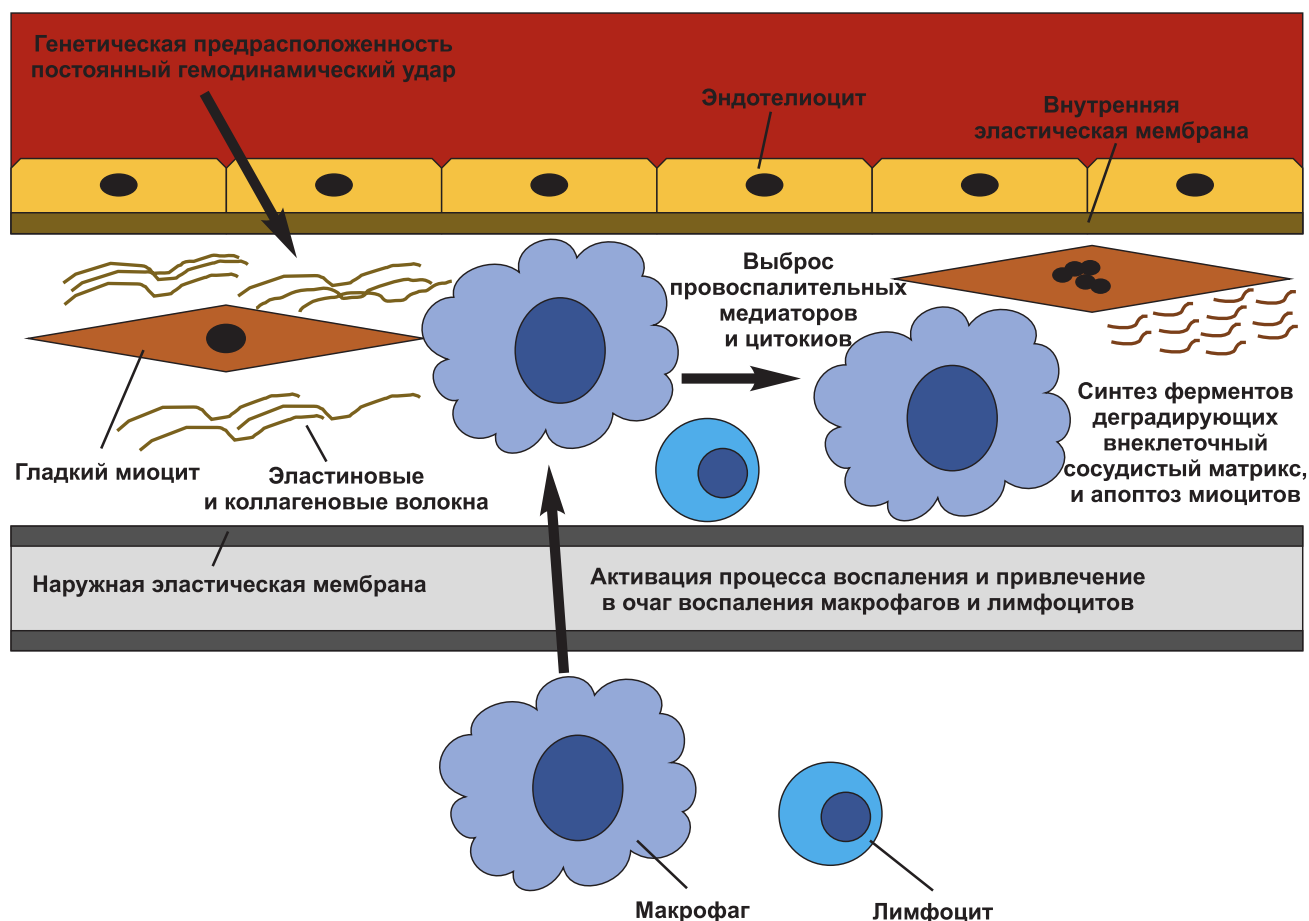


РИС. 1.

Схематическое изображение роли воспалительного процесса в росте и разрыве ЦА

FIG. 1.

Schematic representation of the role of the inflammatory process in CAs growth and rupture

истончению стенки сосуда, потенциальному формированию ЦА с последующим её разрывом и развитием интракраниального кровоизлияния. Схематическое изображение роли воспалительного фактора в росте и разрыве ЦА представлено на рисунке 1.

Роль генетических факторов

Генетическая предрасположенность к формированию ЦА хорошо изучена. Доказана ассоциация ЦА с различными наследственными нозологическими формами, идентифицированы гены, ответственные за синтез структурных компонентов стенки сосудов, а также подвергнуты подробному анализу мутации в последних у пациентов с ЦА [18]. В некоторых семьях при отсутствии признаков каких-либо системных патологических состояний отмечается высокая частота встречаемости ЦА [18, 19]. Так, наличие локусов хромосом 1p34.3-р36.14, 19q13.3, Хр22 и 7q11 статистически значимо ассоциировано с семейными ЦА [20]. Локус 7q11 в своём составе содержит ген *COL1A2*, продуктом которого является коллаген 1-го типа, а также смежный с указанным ген, ответственный за синтез эластина. В свою очередь, коллаген 1-го типа и эластин представляют собой структурную основу сосудистой стенки [21]. В систематическом обзоре С.В. Theodotou и соавт. [22] показано, что локусы хромо-

сом 9p21/CDKN2 ответственны за процесс ремоделирования стенки сосуда и статистически значимо связаны с разрывом ЦА. В работе К. Bilguvar и соавт. [23], включающей более 2000 пациентов с ЦА и 8000 респондентов контрольной группы, продемонстрировано, что наличие однонуклеотидных полиморфизмов в локусах хромосом 2q33.1, 8q11.23 и 9p21.3 статистически значимо ассоциировано со случаями спорадических и семейных ЦА. Другими потенциальными генетическими мишенями для изучения, связанными с формированием и ростом ЦА, выступают гены MMPs, ангиотензинпревращающего фермента, фосфолипазы C, eNOS и другие [23]. При этом авторы указанных исследований не исключают роль внешних факторов в формировании и разрыве ЦА.

Международное исследование по изучению неразорвавшихся ЦА (ISUIA, International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms) анализировало неразорвавшиеся ЦА с учётом демографических данных пациентов и локализации множественных ЦА. Выявлено, что чаще множественные ЦА локализованы в области средней мозговой артерии (28,6 %) и задних соединительных артерий (13,7 %) [24]. Риск развития ЦА статистически значимо выше в семьях с ЦА в анамнезе, особенно в Японии и Финляндии. В мире около 3 % населения страдают ЦА, однако заболеваемость аневризмами в Финляндии в 2 раза боль-

ше. Среди населения Финляндии идентифицировали три новых локуса на хромосомах 18q11.2 и 10q24.32, связанных с ЦА. Три локуса были связаны с ЦА (2q23.3; 5q31.3; 6q24.2) и один – с количеством ЦА (7p22.1). Локус 7p22.1 чаще встречался в Финляндии (4,6 %), чем в Нидерландах (0,3 %). Пять локусов объясняют 2,1 % наследственных ЦА в Финляндии [25]. Упомянутый ранее ген *COL1A2* был связан с наличием аневризм у пациентов из Японии, Китая и Южной Кореи. Тем не менее, это полностью не объясняет формирования большинства ЦА [25].

На сегодняшний день известен целый ряд наследственных заболеваний, связанных с формированием, ро-

стом и разрывом ЦА. К таким нозологическим формам относятся синдромы Элерса – Данлоса (типы I и IV), болезнь Фабри, болезнь Ослера – Рандю – Вебера, болезнь Помпе и аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек [1, 25]. Наследственные заболевания, ассоциированные с ЦА, представлены в таблице 1. Так, при аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек имеет место мутация генов *PKD1* и *PKD2* [1, 25]. Частота встречаемости ЦА у пациентов с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек составляет 10–13 %, и не менее 25 % из указанного числа имеют положительный семейный анамнез ЦА с/без развития внутричерепного кровоизлияния [25].

ТАБЛИЦА 1
НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ,
АССОЦИИРУЮЩИЕСЯ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМИ
АНЕВРИЗМАМИ [1]

TABLE 1
HEREDITARY DISEASES ASSOCIATED WITH CEREBRAL
ANEURYSMS [1]

Заболевание	Тип наследования	Локус хромосомы	Ген
Алкаптонурия	Аутосомно-рецессивный	3q2	<i>AKU</i>
Аневризма грудной аорты	–	9q, 3p8, 1p	–
Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек	Аутосомно-доминантный	16p13.3 4q21	<i>PKD1</i> <i>PKD2</i>
Ахондроплазия	Аутосомно-доминантный	4p16.3	<i>FGFR3</i>
Болезнь Ослера – Рандю – Вебера	Аутосомно-доминантный	9q34.1 12q	<i>HHT1</i> <i>HHT2</i>
Болезнь Помпе	Аутосомно-рецессивный	17q23	<i>GAA</i>
Болезнь Фабри	Аутосомно-рецессивный, сцепленный с X-хромосомой	Xq22.1	<i>GLA</i>
Незавершённый остеогенез (тип I)	Аутосомно-доминантный	17q22.1 7q22.1	<i>COL1A1</i> <i>COL1A2</i>
Нейрофиброматоз I	Аутосомно-доминантный	17q11.2	<i>NF1</i>
Синдром Вермера	Аутосомно-доминантный	11q13	<i>MEN1</i>
Синдром Кана	Аутосомно-рецессивный	9	<i>O</i>
Синдром Кохена	Аутосомно-рецессивный	8q21	<i>CHSI</i>
Синдром Марфана	Аутосомно-доминантный	15q21.1	<i>FBNI</i>
Синдром Нунана	Аутосомно-доминантный	12q22	<i>9</i>
Синдром Рембауда	Аутосомно-рецессивный	9	<i>9</i>
Синдром Уильямса – Баурена	–	7q11	–
Синдром Элерса – Данлоса (тип I)	Аутосомно-доминантный	9q	<i>COL5A1</i>
Синдром Элерса – Данлоса (тип IV)	Аутосомно-доминантный	2q31	<i>COL3A1</i>
Туберозный склероз	Аутосомно-доминантный	9q34.1 16q13.3	<i>TSC1</i> <i>TSC2</i>
Хронические обструктивные заболевания лёгких	–	19p13.3 14q32	–
Эластическая псевдоксантома	Аутосомно-доминантный Аутосомно-рецессивный	9	<i>9</i>

Перспективным направлением в изучении патофизиологии формирования и роста ЦА выступает анализ значимости биохимических маркеров распада белков соединительной ткани. На сегодняшний день основными маркерами нарушения строения соединительной ткани выступают некоторые аминокислоты и их различные формы (оксипролин, гидроксипролин), а также гликозаминогликаны [26–29]. Так, в исследовании М.А. Нохоровой и соавт. [26] показано, что параметры содержания ряда аминокислот и их различных форм могут выступать маркерами ранней диагностики дисплазии соединительной ткани. Аналогичные результаты получены в работе Т.А. Сираевой и соавт. [27] в отношении пациентов детского возраста с гломерулонефритом. В наблюдениях L. Wang и соавт. [28] и Y. Guo и соавт. [29] продемонстрирована зависимость уровня содержания некоторых аминокислот в плазме крови и моче у пациентов с диссекцией аорты и аневризмой аорты. B. Sokół и соавт. [30] указывают на статистически значимую зависимость уровня содержания определённых аминокислот в ликворе и риском разрыва ЦА.

БИОФИЗИКА ЦА

Геометрические факторы

Размер ЦА

Максимальный размер ЦА принято считать основным фактором риска разрыва последних. По мнению J. Beck и соавт. [31] и M. Korja и соавт. [32], в 70–80 % случаев максимальный диаметр неразорвавшихся аневризм составляет 10 мм, в меньшей степени встречаются большие (от 16 до 25 мм) и гигантские (более 25 мм) ЦА. В клинико-экспериментальном наблюдении J. Suzuki и H. Ohara [33] показано, что стенка ЦА, размер которой составляет не более 3 мм, образована эндотелиальной выстилкой и фиброзной тканью, а при размере ЦА 4 мм и более в стенке последней появляется большое количество грубых коллагеновых волокон. Такие морфологические изменения сосудистой стенки значительно снижают её упруго-эластические свойства с образованием участков истончения [33]. Указанные морфологические изменения в стенке ЦА уменьшают степень её резистентности к гемодинамическим нагрузкам. С другой стороны, некоторые авторы утверждают, что разница между диаметрами разорвавшихся и неразорвавшихся ЦА составляет не более 1,5 мм и не имеет статистически значимого влияния на риск разрыва ЦА [34].

Детально изучить зависимость разрыва ЦА больших размеров без учёта прочих факторов представляется предельно сложной проблемой ввиду того, что анализ влияния гемодинамических факторов риска даёт неоднозначные, а в ряде случаев и противоречивые результаты. По данным P.B. Canham и G.G. Ferguson [35], наибольшей степенью риска разрыва обладают ЦА размерами от 5 до 9 мм. Однако известно, что скорость кровотока в ЦА является обратно пропорциональной величиной квадрату диаметра её купола, то есть с увеличением значения размера ЦА скорость кровотока в полости по-

следней будет снижаться. В свою очередь, снижение скорости кровотока будет приводить к снижению гемодинамической нагрузки на сосудистую стенку. Аналогичные данные получены в работе S. Tateshima и соавт. [36].

Форма ЦА

Многочисленными исследованиями доказано, что форма ЦА в большей степени влияет на риск разрыва ЦА, в отличие от её размера. Доказано, что овальные, продолговатые или дольчатые ЦА имеют высокую степень риска разрыва [36]. По данным S. Tateshima и соавт. [36], в области купола ЦА отмечается наибольшее напряжение пристеночного сдвига. Распространённость разорвавшихся многокамерных ЦА статистически значимо выше в 2–7 раз [37]. Немаловажным фактором риска разрыва ЦА выступает неровность контуров последней по данным дигитальной субтракционной ангиографии, что подтверждает истончение стенки ЦА, нарушение её упруго-эластических свойств и присутствие тромботических масс [38]. C. Sadasivan и соавт. [39] в своём клиническом наблюдении отметили, что ЦА указанного типа статистически значимо ассоциированы с быстрым ростом и высокой степенью риска разрыва.

Толщина стенки ЦА составляет в среднем 16–400 мкм [40]. Известно, что стенка ЦА обладает менее выраженными эластическими свойствами в отличие от артериальной стенки. При этом растяжимость стенки ЦА в различных её участках отличается [40]. В исследовании J.G. Isaksen и соавт. [41] наглядно показано, что в гемодинамическую систолу максимальная степень растяжения стенки ЦА происходит в области её *locus minoris resistentia* – стенки купола. Лобулярное строение стенки ЦА подтверждает неоднородность эластичности её различных участков и соответственно более низкой резистентности к гемодинамическим ударам в сравнении с ЦА правильной сферической формы [42].

Коэффициент ЦА

Коэффициентом ЦА принято называть отношение высоты купола ЦА к ширине её шейки. Сравнение значений коэффициентов разорвавшихся и неразорвавшихся ЦА свидетельствует о статистически значимом преобладании данного параметра в группе разорвавшихся ЦА – 2,4 против 1,6 соответственно [43]. В клинической серии H. Ujii и соавт. [44], включающей 129 респондентов с разорвавшимися ЦА и 72 респондента с неразорвавшимися ЦА, показано, что значение коэффициента разорвавшихся ЦА превышает значение 1,6. В свою очередь коэффициент неразорвавшихся ЦА не превышает 1,6 [44]. Авторы данного исследования заключают, что при значении коэффициента менее 1,4 можно с уверенностью говорить о низкой степени риска разрыва ЦА, при коэффициенте более 3 риск разрыва ЦА значительно возрастает [44].

Коэффициент отношения высоты купола ЦА к диаметру несущей артерии

Коэффициент отношения высоты купола ЦА к диаметру несущей артерии как фактор риска её разрыва впервые предложен M. Tremmel и соавт. [45]. Авторами статистически значимо установлено, что в 77 % случаев разорвавшихся ЦА коэффициент отношения высоты

купола ЦА с диаметру несущей артерии превышал 2,05, в отличие от неразрывавшихся ЦА – менее 2,05 [45]. Также авторами наглядно показано, что ЦА высотой 5 мм, расположенная на передней соединительной артерии диаметром 2 мм, имеет коэффициент 2,5, что свидетельствует об очень высоком риске её разрыва, в то время как ЦА схожего размера, но расположенная на внутренней сонной артерии диаметром 4 мм, имеет коэффициент 1,25 и значительно меньший риск разрыва (примерно в 10 раз) [45]. В проспективном клиническом исследовании М. Rahman и соавт. [46] отмечено, что коэффициент отношения высоты купола ЦА к диаметру несущей артерии является статистически значимым фактором риска разрыва ЦА (ОШ = 2,12; 95% ДИ: 1,09–4,13).

Математические модели ЦА

В настоящее время имеет место целый ряд работ, посвящённых построению и изучению прогностической ценности математических моделей роста и риска разрыва ЦА. Так, в работе А.Л. Рогозина [47] представлена и подробно изучена прогностическая ценность математической модели риска разрыва ЦА внутренней сонной артерии. Авторами разработана следующая формула:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}},$$

где P – вероятность разрыва ЦА, $z = b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + \dots + b_n \times X_n + a$, X – значения независимых переменных, b – коэффициенты регрессии, a – константа, e – основание натурального логарифма. Более расширенную математическую модель с применением нескольких параметров разработали и детально изучили Н. Meng и соавт. [48]. Исследователи представили итоговую формулу в виде:

$$\eta(\lambda, \mu) = \frac{\mu(1 + \sqrt{1 - \mu^2})}{4} \times \frac{(1 + \lambda^2)}{\lambda},$$

где μ – коэффициент отношения шейки ЦА к радиусу материнской артерии, λ – коэффициент ЦА, η – значение стрессового фактора ЦА, представляющее собой функцию коэффициента отношения шейки ЦА к радиусу материнской артерии и коэффициента ЦА. В отличие от предыдущих математических моделей, R. Berguer и соавт. [49] представили тригонометрическую модель формирования ЦА, где особое внимание уделено углу между дочерними артериальными ветвями, образующими бифуркационную ЦА:

$$\cos \theta = \sqrt{\frac{1}{2\beta}},$$

где β – отношение площади ЦА в области её шейки к диаметру материнской артерии, θ – угол между дочерними артериальными ветвями, образующими бифуркационную ЦА.

Безусловно, представленные математические модели не могут полностью охарактеризовать все процессы, протекающие в полости ЦА, и статистически значимо оценить риск её разрыва. Тем не менее, некоторые нейрохирургические клиники мира активно используют математические модели в качестве обоснования вы-

бора тактики хирургического лечения пациентов с ЦА в конкретной клинической ситуации.

Гемодинамика ЦА

Принято классифицировать кровотоки в полости ЦА на простые стабильные и сложные нестабильные, или турбулентные [1]. Простой стабильный кровоток в полости ЦА имеет однонаправленное постоянное движение в течение одного кардиального цикла и редко может иметь одно завихрение с постоянной или изменяющейся локализацией. Турбулентный поток имеет нестабильный характер и разнонаправленное движение с множеством завихрений различных локализаций в полости ЦА [1, 3].

Тип кровотока в полости ЦА во многом зависит от размера, формы ЦА и геометрии несущей артерии [1, 16]. В ряде случаев поток крови, направленный в полость ЦА, обладает высокой скоростью, малой шириной и оказывает выраженное гемодинамическое воздействие на определённые области стенки ЦА. В других случаях кровяной поток более широкий и медленный, и оказывает меньший гемодинамический удар на стенку ЦА [1, 16].

Особого внимания заслуживают гемодинамические особенности в бифуркационных ЦА. Так, скорость потока крови в ЦА с узкой шейкой значительно ниже, чем в материнской артерии. В ЦА с широкой шейкой скорость кровотока выше, чем в ЦА с узкой шейкой. В ЦА с широкой шейкой обмен крови с полостью несущего артериального ствола происходит в большем объёме, чем в ЦА с узкой шейкой [1, 50]. При этом риск тромбообразования в ЦА с узкой шейкой намного выше [50].

ЦА, которые расположены на асимметричных бифуркациях артерий, имеют индивидуальные гемодинамические характеристики. Та часть шейки ЦА, которая является смежной с большей по диаметру дочерней артерией, подвержена наибольшему давлению кровотока, а часть шейки, относящаяся к меньшему по размеру дочернему артериальному стволу, испытывает большую степень растяжения под действием пульсирующего потока крови [51]. Объём крови в меньшую по размеру дочернюю артериальную ветвь полностью поступает из полости ЦА, а большая по размеру дочерняя ветвь заполняется из материнской артерии [51].

Что же касается гемодинамических особенностей латеральных ЦА, то в данном случае заполнение полости ЦА кровью осуществляется в дистальной части шейки ЦА, в полости ЦА происходит процесс постоянной смены направления потока крови, а выход крови верифицируется в проксимальной части шейки ЦА [52]. Гемодинамическое давление на дистальную часть шейки ЦА больше, чем на проксимальную и на купол ЦА [53, 54]. По мнению С.М. Strother и соавт. [55], рост ЦА латерального типа происходит по направлению тока крови за счёт растяжения стенки ЦА в области дистального участка шейки последней.

В сообщении Д.Д. Долотовой и соавт. [56] показано, что наличие сосуда, отходящего от шейки или купола ЦА, обуславливает отнесение их к группе «сложных» не только из-за трудностей выполнения хирургического

вмешательства, но и в силу того, что наличие дополнительной сосудистой ветви и её выключение из кровотока могут оказывать значительное влияние на изменение параметров локальной гемодинамики. Характер этих изменений может определяться такими факторами, как диаметр отходящего от ЦА сосуда и расположение ЦА относительно несущего сосуда [56]. Авторами исследования также отмечено, что в значительно меньшей степени подвержены изменениям гемодинамические показатели бифуркационных ЦА: виртуальное «удаление» сосуда оказывало незначительное влияние на стенку шейки и купола ЦА, находящегося на пути потока из несущего сосуда. В латеральных ЦА поведение профиля скоростей и пристеночного напряжения сдвига отличалось большим разнообразием, для объяснения которого необходимо учитывать всю совокупность местных и системных факторов [56].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день накоплено большое количество знаний о биологических и биофизических механизмах формирования, роста и разрыва ЦА. Роль процесса воспаления, молекулярно-генетических и гемодинамических факторов подтверждены многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями. Анализ факторов риска роста и последующего разрыва ЦА позволяет прогнозировать течение данного заболевания, выбирать оптимальные методы хирургического лечения данной группы пациентов или проводить мониторинг больных с неразорвавшимися ЦА. Безусловно, дальнейшее изучение обозначенных механизмов роста и разрыва ЦА позволит глубоко изучить особенности данной нозологической формы с позиций как фундаментальной, так и прикладной науки. В свою очередь, такого рода мультидисциплинарный подход открывает новые возможности в разработке и внедрении в широкую клиническую практику новейших методов диагностики и хирургического лечения пациентов с ЦА уже в ближайшем будущем.

Финансирование

Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Крылов В.В. (ред.). *Хирургия аневризм головного мозга*; в 3 т. М.; 2011; 1.
2. Крылов В.В., Элиава Ш.Ш., Яковлев С.Б., Хейреддин А.С., Белоусова О.Б., Полунина Н.А. Клинические рекомендации по лечению неразорвавшихся бессимптомных аневризм головного мозга. *Журнал Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2016; 80(5): 124-135. doi: 10.17116/neiro2016805124-135
3. Nasr DM, Brown RD Jr. Management of unruptured intracranial aneurysms. *Curr Cardiol Rep*. 2016; 18(9): 86. doi: 10.1007/s11886-016-0763-4
4. Chalouhi N, Hoh BL, Hasan D. Review of cerebral aneurysm formation, growth, and rupture. *Stroke*. 2013; 44(12): 3613-3622. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002390
5. Brisman JL, Song JK, Newell DW. Cerebral aneurysms. *N Engl J Med*. 2006; 355(9): 928-939. doi: 10.1056/NEJMr052760
6. Frösen J, Cebal J, Robertson AM, Aoki T. Flow-induced, inflammation-mediated arterial wall remodeling in the formation and progression of intracranial aneurysms. *Neurosurg Focus*. 2019; 47(1): E21. doi: 10.3171/2019.5.FOCUS19234
7. Kuroda H, Mochizuki T, Shimizu S, Kumabe T. Rupture of thrombosed cerebral aneurysm during antithrombotic therapy for ischemic stroke: Case report and literature review. *World Neurosurg*. 2019; 126: 468-471. doi: 10.1016/j.wneu.2019.02.238
8. Prasad GL, Menon GR. Intraoperative temporal horn ventriculostomy for brain relaxation during aneurysm surgeries in pterional approaches. *World Neurosurg*. 2021; 145: e127-e130. doi: 10.1016/j.wneu.2020.09.144
9. Hasan DM, Chalouhi N, Jabbour P, Dumont AS, Kung DK, Magnotta VA, et al. Evidence that acetylsalicylic acid attenuates inflammation in the walls of human cerebral aneurysms: Preliminary results. *J Am Heart Assoc*. 2013; 2(1): e000019. doi: 10.1161/JAHA.112.000019
10. Chalouhi N, Ali MS, Jabbour PM, Tjoumakaris SI, Gonzalez LF, Rosenwasser RH, et al. Biology of intracranial aneurysms: Role of inflammation. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012; 32(9): 1659-1676. doi: 10.1038/jcbfm.2012.84
11. Hasan DM, Mahaney KB, Brown RD Jr, Meissner I, Piepgras DG, Huston J, et al. Aspirin as a promising agent for decreasing incidence of cerebral aneurysm rupture. *Stroke*. 2011; 42(11): 3156-3162. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.619411
12. Chalouhi N, Hoh BL, Hasan D. Review of cerebral aneurysm formation, growth, and rupture. *Stroke*. 2013; 44(12): 3613-3622. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002390
13. Nakajima N, Nagahiro S, Sano T, Satomi J, Satoh K. Phenotypic modulation of smooth muscle cells in human cerebral aneurysmal walls. *Acta Neuropathol*. 2000; 100(5): 475-480. doi: 10.1007/s004010000220
14. Ali MS, Starke RM, Jabbour PM, Tjoumakaris SI, Gonzalez LF, Rosenwasser RH, et al. TNF- α induces phenotypic modulation in cerebral vascular smooth muscle cells: Implications for cerebral aneurysm pathology. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013; 33(10): 1564-1573. doi: 10.1038/jcbfm.2013.109
15. Etmann N, Buchholz BA, Dreier R, Bruckner P, Torner JC, Steiger HJ, et al. Cerebral aneurysms: formation, progression, and developmental chronology. *Transl Stroke Res*. 2014; 5(2): 167-173. doi: 10.1007/s12975-013-0294-x
16. Texakalidis P, Sweid A, Mouchtouris N, Peterson EC, Sioka C, Rangel-Castilla L, et al. Aneurysm formation, growth, and rupture: The biology and physics of cerebral aneurysms. *World Neurosurg*. 2019; 130: 277-284. doi: 10.1016/j.wneu.2019.07.093
17. Aoki T, Kataoka H, Ishibashi R, Nozaki K, Egashira K, Hashimoto N. Impact of monocyte chemoattractant protein-1 deficiency on cerebral aneurysm formation. *Stroke*. 2009; 40(3): 942-951. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.532556
18. Levitt MR, Mandrycky C, Abel A, Kelly CM, Levy S, Chivukula VK, et al. Genetic correlates of wall shear stress in a patient-

specific 3D-printed cerebral aneurysm model. *J Neurointerv Surg.* 2019; 11(10): 999-1003. doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014669

19. Tromp G, Weinsheimer S, Ronkainen A, Kuivaniemi H. Molecular basis and genetic predisposition to intracranial aneurysm. *Ann Med.* 2014; 46(8): 597-606. doi: 10.3109/07853890.2014.949299

20. Samuel N, Radovanovic I. Genetic basis of intracranial aneurysm formation and rupture: Clinical implications in the postgenomic era. *Neurosurg Focus.* 2019; 47(1): E10. doi: 10.3171/2019.4.FOCUS19204

21. Nowicki KW, Hosaka K, Walch FJ, Scott EW, Hoh BL. M1 macrophages are required for murine cerebral aneurysm formation. *J Neurointerv Surg.* 2018; 10(1): 93-97. doi: 10.1136/neurintsurg-2016-012911

22. Theodotou CB, Snelling BM, Sur S, Haussen DC, Peterson EC, Elhannady MS. Genetic associations of intracranial aneurysm formation and sub-arachnoid hemorrhage. *Asian J Neurosurg.* 2017; 12(3): 374-381. doi: 10.4103/1793-5482.180972

23. Bilguvar K, Yasuno K, Niemelä M, Ruigrok YM, von Und Zu Fraunberg M, van Duijn CM, et al. Susceptibility loci for intracranial aneurysm in European and Japanese populations. *Nat Genet.* 2008; 40(12): 1472-1477. doi: 10.1038/ng.240

24. Connolly ES Jr. International study of unruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg.* 2014; 121(5): 1022-1023. doi: 10.3171/2013.10.JNS131485

25. Рожченко Л.В., Бобинев В.В., Горощенко С.А., Петров А.Е., Самочерных К.А. Клеточные, генетические и эпигенетические механизмы роста церебральных аневризм. *Современные проблемы науки и образования.* 2021; 2: 186. doi: 10.17513/spno.30560

26. Нохсорова М.А., Борисова Н.В., Аммосова А.М. Возможность диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани с помощью биологических маркеров. *Вестник новых медицинских технологий.* 2019; 4: 138-143. doi: 10.24411/2075-4094-2019-16435

27. Сираева Т.А., Кальметьева Л.Р., Камилов Ф.Х., Еникеева З.М. Клинико-лабораторные маркеры обмена соединительной ткани при гломерулонефрите у детей. *Нефрология.* 2014; 18(3): 70-76.

28. Wang L, Liu S, Yang W, Yu H, Zhang L, Ma P, et al. Plasma amino acid profile in patients with aortic dissection. *Sci Rep.* 2017; 7: 40146. doi: 10.1038/srep40146

29. Guo Y, Wan S, Han M, Zhao Y, Li C, Cai G, et al. Plasma metabolomics analysis identifies abnormal energy, lipid, and amino acid metabolism in abdominal aortic aneurysms. *Med Sci Monit.* 2020; 26: e926766. doi: 10.12659/MSM.926766

30. Sokół B, Urbaniak B, Wąsik N, Plewa S, Klupczyńska A, Jankowski R, et al. Amino acids in cerebrospinal fluid of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: An observational study. *Front Neurol.* 2017; 8: 438. doi: 10.3389/fneur.2017.00438

31. Beck J, Rohde S, Berkefeld J, Seifert V, Raabe A. Size and location of ruptured and unruptured intracranial aneurysms measured by 3-dimensional rotational angiography. *Surg Neurol.* 2006; 65(1): 18-27. doi: 10.1016/j.surneu.2005.05.019

32. Korja M, Kivisaari R, Rezai Jahromi B, Lehto H. Size and location of ruptured intracranial aneurysms: Consecutive series of 1993 hospital-admitted patients. *J Neurosurg.* 2017; 127(4): 748-753. doi: 10.3171/2016.9.JNS161085

33. Suzuki J, Ohara H. Clinicopathological study of cerebral aneurysms. Origin, rupture, repair, and growth. *J Neurosurg.* 1978; 48(4): 505-514. doi: 10.3171/jns.1978.48.4.0505

34. Nakatomi H, Segawa H, Kurata A, Shiokawa Y, Nagata K, Kamiyama H, et al. Clinicopathological study of intracranial fusiform and dolichoectatic aneurysms: Insight on the mechanism of growth. *Stroke.* 2000; 31(4): 896-900. doi: 10.1161/01.str.31.4.896

35. Canham PB, Ferguson GG. A mathematical model for the mechanics of saccular aneurysms. *Neurosurgery.* 1985; 17(2): 291-295. doi: 10.1227/00006123-198508000-00007

36. Tateshima S, Tanishita K, Hakata Y, Tanoue SY, Viñuela F. Alteration of intraaneurysmal hemodynamics by placement of a self-expandable stent. Laboratory investigation. *J Neurosurg.* 2009; 111(1): 22-27. doi: 10.3171/2009.2.JNS081324

37. San Millán Ruiz D, Yilmaz H, Dehdashti AR, Alimenti A, de Tribolet N, Rüfenacht DA. The perianeurysmal environment: Influence on saccular aneurysm shape and rupture. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006; 27(3): 504-512.

38. Hademenos GJ, Massoud TF, Turjman F, Sayre JW. Anatomical and morphological factors correlating with rupture of intracranial aneurysms in patients referred for endovascular treatment. *Neuroradiology.* 1998; 40(11): 755-760. doi: 10.1007/s002340050679

39. Sadasivan C, Fiorella DJ, Woo HH, Lieber BB. Physical factors effecting cerebral aneurysm pathophysiology. *Ann Biomed Eng.* 2013; 41(7): 1347-1365. doi: 10.1007/s10439-013-0800-z

40. Raghavan ML, Ma B, Harbaugh RE. Quantified aneurysm shape and rupture risk. *J Neurosurg.* 2005; 102(2): 355-362. doi: 10.3171/jns.2005.102.2.0355

41. Isaksen JG, Bazilevs Y, Kvamsdal T, Zhang Y, Kaspersen JH, Waterloo K, et al. Determination of wall tension in cerebral artery aneurysms by numerical simulation. *Stroke.* 2008; 39(12): 3172-3178. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.503698

42. Huang ZQ, Meng ZH, Hou ZJ, Huang SQ, Chen JN, Yu H, et al. Geometric parameter analysis of ruptured and unruptured aneurysms in patients with symmetric bilateral intracranial aneurysms: A multicenter CT angiography study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016; 37(8): 1413-1417. doi: 10.3174/ajnr.A4764

43. Nader-Sepahi A, Casimiro M, Sen J, Kitchen ND. Is aspect ratio a reliable predictor of intracranial aneurysm rupture? *Neurosurgery.* 2004; 54(6): 1343-1348. doi: 10.1227/01.neu.0000124482.03676.8b

44. Ujiie H, Tamano Y, Sasaki K, Hori T. Is the aspect ratio a reliable index for predicting the rupture of a saccular aneurysm? *Neurosurgery.* 2001; 48(3): 495-503. doi: 10.1097/00006123-200103000-00007

45. Tremmel M, Dhar S, Levy EI, Mocco J, Meng H. Influence of intracranial aneurysm-to-parent vessel size ratio on hemodynamics and implication for rupture: Results from a virtual experimental study. *Neurosurgery.* 2009; 64(4): 622-631. doi: 10.1227/01.NEU.0000341529.11231.69

46. Rahman M, Smietana J, Hauck E, Hoh B, Hopkins N, Siddiqui A, et al. Size ratio correlates with intracranial aneurysm rupture status: A prospective study. *Stroke.* 2010; 41(5): 916-920. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.574244

47. Рогозин А.Л. Математическая модель прогноза риска разрыва аневризм внутренней сонной артерии. *Врач-аспирант.* 2015; 69(2.2): 248-254.

48. Meng H, Feng Y, Woodward SH, Bendok BR, Hanel RA, Guterman LR, et al. Mathematical model of the rupture mechanism of intracranial saccular aneurysms through daughter aneurysm formation and growth. *Neurol Res.* 2005; 27(5): 459-465. doi: 10.1179/016164105X25171

49. Berguer R, Bull JL, Khanafer K. Refinements in mathematical models to predict aneurysm growth and rupture. *Ann NY Acad Sci.* 2006; 1085: 110-116. doi: 10.1196/annals.1383.033
50. Signorelli F, Sela S, Gesualdo L, Chevrel S, Tollet F, Pailler-Mattei C, et al. Hemodynamic stress, inflammation, and intracranial aneurysm development and rupture: A systematic review. *World Neurosurg.* 2018; 115: 234-244. doi: 10.1016/j.wneu.2018.04.143
51. Jiang P, Liu Q, Wu J, Chen X, Li M, Li Z, et al. Hemodynamic characteristics associated with thinner regions of intracranial aneurysm wall. *J Clin Neurosci.* 2019; 67: 185-190. doi: 10.1016/j.jocn.2019.06.024
52. Penn DL, Komotar RJ, Sander Connolly E. Hemodynamic mechanisms underlying cerebral aneurysm pathogenesis. *J Clin Neurosci.* 2011; 18(11): 1435-1438. doi: 10.1016/j.jocn.2011.05.001
53. Tanaka K, Takao H, Suzuki T, Fujimura S, Uchiyama Y, Otani K, et al. Relationship between hemodynamic parameters and cerebral aneurysm initiation. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2018; 2018: 1347-1350. doi: 10.1109/EMBC.2018.8512466
54. Nair P, Chong BW, Indahlastari A, Lindsay J, DeJeu D, Parthasarathy V, et al. Hemodynamic characterization of geometric cerebral aneurysm templates. *J Biomech.* 2016; 49(11): 2118-2126. doi: 10.1016/j.jbiomech.2015.11.034
55. Strother CM, Graves VB, Rappe A. Aneurysm hemodynamics: an experimental study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1992; 13(4): 1089-1095.
56. Долотова Д.Д., Благосклонова Е.Р., Григорьева Е.В., Архипов И.В., Полунина Н.А., Гаврилов А.В., и др. Исследование локальной гемодинамики в сложных аневризмах: влияние сосуда, отходящего от купола или шейки. *Журнал «Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко».* 2020; 84(3): 28-34. doi: 10.17116/невро20208403128

REFERENCES

1. Krylov VV. *Surgery for cerebral aneurysms.* Moscow; 2011; 1. (In Russ.).
2. Krylov VV, Eliava ShSh, Yakovlev SB, Kheireddin AS, Belousova OB, Polunina NA. Clinical guidelines for treatment of unruptured asymptomatic brain aneurysms. *Zhurnal Voprosy neirokhirurgii imeni N.N. Burdenko.* 2016; 80(5): 124-135. (In Russ.). doi: 10.17116/невро2016805124-135
3. Nasr DM, Brown RD Jr. Management of unruptured intracranial aneurysms. *Curr Cardiol Rep.* 2016; 18(9): 86. doi: 10.1007/s11886-016-0763-4
4. Chalouhi N, Hoh BL, Hasan D. Review of cerebral aneurysm formation, growth, and rupture. *Stroke.* 2013; 44(12): 3613-3622. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002390
5. Brisman JL, Song JK, Newell DW. Cerebral aneurysms. *N Engl J Med.* 2006; 355(9): 928-939. doi: 10.1056/NEJMra052760
6. Frösen J, Cebal J, Robertson AM, Aoki T. Flow-induced, inflammation-mediated arterial wall remodeling in the formation and progression of intracranial aneurysms. *Neurosurg Focus.* 2019; 47(1): E21. doi: 10.3171/2019.5.FOCUS19234
7. Kuroda H, Mochizuki T, Shimizu S, Kumabe T. Rupture of thrombosed cerebral aneurysm during antithrombotic therapy for ischemic stroke: Case report and literature review. *World Neurosurg.* 2019; 126: 468-471. doi: 10.1016/j.wneu.2019.02.238
8. Prasad GL, Menon GR. Intraoperative temporal horn ventriculostomy for brain relaxation during aneurysm surgeries in pterional approaches. *World Neurosurg.* 2021; 145: e127-e130. doi: 10.1016/j.wneu.2020.09.144
9. Hasan DM, Chalouhi N, Jabbour P, Dumont AS, Kung DK, Magnotta VA, et al. Evidence that acetylsalicylic acid attenuates inflammation in the walls of human cerebral aneurysms: Preliminary results. *J Am Heart Assoc.* 2013; 2(1): e000019. doi: 10.1161/JAHA.112.000019
10. Chalouhi N, Ali MS, Jabbour PM, Tjoumakaris SI, Gonzalez LF, Rosenwasser RH, et al. Biology of intracranial aneurysms: Role of inflammation. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012; 32(9): 1659-1676. doi: 10.1038/jcbfm.2012.84
11. Hasan DM, Mahaney KB, Brown RD Jr, Meissner I, Piepgras DG, Huston J, et al. Aspirin as a promising agent for decreasing incidence of cerebral aneurysm rupture. *Stroke.* 2011; 42(11): 3156-3162. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.619411
12. Chalouhi N, Hoh BL, Hasan D. Review of cerebral aneurysm formation, growth, and rupture. *Stroke.* 2013; 44(12): 3613-3622. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002390
13. Nakajima N, Nagahiro S, Sano T, Satomi J, Satoh K. Phenotypic modulation of smooth muscle cells in human cerebral aneurysmal walls. *Acta Neuropathol.* 2000; 100(5): 475-480. doi: 10.1007/s004010000220
14. Ali MS, Starke RM, Jabbour PM, Tjoumakaris SI, Gonzalez LF, Rosenwasser RH, et al. TNF- α induces phenotypic modulation in cerebral vascular smooth muscle cells: Implications for cerebral aneurysm pathology. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2013; 33(10): 1564-1573. doi: 10.1038/jcbfm.2013.109
15. Etminan N, Buchholz BA, Dreier R, Bruckner P, Torner JC, Steiger HJ, et al. Cerebral aneurysms: formation, progression, and developmental chronology. *Transl Stroke Res.* 2014; 5(2): 167-173. doi: 10.1007/s12975-013-0294-x
16. Texakalidis P, Sweid A, Mouchtouris N, Peterson EC, Sioka C, Rangel-Castilla L, et al. Aneurysm formation, growth, and rupture: The biology and physics of cerebral aneurysms. *World Neurosurg.* 2019; 130: 277-284. doi: 10.1016/j.wneu.2019.07.093
17. Aoki T, Kataoka H, Ishibashi R, Nozaki K, Egashira K, Hashimoto N. Impact of monocyte chemoattractant protein-1 deficiency on cerebral aneurysm formation. *Stroke.* 2009; 40(3): 942-951. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.532556
18. Levitt MR, Mandrycky C, Abel A, Kelly CM, Levy S, Chivukula VK, et al. Genetic correlates of wall shear stress in a patient-specific 3D-printed cerebral aneurysm model. *J Neurointerv Surg.* 2019; 11(10): 999-1003. doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014669
19. Tromp G, Weinsheimer S, Ronkainen A, Kuivaniemi H. Molecular basis and genetic predisposition to intracranial aneurysm. *Ann Med.* 2014; 46(8): 597-606. doi: 10.3109/07853890.2014.949299
20. Samuel N, Radovanovic I. Genetic basis of intracranial aneurysm formation and rupture: Clinical implications in the postgenomic era. *Neurosurg Focus.* 2019; 47(1): E10. doi: 10.3171/2019.4.FOCUS19204
21. Nowicki KW, Hosaka K, Walch FJ, Scott EW, Hoh BL. M1 macrophages are required for murine cerebral aneurysm formation. *J Neurointerv Surg.* 2018; 10(1): 93-97. doi: 10.1136/neurintsurg-2016-012911
22. Theodotou CB, Snelling BM, Sur S, Haussen DC, Peterson EC, Elhammady MS. Genetic associations of intracranial aneu-

rysm formation and sub-arachnoid hemorrhage. *Asian J Neurosurg.* 2017; 12(3): 374-381. doi: 10.4103/1793-5482.180972

23. Bilguvar K, Yasuno K, Niemelä M, Ruigrok YM, von Und Zu Fraunberg M, van Duijn CM, et al. Susceptibility loci for intracranial aneurysm in European and Japanese populations. *Nat Genet.* 2008; 40(12): 1472-1477. doi: 10.1038/ng.240

24. Connolly ES Jr. International study of unruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg.* 2014; 121(5): 1022-1023. doi: 10.3171/2013.10.JNS131485

25. Rozhchenko LV, Bobinov VV, Goroshchenko SA, Petrov AE, Samochernykh KA. Cellular, genetic and epigenetic mechanisms of growth of cerebral aneurysms. *Modern Problems of Science and Education.* 2021; 2: 186. (In Russ.). doi: 10.17513/spno.30560

26. Nokhsorova MA, Borisova NV, Ammosova AM. The possibility of diagnosing undifferentiated connective tissue dysplasia using biological markers. *Journal of New Medical Technologies.* 2019; 4: 138-143. (In Russ.). doi: 10.24411/2075-4094-2019-16435

27. Siraeva TA, Kalmetyeva LR, Kamilov FK, Enikeeva ZM. Clinical and laboratory markers of connective tissue metabolism in glomerulonephritis in children. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2014; 18(3): 70-76. (In Russ.).

28. Wang L, Liu S, Yang W, Yu H, Zhang L, Ma P, et al. Plasma amino acid profile in patients with aortic dissection. *Sci Rep.* 2017; 7: 40146. doi: 10.1038/srep40146

29. Guo Y, Wan S, Han M, Zhao Y, Li C, Cai G, et al. Plasma metabolomics analysis identifies abnormal energy, lipid, and amino acid metabolism in abdominal aortic aneurysms. *Med Sci Monit.* 2020; 26: e926766. doi: 10.12659/MSM.926766

30. Sokół B, Urbaniak B, Wąsik N, Plewa S, Klupczyńska A, Jankowski R, et al. Amino acids in cerebrospinal fluid of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: An observational study. *Front Neurol.* 2017; 8: 438. doi: 10.3389/fneur.2017.00438

31. Beck J, Rohde S, Berkefeld J, Seifert V, Raabe A. Size and location of ruptured and unruptured intracranial aneurysms measured by 3-dimensional rotational angiography. *Surg Neurol.* 2006; 65(1): 18-27. doi: 10.1016/j.surneu.2005.05.019

32. Korja M, Kivisaari R, Rezaei Jahromi B, Lehto H. Size and location of ruptured intracranial aneurysms: Consecutive series of 1993 hospital-admitted patients. *J Neurosurg.* 2017; 127(4): 748-753. doi: 10.3171/2016.9.JNS161085

33. Suzuki J, Ohara H. Clinicopathological study of cerebral aneurysms. Origin, rupture, repair, and growth. *J Neurosurg.* 1978; 48(4): 505-514. doi: 10.3171/jns.1978.48.4.0505

34. Nakatomi H, Segawa H, Kurata A, Shiokawa Y, Nagata K, Kamiyama H, et al. Clinicopathological study of intracranial fusiform and dolichoectatic aneurysms: Insight on the mechanism of growth. *Stroke.* 2000; 31(4): 896-900. doi: 10.1161/01.str.31.4.896

35. Canham PB, Ferguson GG. A mathematical model for the mechanics of saccular aneurysms. *Neurosurgery.* 1985; 17(2): 291-295. doi: 10.1227/00006123-198508000-00007

36. Tateshima S, Tanishita K, Hakata Y, Tanoue SY, Viñuela F. Alteration of intraaneurysmal hemodynamics by placement of a self-expandable stent. Laboratory investigation. *J Neurosurg.* 2009; 111(1): 22-27. doi: 10.3171/2009.2.JNS081324

37. San Millán Ruiz D, Yilmaz H, Dehdashti AR, Alimenti A, de Tribolet N, Rüfenacht DA. The perianeurysmal environment: Influence on saccular aneurysm shape and rupture. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006; 27(3): 504-512.

38. Hademenos GJ, Massoud TF, Turjman F, Sayre JW. Anatomical and morphological factors correlating with rupture of intracranial aneurysms in patients referred for endovascular treatment. *Neuroradiology.* 1998; 40(11): 755-760. doi: 10.1007/s002340050679

39. Sadasivan C, Fiorella DJ, Woo HH, Lieber BB. Physical factors effecting cerebral aneurysm pathophysiology. *Ann Biomed Eng.* 2013; 41(7): 1347-1365. doi: 10.1007/s10439-013-0800-z

40. Raghavan ML, Ma B, Harbaugh RE. Quantified aneurysm shape and rupture risk. *J Neurosurg.* 2005; 102(2): 355-362. doi: 10.3171/jns.2005.102.2.0355

41. Isaksen JG, Bazilevs Y, Kvamsdal T, Zhang Y, Kaspersen JH, Waterloo K, et al. Determination of wall tension in cerebral artery aneurysms by numerical simulation. *Stroke.* 2008; 39(12): 3172-3178. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.503698

42. Huang ZQ, Meng ZH, Hou ZJ, Huang SQ, Chen JN, Yu H, et al. Geometric parameter analysis of ruptured and unruptured aneurysms in patients with symmetric bilateral intracranial aneurysms: A multicenter CT angiography study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016; 37(8): 1413-1417. doi: 10.3174/ajnr.A4764

43. Nader-Sepahi A, Casimiro M, Sen J, Kitchen ND. Is aspect ratio a reliable predictor of intracranial aneurysm rupture? *Neurosurgery.* 2004; 54(6): 1343-1348. doi: 10.1227/01.neu.0000124482.03676.8b

44. Ujiie H, Tamano Y, Sasaki K, Hori T. Is the aspect ratio a reliable index for predicting the rupture of a saccular aneurysm? *Neurosurgery.* 2001; 48(3): 495-503. doi: 10.1097/00006123-200103000-00007

45. Tremmel M, Dhar S, Levy EI, Mocco J, Meng H. Influence of intracranial aneurysm-to-parent vessel size ratio on hemodynamics and implication for rupture: Results from a virtual experimental study. *Neurosurgery.* 2009; 64(4): 622-631. doi: 10.1227/01.NEU.0000341529.11231.69

46. Rahman M, Smietana J, Hauck E, Hoh B, Hopkins N, Siddiqui A, et al. Size ratio correlates with intracranial aneurysm rupture status: A prospective study. *Stroke.* 2010; 41(5): 916-920. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.574244

47. Rogozin AL. Mathematical model for predicting the risk of rupture of aneurysms of the internal carotid artery. *Postgraduate Doctor.* 2015; 69(2.2): 248-254. (In Russ.).

48. Meng H, Feng Y, Woodward SH, Bendok BR, Hanel RA, Guterman LR, et al. Mathematical model of the rupture mechanism of intracranial saccular aneurysms through daughter aneurysm formation and growth. *Neurol Res.* 2005; 27(5): 459-465. doi: 10.1179/016164105X25171

49. Berguer R, Bull JL, Khanafer K. Refinements in mathematical models to predict aneurysm growth and rupture. *Ann NY Acad Sci.* 2006; 1085: 110-116. doi: 10.1196/annals.1383.033

50. Signorelli F, Sela S, Gesualdo L, Chevrel S, Tollet F, Pailler-Mattei C, et al. Hemodynamic stress, inflammation, and intracranial aneurysm development and rupture: A systematic review. *World Neurosurg.* 2018; 115: 234-244. doi: 10.1016/j.wneu.2018.04.143

51. Jiang P, Liu Q, Wu J, Chen X, Li M, Li Z, et al. Hemodynamic characteristics associated with thinner regions of intracranial aneurysm wall. *J Clin Neurosci.* 2019; 67: 185-190. doi: 10.1016/j.jocn.2019.06.024

52. Penn DL, Komotar RJ, Sander Connolly E. Hemodynamic mechanisms underlying cerebral aneurysm pathogenesis. *J Clin Neurosci.* 2011; 18(11): 1435-1438. doi: 10.1016/j.jocn.2011.05.001

53. Tanaka K, Takao H, Suzuki T, Fujimura S, Uchiyama Y, Otani K, et al. Relationship between hemodynamic parameters and cerebral aneurysm initiation. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2018; 2018: 1347-1350. doi: 10.1109/EMBC.2018.8512466

54. Nair P, Chong BW, Indahlastari A, Lindsay J, DeJeu D, Parthasarathy V, et al. Hemodynamic characterization of geometric cerebral aneurysm templates. *J Biomech.* 2016; 49(11): 2118-2126. doi: 10.1016/j.jbiomech.2015.11.034

55. Strother CM, Graves VB, Rappe A. Aneurysm hemodynamics: an experimental study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1992; 13(4): 1089-1095.

56. Dolotova DD, Blagosklonova ER, Grigorieva EV, Arkhipov IV, Polunina NA, Gavrilov AV, et al. Analysis of local hemodynamics in complex aneurysms: an effect of the vessel arising from the dome or the neck. *Zhurnal Voprosy neirokhirurgii imeni N.N. Burdenko.* 2020; 84(3): 28-34. (In Russ.). doi: 10.17116/neiro20208403128

Сведения об авторах

Саакян Зораб Симонович – врач-нейрохирург отделения нейрохирургии, ГБУ РС(Я) «Республиканская больница № 2»; аспирант кафедры нормальной и патологической физиологии, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», e-mail: doctor-zorab87@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7871-1206>

Борисова Наталья Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», e-mail: nv.borisova@s-vfu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0789-5391>

Яхонтов Игорь Спартакович – врач-нейрохирург, заведующий отделением нейрохирургии, ГБУ РС(Я) «Республиканская больница № 2», e-mail: rbcomp@gov14.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4977-8123>

Макиевский Максим Юрьевич – врач-нейрохирург, врач-нейрохирург отделения нейрохирургии, ГБУ РС(Я) «Республиканская больница № 2», e-mail: rbcomp@gov14.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2176-0271>

Степанов Иван Андреевич – ассистент кафедры общей хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: stepanovivanneuro@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9039-9147>

Information about the authors

Zorab S. Saakyan – Neurosurgeon, Republican Hospital No 2; Research Officer at the Department of Normal and Pathological Physiology, North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, e-mail: doctor-zorab87@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7871-1206>

Natalya V. Borisova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Normal and Pathological Physiology, North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, e-mail: nv.borisova@s-vfu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0789-5391>

Igor S. Yakhontov – Neurosurgeon, Head of the Neurosurgery Department, Republican Hospital No 2, e-mail: rbcomp@gov14.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4977-8123>

Maksim Y. Makievskiy – Neurosurgeon, Neurosurgeon at the Neurosurgery Department, Republican Hospital No 2, e-mail: rbcomp@gov14.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2176-0271>

Ivan A. Stepanov – Teaching Assistant at the Department of General Surgery, Irkutsk State Medical University, e-mail: stepanovivanneuro@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9039-9147>

Вклад авторов

Саакян З.С. – разработка дизайна исследования, научное редактирование, утверждение рукописи для публикации.

Яхонтов И.С. – поиск литературных источников, написание текста.

Макиевский М.Ю. – поиск литературных источников, написание текста.

Борисова Н.В. – научное редактирование, утверждение рукописи для публикации.

Степанов И.А. – обзор литературы, поиск литературных источников, написание текста.

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ШВАННОМ КРЕСТЦА С РАСПРОСТРАНЕНИЕМ В ПОЛОСТЬ МАЛОГО ТАЗА

Пендюрин И.В.,
Васильев И.А.,
Копылов И.С.

ФГБУ «Новосибирский
научно-исследовательский институт
травматологии и ортопедии
им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России
(630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 17,
Россия)

Автор ответственный за переписку:
Пендюрин Иван Викторович,
e-mail: ivan75nsk@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Анализ результатов хирургического лечения шванном крестца с распространением в малый таз.

Материалы и методы. Проведён анализ клинических результатов хирургического лечения 25 пациентов с шванномами крестцовой локализации, в том числе с вентральной распространённостью и ростом в полость малого таза, оперированных в клинике нейрохирургии Новосибирского НИИТО им. Я.Л. Цивьяна Минздрава России за 10 лет. Проведён анализ литературных данных, описывающих распространённость, классификации, диагностики и хирургическое лечение опухолей крестца и шванном в частности. Описаны особенности течения, диагностики и хирургического лечения опухолей данной локализации, принятые хирургические подходы.

Результаты. Период наблюдения за пациентами в нашем исследовании составил в среднем $61,6 \pm 2$ мес. По сравнению с исходными показателями больных в послеоперационном периоде (на сроке 1 год) хороший клинический результат с регрессом симптоматики отмечен у 17 (68 %) из 25 пациентов, причём у 10 (40 %) из них имелся значительный регресс неврологических нарушений. У 3 (12 %) оперированных отмечено усугубление неврологических нарушений в виде усугубления чувствительных нарушений, у одного пациента отмечено усугубление нарушений функции тазовых органов. Радикальное удаление новообразования достигнуто в 24 (96 %) из 25 случаев; субтотальная резекция проведена у 1 (4 %) пациента. Число рецидивов и продолженного роста новообразований составило в нашей серии 12 % (3 из 25 пациентов). Летальность составила 0 %. Осложнения, встречаемые в нашей группе, были отмечены в 3 (12 %) случаях и проявлялись в виде раневой ликвореи в случаях задних доступов.

Заключение. Степень радикальности резекции опухоли и клинических исходов напрямую связана с выбранным операционным доступом.

Ключевые слова: шванномы крестца, невринома забрюшинного пространства, опухоли забрюшинного пространства малого таза и передней стенки крестца

Статья поступила: 28.10.2022
Статья принята: 28.03.2023
Статья опубликована: 05.05.2023

Для цитирования: Пендюрин И.В., Васильев И.А., Копылов И.С. Результаты хирургического лечения шванном крестца с распространением в полость малого таза. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 150-162. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.14

THE RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF SACRAL SCHWANNOMAS WITH EXTENSION INTO PELVIC CAVITY

Pendyurin I.V.,
Vasilyev I.A.,
Kopylov I.S.

Novosibirsk Research Institute
of Traumatology and Orthopedics
named after Ya.L. Tsivyan (Frunze str. 17,
Novosibirsk 630091, Russian Federation)

Corresponding author:
Ivan V. Pendyurin,
e-mail: ivan75nsk@yandex.ru

ABSTRACT

The aim. To analyze the results of surgical treatment of sacral schwannomas with their extension into lower pelvis.

Materials and methods. We analyzed the clinical results of surgical treatment of 25 patients with sacral schwannomas, including those with ventral extension and growth into pelvic cavity. All patients were operated at the Clinic of Neurosurgery of the Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after Ya.L. Tsivyan for a 10-year period. The analysis of literature describing prevalence, classification, diagnosis and surgical treatment of sacral tumors and schwannomas in particular was carried out. The features of the course, diagnosis and surgical treatment of sacral schwannomas and accepted surgical methods for their treatment are described.

Results. The average follow-up period of the patients in our study was 61.6 ± 2 months. Compared with the initial indicators of patients in the postoperative period (1 year after the surgery), a good clinical result with the regression of symptoms was registered in 17 (68 %) out of 25 patients, and 10 (40 %) of them had a significant regression of neurological disorders. 3 (12 %) operated patients had a deterioration of neurological disorders in the form of aggravation of sensitive disorders; one patient had an aggravation of pelvic organ dysfunction. Radical removal of the tumor was achieved in 24 (96 %) out of 25 cases; subtotal resection was performed in 1 (4 %) patient. The number of relapses and continued growth of tumors in our series was 12 % (3 out of 25 patients). The mortality rate was 0 %. The complications were registered in 3 (12 %) cases and manifested as wound liquorrhea in cases of using posterior approach.

Conclusion. The degree of radicality of tumor resection and clinical outcomes is directly related to the selected surgical approach.

Key words: sacral schwannomas, retroperitoneal space neurinoma, tumors of the retroperitoneal space of the pelvis and the anterior wall of the sacrum

Received: 28.10.2022
Accepted: 28.03.2023
Published: 05.05.2023

For citation: Pendyurin I.V., Vasilyev I.A., Kopylov I.S. The results of surgical treatment of sacral schwannomas with extension into pelvic cavity. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 150-162. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.14

ВВЕДЕНИЕ

На долю первичных опухолей спинного мозга приходится от 5 до 10 % всех спинномозговых новообразований у взрослых и 4,5 % от общего числа опухолей центральной нервной системы (ЦНС) [1, 2]. Частота их встречаемости составляет 1,3 случая на 100 000 населения в год [2]. Экстремедуллярные новообразования встречаются в 70–80 % случаев от всех первичных опухолей спинного мозга и в 53–68,5 % случаев от общего числа новообразований спинного мозга [2–4]. Наиболее распространённые гистологические варианты экстремедуллярных опухолей – это менингиомы (24,4 %), эпидимомы (23,7 %) и невриномы (21,2 %) [5–7]. Опухоли крестца составляют 1–7 % среди спинальных опухолей [1, 2, 4, 8]. Шванномы составляют около 25–29 % всех первичных опухолей позвоночника [8]. Ретроперитонеальная локализация шванном встречается достаточно редко и составляет примерно от 1 до 5 % всех образований ретроперитонеальной локализации [1, 2, 4–6, 9]. Изучая проблему лечения опухолей крестца, особенно в случае вентрального распространения и их забрюшинной локализации, следует отметить, позднюю выявляемость этой патологии и порой асимптомное течение [2, 6, 10, 11]. Этому способствуют многие факторы, в основном это наличие в этой зоне достаточных резервных пространств, нетипичная симптоматика, на которую указывают пациенты, сложности в интерпретации результатов диагностики [11].

Считается, что наиболее ранним симптомом является локальная боль в области крестца, а в дальнейшем при прогрессировании опухолевого роста появляется уже корешковая симптоматика, и, как следствие, появляются ишиалгические проявления, тазовые нарушения, а также корешковый болевой синдром [4, 12, 13].

В настоящее время нет единой общепринятой классификации опухолей крестца ввиду их большого разнообразия и генетического происхождения. В современной литературе описывают две наиболее встречаемые классификации: Эннекинга, основанную на стадиях развития заболевания, и Weinstein – Boriani – Biagini [8]. Данные классификации позволяют оценить тактику в лечении, в том числе с онкологической стороны [8]. К. Sridhar разработал классификацию опухолей на основании результатов визуализации с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) [14]. В 2003 г. Р. Klimo предложил схему классификации опухолей корешков конского хвоста на крестцовом уровне в зависимости от направления роста и выделил три типа: первый – ограниченный крестцом (в этом случае опухоль может быть удалена из заднего доступа); второй – опухоли, прорастающие/разрушающие заднюю и передние стенки крестца (в этом случае требуется комбинированный подход при удалении опухоли – передний и задний); третий – опухоли в пределах пресакрального пространства на передней стенке крестца (в этом случае при удалении требуется передний доступ) [14].

В связи с имеющимися топографо-анатомическими особенностями малого таза в ряде случаев опе-

ративное лечение может быть проведено как в один, так и в несколько этапов – удаление сначала интраканальной порции, а затем порции из полости малого таза. Основной проблемой опухолей, распространяющихся из крестцового канала в полость малого таза, а в нашем случае шванном, является необходимость осуществления доступа в малый таз.

Несмотря на совершенствование методов диагностики, разработку новых хирургических доступов с использованием микрохирургической, эндоскопической техники, усовершенствование анестезиологического пособия, стало возможным проведение одномоментных операций или оперативных доступов – как задних, так и передних – для удаления опухолей крестцовой локализации [10]. Но и в настоящее время проблема щадящих операционных доступов к новообразованиям такого типа, одномоментного удаления всей опухоли и снижения до минимума числа рецидивов до конца не решена [4, 15, 16].

Выбор адекватного доступа с целью получения хорошего клинического эффекта и высокой степени радикальности удаления опухоли будет зависеть от правильного, тщательного предоперационного планирования, основанного на визуализации взаимодействия опухоли с расположенными рядом органами и магистральными сосудами [12, 15]. В случае шванном принято придерживаться хирургической тактики в лечении с максимально радикальным удалением опухолевого субстрата с целью получения благоприятного прогноза в связи с тем, что данные опухоли не являются чувствительными к химио-, и лучевой терапии [2, 3, 12, 16, 17].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ретроспективный анализ клинических результатов хирургического лечения шванном крестца, в том числе с распространением в малый таз.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено открытое, неконтролируемое, нерандомизированное, одноцентровое, ретроспективное исследование клинических результатов хирургического лечения пациентов с шванномами в области крестца, в том числе с вентральным распространением и забрюшинной локализацией в области малого таза, прооперированных в клинике нейрохирургии Новосибирского НИИТО им. Я.Л. Цивьяна Минздрава России за 10-летний период. Критерии включения: наличие шванном, локализующихся на уровне крестца, с подтверждённым патоморфологическим диагнозом; выполнение оперативного вмешательства в соответствии со стандартным протоколом. Критерий исключения: тяжёлая сопутствующая соматическая патология в стадии декомпенсации.

В клинике нейрохирургии за этот период накоплен опыт хирургического лечения 69 пациентов с опухолями

крестцовой локализации, имеющих различную гистологическую структуру. Среди них у 25 (36,2 %) диагностированы шванномы крестца; у всех больных новообразования, в соответствии с гистопатологической классификацией, принятой Всемирной организацией здравоохранения, имели I степень злокачественности. Женщин было 16 (64 %), мужчин – 9 (36 %); средний возраст составил $49,6 \pm 3$ года.

Диагностика новообразований крестца, степени резекции шванномы и подтверждение наличия рецидива или продолженного роста опухоли, придерживаясь принятых стандартов, осуществлялись с помощью МРТ-исследования позвоночника и спинного мозга на МР-томографах ExcelartVantage (Toshiba, Япония) с применением внутривенного введения контрастного вещества. Напряжённость магнитного поля составляла 1,5 Тл, толщина срезов – до 3 мм в режимах T1, T2, FLAIR, DWI (в трёх проекциях). При обнаружении клинических признаков, которые могли сопровождаться структурными изменениями позвоночника, больным дополнительно проводилась компьютерная томография (КТ) позвоночника на мультиспиральном компьютерном томографе Aquilion 64 (Toshiba, Япония); толщина срезов составляла 1 мм. Также при необходимости использовалась ультразвуковая диагностика [3, 15].

Согласно классификации Р. Климо, шванномы в зависимости от локализации и направления роста по данным МРТ и КТ разделены на три группы: 16 (64 %) человек имели опухоли, ограниченные крестцом; 6 (24 %) – интраканальные, с разрушением передней стенки крестца и с распространением в полость малого таза; у 3 (12 %) опухоли локализовались пресакрально, непосредственно в забрюшинном пространстве в области передней стенки крестца, в полости малого таза, не распространяясь в крестцовый канал (табл. 1)..

ТАБЛИЦА 1
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ ПО НАПРАВЛЕНИЮ РОСТА
TABLE 1
DISTRIBUTION OF TUMORS BY THE DIRECTION OF GROWTH

Характеристика направления роста	Количество больных	
	абс.	%
Опухоль, ограниченная крестцом	16	64
Опухоль с распространением в полость малого таза	6	24
Опухоль непосредственно в забрюшинном пространстве	3	12
Всего	25	100

Интрадуральный рост опухоли отмечен в 12 (48 %) случаях, интра-/экстрадуральный – в 8 (32 %), экстрадуральный – в 5 (20 %) случаях.

Средний объём опухолей составил $32,6 \pm 0,9$ см³. При этом самый малый размер опухоли был равен 1,2 см³, а самый большой – 100,6 см³. Сроки наблюдения за пациентами нашей серии исследовании составили в среднем $61,6 \pm 2$ мес.

Клиническая картина заболевания у 21 (84 %) больного складывалась из болевого синдрома, неврологической симптоматики и нарушения функции тазовых органов. У 4 (16 %) больных опухоль диагностирована по данным МРТ как случайная находка. Распределение клинических проявлений представлено в таблице 2.

ТАБЛИЦА 2
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ
TABLE 2
DISTRIBUTION OF CLINICAL SYMPTOMS

Симптоматика	Количество больных	
	абс.	%
Болевой синдром в области крестца	16	64
Раздражение органов малого таза	2	8
Ирритация крестцовых корешков	20	80
Чувствительные нарушения	12	48
Нарушение ФТО	3	12
Отсутствие проявлений	4	16

Примечание. ФТО – функция тазовых органов.

Болевой синдром разной степени выраженности в области крестца встречался в 16 (64 %) случаях. Отсутствие болевой симптоматики отмечено у 9 (36 %) пациентов. Лёгкая степень боли по визуально-аналоговой (ВАШ) отмечена у 12 (75 %) пациентов, боль средней интенсивности – в 3 (18,7 %) случаях, в одном случае (6,3 %) боль носила интенсивный характер. Раздражение органов малого таза, в частности прямой кишки, выражающееся в учащённых позывах на дефекацию, отмечено у 2 (8 %) пациентов с опухолями, локализующимися непосредственно в забрюшинном пространстве малого таза. Ирритативная симптоматика по сакральным корешкам была отмечена в 20 (80 %) случаях. Чувствительные нарушения отмечены в 12 (48 %) случаях.

Нарушение функции тазовых органов (ФТО) отмечено в 3 (12 %) случаях, причём у одного пациента отмечены дизурические расстройства, связанные с механическим воздействием опухолью большого размера, локализующейся в забрюшинном пространстве, на органы малого таза.

Все больные оперированы с применением микрохирургического инструментария, микроскопа OPMI Vario/NC33 фирмы «Carl Zeiss» (Германия). Использовалось увеличение от 10 до 20 раз. Для доступа использовались высокооборотные дрели фирм «Aescular» (США) и «Synthes» (США). На этапах удаления применялся ультра-

тразвуковой диссектор-аспиратор Sonoca 300 фирмы «Söring» (Германия), позволяющий при необходимости выполнить внутреннюю декомпрессию опухоли с целью её дальнейшей мобилизации и минимизировать воздействие на прилежащие невральные структуры.

В группе пациентов применяли два типа доступов. Первый – это задний доступ с резекцией задней стенки крестца; выполнен у 22 пациентов. Задний доступ позволяет достаточно чётко идентифицировать нервные структуры, которые располагаются непосредственно в крестцовом канале. В случае локализации опухоли в пределах крестцового канала ограничиваются трепанацией задней его стенки и скелетированием передней стенки канала и зон межпозвонковых отверстий. Все выполненные задние доступы были осуществлены в положении пациента на операционном столе на животе. При этом виде доступа при необходимости проводились вскрытие и резекция передней стенки крестца сзади (или расширение уже имеющегося расширенного фораминального отверстия) с целью удаления фрагмента, распространяющегося вентрально, что и было выполнено в 6 случаях. В 2 из этих 6 случаев резецировались задняя и передние стенки крестца и удалялся большой вентральный компонент, располагающийся в малом тазу. Задние доступы достаточно типичны, они широко описаны в литературе, в связи с чем нет смысла останавливаться на них более подробно.

Вторым доступом был передний ретроперитонеальный доступ для удаления опухолей, в основном локализующихся на передней стенке крестца в малом тазу. Он выполнен в 3 случаях в положении пациента на операционном столе на спине. Ретроперитонеальный доступ заключается в выполнении косого парамедианного разреза передней брюшной стенки. При этом отслаивают брюшину от поверхности таза вместе с кишечником и смещают её с подвздошных сосудов и мочеточников; брюшина отодвигается медиально. На этапах подхода к опухоли важно оценивать риск повреждения магистральных сосудов и мочеточника. С латеральной стороны мобилизовался и отводился подвздошный сосудисто-нервный пучок. Забрюшинно с помощью биполярной коагуляции осуществляется вход в малый таз и подход к опухолевому образованию. В последующем проводилась мобилизация опухоли с внутренней декомпрессией с применением ультразвукового дезинтегратора. По мере уменьшения объёма опухолевого узла после её внутренней декомпрессии выполнялось отделение капсулы шванномы от передней стенки крестца, идущих здесь важных анатомических образований (брюшины, сосудов, нервов, мочеточников). После её внутрикапсулярного удаления и отделения её от органов малого таза ревизовалось фораминальное отверстие крестца, идентифицировалось место роста опухоли (спинномозговой корешок), и после предварительной коагуляции она отсекалась от корешка. Операция заканчивалась гемостазом, наложением послойных швов на рану с установкой дренажа в забрюшинное пространство на 1–2 суток.

Во всех 3 случаях чисто передней локализации опухолей, удаляемых из переднего доступа, в состав хирургической бригады входил сосудистый хирург, но каких-

либо осложнений или трудностей при удалении мы не испытывали. Опухоли локализовались забрюшинно и не имели интимной связи с магистральными сосудами.

С целью оценки результатов хирургического лечения и качества жизни нами применялась шкала McCormick, для оценки болевого синдрома и его динамики – ВАШ. Следует отметить, что проведение микрохирургических вмешательств в большинстве своём не вызвало выраженного ухудшения состояния больных и углубления имеющихся очаговых симптомов в группе наших пациентов, а также сколько-нибудь значимого изменения индекса качества жизни пациентов в послеоперационном периоде и перехода пациентов из одной группы в другую.

Проведённые исследования соответствуют этическим стандартам, разработанным на основе Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г., и «Правилам клинической практики в Российской Федерации», утверждённым Приказом Минздрава России от 01.04.2016 № 200н. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России. Все данные были деперсонализированы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По сравнению с исходными показателями больных в послеоперационном периоде на сроках 1 год хороший клинический результат с регрессом симптоматики отмечен у 17 из 25 пациентов, что составило 68 % ($p < 0,01$) – это соответствовало I классу по шкале McCormick (1999), – причём у 10 (5,8 %) из них имелся значительный регресс неврологии, выражающийся в отчётливом снижении болевого синдрома (с 64 % до 24 %), ирритативной симптоматики по крестцовым корешкам, раздражения органов малого таза, восстановлении чувствительных нарушений. У 6 (24 %) человек симптоматика соответствовала II классу по шкале McCormick ($p = 0,291$), в 2 (8 %) случаях – III классу ($p = 0,027$). Пациентов с грубыми неврологическими нарушениями стойкого характера (IV класс) в группе не было. Положительная симптоматика, отмеченная на сроке 1 год, на более отдалённых сроках была незначительной.

Что касается нарушений ФТО, можно сказать, что из трёх пациентов, имеющих нарушение ФТО в дооперационном периоде, регресс нарушений отмечен у 2 (8 %) пациентов; у 1 (4 %) пациента сохранились нарушения ФТО с постепенным неполным регрессом в течение последующих 1,5 лет. Также у одного пациента, не имеющего нарушения ФТО на дооперационном периоде, данный вид нарушений появился в послеоперационном периоде.

Радикальность операции достигнута в 24 из 25 случаев (96 %), субтотальная резекция проведена у 1 (4 %) пациента.

Число рецидивов и продолженного роста новообразований составило в нашей серии 12 % (3 из 25 пациентов, что подтверждено клинико-томографическими данными). При анализе рецидивов новообразований выявлено, что они возникли повторно через 18 и 26 мес., после первичной операции и тотального удаления опухоли, и в одном случае продолженный рост отмечен через 11 месяцев после субтотального удаления опухоли. Пациенты оперированы повторно, без усугубления неврологического дефицита и повторного рецидивирования за оставшийся период наблюдения.

Отдалённые (более чем через 5 лет) результаты лечения прослежены у 10 (40 %) оперированных нами пациентов. У 3 (12 %) пациентов отдалённые результаты проследить не удалось из-за утраты с ними контакта. Летальных исходов в отдалённом периоде в группе пациентов, доступных сбору катамнеза, за период послеоперационного наблюдения зарегистрировано не было.

Осложнения, встречаемые в нашей группе, были отмечены в 3 (12 %) случаях и проявлялись в виде раневой ликвореи. Все они отмечены в случаях задних доступов. Во всех трёх случаях ликворея купирована наложением вторичных швов с установкой люмбальных дренажей. В случаях переднего, забрюшинного, доступа, осложнения отсутствовали. Инфекций области хирургического вмешательства, равно как и воспалительных изменений со стороны субарахноидального пространства, у пациентов не было.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Пациент Р., 1957 года рождения, предъявляет жалобы на слабость в левой стопе, пальцах. Периодиче-

ские умеренные боли в пояснично-крестцовой области, в последние месяцы – императивные позывы на дефекацию. ДЗ: Объёмное образование гигантских размеров (шваннома?) интрафораминальной локализации на уровне S3 справа с вентральным распространением в полость малого таза. Диагноз подтверждался при помощи МРТ с контрастным усилением пояснично-крестцового отдела позвоночника, на котором выявлено гигантское пресакральное, контрастируемое образование на уровне S3 справа с наличием интрафораминального компонента общим размером 51 × 52,6 × 65,3 мм; при этом размеры интрафораминального компонента составляют 10 × 11 × 12 мм (рис. 1).

В плановом порядке выполнено оперативное лечение: трепанация задней и передней стенок крестца в проекции роста опухоли на уровне S3–S4 сегментов справа, микрохирургическое удаление опухоли.

Из хирургических особенностей, хотелось бы акцентировать внимание на том, что опухоль удалена totally, из заднего доступа, без повреждения брюшины; образовавшаяся послеоперационная полость задней стенки крестца заполнена аутожиром; учитывая адекватный гемостаз, дренажные системы в рану не устанавливались. Объём резекции крестца – в области расширенного фораминального отверстия – представлен небольшим дефектом (35,0 × 25,0 мм), который не нарушает ортопедической состоятельности тазового кольца (рис. 2).

Интраоперационная кровопотеря составила 320 мл. Объём удалённой опухоли составил 100,6 см³. Гистологический и иммуногистохимический диагноз: Шваннома, стадия 1 (МКБ-О: 9560/0). По результатам мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) спустя сутки после операции признаков опухолевого процесса нет (рис. 3).

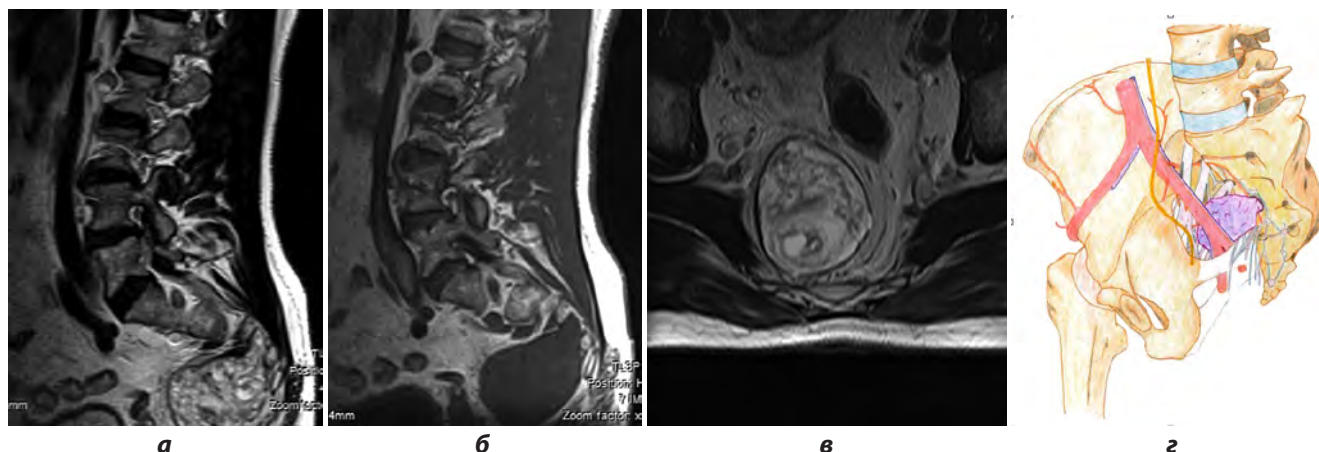


РИС. 1. Пациент Р., МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника в 2 проекциях с контрастным усилением до операции. Гигантское пресакральное образование забрюшинной локализации, на уровне S3 справа с наличием интрафораминального компонента. **а, б** – сагиттальные срезы; **в** – аксиальный срез; **г** – схематичное изображение топографо-анатомических особенностей локализации образования

FIG. 1. Patient R., MRI of the lumbosacral spine in 2 projections with contrast enhancement, before the surgery. Giant presacral tumor of retroperitoneal localization at the S3 level on the right, with intraforaminal component. **a, b** – sagittal sections; **c** – axial section; **d** – schematic image of topographic and anatomical features of the tumor localization

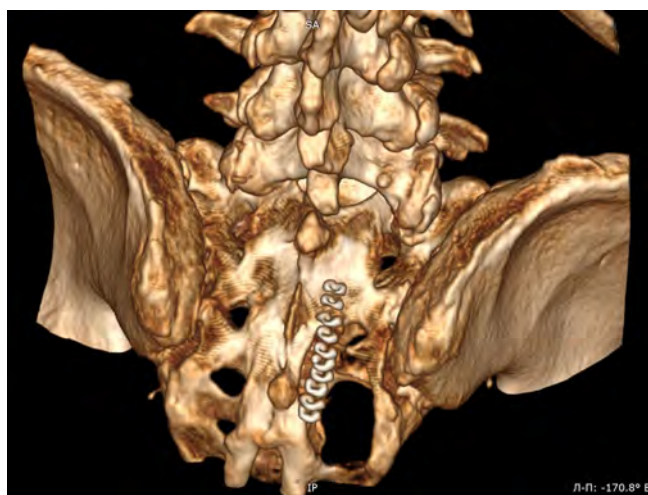


РИС. 2.

Пациент Р., 3D-реконструкция МСКТ-изображения крестца после операции. Дефект латеральных масс крестца в зоне оперативного вмешательства



FIG. 2.

Patient R., 3D reconstruction of the MSCT image of the sacrum, after the surgery. Defect of lateral sacral masses in the area of surgical intervention



РИС. 3.

Пациент Р., МСКТ-изображения крестцового отдела позвоночника и малого таза с контрастным усилением спустя 1 стуки после оперативного вмешательства. Отсутствие признаков наличия опухолевой ткани

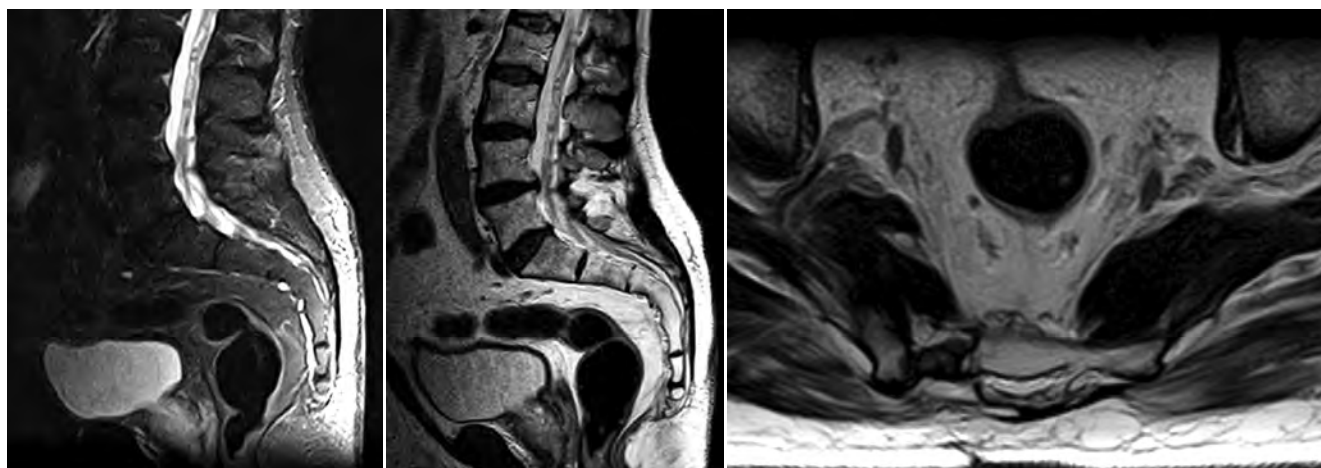


FIG. 3.

Patient R., MSCT images of the sacral spine and the pelvis with contrast enhancement, 1 day after the surgery. No signs of the tumor tissue

Послеоперационный период протекал спокойно. Заживление раны первичное. В неврологическом статусе – без усугубления неврологической симптоматики, императивные позывы регрессировали. Выписан из клиники на 12-е сутки в стабильном, удовлетворительном состоянии. Пациент находится на амбулаторном наблюдении в клинике. По результатам контрольного МРТ спустя 34 месяца признаков рецидива образования на оперированном уровне (S3–S4) не выявлено (рис. 4).

Пациентка Н., 1946 года рождения. Предъявляет жалобы на периодические умеренно выраженные болевые ощущения («ощущение дискомфорта») в области малого таза. По результатам ультразвукового исследования (УЗИ) выявлено образование в области малого таза, в связи с чем пациентка направлена к онкологу. В неврологическом статусе при обследовании: без очагового неврологического дефицита; функция тазовых органов не нарушена. Диагноз уточнялся при помощи МРТ с контрастным усилением, на котором выявлено объемное контра-



а

б

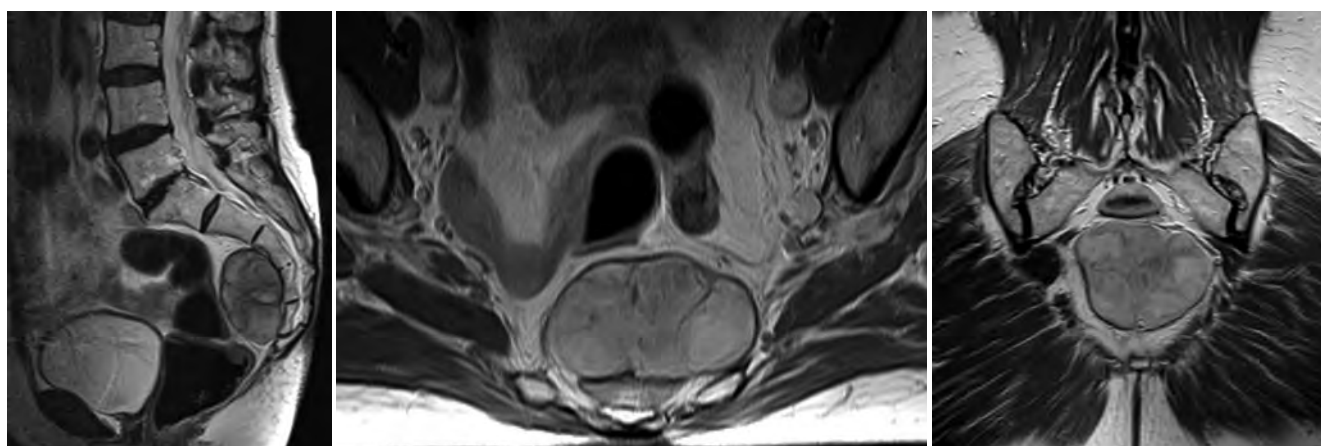
в

РИС. 4.

Пациент Р., МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника с контрастным усилением спустя 34 месяца после оперативного вмешательства. Отсутствие признаков рецидива образования в области крестца. **а, б** – сагиттальные срезы; **в** – аксиальный срез

FIG. 4.

Patient R., MRI of the lumbosacral spine with contrast enhancement, 34 months after the surgery. No signs of recurrence of tumor in the sacrum. **а, б** – sagittal sections; **в** – axial section



а

б

в

РИС. 5.

Пациентка Н., МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника в 2 проекциях с контрастным усилением до операции: **а** – сагиттальный срез; **б, в** – аксиальные срезы

FIG. 5.

Patient N., MRI of the lumbosacral spine in 2 projections with contrast enhancement, before the surgery: **а** – sagittal section; **б, в** – axial sections

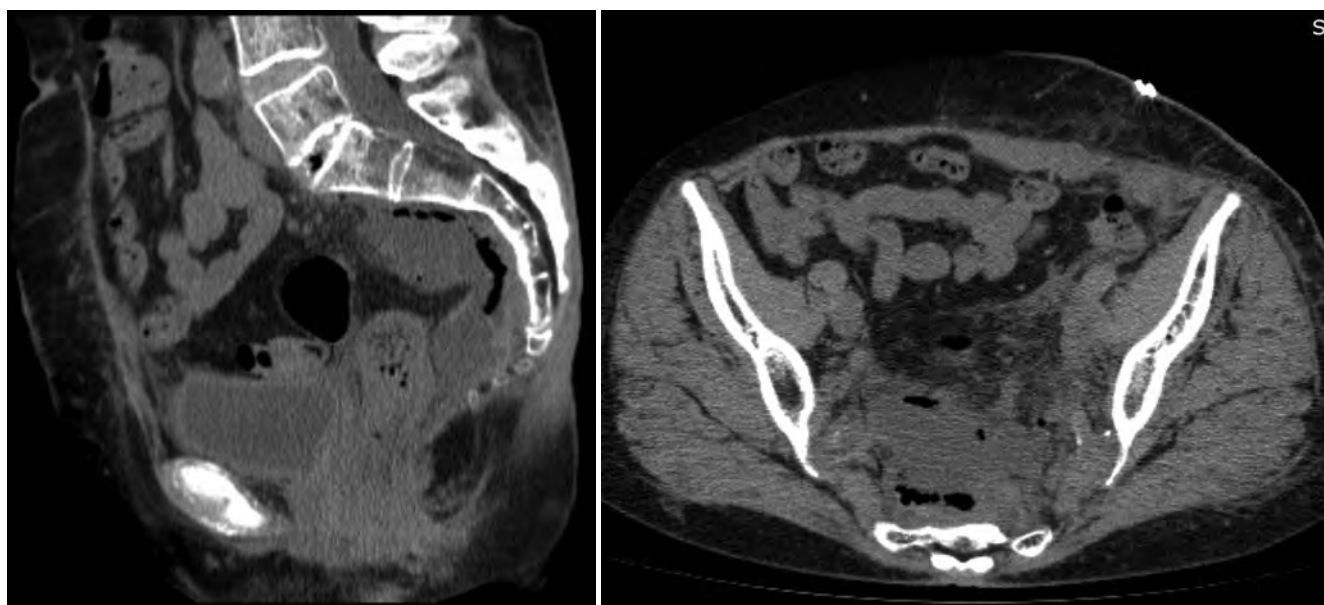
стируемое образование размером $60,3 \times 38,7 \times 72$ мм в пресакральной области, по вентральной поверхности S3–S5 позвонков (рис. 5).

Пациентке проведено плановое оперативное вмешательство: микрохирургическое удаление объёмного образования на уровне S3–S5 сегментов крестца в области малого таза левосторонним, забрюшинным доступом. Опухоль удалена тотально, при этом удалён и небольшой фрагмент опухоли, распространяющийся в фораминальное отверстие крестца. Интраоперационная кровопотеря составила 150 мл. Объём удалённой опухоли составил $96,5 \text{ см}^3$. Гистологический и иммуногистохимический диагноз: Шваннома, стадия I (МКБ-О: 9560/0).

По результатам послеоперационного МСКТ-контроля спустя сутки после операции признаков остаточной опухолевой ткани не выявлено (рис. 6).

Послеоперационный период протекал удовлетворительно, заживление раны произошло первичным натяжением. Швы сняты на 10-е сутки. Пациентка активизирована на 2-е сутки. Выписана из клиники в удовлетворительном состоянии с улучшением на 10-е сутки после операции. В неврологическом статусе – без очаговой симптоматики и нарастания неврологического дефицита. ФТО в норме.

По результатам последнего МРТ-контроля малого таза и крестца с контрастным усилением через 62 мес. с момента операции признаков рецидива опухоли нет (рис. 7).



а

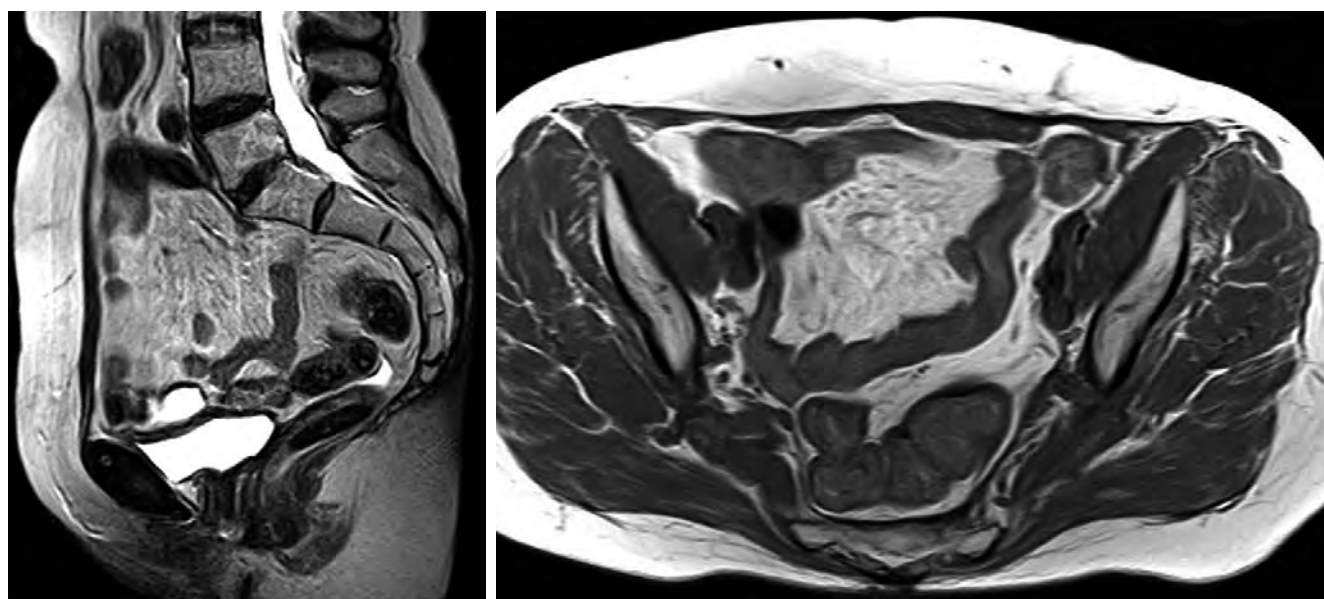
б

РИС. 6.

Пациентка Н., МСКТ-изображения пояснично-крестцового отдела позвоночника, спинного мозга и малого таза с контрастным усилением спустя 1 сутки после оперативного вмешательства: отсутствие признаков наличия опухоли. **а** – сагиттальный срез; **б** – аксиальный срез

FIG. 6.

Patient N., MSCT images of the lumbosacral spine, spinal cord and the pelvis with contrast enhancement, 1 day after the surgery: no signs of tumor. **a** – sagittal section; **b** – axial section



а

б

РИС. 7.

Пациентка Н., МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника в 2 проекциях с контрастным усилением спустя 62 месяца после оперативного вмешательства. Отсутствие признаков рецидива образования. **а** – сагиттальный срез; **б** – аксиальный срез

FIG. 7.

Patient N., MRI of the lumbosacral spine in 2 projections with contrast enhancement, 62 months after the surgery. No signs of relapse of tumor. **a** – sagittal section; **b** – axial section

ОБСУЖДЕНИЕ

Необходимый комплекс диагностических мероприятий для проведения хирургического лечения, помимо

клинико-неврологических данных, должен включать результаты МРТ и МСКТ с контрастным усилением, а при необходимости и МСКТ с ангиопрограммой и УЗИ-исследования области малого таза.

Приоритетом в лечении шванном крестцовой локализации должно быть хирургическое лечение с тотальным удалением опухолевого процесса. Это обеспечивает минимизацию и отсутствие рецидивов, дальнейшее хорошее качество жизни пациентов, избавляя их от повторных операций и других методов лечения с целью воздействия на остаточную опухолевую ткань. Однако нельзя забывать, что в погоне за радикальной хирургией необходимо чётко планировать хирургический доступ, его особенности и объём, принимая во внимание топографо-анатомические особенности данной зоны. Несмотря на то, что наиболее применим в нейрохирургической практике задний доступ, который позволяет наиболее радикально удалять объёмные образования, в основном интраканальной локализации, в случаях вентрального распространения также возможно применение заднего доступа для удаления вентрально распространяющегося опухолевого узла (как представлено клиническим примером), и при этом можно обойтись минимальной, клинически не значимой кровопотерей, небольшой резекцией костных структур крестца и достигнуть радикальности удаления. Чёткого алгоритма, регламентирующего выбор хирургического доступа, в настоящее время нет [11]. По мнению ряда авторов, при удалении гигантских нейрогенных опухолей крестца следует избирать использования задних доступов [16, 18]. Применённый нами передний ретроперитонеальный доступ в нескольких случаях также позволил удалить опухоли вентральной локализации в области малого таза радикально и малотравматично.

Однако из собственного опыта становится понятно, что удаление опухолей передней стенки крестца на ниже-крестцовых уровнях из переднего забрюшинного доступа будет весьма затруднительно ввиду формирования более длинного операционного хода-доступа к опухоли, что будет уменьшать обзор и угол хирургической атаки. Учитывая это, а также анализируя особенности распространения некоторых опухолей в нашей группе, наличие достаточно глубокого хирургического доступа в вентральном направлении при задних доступах, хочется отметить возможность и целесообразность применения эндовидеоассистенции при удалении, что, по нашему мнению, позволит в более полной мере визуализировать ложе удаляемой опухоли и контакт с анатомическими образованиями в глубине раны.

Хочется отметить, что в группе оперированных пациентов нам не приходилось использовать двухэтапное (вентральное, дорзальное) хирургическое вмешательство, а также трансбрюшинный доступ. При этом удавалось удалять опухоли достаточно радикально практически во всех случаях при осуществлении правильно выбранного заднего или переднего доступа. Ортопедическая состоятельность позвоночника и тазового кольца во всех 25 случаях нарушена не была, и, соответственно, не потребовалась установка стабилизирующих систем. Хорошие клинические результаты с анализом динамики неврологического статуса, болевого синдрома и состояния функции тазовых органов подтверждают пра-

вильный выбор хирургического доступа в каждом конкретном случае.

При значительном распространении опухоли в вентральном направлении и большом её объёме предпочтение принято отдавать переднему доступу или двухэтапному вмешательству. Однако, как показывает наш опыт, а также данные литературы, достаточно большие шванномы крестца, распространяющиеся преимущественно в забрюшинное пространство, могут удаляться из заднего доступа, малотравматично и с хорошим клиническим исходом [15, 18]. При этом необходимо осуществлять индивидуальный подход к пациенту, ориентируясь на локализацию, распространение опухоли, а также на конституциональные особенности пациента.

Применяемая в нашей клинике парадигма в лечебно-диагностических подходах при хирургии шванном крестца подробно отражена на блок-схеме (рис. 8).

При анализе осложнений, учитывая зону локализации шванном на уровне крестцового канала и взаимодействии с корешками конского хвоста, пожалуй, самыми существенными послеоперационными нарушениями, значительно ухудшающими качество жизни пациентов, являются нарушения функции тазовых органов. Поэтому, по нашему мнению, начиная с дооперационного планирования, необходимо оценивать возможные риски послеоперационных нарушений, в том числе нарушений ФТО, совместно с урологами или нейроурологами, а при наличии таких осложнений – разрабатывать и применять для них программу реабилитации, начиная с раннего послеоперационного периода. Осложнения в виде раневой ликвореи связаны с особенностями строения терминальных отделов дурального мешка в виде истончения твёрдой мозговой оболочки, в связи с чем с целью купирования данного осложнения, как показывает наш опыт, оптимальным является применение биологического клея и жирового аутоотрансплантата для дополнительной герметизации твёрдой мозговой оболочки.

ВЫВОДЫ

Как показывает наш опыт и подтверждают данные литературы, подавляющее количество опухолей крестцовой локализации составили шванномы с гендерным распределением в сторону женского пола.

Радикальное хирургическое удаление шванном, в том числе и с экстраканальным – вентральным – распространением, является эффективным способом их лечения, с благоприятным прогнозом, в том числе и с использованием одного доступа, даже при шванномах большого размера.

Выбор адекватного доступа напрямую связан со степенью радикальности удаления опухоли. Для каждого конкретного случая необходимы индивидуальный подход и планирование. При этом необходимо чётко понимать возможности всех существующих хирургических доступов, а главной целью должно быть, конечно же, качество жизни пациента.

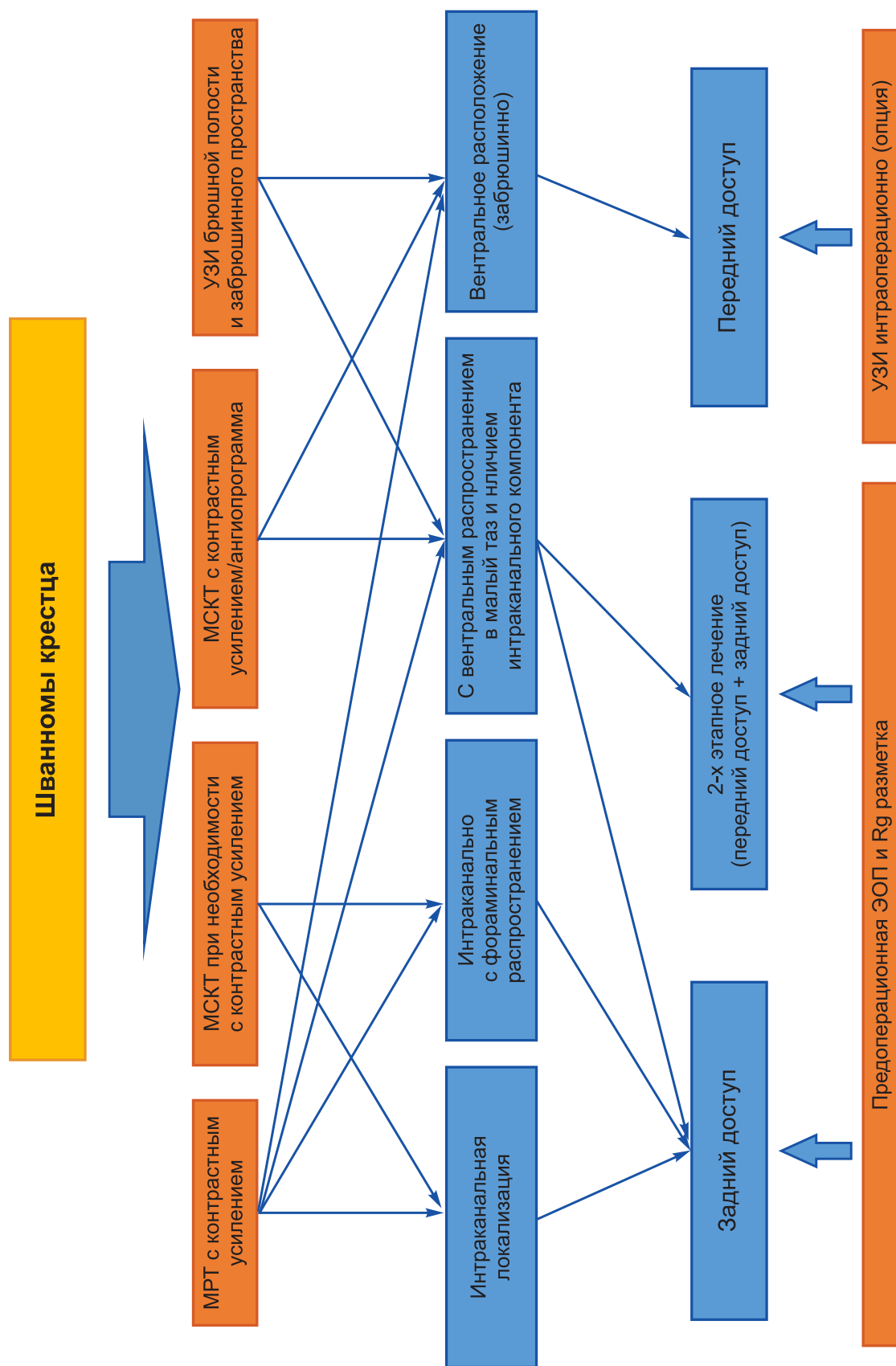


РИС. 8.
Блок-схема лечебно-диагностических подходов при хирургии шванном крестца

FIG. 8.
Algorithm of surgical and diagnostic approaches in the treatment of sacral schwannomas

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Степанова Ю.А., Гришанков С.А., Карельская Н.А., Калинин Д.В., Готов А.В. Неорганный забрюшинный шваннома (клиническое наблюдение). *Клиническая практика*. 2016; 2: 58-66. doi: 10.17816/clinpract7258-66
2. Handa K, Ozawa H, Aizawa T, Hashimoto K, Kanno H, Tateda S, et al. Surgical management of giant sacral schwannoma: A case series and literature review. *World Neurosurg*. 2019; 129: e216-e223. doi: 10.1016/j.wneu.2019.05.113
3. Васильев И.А., Ступак В.В., Цветовский С.Б., Пендюрин И.В., Селякова М.С., Воронина Е.И., и др. Поздний рецидив невриномы спинного мозга после одномоментного тотального удаления. *Хирургия позвоночника*. 2018; 15(3): 100-105. doi: 10.14531/ss2018.3.100-105
4. Strauss DC, Qureshi YA, Hayes AJ, Thomas JM. Management of benign retroperitoneal schwannomas: A single-center experience. *Am J Surg*. 2011; 202(2): 194-198. doi: 10.1016/j.amjsurg.2010.06.036
5. Ragurajaprakash K, Hanakita J, Takahashi T, Ueno M, Minami M, Tomita Y, et al. Giant invasive sacral schwannoma with aortic bifurcation compression and hydronephrosis. *World Neurosurg*. 2020; 135: 267-272. doi: 10.1016/j.wneu.2019.12.088
6. Attiah MA, Syre PP, Pierce J, Belyaeva E, Welch WC. Giant cystic sacral schwannoma mimicking tarlov cyst: A case report. *Eur Spine J*. 2016; 25(S1): S84-S88. doi: 10.1007/s00586-015-4128-2
7. Wang J, Li D, Yang R, Tang X, Yan T, Guo W. Epidemiological characteristics of 1385 primary sacral tumors in one institution in China. *World J Surg Oncol*. 2020; 18(1): 297. doi: 10.1186/s12957-020-02045-w
8. Stephens M, Gunasekaran A, Elswick C, Laryea JA, Pait TG, Kazemi N. Neurosurgical management of sacral tumors: Review of the literature and operative nuances. *World Neurosurg*. 2018; 116: 362-369. doi: 10.1016/j.wneu.2018.05.212
9. Kalagi D, Bakir M, Alfarra M, Aborayya A, Anwar I. Two unusual presentations of presacral schwannoma: A case series. *Int J Surg Case Rep*. 2019; 61: 165-168. doi: 10.1016/j.ijscr.2019.07.042
10. Коновалов Н.А., Асютин Д.С., Королишин Д.С., Капровой С.В., Тимонин С.Ю., Мартынова М.А., и др. Тактика лечения нейрогенных опухолей крестца и крестцовой области. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2018; 6: 53-58. doi: 10.17116/neiro20188206153
11. Feigl GC, Jugovic D, Staribacher D, Buslei R, Kuzmin D. Total resection of presacral giant schwannoma via minimally invasive dorsal approach: Illustrative case. *J Neurosurg Case Lessons*. 2021; 2(15): CASE21319. doi: 10.3171/CASE21319
12. Khan UA, Ismayl G, Malik I. Giant sacral schwannoma treated with a 360 approach: A rare case and systematic review of the literature. *World Neurosurg*. 2018; 115: 65-72. doi: 10.1016/j.wneu.2018.03.203
13. Zhou H, Zhou Z, Liang J, Wang Zh, Zhang X, Hu J, et al. Clinical analysis of 53 cases of retroperitoneal schwannoma. *Chin J Oncol*. 2014; 36(11): 867-870.

14. Cagli S, Isik HS, Yildirim U, Akinturk N, Zileli M. Giant sacral schwannomas. *J Neuro-Oncol*. 2012; 110: 105-110. doi: 10.1007/s11060-012-0941-1
15. Braley AE, Goulart C, Chou J, Galgano M. Resection of a large presacral schwannoma from an all-posterior trans-sacral approach. *Surg Neurol Int*. 2020; 11: 408. doi: 10.25259/SNI_681_2020
16. Zhang J, Guo W, Yang Y, Wei R. Surgical treatment of giant benign sacral neurogenic tumors using the posterior-only approach. *Clin Neurol Neurosurg*. 2019; 185: 105483. doi: 10.1016/j.clineuro.2019.105483
17. Nishizawa K, Mori K, Saruhashi Y, Takahashi Sh, Matsusue Y. Long-term clinical outcome of sacral chondrosarcoma treated by total en bloc sactomy and reconstruction of lumbosacral and pelvic ring using intraoperative extracorporeal irradiated autologous tumor-bearing sacrum: A case report with 10 years follow-up. *Spine J*. 2014; 14(5): e1-e8. doi: 10.1016/j.spinee.2013.10.057
18. Kim JY, Lee G-J, Lee S-K, Moon BJ, Kang TW, Lee J-K. Giant sacral schwannoma: A case report. *Chonnam Med J*. 2020; 56(1): 85-86. doi: 10.4068/cmj.2020.56.1.85

REFERENCES

1. Stepanova YA, Grishankov SA, Karelskaya NA, Kalinin DV, Glotov AV. Retroperitoneal schwannoma (clinical case). *Journal of Clinical Practice*. 2016; 2: 58-66. (In Russ.). doi: 10.17816/clinpract7258-66
2. Handa K, Ozawa H, Aizawa T, Hashimoto K, Kanno H, Tateda S, et al. Surgical management of giant sacral schwannoma: A case series and literature review. *World Neurosurg*. 2019; 129: e216-e223. doi: 10.1016/j.wneu.2019.05.113
3. Vasilyev IA, Stupak VV, Tsvetovskiy SB, Pendyurin IV, Selyakova MS, Voronina EI, et al. Late recurrence of spinal neurinoma after its single-stage total removal. *Spine Surgery*. 2018; 15(3): 100-105. (In Russ.). doi: 10.14531/ss2018.3.100-105
4. Strauss DC, Qureshi YA, Hayes AJ, Thomas JM. Management of benign retroperitoneal schwannomas: A single-center experience. *Am J Surg*. 2011; 202(2): 194-198. doi: 10.1016/j.amjsurg.2010.06.036
5. Ragurajaprakash K, Hanakita J, Takahashi T, Ueno M, Minami M, Tomita Y, et al. Giant invasive sacral schwannoma with aortic bifurcation compression and hydronephrosis. *World Neurosurg*. 2020; 135: 267-272. doi: 10.1016/j.wneu.2019.12.088
6. Attiah MA, Syre PP, Pierce J, Belyaeva E, Welch WC. Giant cystic sacral schwannoma mimicking tarlov cyst: A case report. *Eur Spine J*. 2016; 25(S1): S84-S88. doi: 10.1007/s00586-015-4128-2
7. Wang J, Li D, Yang R, Tang X, Yan T, Guo W. Epidemiological characteristics of 1385 primary sacral tumors in one institution in China. *World J Surg Oncol*. 2020; 18(1): 297. doi: 10.1186/s12957-020-02045-w
8. Stephens M, Gunasekaran A, Elswick C, Laryea JA, Pait TG, Kazemi N. Neurosurgical management of sacral tumors: Review of the literature and operative nuances. *World Neurosurg*. 2018; 116: 362-369. doi: 10.1016/j.wneu.2018.05.212
9. Kalagi D, Bakir M, Alfarra M, Aborayya A, Anwar I. Two unusual presentations of presacral schwannoma: A case series. *Int J Surg Case Rep*. 2019; 61: 165-168. doi: 10.1016/j.ijscr.2019.07.042
10. Kononov NA, Asiutin DS, Korolishin VA, Kaprov SV, Timonin Slu, Martynova MA, et al. Management of neurogenic

tumors of the sacrum and sacral area. *Zhurnal Voprosy neirokhirurgii imeni N.N. Burdenko*. 2018; 6: 53-58. (In Russ.). doi: 10.17116/neiro20188206153

11. Feigl GC, Jugovic D, Staribacher D, Buslei R, Kuzmin D. Total resection of presacral giant schwannoma via minimally invasive dorsal approach: Illustrative case. *J Neurosurg Case Lessons*. 2021; 2(15): CASE21319. doi: 10.3171/CASE21319

12. Khan UA, Ismayl G, Malik I. Giant sacral schwannoma treated with a 360 approach: A rare case and systematic review of the literature. *World Neurosurg*. 2018; 115: 65-72. doi: 10.1016/j.wneu.2018.03.203

13. Zhou H, Zhou Z, Liang J, Wang Zh, Zhang X, Hu J, et al. Clinical analysis of 53 cases of retroperitoneal schwannoma. *Chin J Oncol*. 2014; 36(11): 867-870.

14. Cagli S, Isik HS, Yildirim U, Akinturk N, Zileli M. Giant sacral schwannomas. *J Neuro-Oncol*. 2012; 110: 105-110. doi: 10.1007/s11060-012-0941-1

15. Braley AE, Goulart C, Chou J, Galgano M. Resection of a large presacral schwannoma from an all-posterior trans-sacral approach. *Surg Neurol Int*. 2020; 11: 408. doi: 10.25259/SNI_681_2020

16. Zhang J, Guo W, Yang Y, Wei R. Surgical treatment of giant benign sacral neurogenic tumors using the posterior-only approach. *Clin Neurol Neurosurg*. 2019; 185: 105483. doi: 10.1016/j.clineuro.2019.105483

17. Nishizawa K, Mori K, Saruhashi Y, Takahashi Sh, Matsusue Y. Long-term clinical outcome of sacral chondrosarcoma treated by total en bloc sacrectomy and reconstruction of lumbosacral and pelvic ring using intraoperative extracorporeal irradiated autologous tumor-bearing sacrum: A case report with 10 years follow-up. *Spine J*. 2014; 14(5): e1-e8. doi: 10.1016/j.spinee.2013.10.057

18. Kim JY, Lee G-J, Lee S-K, Moon BJ, Kang TW, Lee J-K. Giant sacral schwannoma: A case report. *Chonnam Med J*. 2020; 56(1): 85-86. doi: 10.4068/cmj.2020.56.1.85

Сведения об авторах

Пендюрин Иван Викторович – кандидат медицинских наук, заведующий нейрохирургическим отделением № 1, врач-нейрохирург, онколог, ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, e-mail: ivan75nsk@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4263-9980>

Васильев Игорь Анатольевич – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения нейрохирургии, врач-нейрохирург нейрохирургического отделения № 1, ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, e-mail: vasilievigor500@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6118-5570>

Копылов Иван Сергеевич – врач-нейрохирург нейрохирургического отделения № 1, ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, e-mail: iskopylov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1658-2637>

Information about the authors

Ivan V. Pendyurin – Cand. Sc. (Med.), Head of the Neurosurgical Department No. 1, Neurosurgeon, Oncologist, Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after Ya.L. Tsivyan, e-mail: ivan75nsk@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4263-9980>

Igor A. Vasilyev – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Research Department of Neurosurgery, Neurosurgeon at the Neurosurgical Department No. 1, Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after Ya.L. Tsivyan, e-mail: vasilievigor500@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6118-5570>

Ivan S. Kopylov – Neurosurgeon at the Neurosurgical Department No. 1, Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after Ya.L. Tsivyan, e-mail: iskopylov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1658-2637>

Вклад авторов

Пендюрин И.В. – участие в проведении операции (оперирующий хирург), идея, обсуждение концепции, апробация метода, подборка и анализ материала, формулирование выводов, формирование текста статьи, редакция.

Васильев И.А. – участие в проведении операции (первый ассистент), обсуждение концепции, анализ материала, редакция.

Копылов И.С. – участие в проведении операции (первый/второй ассистент, формирование иллюстративного материала).

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY

ОПЫТ ПРЕДОПЕРАЦИОННОГО ВЕДЕНИЯ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ, ПРИНИМАЮЩИХ ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Татарина М.Б.,
Александрова Ю.В.,
Курсакова Ю.В.,
Попова Д.А.

Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК
«Микрохирургия глаза» имени академика
С.Н. Фёдорова» Минздрава России
(664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 337,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Татарина Маргарита Борисовна,
e-mail: tatarinowa.margarita@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Хирургическая помощь пациентам зачастую сопровождается таким осложнением, как кровотечение; не является исключением и офтальмологическая хирургия. Вероятность кровотечений зависит от многих факторов, наиболее значимыми из которых являются наличие артериальной гипертензии, нарушение функции печени и почек, перенесённый инсульт, лечение пероральными антикоагулянтами.

Цель работы. Оценить структуру пациентов, принимающих новые оральные антикоагулянты (НОАК), с оценкой активированного частичного тромбопластинового времени перед офтальмохирургическим лечением.

Материалы и методы. В исследование были включены 54 пациента, принимающие пероральные антикоагулянты. Был проведён ретроспективный анализ историй болезни пациентов, прооперированных по поводу глазной патологии. Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа – 28 пациентов, у которых активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) не превышало 45 с; 2-я группа – 26 пациентов, у которых АЧТВ было больше 45 с, согласно рекомендациям безопасности выполнения регионарной анестезии на фоне приёма антикоагулянтных препаратов. Статистическая обработка выполнялась с использованием критерия Манна – Уитни ($p < 0,05$).

Результаты. Сравнительный анализ полученных результатов продемонстрировал, что у пациентов второй группы реже выявлялись острое нарушение мозгового кровообращения (11,5 % по сравнению с 21 % больных первой группы) и острый инфаркт миокарда в анамнезе (19 % и 28 % соответственно). Преобладали лица женского пола и незначительно больший возраст больных.

Заключение. Основную долю пациентов, находящихся на офтальмохирургическом лечении и принимающих НОАК, составили больные с фибрилляцией предсердий, в качестве метода хирургического лечения выбрана факэмульсификация катаракты с имплантацией интраокулярной линзы. Исследование АЧТВ перед операцией позволило выявить категорию пациентов с высоким АЧТВ, назначить отмену препарата перед операцией для создания оптимальных условий для хирургического лечения.

Ключевые слова: витрэктомия, заболевания заднего отрезка глаза, новые оральные антикоагулянты, активированное частичное тромбопластиновое время, геморрагические осложнения, гипокоагуляционный эффект

Для цитирования: Татарина М.Б., Александрова Ю.В., Курсакова Ю.В., Попова Д.А. Опыт предоперационного ведения офтальмологических больных, принимающих пероральные антикоагулянты. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 163-169. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.15

Статья поступила: 19.10.2022

Статья принята: 11.04.2023

Статья опубликована: 05.05.2023

PREOPERATIVE MANAGEMENT OF OPHTHALMIC PATIENTS TAKING ORAL ANTICOAGULANTS

Tatarinova M.B.,
Aleksandrova J.V.,
Kursakova J.V.,
Popova D.A.

Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye
Microsurgery Federal State Institution
(Lermontova str. 337, Irkutsk 664033,
Russian Federation)

Corresponding author:
Margarita B. Tatarinova,
e-mail: tatarinowa.margarita@yandex.ru

ABSTRACT

Surgical treatment is often accompanied by such complication as bleeding, and ophthalmic surgery is not an exception. The bleeding risk depends on many factors, the most significant are age, arterial hypertension, hepatic and renal impairment, prior stroke or treatment with oral anticoagulants.

The aim. To evaluate the structure of patients taking novel oral anticoagulants (NOACs) with an assessment of activated partial thromboplastin time before ophthalmosurgical treatment.

Materials and methods. 54 patients taking oral anticoagulants were included in the study. A retrospective analysis of medical histories of patients who had surgery for ocular pathology was carried out. The patients were divided into two groups: group 1 – 28 patients whose activated partial thromboplastin time (APTT) did not exceed 45 seconds; group 2 – 26 patients with APTT more than 45 seconds. The criterion for the numerical expression of APTT is the safety of performing regional anesthesia against the background of taking anticoagulant drugs. Statistical processing was performed using the Mann – Whitney test ($p < 0.05$).

Results. A comparative analysis of the results showed that the patients of the group 2 had higher rates of APTT. At the same time, they were less likely to have acute cerebrovascular accident (11.5 % compared to 21 % of patients in the group 2) and prior acute myocardial infarction (19 % and 28 %, respectively). Among all the patients, women and slightly older patients prevailed.

Conclusion. Patients with atrial fibrillation make up the majority of patients undergoing ophthalmosurgical treatment and taking NOACs. Surgical treatment method was phacoemulsification with intraocular lens implantation. Studying APTT before the surgery allowed us to identify a category of patients with high APTT, to prescribe the withdrawal of the drug before the surgery in order to create optimal conditions for surgical treatment.

Key words: vitrectomy, posterior segment eye disease, novel oral anticoagulants, activated partial thromboplastin time, hemorrhagic complications, hypocoagulation effect

Received: 19.10.2022
Accepted: 11.04.2023
Published: 05.05.2023

For citation: Tatarinova M.B., Aleksandrova J.V., Kursakova J.V., Popova D.A. Preoperative management of ophthalmic patients taking oral anticoagulants. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 163-169. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.15

АКТУАЛЬНОСТЬ

Большинство пациентов офтальмологических клиник, которые оперируются по поводу катаракты, глаукомы, других заболеваний глаза, – это лица пожилого и старческого возраста. Известно, что с возрастом нарастает удельный вес пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, которая представлена чаще всего артериальной гипертензией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС). Одним из клинических проявлений ИБС является фибрилляция предсердий (ФП). Наличие ФП в свою очередь обуславливает определённый риск развития кардиоэмболических осложнений. Этот риск оценивается с помощью шкалы CHA₂DS₂-VASc, которая учитывает такие показатели, как пол, возраст больного, наличие сопутствующих заболеваний (АГ, сахарный диабет (СД), заболевания сосудов, перенесённое острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе, признаки сердечной недостаточности) [1]. Каждому из вышеперечисленных признаков соответствует определённая балльная оценка, и сумма этих показателей отражает риск развития тромбоэмболических осложнений. При сумме баллов, равной 1 и более, необходимо рассмотреть назначение пероральных антикоагулянтов (ПОАК). Однако приём антикоагулянтов сопровождается риском развития геморрагических осложнений [2]. Вероятность кровотечений зависит от многих факторов, наиболее значимые из которых (возраст, наличие АГ, нарушение функции печени и почек, перенесённый инсульт или кровотечение) учитываются в шкале HAS-BLED, которая также имеет балльную оценку [1]. Все эти моменты нужно учитывать при оказании хирургической помощи пациентам, в том числе и с офтальмологической патологией.

Следует иметь в виду, что любое хирургическое вмешательство само по себе несёт риск развития осложнений – как сердечно-сосудистых, так и локальных. Оценка хирургического риска (то есть частота развития сердечно-сосудистых осложнений во время и после оперативного вмешательства) зависит в первую очередь от возможного объёма предстоящей операции. Согласно Национальным рекомендациям [3], офтальмологическая хирургия относится к операциям низкого риска, то есть риск развития инфаркта миокарда (ИИ) или смерти от сердечных причин в течение 30 дней после операции составляет менее 1 %. То есть при операциях малого объёма масштабная оценка кардиальных рисков лишена практического смысла [4]. Но при этом не следует пренебрегать вероятностью развития несистемных геморрагических осложнений, особенно у пациентов, принимающих новые оральные антикоагулянты (НОАК), в том числе при выполнении регионарной проводниковой анестезии [5, 6]. В офтальмологии это особенно актуально при операциях, требующих проведения регионарного обезболивания в виде ретробульбарной и крылонёбной блокад, которые могут сопровождаться серьёзными осложнениями, даже несмотря на то, что ультразвуковая навигация нивелирует технические сложности и возможности повреждения анатомических структур [7].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить структуру пациентов, принимающих новые оральные антикоагулянты, с оценкой активированного частичного тромбопластинового времени перед офтальмохирургическим лечением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективный анализ истории болезни включал данные 54 больных, получавших НОАК, оперированных по поводу глазной патологии (табл. 1). Из исследования были исключены больные, получающие двойную антитромботическую терапию (то есть совместно НОАК и антиагрегант), а также лица с тяжёлыми заболеваниями печени, гематологической патологией, терминальной почечной недостаточностью.

На основании клинических рекомендаций по периоперационному ведению пациентов, получающих длительную антитромботическую терапию [8, 9], пациенты были разделены на две группы. В первую группу были включены больные, у которых активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) не превышало 45 с; вторую группу составили лица, у которых АЧТВ было больше 45 с (табл. 2). Критерием числового выражения АЧТВ является безопасность выполнения регионарной анестезии на фоне приёма антикоагулянтных препаратов.

Статистический анализ выполняли с помощью критерия Манна – Уитни. Уровень статистической значимости < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентам, включённым в исследование, проводились как внутриглазные хирургические вмешательства, так и лазерные операции различного типа, представленные в таблице 1.

Пациенты принимали такие ПОАК, как ривароксабан, апиксабан, дабигатран.

Ривароксабан был назначен в 43 % случаев (23 пациента), из них 11 человек принимали препарат в дозе 20 мг/сут., 7 больных – 15 мг/сут., 4 больных – 10 мг/сут., один пациент – 5 мг/сут. Апиксабан принимали два пациента (4 % случаев) в дозе 5 мг 2 раза в день. Дабигатран был назначен в 54 % случаев (29 больных), из них 16 человек получали препарат в дозе 110 мг 2 раза в сутки, 13 пациентов – 150 мг 2 раза в сутки. Всем пациентам при поступлении выполнялся анализ АЧТВ (лабораторная норма – 25–35 с). Распределение пациентов представлено в таблице 2.

Первую группу составили 28 больных. Из них мужчин было 20 (72 %) человек, женщин – 8 (28 %); средний возраст – 73 ± 0,1 года (56–93 года). В 39 % случаев (11 больных) были выполнены операции по поводу катаракты, в 21 % случаев (6 человек) – витреоретинальные операции, у 1 больного – антиглаукоматозная опе-

ТАБЛИЦА 1
ВИДЫ ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА,
ВЫПОЛНЕННЫЕ ПАЦИЕНТАМ, ПРИНИМАЮЩИМ ПОАК

Внутриглазные хирургические операции (n = 39)				Лазерные операции (n = 15)			
ФЭК + ИОЛ	АГО	Витреоретинальные операции	Введение ингибиторов ангиогенеза	Дисцизия ЗКХ	Лазерная иридэктомия	Лазерная коагуляция сетчатки	ПРЛК
22	5	7	5	7	4	1	3

Примечание. ФЭК + ИОЛ – факоэмульсификация катаракты с имплантацией интраокулярной линзы; АГО – антиглаукоматозная операция; дисцизия ЗКХ – дисцизия задней капсулы хрусталика (выполняется при вторичной катаракте); ПРЛК – панретинальная лазеркоагуляция (выполняется при пролиферативной стадии диабетической ретинопатии).

рация, у 1 больного – интравитреальное введение лекарственных препаратов. Лазерное хирургическое вмешательство было выполнено в 29 % случаев (8 больных): лазерная иридэктомия – в 12 %, лазерная коагуляция сетчатки по поводу её разрыва – в 12 %, дисцизия задней капсулы хрусталика при вторичной катаракте – в 38 %, лазерная коагуляция сетчатки при диабетической ретинопатии – в 38 %.

ТАБЛИЦА 2
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АЧТВ И ПРИМЕНЯЕМОГО
ПЕРОРАЛЬНОГО АНТИКОАГУЛЯНТА

TABLE 2
DISTRIBUTION OF THE PATIENTS DEPENDING
ON THE APTT VALUES AND THE ORAL ANTICOAGULANT
USED

Показатели, n (%)	АЧТВ ≤ 45 с (n = 28)	АЧТВ > 45 с (n = 26)
Мужчины, n (%)	20 (72 %)	11 (42 %)
Женщины, n (%)	8 (28 %)	15 (58 %)
Возраст, годы	74 (56- 93)	77 (63- 87)
ФП, n (%)	26 (92 %)	25 (96 %)
АГ, n (%)	26 (92 %)	26 (100 %)
СД, n (%)	7 (25 %)	10 (38 %)
ПИК, n (%)	8 (28 %)	5 (19 %)
ОНМК, n (%)	6 (21 %)	3 (11,5 %)
Дабигатран, n (%)	12 (43 %)	17 (65 %)
Апиксабан, n (%)	1 (3 %)	1 (4 %)
Ривароксабан, n (%)	15 (54 %)	8 (31 %)

Примечание. ПИК – постинфарктный кардиосклероз.

Оценка соматического статуса показала, что в большинстве случаев (93 % – 26 больных) ПОАК были назначены по поводу ФП. У остальных пациентов признаков

TABLE 1
TYPES OF SURGICAL INTERVENTION PERFORMED
IN PATIENTS TAKING ORAL ANTICOAGULANTS

ФП выявлено не было; показанием к назначению НОАК были выполненное ранее протезирование подвздошно-бедренных сегментов по поводу облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей и тромбоэмболия лёгочной артерии.

У 8 больных в анамнезе был острый инфаркт миокарда (ОИМ), троим было выполнено стентирование коронарных артерий, одному – аортокоронарное шунтирование, 4 пациентам имплантирован электрокардиостимулятор. 6 пациентов в анамнезе перенесли острое нарушение мозгового кровообращения. 1 пациенту с ФП была выполнена тромбэктомия левой лучевой артерии.

Артериальная гипертония была выявлена у 25 из 28 больных этой группы, сахарный диабет – у 6 пациентов.

АЧТВ имело вариации от 32 до 46,8 с; в среднем – $39,6 \pm 0,05$ с. При приёме ривароксабана АЧТВ составляло в среднем $39,9 \pm 0,19$ с, при назначении апиксабана – 41 ± 0 с, при приёме дабигатрана – $39,1 \pm 0,29$ с.

Во вторую группу было включено 26 больных, из них 11 (42 %) мужчин, 15 (58 %) женщин. Возраст больных варьировал от 63 до 87 лет, в среднем – $76 \pm 0,11$ года. Внутриглазные хирургические операции были проведены по поводу катаракты в 42 % случаев (11 больных), антиглаукоматозные операции – в 12 % случаев (3 пациента), интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза было выполнено в 15 % случаев (4 больных), витреоретинальное вмешательство – в 4 % случаев (1 больной). Лазерное вмешательство потребовалось в 27 % случаев (7 человек).

У большинства пациентов (в 96 % случаев – 25 больных) так же, как и в первой группе, ПОАК были назначены по поводу ФП. У одной пациентки без признаков ФП в анамнезе были тромбоз глубоких вен голени, посттромбофлебитический синдром.

Артериальная гипертония была выявлена у всех пациентов. У 5 больных в анамнезе ОИМ, у 1 пациента было выполнено аортокоронарное шунтирование (АКШ), у 2 – стентирование коронарных артерий, 1 больному был имплантирован искусственный водитель ритма. ОНМК в анамнезе выявлено у 7 больных, причём у 1 больного были повторные ОНМК. Сахарный диабет второго типа был зарегистрирован у 10 больных, из них 1 пациент получал инсулин.

ТАБЛИЦА 3
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АЧТВ В
ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРИНИМАЕМОГО ПЕРОРАЛЬНОГО
АНТИКОАГУЛЯНТА

Группы пациентов в зависимости от длительности АЧТВ, с	Среднее значение АЧТВ, с	Ривароксабан	Апиксабан	Дабигатриан
АЧТВ ≤ 45 с	36,9 ± 0,19	39,6 ± 0,19	41	39,1 ± 0,29
АЧТВ > 45 с	65,96 ± 0,1	60 ± 1,07	47	69,7 ± 0,8
p (Манна – Уитни)	0,01	0,001		0,001

TABLE 3
DISTRIBUTION OF APTT VALUES DEPENDING
ON THE ORAL ANTICOAGULANT USED

Показатели АЧТВ имели диапазон значений от 47 до 114 с, в среднем 65,9 ± 0,1 с. При приёме ривароксабана АЧТВ составило в среднем 60 ± 1,07 с, апиксабана – 47 ± 0 с, при приёме дабигатрана – 69,7 ± 0,8 с (табл. 3).

Сравнительный анализ полученных результатов продемонстрировал, что пациенты второй группы имели более высокие показатели АЧТВ. При этом у них реже выявлялись ОНМК (11,5 % по сравнению с 21 % больных первой группы) и ОИМ в анамнезе (19 % и 28 % соответственно). Можно отметить преобладание лиц женского пола и незначительно больший возраст больных. Возможно, лучший гемореологический контроль, отражением которого являются повышенные значения АЧТВ, способствовал более редкому возникновению сосудистых катастроф у этих больных.

Кроме того, отдельно были проанализированы истории болезней 20 больных, принимавших ПОАК и имевших исходно значения АЧТВ более 60 с (62,25 ± 0,16 с). В 60 % случаев (12 человек) пациенты принимали дабигатран, в 35 % случаев (7 больных) – ривароксабан, в 5 % случаев (1 пациент) был назначен апиксабан. С учетом исходно высоких значений АЧТВ проводилась отмена антикоагулянта на период от 2 до 5 дней, в среднем на 3 дня. При повторном осмотре показатели АПТВ снижались до 37 ± 0,097 с.

ОБСУЖДЕНИЕ

К современным пероральным антикоагулянтам относятся ривароксабан, апиксабан и дабигатран. Ривароксабан и апиксабан являются прямыми ингибиторами фактора свёртывания Ха. Оба препарата оказывают дозозависимое влияние на протромбиновое время, а также дозозависимо увеличивают АЧТВ. Дабигатран является прямым обратимым ингибитором тромбина. Наиболее информативными показателями, отражающими противосвёртывающую активность антикоагулянтов, являются АЧТВ (для апиксабана и ривароксабана) и тромбиновое время (для дабигатрана).

У пациентов, обращающихся за офтальмологической хирургией, за последнее десятилетие увеличилось использование антикоагулянтной терапии. Реше-

ние о прекращении приёма антикоагулянтов перед офтальмологическими операциями зависит от нюансов и, в конечном счёте, от множества факторов, включая тип операции, сопутствующие заболевания и профиль риска пациента. Согласно клиническим рекомендациям [3, 9], терапия НОАК не должна прерываться при небольших операциях, к которым относится, например, лечение катаракты. В то же время на этапе планирования пациентов на операцию с целью профилактики интраоперационных геморрагических осложнений необходимо учитывать исходное состояние свёртывающей системы крови [10]. В большей степени это касается операций, где с целью обезболивания выполняются ретробульбарная анестезия и крылонёбно-орбитальная блокада, наиболее тяжёлым осложнением которых являются ретробульбарная гематома и необратимая потеря зрения [11]. Большинство офтальмологических операций могут быть безопасно выполнены, когда антикоагулянтная терапия находится в пределах терапевтического диапазона. Определённые сложности могут возникать и при хирургических вмешательствах на сосудистой оболочке глаза при лечении глаукомы, выполнении витреоретинальных вмешательств. Особенно это касается больных сахарным диабетом, так как новообразованные сосуды имеют несовершенную ангиоархитектонику и подвержены разрывам. Высокий риск этих осложнений диктует необходимость кратковременной отмены НОАК при высоких значениях АЧТВ с последующим повторным контролем перед хирургическим лечением.

Наибольший гипокоагулянтный эффект, согласно полученным нами данным, выявлен у дабигатрана, что согласуется с работой L. Ong-Tone и соавт. [12], в которой изучались риски возникновения внутриглазного кровотечения у пациентов, принимающих антикоагулянты.

ВЫВОДЫ

Основную долю пациентов, находящихся на офтальмохирургическом лечении и принимающих НОАК, составили больные с фибрилляцией предсердий, в качестве метода хирургического лечения использовалась

факоэмульсификация катаракты с имплантацией интраокулярной линзы. Исследование АЧТВ перед операцией позволило выявить категорию пациентов с высоким АЧТВ, назначить отмену препарата перед операцией для создания оптимальных условий для хирургического лечения.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Протасов К.В., Федоришина О.В. *Профилактика системных эмболий у больных фибрилляцией предсердий*. Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО; 2014.
2. Синьков С.В., Заболотских И.Б. *Диагностика и коррекция расстройств системы гемостаза*; 2-е изд., перераб. и доп. М.: Практическая медицина; 2017.
3. Прогнозирование и профилактика кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011; (6S3): 3-28. doi: 10.15829/1728-8800-2011-6S3-3-28
4. Джиоева О.Н., Орлов Д.О., Резник Е.В., Никитин И.Г., Родоман Г.В. Современные принципы снижения периоперационных кардиальных осложнений при внесердечных хирургических вмешательствах. *РМЖ*. 2018; 6(1): 33-40.
5. Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, Enneking FK. Executive summary: regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based guidelines (third edition). *Reg Anesth Pain Med*. 2010; 35(1): 102-105. doi: 10.1097/AAP.0b013e3181c15dd0
6. Vilchez JA, Gallego P, Lip GY. Safety of new oral anticoagulant drugs: A perspective. *Ther Adv Drug Saf*. 2014; 5(1): 8-20. doi: 10.1177/2042098613507945
7. Олещенко И.Г., Заболотский Д.В., Корячкин В.А., Погорельчук В.В. Обеспечение эффективности и безопасности периферических блокад. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 105-112. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.12
8. Заболотских И.Б., Шифман Е.М. *Клинические рекомендации. Анестезиология-реаниматология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
9. Заболотских И.Б., Киров М.Ю., Афончиков В.С., Буланов А.Ю., Григорьев Е.В., Грицан А.И., и др. *Периоперационное ведение больных, получающих длительную анти тромботическую терапию. Клинические рекомендации Федерации анестезиологов-реаниматологов России*. М.; 2019.
10. Tagariello G, Radossi P, Salviato R, Zardo M, De Valentin L, Basso M, et al. Clinical relevance of isolated prolongation of the activated partial thromboplastin time in a cohort of adults undergoing surgical procedures. *Blood Transfus*. 2017; 15(6): 557-561. doi: 10.2450/2016.0047-16
11. Li J, Halaszynski T. Neuraxial and peripheral nerve blocks in patients taking anticoagulant or thromboprophylactic drugs: challenges and solutions. *Local Reg Anesth*. 2015; 8: 21-32. doi: 10.2147/LRA.S55306

12. Ong-Tone L, Paluck EC, Hart-Mitchell RD. Perioperative use of warfarin and aspirin in cataract surgery by Canadian Society of Cataract and Refractive Surgery members: Survey. *J Cataract Refract Surg*. 2005; 31(5): 991-996. doi: 10.1016/j.jcrs.2004.09.058

REFERENCES

1. Protasov KV, Fedorishina OV. *Prevention of systemic embolism in patients with atrial fibrillation*. Irkutsk; 2014. (In Russ.).
2. Sinkov SV, Zabolotskikh IB. *Diagnosis and correction of disorders of the hemostasis system*; 2nd ed., revised and corrected. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2017. (In Russ.).
3. Prediction and prevention of cardiac complications of non-cardiac surgical interventions. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011; (6S3): 3-28. (In Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2011-6S3-3-28
4. Dzhioeva ON, Orlov DO, Reznik EV, Nikitin IG, Rodoman GV. Current principles of decreasing perioperative cardiac complications in extracardiac surgical interventions. *Russian Medical Journal*. 2018; 6(1): 33-40. (In Russ.).
5. Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, Enneking FK. Executive summary: regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based guidelines (third edition). *Reg Anesth Pain Med*. 2010; 35(1): 102-105. doi: 10.1097/AAP.0b013e3181c15dd0
6. Vilchez JA, Gallego P, Lip GY. Safety of new oral anticoagulant drugs: A perspective. *Ther Adv Drug Saf*. 2014; 5(1): 8-20. doi: 10.1177/2042098613507945
7. Oleshchenko IG, Zabolotsky DV, Koriachkin VA, Pogorelchuk VV. Ensuring the effectiveness and safety of peripheral blockades. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 105-112. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.12
8. Zabolotskikh IB, Shifman EM. *Clinical guidelines. Anesthesiology and reanimatology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. (In Russ.).
9. Zabolotskikh IB, Kirov MYu, Afonchikov VS, Bulanov AYU, Grigoriev EV, Gritsan AI, et al. *Perioperative management of patients receiving long-term antithrombotic therapy. Clinical guidelines of the Federation of Anesthesiologists and Resuscitators of Russia*. Moscow; 2019. (In Russ.).
10. Tagariello G, Radossi P, Salviato R, Zardo M, De Valentin L, Basso M, et al. Clinical relevance of isolated prolongation of the activated partial thromboplastin time in a cohort of adults undergoing surgical procedures. *Blood Transfus*. 2017; 15(6): 557-561. doi: 10.2450/2016.0047-16
11. Li J, Halaszynski T. Neuraxial and peripheral nerve blocks in patients taking anticoagulant or thromboprophylactic drugs: challenges and solutions. *Local Reg Anesth*. 2015; 8: 21-32. doi: 10.2147/LRA.S55306
12. Ong-Tone L, Paluck EC, Hart-Mitchell RD. Perioperative use of warfarin and aspirin in cataract surgery by Canadian Society of Cataract and Refractive Surgery members: Survey. *J Cataract Refract Surg*. 2005; 31(5): 991-996. doi: 10.1016/j.jcrs.2004.09.058

Сведения об авторах

Татарина Маргарита Борисовна – кандидат медицинских наук, врач-невролог высшей категории, Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: tatarinowa.margarita@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0922-6746>

Александрова Юлия Владимировна – врач-терапевт высшей категории, Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: aldok1@uandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0480-2655>

Курсакова Юлия Владимировна – заведующая клинико-диагностической лабораторией, врач клинической лабораторной диагностики высшей категории, Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: julia.kursakova1970@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3857-6844>

Попова Дарья Алексеевна – врач клинической лабораторной диагностики, Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: dashenka.22@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8079-7472>

Information about the authors

Margarita B. Tatarinova – Cand. Sc. (Med.), Neurologist, Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: tatarinowa.margarita@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0922-6746>

Julia V. Aleksandrova – Primary Care Physician, Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: aldok1@uandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0480-2655>

Julia V. Kursakova – Head of the Clinical Diagnostic Laboratory, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: julia.kursakova1970@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3857-6844>

Daria A. Popova – Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: dashenka.22@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8079-7472>

ПРОСПЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИТОКИНОВ И РЕГУЛЯТОРНЫХ БЕЛКОВ В СЛЁЗНОЙ ЖИДКОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ С РАЗЛИЧНЫМ ГИПОТЕНЗИВНЫМ ЭФФЕКТОМ ПОСЛЕ НЕПРОНИКАЮЩЕЙ ГЛУБОКОЙ СКЛЕРЭКТОМИИ

Малышева Ю.В.¹,
Юрьева Т.Н.^{1, 2, 3},
Волкова Н.В.^{1, 2, 3},
Курсакова Ю.В.¹,
Колесников С.И.⁴

¹ Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России (664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 337, Россия)

² Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

³ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

⁴ ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Малышева Юлия Витальевна,
e-mail: mal-julia@bk.ru

РЕЗЮМЕ

Цель работы. Оценить динамику содержания цитокинов в слезе у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) в различные сроки после непроникающей глубокой склерэктомии (НГСЭ) во взаимосвязи с функциональным состоянием путей оттока.

Материалы и методы. Проведено проспективное обследование 65 пациентов с развитой стадией ПОУГ после НГСЭ. В зависимости от течения послеоперационного периода и условий достижения гипотензивного эффекта НГСЭ все пациенты разделены на три группы: группа 1 – с оптимальным гипотензивным эффектом НГСЭ; группа 2 – с условным гипотензивным эффектом НГСЭ; группа 3 – с отсутствием гипотензивного эффекта после НГСЭ. Проводилось исследование внутриглазного давления и концентраций TGF-β, MMP-9, ИЛ-6, ИЛ-8, VEGF-A (121 и 165) в слезе методом иммуноферментного анализа в до- и послеоперационном периоде, а также оптическая когерентная томография путей оттока и ультраструктурный анализ ткани фильтрационных подушек.

Результаты. В группе 1 определены минимальные исходные концентрации ИЛ-6, ИЛ-8 и TGF-β слезы и их умеренное повышение в послеоперационном периоде; высокие концентрации MMP-9 на всех этапах и нарастание VEGF-A ко 2-му месяцу после НГСЭ. В группе 2 отмечен высокий уровень VEGF-A слезы перед и через 2 месяца после НГСЭ; нарастание TGF-β, ИЛ-6 и ИЛ-8 слезы в раннем периоде с подавлением в позднем, а также повышение MMP-9 в раннем послеоперационном периоде. Для группы 3 характерны максимальные концентрации TGF-β и ИЛ-8 слезы исходно и в раннем послеоперационном периоде, подавление MMP-9 слезы через 2 недели и VEGF-A через 2 месяца после НГСЭ.

Выводы. Исходно высокие концентрации ИЛ-6, ИЛ-8, TGF-β в слезе и подавление MMP-9 и VEGF-A в послеоперационном периоде способствуют хирургическому успеху НГСЭ.

Ключевые слова: непроникающая глубокая склерэктомия, трансформирующий фактор роста β, TGF-β, матриксная металлопротеиназа 9, MMP-9, интерлейкин 6, ИЛ-6, интерлейкин 8, ИЛ-8, VEGF-A (121 и 165), цитокины в слёзной жидкости, внеклеточный матрикс

Для цитирования: Малышева Ю.В., Юрьева Т.Н., Волкова Н.В., Курсакова Ю.В., Колесников С.И. Проспективная оценка концентрации цитокинов и регуляторных белков в слёзной жидкости пациентов с открытоугольной глаукомой с различным гипотензивным эффектом после непроникающей глубокой склерэктомии. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 170–178. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.16

Статья поступила: 27.01.2023

Статья принята: 03.04.2023

Статья опубликована: 05.05.2023

PROSPECTIVE ASSESSMENT OF CYTOKINES AND REGULATORY PROTEINS CONCENTRATION IN THE TEAR FLUID OF POAG PATIENTS WITH VARIOUS HYPOTENSIVE EFFECTS AFTER NON-PENETRATING DEEP SCLERECTOMY

Malisheva J.V.¹,
Iureva T.N.^{1, 2, 3},
Volkova N.V.^{1, 2, 3},
Kursakova J.V.¹,
Kolesnikov S.I.⁴

¹ Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution (Lermontova str. 337, Irkutsk 664033, Russian Federation)

² Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

³ Irkutsk State Medical University (Krasnogo Vosstaniya str. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

⁴ Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author:
Julia V. Malisheva,
e-mail: mal-julia@bk.ru

ABSTRACT

The aim. To assess the dynamics of cytokine content in tear fluid of primary open-angle glaucoma (POAG) patients at various terms after non-penetrating deep sclerectomy (NPDS) in relation to the functional state of the outflow tracts.

Material and methods. We carried out prospective examination of 65 patients with advanced stage of primary open-angle glaucoma after NPDS. Depending on the course of the postoperative period and the conditions for achieving the hypotensive effect of NPDS, all patients were divided into three groups: group 1 – with the optimal hypotensive effect; group 2 – with the conditional hypotensive effect; group 3 – with no hypotensive effect after NPDS. The intraocular pressure and the concentration of TGF- β , MMP-9, IL-6, IL-8, VEGF-A (121 and 165) in the tear fluid were studied using ELISA method in pre- and postoperative period. We studied the outflow tracts using optical coherence tomography and carried out ultrastructural analysis of filtering blebs tissue.

Results. In group 1, the minimum initial concentrations of IL-6, IL-8 and TGF- β in the tear fluid and their moderate increase in the postoperative period; high concentrations of MMP-9 at all stages and an increase in VEGF-A by 2 months after NPDS were registered. In group 2, there was a high level of VEGF-A in the tear fluid before and 2 months after NPDS, an increase in TGF- β , IL-6 and IL-8 in the tear fluid in the early period with their suppression in the late period, as well as an increase in MMP-9 in the early postoperative period. Group 3 had maximum concentrations of TGF- β and IL-8 in the tear fluid initially and in the early postoperative period, suppression of MMP-9 in the tear fluid 2 weeks after and of VEGF-A 2 months after NPDS.

Conclusion. Initially high concentrations of IL-6, IL-8, and TGF- β in the tear fluid and the suppression of MMP-9 and VEGF-A in the postoperative period contribute to the surgical failure of the NPDS.

Key words: non-penetrating deep sclerectomy, transforming growth factor β , TGF- β , matrix metalloproteinase 9, MMP-9, interleukin 6, IL-6, interleukin 8, IL-8, VEGF-A (121 and 165), cytokines in the tear fluid, extracellular matrix

Received: 27.01.2023
Accepted: 03.04.2023
Published: 05.05.2023

For citation: Malisheva Yu.V., Iureva T.N., Volkova N.V., Kursakova J.V., Kolesnikov S.I. Prospective assessment of cytokines and regulatory proteins concentration in the tear fluid of POAG patients with various hypotensive effects after non-penetrating deep sclerectomy. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 170-178. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.16

АКТУАЛЬНОСТЬ

В пошаговом алгоритме лечения первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) антиглаукомные операции (АГО), выполняемые с целью нормализации внутриглазного давления (ВГД), рассматриваются как этап, следующий за медикаментозной гипотензивной терапией в случае её недостаточной эффективности.

В то же время основным недостатком операций фильтрующего и фистулизирующего типов является избыточное рубцевание в области хирургической травмы, что нарушает отток внутриглазной жидкости (ВГЖ) по вновь созданным путям. Этот процесс стимулируется профиброгенными и провоспалительными регуляторными белками [1]. При этом отклонения в составе влаги передней камеры у пациентов с глаукомой, в частности увеличение содержания активных форм трансформирующего фактора роста β (TGF- β , transforming growth factor β), а также фактора некроза опухоли α (TNF- α , tumor necrosis factor α), интерлейкинов (ИЛ) 6 и 8, способствуют фиброгенезу [2, 3]. В свою очередь известно, что снижение активности матриксных металлопротеиназ (MMP, matrix metalloproteinase) влечёт за собой нарушение деградации компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ) [4].

Помимо факторов, находящихся во влаге передней камеры, на раневые процессы в области АГО оказывают влияние регуляторные белки (РБ) и цитокины, экспрессируемые клетками конъюнктивальной ткани в ответ на хирургическую травму [5]. Кроме того, субклиническое воспаление конъюнктивы, которое зачастую обусловлено длительным применением некоторых антиглаукомных препаратов, также сопровождается моноцитарно-макрофагальной инфильтрацией тканей и экспрессией факторов роста и провоспалительных цитокинов, предрасполагая к раннему рубцеванию фильтрационных подушек (ФП) [6, 7].

Ряд исследований, в том числе данные, полученные и опубликованные нами ранее [8], позволили выявить взаимосвязь между эффективным снижением ВГД после трабекулэктомии и непроникающей глубокой склерэктомии (НГСЭ) и состоянием лимфатической системы конъюнктивы. В свете представленных данных предполагается, что негативное влияние на исход антиглаукомных вмешательств оказывает не только исходный дисбаланс регуляторных белков, но и использование в ходе операции и в послеоперационном периоде антиметаболитов, ингибирующих рост как соединительной ткани, так и конъюнктивальных лимфатических сосудов, участвующих в отведении внутриглазной жидкости из ФП. Так, в исследовании R.A. Bouhenni и соавт. было показано, что после интраоперационного применения митомицина С в фильтрационных подушках наблюдалось снижение плотности лимфатических и кровеносных сосудов [9].

Таким образом, актуальным в изучении механизмов формирования путей оттока внутриглазной жидкости после антиглаукомных операций является определение роли цитокинов и регуляторных белков в структурном преобразовании внеклеточного матрикса фильтрационных подушек и формировании конъюнктивальных лимфатических сосудов.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить динамику содержания цитокинов и регуляторных белков в слезной жидкости у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой после непроникающей глубокой склерэктомии на различных этапах послеоперационного периода во взаимосвязи с функциональным состоянием вновь созданных путей оттока.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное обследование 65 пациентов в возрасте от 50 до 70 лет (средний возраст $63,6 \pm 4,8$ года) с развитой стадией ПОУГ и декомпенсированным уровнем внутриглазного давления (ВГД), которым была выполнена НГСЭ и лазерная десцеметопунктура через 14–18 дней после операции. Все операции выполнены одним хирургом и были сопоставимы по объёму вмешательства. В зависимости от течения послеоперационного периода и условий достижения гипотензивного эффекта НГСЭ все пациенты через 12 месяцев после операции были разделены на три группы: с оптимальным гипотензивным эффектом НГСЭ (группа 1), с условным гипотензивным эффектом НГСЭ (группа 2) и с отсутствием гипотензивного эффекта НГСЭ (группа 3).

Группа 1 состояла из 21 больного ПОУГ (возраст – $65,4 (53,1; 67,3)$ года) с ВГД (IOPg) ≤ 16 мм рт. ст.; по данным оптической когерентной томографии (ОКТ) пути оттока функциональны; ФП диффузные, по данным ОКТ их содержимое представлено разреженным, гипорефлективным внеклеточным матриксом [10]. На основании результатов ультраструктурного иммуногистохимического исследования образцов ткани функциональных ФП ($n = 4$) было установлено наличие от 5 до 7 лимфатических сосудов с равномерной экспрессией подопланина [8]. Послеоперационный период у больных группы 1 характеризовался ареактивным течением, пациенты получали стандартную инстилляционную антибактериальную и противовоспалительную терапию (левофлоксацин 0,5 %, дексаметазон 0,1 % и непафенак 0,1 % по убывающей схеме).

В группу 2 были включены 23 пациента (возраст – $63,7 (55,2; 66,8)$ года) с ВГД (IOPg) ≤ 16 мм рт. ст.; по данным ОКТ, в раннем послеоперационном периоде субстратом ФП был разреженный ВКМ с локусами жёсткого матрикса, что у части больных сопровождалось транзиторным повышением ВГД. Усиление воспалительной реакции со стороны конъюнктивы через 2 недели после операции явилось показанием к назначению дополнительной противовоспалительной и противомембранозной терапии, детальное описание которой представлено ниже. В позднем и отдалённом периодах после операции в этой группе был достигнут квалифицированный гипотензивный эффект, сформировались функциональные послеоперационные пути оттока ВГЖ, фильтрационные подушки по данным ОКТ визуализировались как распространённые гипорефлективные субконъюнктивальные структуры с разреженным ВКМ.

Группу 3 составил 21 пациент (возраст – $64,3 (52,2; 67,1)$ года) с ВГД (IOPg) > 16 мм рт. ст.; изменения

вновь созданных путей оттока по данным ОКТ уже в раннем послеоперационном периоде характеризовались наличием преимущественно гиперрефлективного, жёсткого ВКМ. Результаты ультраструктурного иммуногистохимического исследования ткани нефункциональных фильтрационных подушек ($n = 8$) установили отсутствие полноценных лимфатических сосудов в исследуемых образцах [8]. Послеоперационный период характеризовался формированием выраженной воспалительной реакции со стороны конъюнктивы и субконъюнктивальных структур. У пациентов данной группы, несмотря на проведённое дополнительное лечение, гипотензивный эффект НГСЭ достигнут не был.

Пациенты групп 2 и 3 в послеоперационном периоде получали сопоставимый объём дополнительной противовоспалительной и цитостатической терапии, которая включала субконъюнктивальные инъекции кортикостероидов и антиметаболитов (№ 5), а также микроинвазивные нидлинг-ревизии фильтрационной подушки (№ 3) в сроки от 2 до 6 недель после НГСЭ [11–13].

Все исследования и манипуляции выполнены в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта.

Обследование пациентов с ПОУГ проводилось до хирургического лечения, а также через 2 недели (ранний послеоперационный период), 2 месяца (поздний послеоперационный период) и 12 месяцев (отсроченный период) после операции. Определяли уровень ВГД (ORA, ORA Reichert, США), проводили оценку степени воспалительной реакции глаза по данным биомикроскопии, а также определяли состояние вновь созданных путей оттока ВГЖ и рефлективность внеклеточного матрикса фильтрационных подушек по данным ОКТ (Anterior Segment OCT CASIA2, Tomey, Германия). Эти данные легли в основу деления пациентов на 3 группы. В группу с оптимальным гипотензивным эффектом НГСЭ были отнесены пациенты с достигнутым в отсроченном послеоперационном периоде уровнем ВГД (IOPg) 16 мм рт. ст. или ниже без использования местной гипотензивной терапии, с функциональными послеоперационными путями оттока ВГЖ по данным биомикроскопии и ОКТ/ультразвуковой биомикроскопии (УБМ), а также с ареактивным течением раннего послеоперационного периода и отсутствием показаний к дополнительной противовоспалительной и противфиброзной терапии.

Критериями условного гипотензивного эффекта НГСЭ являлось достижение через 12 месяцев уровня ВГД (IOPg) 16 мм рт. ст. и ниже без использования местной гипотензивной терапии при функциональных путях оттока по данным биомикроскопии и ОКТ/УБМ, но при этом гипотензивный эффект НГСЭ получен после дополнительной противовоспалительной и антифиброзной терапии в раннем послеоперационном периоде.

Критериями отсутствия гипотензивного эффекта НГСЭ являлись: уровень ВГД (IOPg) выше 16 мм рт. ст.; нефункциональные или частично функциональные вновь созданные пути оттока по данным биомикроско-

пии и ОКТ/УБМ, несмотря на проводимую дополнительную противовоспалительную и антифиброзную терапию.

Кроме того, в 12 случаях через 12–18 месяцев после НГСЭ было проведено ультраструктурное исследование образцов ткани фильтрационных подушек, которые были получены во время повторных хирургических вмешательств. В 8 случаях исследовались образцы нефункциональных рубцово-изменённых подушек, в 4 случаях были иссечены фрагменты функциональных, разлитых фильтрационных подушек в связи с их значительным смещением на роговицу и зрительным дискомфортом пациентов. Проводили иммуногистохимическое окрашивание на экспрессию ДНК ядер клеток (DAPI) и подопланина-маркёра эндотелия лимфатических сосудов с ультраструктурным исследованием полученных препаратов на лазерном конфокальном микроскопе LSM 710 (Carl Zeiss AG, Германия).

В слёзной жидкости определяли концентрацию TGF- β , MMP-9, ИЛ-6, ИЛ-8 и фактора роста эндотелия сосудов A (VEGF-A, vascular endothelial growth factor A) (121 и 165) методом ИФА с использованием наборов Human TGF- β , Human MMP-9 ELISA, ИЛ-6-ИФА-Бест, ИЛ-8-ИФА-Бест и VEGF-ИФА-Бест (Вектор-Бест, Новосибирск). Слёзную жидкость у пациентов с ПОУГ в количестве 100 мкл забирали капиллярным методом из нижнего конъюнктивального свода за 4–6 часов до антиглаукомной операции, а также через 2 недели (до проведения лазерной десцеметопунктуры) и через 2 месяца после НГСЭ.

Пациенты были включены в исследование на добровольных началах, в соответствии с положениями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964, ред. 2013). Исследование утверждено решением комитета по биомедицинской этике ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека».

Статистическая обработка результатов клинического исследования проводилась с применением методов непараметрической статистики с расчётом критерия Манна – Уитни. Статистически значимыми считали полученные показатели с уровнем значимости $p < 0,05$. Для характеристики рассеяния в выборке высчитывали медиану (Me) и межквартильный интервал (25-й–75-й процентиля). Учитывая значительную девиацию концентрации исследуемых регуляторных белков и цитокинов, применялся способ построения линейных графиков нескольких переменных в программе Statistica (StatSoft Inc., США), что позволило наглядно представить динамику их содержания в слезе в пред- и послеоперационном периоде.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для пациентов группы 1 были характерны минимальные среди групп сравнения исходные концентрации TGF- β в слезе и умеренные значения этого фактора через 2 недели и 2 месяца (в 62 % случаев) после НГСЭ. Однако у 38 % пациентов через 2 месяца произошло полное подавление TGF- β слезы, вероятно, обусловленное завершением процессов послеоперационного воспаления (табл. 1, рис. 1). Кроме того, у больных груп-

пы 1 на всех этапах пред- и послеоперационного периода выявлены высокие концентрации MMP-9, нарастание VEGF-A ко 2-му месяцу после НГСЭ, а также минималь-

ные среди групп сравнения концентрации провоспалительных ИЛ-6 и ИЛ-8 в раннем послеоперационном периоде и их подавление в позднем.

ТАБЛИЦА 1

КОНЦЕНТРАЦИЯ РЕГУЛЯТОРНЫХ БЕЛКОВ В СЛЁЗНОЙ ЖИДКОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ПОУГ НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА

TABLE 1

REGULATORY PROTEINS CONCENTRATION IN THE TEAR FLUID OF POAG PATIENTS AT VARIOUS STAGES OF THE PERIOPERATIVE PERIOD

Показатели	Группа 1, Ме (IQR)	Группа 1, Ме (IQR)	Группа 1, Ме (IQR)	p (Манна – Уитни)
MMP-9 (исходно), нг/ мл	16,1 (6,3–36,3)	15,2 (0,4–28,2)	14,4 (3,18–25,8)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
MMP-9 (2 недели), нг/ мл	112,0 (96,5–142,1)	63,0 (18,5–102,4)	1,7 (0,16–2,2)	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,001$
MMP-9 (2 месяца), нг/ мл	25,1 (11,1–57,4)	4,2 (2,04–6,1)	3,6 (0,9–5,9)	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} > 0,05$
TGF- β (исходно), пг/ мл	9,1 (0,0–22,0)	36,7 (0,0–96,0)	107,7 (15,7–142,4)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} = 0,003$ $p_{2-3} = 0,02$
TGF- β (2 недели), пг/ мл	294,6 (189–324,8)	150,4 (104,6–177,6)	590,6 (311,2–669,0)	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3} = 0,004$ $p_{2-3} = 0,001$
TGF- β (2 месяца), пг/ мл	153 (0–256,0)	34,4 (0–130,2)	11,7 (0–47,7)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} = 0,03$ $p_{2-3} > 0,05$
VEGF-A (исходно), пг/ мл	504,0 (452,0–572,0)	1018,0 (856,0–1409,0)	617,0 (503,0–709,0)	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} = 0,001$
VEGF-A (2 недели), пг/ мл	703,0 (370,0–847,0)	604,0 (452,0–705,0)	780,0 (624,0–815,0)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} = 0,001$
VEGF-A (2 месяца), пг/ мл	709,0 (622,0–1180,0)	1015,0 (826,0–1137,0)	439,0 (390,0–437,0)	$p_{1-2} = 0,04$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,001$
ИЛ-6 (исходно), пг/ мл	23,10 (21,3–25,0)	32,7 (29,3–34,9)	32,3 (30,0–34,4)	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} > 0,05$
ИЛ-6 (2 недели), пг/ мл	55,4 (50,4–72,3)	41,6 (39,6–44,2)	36,8 (22,1–40,1)	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,003$
ИЛ-6 (2 месяца), пг/ мл	16,2 (11,0–20,6)	17,8 (15,9–19,0)	25,2 (19,3–64,4)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,001$
ИЛ-8 (исходно), пг/ мл	182,0 (158,3–225,1)	211,6 (181,4–253,4)	461,0 (337,2–649,2)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,001$
ИЛ-8 (2 нед), пг/ мл	607,2 (537,0–690,0)	710,4 (607,0–822,6)	919,2 (747,8–1131,0)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,006$
ИЛ-8 (2 месяца), пг/ мл	112,0 (82,0–171,0)	84,5 (49,5–118,3)	164,2 (110,9–224,6)	$p_{1-2} = 0,02$ $p_{1-3} = 0,04$ $p_{2-3} = 0,001$

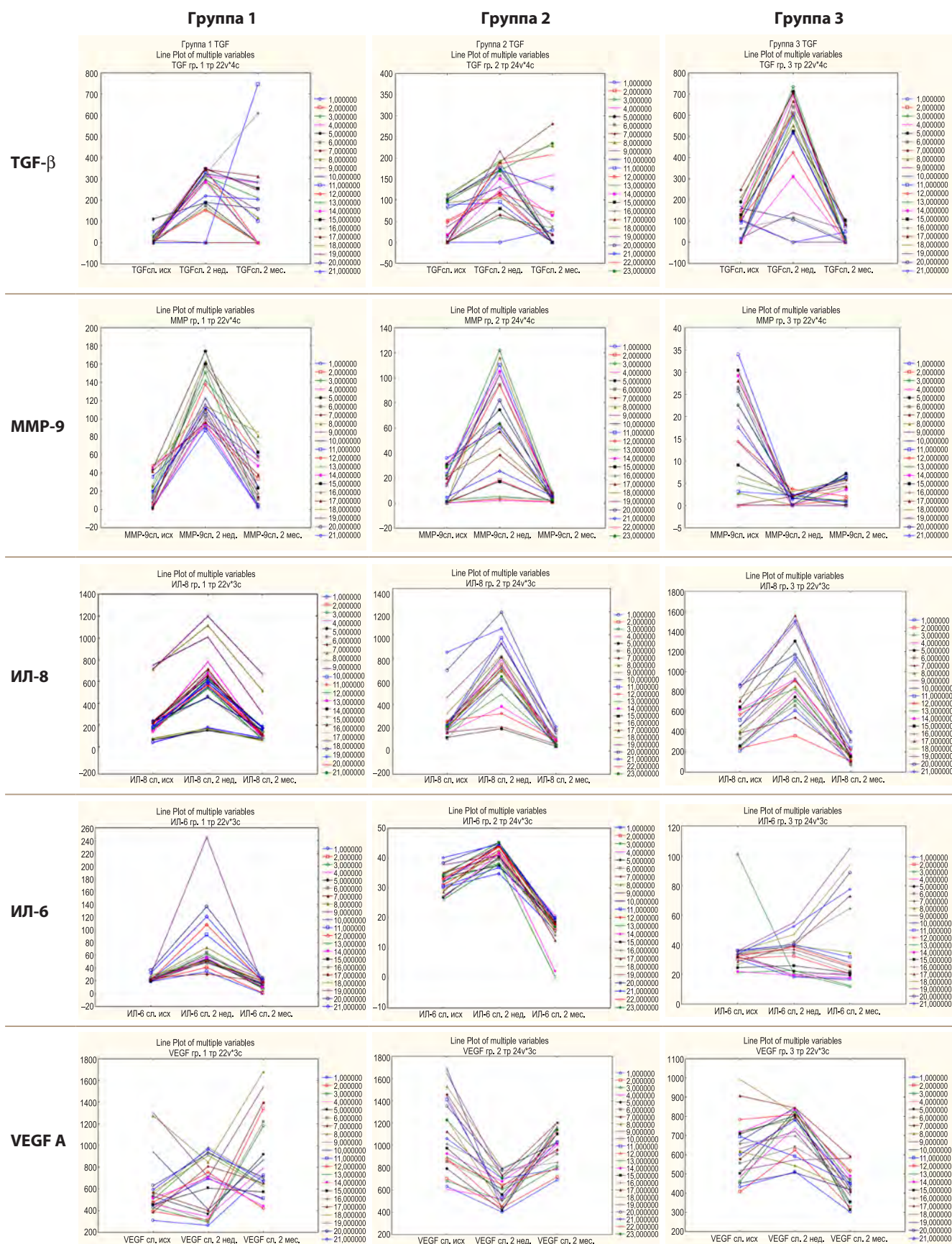


РИС. 1.

Линейные графики изменения концентрации цитокинов и регуляторных белков в слезе в различные сроки наблюдения у пациентов с ПОУГ трёх клинических групп

FIG. 1.

Linear graphs of changes in the cytokines and regulatory proteins concentration in the tear fluid at different follow-up periods in POAG patients of three clinical groups

Пациентов группы 2 отличали экстремально высокий исходный уровень VEGF-A слезы и его пиковое повышение ко 2-му месяцу послеоперационного периода. Исходные концентрации TGF- β , ИЛ-6 и ИЛ-8 слезы превышали значения пациентов группы 1, а в раннем послеоперационном периоде они возросли в 1,5–2 раза; это сопровождалось усилением воспалительной реакции конъюнктивы через 2 недели после НГСЭ и явилось показанием к назначению дополнительной противовоспалительной и противofiброзной терапии. Через 2 месяца произошло подавление этих факторов. Также для пациентов с условным гипотензивным эффектом НГСЭ было характерно значительное нарастание концентрации MMP-9 слезы в раннем послеоперационном периоде (см. табл. 1, рис. 1).

У пациентов группы 3 концентрации TGF- β и ИЛ-8 слезы были максимальными как перед хирургическим лечением, так и в раннем послеоперационном периоде. Принципиальным отличием от групп 1 и 2 стало снижение MMP-9 слезы через 2 недели после НГСЭ. Кроме того, у этих пациентов сохранялись высокие концентрации ИЛ-6 и произошло значительное подавление VEGF-A слезы в позднем послеоперационном периоде.

ОБСУЖДЕНИЕ

Заживление ран – сложный динамический процесс, который находится под постоянным биохимическим контролем регуляторных молекул, которые обеспечивают специфические взаимодействия между клетками и компонентами внеклеточного матрикса, приводя к восстановлению структурной целостности ткани. Как было показано ранее [10, 14], функциональная ФП после НГСЭ представляет собой гипотензивную субконъюнктивальную структуру в виде разреженного ВКМ с полноценными лимфатическими сосудами, что позволяет эффективно отводить внутриглазную жидкость по послеоперационным путям оттока и определяет стойкий гипотензивный эффект АГО.

Факторами, предрасполагающими к формированию оптимального гипотензивного эффекта НГСЭ, являются: низкие исходные концентрации провоспалительных цитокинов и регуляторных белков, в частности ИЛ-6, ИЛ-8, TGF- β , что определяет минимальную воспалительную реакцию конъюнктивы в раннем послеоперационном периоде; высокие уровни MMP-9, отвечающего за своевременную деградацию компонентов временного ВКМ на всех этапах послеоперационного периода, а также нарастание VEGF-A ко 2-му месяцу после НГСЭ, что обеспечивает конъюнктивальный лимфоангиогенез.

Значительное нарастание MMP-9 в раннем послеоперационном периоде и пиковое повышение уровня VEGF-A слезы в позднем послеоперационном периоде у пациентов группы 2, возможно, также способствовало формированию функциональных путей оттока внутриглазной жидкости, несмотря на выраженную воспалительную реакцию со стороны конъюнктивы через 2 недели после НГСЭ. Полученные данные, кроме того, позволили установить биологические маркеры эффективности дополнительных лечебных мероприятий, на-

правленных на купирование воспалительной реакции и процессов избыточного рубцевания в зоне хирургического вмешательства. Ими являются ИЛ-6 и ИЛ-8, а также TGF- β , подавление которых ко второму месяцу послеоперационного периода определяло формирование достаточного (условного) гипотензивного эффекта НГСЭ.

Неуспех хирургии у пациентов группы 3 был обусловлен наиболее высоким исходным уровнем факторов, обладающих провоспалительной и профиброгенной активностью, повышенной экспрессией ИЛ-6, ИЛ-8 и TGF- β в слезе в раннем послеоперационном периоде на фоне значительного снижения MMP-9, а также сохранением высоких концентраций ИЛ-6 и подавлением VEGF-A через 2 месяца после НГСЭ. Это определило выраженную воспалительную реакцию глаза на хирургическую травму и её хронизацию в отдалённом периоде, активный фиброгенез, нарушение деградации компонентов временного ВКМ и отсутствие конъюнктивального лимфоангиогенеза.

ВЫВОДЫ

Таким образом, в ходе проведённого исследования доказано, что важными условиями формирования функциональных путей оттока ВГЖ после НГСЭ является сохранение баланса между цитокинами и регуляторными белками, обладающими провоспалительными и профиброгенными свойствами, и факторами, обеспечивающими своевременную деградацию компонентов временного ВКМ и активацию конъюнктивального лимфоангиогенеза.

Исходно высокие концентрации ИЛ-6, ИЛ-8 и TGF- β в слезе, подавление MMP-9 и VEGF-A в результате активной и, вероятнее всего, избыточной противовоспалительной и цитостатической терапии в некоторых случаях способствуют хирургическому успеху АГО, так как приводят к нарушению структурной реорганизации временного ВКМ и конъюнктивального лимфоангиогенеза, призванного обеспечить равномерный отток внутриглазной влаги из фильтрационных подушек.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wynn TA. Mechanisms of fibrosis: Therapeutic translation for fibrotic disease. *Nat Med.* 2012; 18(7): 1028-1040. doi: 10.1038/nm.2807
2. Tripathi RC. Aqueous humor in glaucomatous eyes contains an increased level of TGF-beta 2. *Exp Eye Res.* 1994; 59: 723-727. doi: 10.1006/exer.1994.1158
3. Волкова Н.В., Малышева Ю.В., Юрьева Т.Н., Колесников С.И. Роль биологически активных молекул влаги передней камеры глаза и слёзной жидкости в реализации гипотензивного эффекта непроникающей глубокой склерэктомии (НГСЭ). *Acta biomedica scientifica.* 2021; 6(2):126-132. doi: 10.29413/ABS.2021-6.2.14

4. Yamanaka O. Pathobiology of wound healing after glaucoma filtration surgery. *BMC Ophthalmol.* 2015; 15: 157. doi: 10.1186/s12886-015-0134-8
5. Kingsley DM. The TGF-beta superfamily: New members, new receptors, and new genetic tests of function in different organisms. *Genes Dev.* 1994; 8: 133-146. doi: 10.1101/gad.8.2.133
6. Rodrigues ML. Immunohistochemical expression of HLA-DR in the conjunctiva of patients under topical prostaglandin analogs treatment. *J Glaucoma.* 2009; 18: 197-200. doi: 10.1097/IJG.0b013e31818153f4
7. Furtado JM, Paula JS, Soares EG, Dhegaide NH, Rocha EM, Donadi E, et al. Conjunctival inflammation in patients under topical glaucoma treatment with indication to surgery. *Acta Cir Bras.* 2012; 27: 732-735. doi: 10.1590/s0102-86502012001000011
8. Юрьева Е.Н., Малышева Ю.В., Клименков И.В., Судakov Н.П. Иммуногистохимическая идентификация лимфатического оттока в фильтрационных подушках после непроникающей глубокой склерэктомии (НГСЭ). *Офтальмохирургия.* 2021; 3: 48-54. doi: 10.25276/0235-4160-2021-3-48-54
9. Bouhenni RA, Al Jadaan I, Rassavong H, Al Shahwan S, Al Katan H, Dunmire J, et al. Lymphatic and blood vessel density in human conjunctiva after glaucoma filtration surgery. *J Glaucoma.* 2016; 25(1): 35-38. doi: 10.1097/IJG.0000000000000199
10. Юрьева Т.Н., Малышева Ю.В., Курсакова Ю.В., Мускатина Е.В. Некоторые аспекты формирования фильтрационных подушек у больных с первичной открытоугольной глаукомой после непроникающей глубокой склерэктомии. *Национальный журнал Глаукома.* 2022; 21(4): 13-21. doi: 10.53432/2078-4104-2022-21-4-13-21
11. Клинические рекомендации. Глаукома, ПОУГ. 2020. URL: <http://avo-portal.ru/doc/fkr/odobrennye-nps-i-utverzhdennye-avo/item/246-glaukoma-otkrytougolnaya> [дата доступа: 23.12.2022].
12. Петров С.Ю. Современная концепция борьбы с избыточным рубцеванием после фистулизирующей хирургии глаукомы. Противовоспалительные препараты и новые тенденции. *Офтальмология.* 2017; 14(2): 99-105. doi: 10.18008/1816-5095-2017-2-99-105
13. Петров С.Ю., Сафонова Д.М. Эффективность нидлинга в пролонгации отдаленного гипотензивного эффекта синустрабекулэктомии. *Современные технологии в офтальмологии.* 2020; 35(4): 142-143. doi: 10.25276/2312-4911-2020-4-142-143
14. Khoo YJ. Use of trypan blue to assess lymphatic function following trabeculectomy. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2019; 47(7): 892-897. doi: 10.1111/ceo.13534
2. Tripathi RC. Aqueous humor in glaucomatous eyes contains an increased level of TGF-beta 2. *Exp Eye Res.* 1994; 59: 723-727. doi: 10.1006/exer.1994.1158
3. Volkova NV, Malysheva JV, Iureva TN, Kolesnikov SI. The role of biologically active aqueous humor molecules of the anterior chamber and lacrimal fluid in the implementation of the hypotensive effect of non-penetrating deep sclerectomy. *Acta biomedica scientifica.* 2021; 6(2):126-132. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2021-6.2.14
4. Yamanaka O. Pathobiology of wound healing after glaucoma filtration surgery. *BMC Ophthalmol.* 2015; 15: 157. doi: 10.1186/s12886-015-0134-8
5. Kingsley DM. The TGF-beta superfamily: New members, new receptors, and new genetic tests of function in different organisms. *Genes Dev.* 1994; 8: 133-146. doi: 10.1101/gad.8.2.133
6. Rodrigues ML. Immunohistochemical expression of HLA-DR in the conjunctiva of patients under topical prostaglandin analogs treatment. *J Glaucoma.* 2009; 18: 197-200. doi: 10.1097/IJG.0b013e31818153f4
7. Furtado JM, Paula JS, Soares EG, Dhegaide NH, Rocha EM, Donadi E, et al. Conjunctival inflammation in patients under topical glaucoma treatment with indication to surgery. *Acta Cir Bras.* 2012; 27: 732-735. doi: 10.1590/s0102-86502012001000011
8. Iureva TN, Malysheva JV, Klimenkov IV, Sudakov NP. Immunohistochemical identification of lymphatic outflow in filtering blebs after non-penetrating deep sclerectomy (NPDS). *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery.* 2021; 3: 48-54. (In Russ.). doi: 10.25276/0235-4160-2021-3-48-54
9. Bouhenni RA, Al Jadaan I, Rassavong H, Al Shahwan S, Al Katan H, Dunmire J, et al. Lymphatic and blood vessel density in human conjunctiva after glaucoma filtration surgery. *J Glaucoma.* 2016; 25(1): 35-38. doi: 10.1097/IJG.0000000000000199
10. Iureva TN, Malysheva JV, Kursakova JV, Muskatina EV. Some aspects of filtering bleb formation in patients with primary open-angle glaucoma after non-penetrating deep sclerectomy. *National Journal Glaucoma.* 2022; 21(4): 13-21. (In Russ.). doi: 10.53432/2078-4104-2022-21-4-13-21
11. Clinical recommendations. *Glaucoma, POAG.* 2020. URL: <http://avo-portal.ru/doc/fkr/odobrennye-nps-i-utverzhdennye-avo/item/246-glaukoma-otkrytougolnaya> [date of access: 23.12.2022]. (In Russ.).
12. Petrov SYu. Modern methods of controlling wound healing after fistulizing glaucoma surgery. Anti-inflammatory drugs and new trends. *Ophthalmology in Russia.* 2017; 14(2): 99-105. (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2017-2-99-105
13. Petrov SYu, Safonova DM. Efficacy of bleb needling after trabeculectomy. *Modern Technologies in Ophthalmology.* 2020; 35(4): 142-143. (In Russ.). doi: 10.25276/2312-4911-2020-4-142-143
14. Khoo YJ. Use of trypan blue to assess lymphatic function following trabeculectomy. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2019; 47(7): 892-897. doi: 10.1111/ceo.13534

REFERENCES

1. Wynn TA. Mechanisms of fibrosis: Therapeutic translation for fibrotic disease. *Nat Med.* 2012; 18(7): 1028-1040. doi: 10.1038/nm.2807

Сведения об авторах

Малышева Юлия Витальевна – кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог, Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: mal-julia@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4200-5649>

Юрьева Татьяна Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России; профессор кафедры офтальмологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – фи-

лиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; профессор кафедры глазных болезней, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: tnyurieva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0547-7521>

Волкова Наталья Васильевна – кандидат медицинских наук, заведующая научно-образовательным отделом, врач-офтальмолог высшей категории, Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России; доцент кафедры офтальмологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; доцент кафедры глазных болезней, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: vnv-mntk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5170-2462>

Курсакова Юлия Владимировна – заведующая клинко-диагностической лабораторией, врач клинической лабораторной диагностики высшей категории, Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: julia.kursakova1970@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3857-6844>

Колесников Сергей Иванович – доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, главный научный сотрудник, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: sikolesnikov1@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2124-6328>

Information about the authors

Julia V. Malisheva – Cand. Sc. (Med.), Ophthalmologist, Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; e-mail: mal-julia@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4200-5649>

Tatiana N. Iureva – Dr. Sc. (Med.), Professor, Deputy Director for Science, Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; Professor at the Department of Ophthalmology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Professor at the Department of Eye Diseases, Irkutsk State Medical University, e-mail: tnyurieva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0547-7521>

Natalia V. Volkova – Cand. Sc. (Med.), Head of the Scientific and Educational Department, Ophthalmologist, Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; Associate Professor at the Department of Ophthalmology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Associate Professor at the Department of Eye Diseases, Irkutsk State Medical University; e-mail: vnv-mntk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5170-2462>

Julia V. Kursakova – Head of the Clinical Diagnostic Laboratory, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: julia.kursakova1970@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3857-6844>

Sergey I. Kolesnikov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Academician of RAS, Leading Research Officer, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: sikolesnikov1@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2124-6328>

ПЕДИАТРИЯ PEDIATRICS

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТРОМБОЗА У ПОДРОСТКА В ПОСТКОВИДНЫЙ ПЕРИОД

РЕЗЮМЕ

Жданова Л.В.¹,
Лапердина М.Л.²

¹ ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет им. Доржи Банзарова»
(670000, г. Улан-Удэ, ул. Смолина, 24а,
Россия)

² ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница»
(670042, г. Улан-Удэ, пр. Строителей, 2а,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Жданова Лариса Владимировна,
e-mail: l.zhdanova@mail.ru

В статье представлен случай летального исхода подростка 15 лет с тромбозом церебральных сосудов, развившимся в постковидный период. Юноша поступил с жалобами на головную боль, рвоту, светобоязнь, гиперacusию. Известно, что в раннем возрасте он был прооперирован по поводу аномалии Арнольда – Киари, имел субдурально-перитонеальный шунт. За две недели до госпитализации перенёс новую коронавирусную инфекцию в лёгкой степени тяжести, которая была подтверждена положительным анализом мазка из ротоглотки методом полимеразной цепной реакции.

Цефалгии носили острый характер, купировались кратковременно после применения анальгетиков. При осмотре лежал с закрытыми глазами, просил тишины и затемнения в палате. Любое движение головой сопровождалось головокружением, головной болью, рвотой. При объективном осмотре патологических изменений со стороны внутренних органов не обнаружено. В неврологическом статусе определялись светобоязнь, двоение в глазах, асимметричное лицо, асимметрия глазных щелей $S > D$, опущение левого угла рта, нистагм, гиперacusия. Ригидности затылочных мышц нет. Менингеальные знаки отрицательные. Тазовых нарушений нет.

По данным лабораторного обследования обнаружены лимфоцитопения, тромбоцитоз, ускорение скорости оседания эритроцитов, умеренное повышение ферритина, D-димеров. Проведённые методы нейровизуализации (мультиспиральная компьютерная томография головного мозга с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансная томография головного мозга, ультразвуковая диагностика сосудов головного мозга) тромбов в интракраниальных и экстракраниальных сосудах не обнаружили. Выявлены низкопозитивные значения антител IgM к кардиолипину. По результатам полимеразной цепной реакции обнаружен полиморфизм G20210A в гене протромбина. В качестве лечения получал высокодозные глюкокортикоиды, гепарин.

Несмотря на проводимую терапию через полтора месяца от момента госпитализации подросток умер от тромбоза центральных венозных синусов (кавернозного синуса слева, поперечных синусов, яремных вен), которые подтверждены на аутопсии.

Данный клинический случай тромбоза венозного синуса у подростка в постковидный период представлял диагностические трудности, так как методы точной визуализации не обнаружили наличие тромба в церебральных сосудах.

Ключевые слова: постковидный синдром, тромбоз, дети, мутация гена протромбина, антифосфолипидные антитела

Статья получена: 20.05.2022

Статья принята: 09.03.2023

Статья опубликована: 05.05.2023

Для цитирования: Жданова Л.В., Лапердина М.Л. Клинический случай тромбоза у подростка в постковидный период. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 179-183. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.17

A CLINICAL CASE OF THROMBOSIS IN A TEENAGER IN THE POST COVID-19 PERIOD

Zhdanova L.V.¹,
Laperdina M.L.²

¹ Banzarov Buryat State University
(Smolina str. 24a, Ulan-Ude 670000,
Russian Federation)

² Children's Republican Clinical Hospital
(Stroiteley ave. 2a, Ulan-Ude 670042,
Russian Federation)

Corresponding author:
Larisa V. Zhdanova,
e-mail: l.zhdanova@mail.ru

ABSTRACT

The article presents a case of a fatal outcome of a 15-year-old teenager with cerebral vascular thrombosis, which developed in the post COVID-19 period. The young man came in with complaints of headache, vomiting, photophobia, hyperacusis. It was known that at an early age he had been operated on for the Arnold – Chiari anomaly, had a subdural-peritoneal shunt. Two weeks before hospitalization, he suffered a new coronavirus infection of mild severity, which was confirmed by a positive analysis of a smear from the oropharynx by polymerase chain reaction.

Cephalgia was acute, stopped for a short time after the use of analgesics. During the examination, the patient laid with his eyes closed, asked for silence and blackout in the ward. Any movement of the head was accompanied by dizziness, headache, vomiting. During an objective examination, no pathological changes were found on the part of the internal organs.

The neurological status was determined by photophobia, double vision, asymmetric face, asymmetry of the eye slits $S > D$, drooping of the left corner of the mouth, nystagmus, hyperacusis. There was no rigidity of the occipital muscles. Meningeal signs were negative. There were no pelvic disorders.

According to the laboratory examination, lymphocytopenia, thrombocytosis, acceleration of ESR, moderate increase in ferritin, D-dimers were detected. Conducted neuroimaging methods (MSCT of the brain with intravenous contrast, brain MRI, ultrasound diagnostics of cerebral vessels) did not find any blood clots in intracranial and extracranial vessels. Low-positive values of IgM antibodies to cardiolipin were revealed. According to the results of polymerase chain reaction, polymorphism G20210A was detected in the prothrombin gene. The patient received high-dose glucocorticoids and heparin for treatment.

Despite the therapy, a month and a half after hospitalization, the teenager died from thrombosis of the central venous sinuses (cavernous sinus on the left, transverse sinuses, jugular veins), which were confirmed on autopsy.

This clinical case of venous sinus thrombosis in a teenager in the post COVID-19 period presented diagnostic difficulties, since accurate imaging methods did not detect the presence of a blood clot in the cerebral vessels.

Key words: post COVID-19 syndrome, thrombosis, children, prothrombin gene mutation, antiphospholipid antibodies

Received: 20.05.2022
Accepted: 09.03.2023
Published: 05.05.2023

For citation: Zhdanova L.V., Laperdina M.L. A clinical case of thrombosis in a teenager in the post COVID-19 period. *Acta biomedical scientifica*. 2023; 8(2): 179-183. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.17

АКТУАЛЬНОСТЬ

В течение последних двух лет весь мир сосредоточен на инфекции, вызванной SARS-CoV-2. На сегодня изучены патогенетические механизмы, определяющие тяжесть течения этой инфекции. Понимание основных звеньев патогенеза привело к пересмотру терапевтических воздействий, которые направлены на подавление синтеза провоспалительных цитокинов, обуславливающих синдром гипервоспаления, на купирование гиперкоагуляции, которая так же влияет на тяжесть течения инфекции SARS-CoV-2.

В меньшей степени изучены механизмы развития так называемого постковидного синдрома. Постковидный синдром характеризуется различными клиническими проявлениями, которые возникают после перенесённой инфекции SARS-CoV-2 и могут длиться до 6 месяцев. В качестве основных патогенетических звеньев данного патологического состояния рассматриваются гиперпродукция цитокинов, фиброзирование, выработка аутоантител, непосредственное повреждение тканей вирусом. Не менее частым проявлением постковидного синдрома являются тромбозы в сосудах различного калибра и локализаций, которые обусловлены васкулопатией и нарушением гемостаза.

В данной статье представлен случай смерти подростка с тромбозом венозного синуса, развившимся в постковидном периоде.

ВВЕДЕНИЕ

Тромбозы в педиатрической практике встречаются редко. Имеются признанные факторы риска развития тромбозов: хирургические методы лечения; наличие центрального венозного катетера; нефротический синдром; онкопатология; носительство мутаций и полиморфизмов генов, сопряжённых с высоким риском тромбообразования; антитела к фосфолипидам; инфекции. Патогенез инфекции SARS-CoV-2 включает нарушения гемостаза, которые затрагивают все его звенья – активацию сосудистого звена гемостаза, подавление фибринолиза, повышение образования тромбина, что обуславливает риск развития тромбоза [1–3]. На сегодня недостаточно данных о частоте распространения тромбозов у детей, перенёвших инфекцию SARS-CoV-2, нет рекомендаций по профилактике тромбозов в постковидном периоде. Тем не менее, исследования гемостаза у детей с инфекцией SARS-CoV-2 показывают наличие гиперкоагуляции [4]. В систематическом обзоре литературы [5] авторы представили данные о 19 детях, имеющих клинические тромбозы. Наиболее частой локализацией тромбоза были сосуды лёгких (21 %), также были описаны тромбозы различных локализаций (сосуды головного мозга, кишечника, почек, глубокие вены конечностей). В более поздней публикации о результатах многоцентрового ретроспективного исследования [6] определено, что тромбозы чаще развиваются у детей старше 12 лет, к факторам риска относятся наличие мультисистемного воспа-

лительного синдрома и центрального венозного катетера. Эти данные подтверждены литературным обзором 16 публикаций о высокой частоте встречаемости тромбозов у детей с мультисистемным воспалительным заболеванием [7]. Авторы показали, что частота тромбозов при мультисистемном воспалительном синдроме составляет 1,4–6,5 %. Треть случаев тромбозов локализуется в сосудах головного мозга, что сопровождается высоким уровнем летальности. Так из троих детей с инфарктами головного мозга умерли все. Все публикации о наличии тромбозов у детей касаются острого периода инфекции SARS-CoV.

При поиске публикаций в научных электронных библиотеках PubMed, eLibrary не получено данных о развитии тромбозов у детей в постковидном периоде.

ЦЕЛЬ ПУБЛИКАЦИИ

Представить случай тромбоза венозного синуса у подростка в постковидном периоде.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Юноша 15 лет поступил в ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» г. Улан-Удэ с жалобами на головную боль, рвоту, светобоязнь, гиперакцию. Из анамнеза жизни известно, что родился от первой нормально протекавшей беременности. Роды физиологические, в срок, вес при рождении 3076 г, рост 52 см. В физическом и нервно-психическом развитии не отставал. Хронических заболеваний не имел. В возрасте 11 месяцев жизни был прооперирован по поводу аномалии Арнольда – Киари, имел субдурально-перитонеальный шунт. Наблюдался у невролога и нейрохирурга нерегулярно.

За две недели до госпитализации после семейного контакта перенёс новую коронавирусную инфекцию в лёгкой степени тяжести. В клинике была субфебрильная температура в течение 2 суток, слабость, боли в горле, насморк. Инфекция SARS-CoV-2 была подтверждена положительным анализом мазка из ротоглотки методом полимеразной цепной реакции.

В качестве лечения получал гриппферон, полоскание горла антисептиками, деконгестанты. Выздоровление зафиксировано через неделю от момента начала заболевания отрицательным мазком из носоглотки методом полимеразной цепной реакции.

Из анамнеза заболевания известно, что через 2 недели после выздоровления от инфекции SARS-CoV-2 стал предъявлять жалобы на головные боли с преимущественной локализацией в затылочной области. Цефалгии носили острый характер, купировались коротковременно после применения анальгетиков. При обращении за медицинской помощью по месту жительства очаговой неврологической симптоматики не выявлено. Рекомендовано продолжить симптоматическое лечение. В последующем головные боли стали носить не-

прерывный характер, сопровождались рвотой. Стал отмечать, что яркий свет и громкие звуки усиливали интенсивность цефалгий. Через 5 дней от начала заболевания поступил в Детскую республиканскую клиническую больницу г. Улан-Удэ. При поступлении состояние пациента расценено как среднетяжелое. При осмотре: вынужденное положение из-за интенсивных цефалгий. Старался лежать неподвижно, так как любое движение головой вызывало головокружение, головную боль, рвоту. Предпочитал лежать с закрытыми глазами, просил тишины и затемнения в палате. При объективном осмотре: кожные покровы чистые, розовые, в зеве патологических изменений не выявлено. В лёгких дыхание везикулярное. Тоны сердца ритмичные, звучные. Живот мягкий, безболезненный, печень и селезёнка не увеличены.

Неврологический статус при поступлении

Черепно-мозговые нервы: 1-я пара – обоняние не нарушено; 2-я пара – за предметами следит недолго, светобоязнь; 3-я пара, 4-я пара, 6-я пара – зрачки $D = S$, фотореакция живая, движения глаз в полном объёме, конвергенция, аккомодация в норме, отмечал двоение в глазах в крайних отведениях; 5-я пара – чувствительность на лице сохранена, болезненность при пальпации 1-й ветви с двух сторон; 7-я пара – лицо асимметричное, глазные щели $S > D$, опущен левый угол рта; 8-я пара – нистагм в крайних отведениях, слух сохранен, гиперacusia; 9-я пара, 10-я пара, 12-я пара – бульбарных нарушений нет, язык по средней линии; 11-я пара – движения в шейном отделе позвоночника сохранены, не ограничены. Чувствительных нарушений нет, активные и пассивные движения в конечностях не ограничены. Мышечный тонус во всех группах мышц удовлетворительный. Сухожильные рефлексы с рук и ног симметричные, живые. Не ходит, не сидит, переворачивается в кровати. Ригидности затылочных мышц нет. Менингеальные знаки отрицательные. Тазовых нарушений нет.

Результаты дополнительного обследования

Общий анализ крови при поступлении: гемоглобин – 166 г/л, эритроциты – 5,97 млн/л, лейкоциты – 16,6 тыс./мкл, нейтрофилы – 80 %, лимфоциты – 7 %, моноциты – 12 %, тромбоциты – 482 тыс./мкл, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 23 мм/ч. В биохимическом анализе крови патологических изменений нет. По результатам коагулограммы: снижение тромбинового времени – 15,5 сек, высокие D-димеры – 2 мг/мл (норма – 0,5 мг/мл). Выявлены высокопозитивные значения IgG к SARS-CoV-2 с КП до 10,3. По данным электроэнцефалограммы: диффузные изменения биоэлектрической активности. В ликворе патологических изменений не обнаружено. При проведении ультразвуковой доплерографии сосудов выявлено снижение кровотока в левой позвоночной артерии, плохая визуализация левой внутренней сонной артерии. По данным дуплексного сканирования экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий дано заключение о повышении уровня периферического сопротивления в левой внутренней сонной артерии. Кровоток по позвоночным артериям без признаков экстравазальной компрессии, сниженные скоростные показатели на уровне V1-, V2-сегментов.

Проведена мультиспиральная компьютерная томография головного мозга, получены данные о наличии признаков состояния после субдурально-перитонеального шунтирования, иссечения кисты левой лобно-височной области, аномалии Арнольда – Киари, пограничной вентрикуломегалии, арахноидальной кисты левой височной области. По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга с контрастным усилением определялись признаки мальформации Арнольда – Киари, вклинение миндалин мозжечка, асимметричной вентрикуломегалии, деформации боковых желудочков, перивентрикулярного лейкоареоза, кисты полюса височной доли слева. Патологического избирательного накопления контрастного вещества не отмечалось. Нарушений в сосудистом русле головного мозга по результатам методов нейровизуализации не обнаружено.

Проводилась дифференциальная диагностика с нарушениями ликвородинамики на фоне мальформации Арнольда – Киари, геморрагическим инсультом, новообразованиями головного мозга.

Предположено, что тяжесть состояния пациента обусловлена постковидным энцефалитом. Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 10 мг/кг/введение, в общей дозе 2500 мг с последующим пероральным введением преднизолона 35 мг/сут. в течение 2 недель. Весь период пребывания в стационаре получал антикоагулянты – эноксипарин 40 мг/сут., затем гепарин 20 ед./кг/час.

Состояние пациента прогрессивно ухудшалось. Сохранялся общемозговой синдром в виде головокружения, головной боли, присоединилась очаговая симптоматика – полная офтальмоплегия слева, вялый тетрапарез, парез лицевого нерва слева, бульбарный парез. По данным анализов крови сохранялся тромбоцитоз в пределах 400 тыс./мкл, ускорение СОЭ – 30–50 мм/ч. Выявлено умеренное повышение ферритина – 268,8 мкг/л (референсные значения – 140 мкг/л), уровень ИЛ-6 – 4,1 пг/мл, что не выходит за пределы нормы, прогрессирующее повышение уровня D-димеров до 9 мг/л. По результатам повторной магнитно-резонансной томографии головного мозга с визуализацией артериальных сосудов и венограммой дано заключение об отсутствии изменений очагового и диффузного характера в веществе мозга, асимметрии кровотока по P1-сегментам задней мозговой артерии ($D > S$). Минимальная асимметрия кровотока по интракраниальному отделу позвоночных артерий ($D > S$).

Продолжались поиски протромбогенных факторов риска. Отмечено снижение антитромбина III – 79,46 % (норма – 96–126 %), низкий уровень гомоцистеина – 7,61 мкм/л. Для исключения антифосфолипидного синдрома исследованы антитела к фосфолипидам, определялись позитивные значения антител IgM к кардиолипину – 27 ед./мл и отрицательные значения IgG. Не обнаружены антитела к β -2 гликопротеину-1, волчаночный антикоагулянт. Проведено генетическое исследование на определение полиморфизмов генов, ответственных за наследственные тромбофилии. По результатам полимеразной цепной реакции обнаружена мутация G20210A в гене протромбина.

Несмотря на проводимую терапию антикоагулянтами, через полтора месяца от момента госпитализации подросток умер от тромбоза интракраниальных центральных венозных синусов (кавернозного синуса слева, поперечных синусов, яремных вен), которые подтверждены на аутопсии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тромбоз венозного синуса у детей встречается редко, в среднем 0,5 на 100 тыс. детского населения [8]. В его этиологии имеет место многофакторность тромбогенных рисков, и в 32 % случаев это наследственные тромбофилии [9]. Данный случай ещё раз подтверждает, что тромбозы в педиатрической практике возникают на фоне комбинирования протромботических факторов. Так, у подростка обнаружены следующие риски повышенного тромбообразования – наличие субдурально-перитонеального шунта, мутация G20210A в гене протромбина, гипогомоцистеинемия, низкий уровень антитромбина III. Низкопозитивные антитела к кардиолипину класса IgM не могли быть самостоятельной причиной тромбоза. С большей вероятностью их выработка была обусловлена инфекцией SARS-CoV-2, которая также является самостоятельным риском повышенного тромбообразования.

Представленный клинический случай демонстрирует сложность диагностического поиска тромбоза церебральных вен у подростка в постковидном периоде. Проведённые обследования с включением высокочувствительных методов нейровизуализации не выявили тромбы в интракраниальных и экстракраниальных сосудах. Но наличие признаков гиперкоагуляции у пациента с неврологическими очаговыми симптомами позволяли думать о возможности тромбоза церебральных сосудов. И несмотря на результаты магнитно-резонансной томографии и мультиспиральной компьютерной томографии головного мозга, поиск протромбогенных факторов продолжался.

Таким образом, мы хотим обратить внимание на возможность развития нарушения гемостаза у детей не только при остром течении инфекции SARS-CoV-2, но и в постковидном периоде. Для диагностики причин

тромбоза необходимо включать исследование наследственных тромбофилий как наиболее значимого фактора риска повышенного тромбообразования.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Hemost.* 2020; 18(6): 1421-1424. doi: 10.1111/jth.14830
2. Oxley T, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of COVID-19 in the young. *N Engl J Med.* 2020; 382(20): e60. doi: 10.1056/NEJMc2009787
3. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020; 135(23): 2033-2040. doi: 10.1182/blood.2020006000
4. Al-Ghafry M, Aygun B, Appiah-Kubi A, Vlachos A, Ostovar G, Capone C, et al. Are children with SARS-CoV-2 infection at high risk for thrombosis? Viscoelastic testing and coagulation profiles in a case series of pediatric patients. *Pediatr Blood Cance.* 2020; 67(12): e28737. doi: 10.1002/pbc.28737
5. Zaffanello M, Piacentini G, Ganzarolli LNS, Franchini M. Thrombotic risk in children with COVID-19 infection: A systematic review of the literature. *Thromb Res.* 2021; 205: 92-98. doi: 10.1016/j.thromres.2021.07.011
6. Whitworth H, Sartain SE, Kumar R, Armstrong K, Ballester L, Betensky M, et al. Rate of thrombosis in children and adolescents hospitalized with COVID-19 or MIS-C. *Blood.* 2021; 138(2): 190-198. doi: 10.1182/blood.2020010218
7. Menon NM, Srivaths LV. Thromboembolism in children with multisystem inflammatory syndrome: A literature review. *Pediatr Res.* 2022; 92(4): 946-950. doi: 10.1038/s41390-021-01873-0
8. deVeber G, Andrew M, Adams C, Bjornson B, Booth F, Buckley DJ, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med.* 2001; 345(6): 417-423. doi: 10.1056/NEJM200108093450604
9. Carvalho KS, Bodensteiner JB, Connolly PJ, Garg BP. Cerebral venous thrombosis in children. *J Child Neurol.* 2001; 16(8): 574-580. doi: 10.1177/088307380101600807

Сведения об авторах

Жданова Лариса Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом педиатрии, ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет им. Доржи Банзарова», e-mail: l.zhdanova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4938-731X>

Лапердина Марина Леонидовна – заведующая неврологическим отделением, ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница», e-mail: Mlaperdina@mail.ru

Information about the authors

Larisa V. Zhdanova – Cand. Sc. (Med), Docent, Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology with the Course of Pediatrics, Banzarov Buryat State University, e-mail: l.zhdanova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4938-731X>

Marina L. Laperdina – Head of the Neurological Department, Children's Republican Clinical Hospital, e-mail: Mlaperdina@mail.ru

КОМПОНЕНТНЫЙ СОСТАВ ТЕЛА ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК ПО РЕЗУЛЬТАТАМ БИОИМПЕДАНСОМЕТРИИ

Завьялова А.Н.¹,
Лебедев Д.А.¹,
Новикова В.П.¹,
Смирнова Н.Н.²,
Фирсова Л.А.¹

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (194100, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., 2, Россия)

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России (197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Завьялова Анна Никитична,
e-mail: anzavjalova@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Компонентный состав тела отражает динамические процессы в развитии ребёнка. Рекомендованные ограничительные диеты для пациентов с продвинутыми стадиями хронической болезни почек (ХБП) способствуют высокому риску саркопенического истощения мышц, что диагностируется биоимпедансометрией.

Цель исследования. Оценить ИМТ и компонентный состав тела детей с ХБП, выявить особенности состава тела у пациентов с разными значениями Z-score ИМТ.

Материалы и методы. Оценено физическое развитие 110 детей с ХБП разных стадий. Пациенты разделены на два кластера: группа 1 (92 ребёнка) – с ИМТ от 10,95 до 21,5 кг/м², Z-score ИМТ не превышал +2,0 (без ожирения); группа 2 (18 детей) – ИМТ от 24,11 до 37,2 кг/м², Z-score ИМТ – более +2,0 (с ожирением). Всем проведена биоимпедансометрия, оценивалась доля жировой и активной клеточной массы. Сравнение проводилось методами непараметрической статистики.

Результаты. Выявлены изменения компонентного состава тела: у детей без ожирения имела тяжёлая белково-энергетическая недостаточность в 7 случаях (7,6 %). Доказано различие содержания доли жировой массы у детей разных групп (Me [Q1; Q3]): в группе 1 – 18,00 [14,00; 22,00] %, в группе 2 – 35,00 [21,98; 41,00] %, (U-критерий Манна – Уитни: U = 279,5; p = 0,00001). В группе 1 активная клеточная масса составила 53,50 [51,00; 56,00] %, в группе 2 – 41,50 [39,00; 47,00] % (U = 174,5; p = 0,000001), по остальным показателям биоимпедансометрии статистически значимых различий не получено.

Заключение. Доля активной клеточной массы ниже у детей с избыточной массой тела, при значительном преобладании доли жировой массы, что свидетельствует об истощении белковых запасов за счёт их перераспределения и возможного недостаточного алиментарного поступления при продвинутых стадиях ХБП.

Ключевые слова: дети, хроническая болезнь почек, нутритивный статус, физическое развитие, биоимпедансометрия, саркопения

Статья получена: 08.07.2022
Статья принята: 09.03.2023
Статья опубликована: 05.05.2023

Для цитирования: Завьялова А.Н., Лебедев Д.А., Новикова В.П., Смирнова Н.Н., Фирсова Л.А. Компонентный состав тела детей с хронической болезнью почек по результатам биоимпедансометрии. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 184-194. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.18

COMPONENT COMPOSITION OF THE BODY IN CHILDREN WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE ACCORDING TO THE RESULTS OF BIOIMPEDANSOMETRY

Zavyalova A.N.¹,
Lebedev D.A.¹,
Novikova V.P.¹,
Smirnova N.N.²,
Firsova L.A.¹

¹ St. Petersburg State Pediatric
Medical University (Litovskaya str. 2,
Saint Petersburg 194100,
Russian Federation)

² Pavlov First Saint Petersburg State
Medical University (Lva Tolstogo str. 6-8,
Saint Petersburg 197022,
Russian Federation)

Corresponding author:
Anna N. Zavyalova,
e-mail: anzavyalova@mail.ru

ABSTRACT

Body composition reflects the dynamic processes in a child's development. The recommended restrictive diets for patients with advanced chronic kidney disease (CKD) contribute to a high risk of sarcopenic muscle wasting as diagnosed by bioimpedancemetry.

The aim of the study. To assess BMI and body composition in children with CKD, to identify features of body composition in patients with different BMI Z-score values. **Materials and methods.** The physical development of 110 children with CKD of different stages was assessed. Patients were divided into two clusters: Group 1 (92 children) with BMI from 10.95 to 21.5 kg/m², BMI Z-score did not exceed +2.0 (without obesity); Group 2 (18 children) – BMI from 24.11 to 37.2 kg/m², Z-score BMI – more than +2.0 (obese). All underwent bioimpedancemetry, the proportion of fat and active cell mass was assessed. The comparison was carried out by nonparametric statistics methods.

Results. Changes in body composition were revealed: children without obesity had severe protein-energy deficiency in 7 cases (7.6 %). The difference in the proportion of fat mass in children of different groups, Me [Q1; Q3]: Group 1 – 18.00 % [14.00; 22.00], Group 2 – 35.00 % [21.98; 41.00], (Mann – Whitney U-test: U = 279.5, p = 0.00001). In Group 1, the active cell mass was 53.50 % [51.00; 56.00], in Group 2 – 41.50 % [39.00; 47.00] (U = 174.5, p = 0.000001), there were no significant differences in other parameters of bioimpedancemetry.

Conclusions. The proportion of active cell mass is lower in overweight children, with a significant predominance of the proportion of fat mass, which indicates the depletion of protein reserves due to their redistribution and possible insufficient alimentary intake in advanced stages of CKD.

Key words: children, chronic kidney disease, nutritional status, physical development, bioimpedance measurement, sarcopenia

Received: 08.07.2022
Accepted: 09.03.2023
Published: 05.05.2023

For citation: Zavyalova A.N., Lebedev D.A., Novikova V.P., Smirnova N.N., Firsova L.A. Component composition of the body in children with chronic kidney disease according to the results of bioimpedansometry. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 184-194. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.18

ВВЕДЕНИЕ

Патология органов мочевой системы среди детского населения занимает второе место по распространенности после заболеваний органов дыхания. Хроническая болезнь почек – концепция, принятая в терапии, вошла и в педиатрическую нефрологию. Хроническая болезнь почек в педиатрии имеет некоторые особенности. Критерии диагностики и определения стадий хронической болезни почек у детей адаптированы в 2012 г. KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes). В детском возрасте основной причиной хронической болезни почек являются врожденные заболевания почек. Наиболее частыми причинами её развития являются врожденные аномалии почек и урологического тракта (CAKUT, congenital anomalies of the kidney and urinary tract), которые составляют 60 % случаев хронической болезни почек у детей [1]. Генетически детерминированная патология (цистиноз, оксалоз, наследственный нефрит, интерстициальный нефрит) составляют 20–30 %. На долю гломерулярных поражений – главным образом фокально-сегментарного гломерулосклероза и волчаночного нефрита – приходится от 10 до 20 %. В отличие от взрослых, у детей диабетическая нефропатия и гипертония являются редкими причинами хронической болезни почек [2]. Нефропатия ожирения – состояние, признанное как в терапевтической, так и в педиатрической нефрологии. Риск ускоренного развития хронической болезни почек связан с низкой массой при рождении, часто сопровождающейся малым числом нефронов в почках [3].

Хроническая болезнь почек у детей сопровождается изменением метаболических процессов, интоксикацией, наличием коморбидных заболеваний со стороны гастроинтестинальной, сердечно-сосудистой, эндокринной системы [4–6]. Необратимые изменения влекут за собой нарушения физического развития и нутритивного статуса, требующие тщательной диагностики и верной тактики их коррекции [7, 8]. Нутритивный статус – это комплекс клинических, антропометрических и лабораторных показателей, характеризующих количественное соотношение мышечной и жировой массы тела пациента. Нарушения нутритивного статуса связаны с белково-энергетической недостаточностью, задержкой развития и минеральными и костными нарушениями [9]. Анемия – частое осложнение у детей с хронической болезнью почек, распространенность которого увеличивается по мере прогрессирования заболевания [1]. Существуют стандарты диагностики и коррекции белково-энергетической недостаточности, однако нет приемлемого определения данного состояния для детей с хронической болезнью почек и, следовательно, нет точных диагностических критериев [10]. Оценка состояния питания у детей также осложняется отсутствием золотого стандарта, специфическими отклонениями в составе тела и медленно прогрессирующим течением заболевания [11]. Причины белково-энергетической недостаточности у детей при прогрессировании хронической болезни почек многообразны и связаны с нарушением поступления и усвоения необходимых нутриентов [9]. Это-

му способствует плохой аппетит; на фоне приёма большого количества лекарств и интоксикации возможно извращение вкуса. Нарастающая хроническая болезнь почек часто сопровождается нарушениями пищеварения: рвотой, связанной с гастроэзофагеальным рефлюксом, задержкой опорожнения кишечника из-за нарушения моторики. Многочисленные исследования доказали тесную связь нефропатии с нарушением микробиоты кишечника уже в дебюте почечного заболевания. Нарушенный микробиом и токсическое повреждение эндотелия препятствуют гидролизу и всасыванию нутриентов [12]. Воспаление любой природы – инфекционной или иммунопатологической – вызывает метаболический ацидоз и оксидативный стресс, нарастающие по мере снижения функции почек. Это влечёт за собой усугубление дисфункции эндотелия, нарушение проницаемости клеточных мембран, меняет соотношение компонентов во внутри- и внеклеточном пространстве. Оценка нутритивного статуса и его коррекция уже на ранних этапах развития хронической болезни почек – важнейшая задача педиатра-нефролога. Основным методом выявления таких нарушений является антропометрия – классическое измерение роста, массы тела и вычисление индекса массы тела. Однако состав тела у детей с хронической болезнью почек, по крайней мере, начиная с 3-й стадии, отличается своеобразием; антропометрия не в состоянии выявить действительную степень белково-энергетической недостаточности. Пациенты с хронической болезнью почек подвергаются высокому риску саркопенического истощения мышц и, соответственно, повышенному риску смертности [13, 14]. Большинство существующих исследований, оценивающих взаимосвязь между хронической болезнью почек и саркопенией, были проведены у взрослых пациентов, находящихся на диализе [15–19]. Современные немногочисленные исследования предлагают использовать биоимпедансометрию как компонент диагностики нарушения физического развития и нутритивного статуса. Биоимпедансометрия у детей с хронической болезнью почек представляет особый интерес и в перспективе может стать незаменимым компонентом диагностики нутритивного статуса ребёнка [20, 21].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить отклонение Z-score индекса массы тела и биокomпонентный состав тела детей с хронической болезнью почек, выявить особенности состава тела у пациентов с разными значениями Z-score индекса массы тела.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сплошное проспективное одноцентровое исследование с описанием серии госпитальных случаев (больных хронической болезнью почек) проведено в детском урологическом и нефрологическом отделениях ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный пе-

диатрический медицинский университет» Минздрава России.

Период проведения исследования: январь 2016 г. – декабрь 2021 г., без незапланированных смещений временных интервалов исследования. Дополнительных специфических факторов, действие которых в период исследования могло бы повлиять на выводы, не отмечено. Основной показатель исследования: распределение пациентов по доле жировой массы организма, уточнение процентного отношения детей с дефицитом активной клеточной массы в группах детей с нормальным и повышенным индексом массы тела.

Критерии включения: возраст от 2 до 18 лет и подтверждённый диагноз хронической болезни почек. Критерии невключения: наличие хронической болезни почек в возрасте до 2 лет; не включались в исследование пациенты, которым вследствие психоэмоционального возбуждения не удалось выполнить биоимпедансометрическое исследование, а также дети старше 2 лет с ростом менее 95 см.

Диагностическими критериями хронической болезни почек, позволяющими включать ребёнка в исследование, были сниженные результаты скорости клубочковой фильтрации, которую определяли по пробе Реберга или формуле Шварца. При этом хроническую болезнь почек разделяли на 5 стадий. Первой стадии нарушений соответствовала скорость клубочковой фильтрации более 90 мл в минуту, отсутствие проявлений нефропатии. При хронической болезни почек 2-й стадии скорость клубочковой фильтрации составляла 60–89 мл в минуту, имелись начальные признаки нефропатии. Стадии 3А и 3Б болезни почек характеризовались сниженной скоростью клубочковой фильтрации от 59 до 30 мл в минуту и выраженными признаками нефропатии, сморщивания и рубцевания почечной ткани. Тяжёлая 4-я стадия хронической болезни почек определялась при скорости клубочковой фильтрации в диапазоне от 29 до 15 мл в минуту. Пятая, терминальная, стадия хронической болезни почек, диагностирована при скорости клубочковой фильтрации менее 15 мл в минуту.

Каждому больному была проведена антропометрия (оценивался рост, масса тела и индекс массы тела) с последующей биоимпедансометрией с помощью аппарата «ДИАМАНТ-АИСТ». Данные физического развития оценивались с помощью программ со свободным доступом «WHO Anthro» и «WHO AnthroPlus» с официального сайта Всемирной Организации Здравоохранения. Оценивали безразмерный статистический показатель, используемый для сравнения значений разной размерности – Z-score индекса массы тела. Изучали распределение пациентов по доле жировой массы организма, с уточнением процентного отношения детей с дефицитом активной клеточной массы в группах детей с нормальным и повышенным индексом массы тела. В дополнение изучали возможные различия в процентном содержании жировой, активной клеточной массы, индекса массы тела и Z-score индекса массы тела при разных стадиях хронической болезни почек, индекса массы тела и Z-score индекса массы тела у детей разного пола. При оценке

количества внеклеточной/внутриклеточной жидкости отмечено, что отёчного синдрома у пациентов не было ни в одном случае.

Изучали распределение пациентов по доле жировой массы организма, с уточнением процентного отношения детей с дефицитом активной клеточной массы в группах детей с нормальным и повышенным индексом массы тела. В дополнение изучали возможные различия в процентном содержании жировой, активной клеточной массы, индекса массы тела и Z-score индекса массы тела при разных стадиях хронической болезни почек, индекса массы тела и Z-score индекса массы тела у детей разного пола.

Исследование велось в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Были получены письменные разрешения родителей (опекунов) или самого пациента в возрасте старше 15 лет о возможности проведения диагностических и антропометрических процедур во время нахождения в отделении.

Методы статистической обработки

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Описание и статистический анализ данных проводили с помощью пакета статистических программ Statistica v. 10.0 (StatSoft Inc., США). Распределение данных оценивали путём расчёта критерия согласия Пирсона χ^2 . Для данных, не имеющих нормального распределения, использовали описательную статистику (медиана (Me), 25 %-й и 75 %-й перцентили [Q1; Q3]).

Для выявления и оценки различий количественных параметров в двух независимых выборках, не имеющих нормального распределения, использовали U-критерий Манна – Уитни (U), в трёх и более независимых выборках – критерий Краскела – Уоллиса. Справедливость проверяемой гипотезы оценивали по величине «p value», за критическое значение принимали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценена группа из 130 детей, в 20 случаях имелись критерии невключения (рост менее 95 см, возраст менее 2 лет, психоэмоциональные реакции при биоимпедансометрии), таким образом, группа представлена 110 пациентами (65 мальчиков и 45 девочек). Размер выборки был ограничен числом пациентов, находящихся в профильных отделениях клиники в период проведения антропометрических и биоимпедансных исследований.

Причинами развития хронической болезни почек у детей, вошедших в исследование, были хирургические нарушения уродинамики (пузырно-мочеточниковый рефлюкс высокой степени, обструктивный первичный мегауретер, гидронефроз, множественные пороки развития органов мочевой системы, спинальные нарушения мочеиспускания), или проявления нефротического синдрома, гломерулонефрита, системной красной волчанки, системного васкулита. Все пациенты страдали хронической болезнью почек, при этом дети с нарушениями уродинамики находились и получали лечение

в отделении урологии, где им этапно выполнялись хирургические вмешательства, направленные на коррекцию уродинамических нарушений; пациенты нефрологического профиля получали лечение основного заболевания в условиях специализированного нефрологического отделения.

Первая стадия хронической болезни почек выявлена у 50 (45,45 %) детей. Хроническая болезнь почек 2-й стадии диагностирована у 13 (11,81 %) пациентов. Стадия 3Б болезни почек выявлена у 20 (18,18 %) больных, тяжёлая 4-я стадия хронической болезни почек определена у 13 (11,81 %) больных. Почечная функция в этой группе имела остаточный характер, дети имели значительные соматические, биохимические отклонения, стояли на учёте в диализном центре. Пятая, терминальная, стадия хронической болезни почек, имелась у 14 (12,72 %) детей, в ряде случаев уже получающих заместительную почечную терапию, либо готовящихся к переходу на гемодиализ, имеющих значительные соматические, биохимические и антропометрические отклонения от возрастных норм.

Совокупность данных 110 пациентов, вошедших в исследование, была подвергнута кластеризации, вследствие которой были сформированы два кластера в соответствии с показателем индекса массы тела. В группе 1 (первый кластер) было 92 пациента с индексом массы тела от 10,95 до 21,5 кг/м², Z-score индекса массы тела не превышал +1,0. Показатель, меньший, чем –1, был выявлен у 50 пациентов. В группу 2 (второй кластер) вошли 18 человек с избыточным индексом массы тела по Z-score и показателем индекса массы тела от 24,11 до 37,2 кг/м² Z-score индекса массы тела был более +2,0. Это дало основания, согласно критериям ВОЗ, для постановки диагноза ожирения 18 пациентам (16,36 % от общего числа детей) [22].

Дальнейшее сравнение двух групп проводилось по таким показателям биоимпедансометрии, как доля (процент) жировой массы, и доля (процент) активной клеточной массы, позволяющей оценить запасы и насыщенность мышечной ткани и тканей внутренних органов протеином, и диагностировать жировое протеинзамещение в ряде случаев.

Из 92 детей, вошедших в первый кластер, 52 имели хроническую болезнь почек стадии С1–С2 и 40 человек – С3–С5. Избыток массы тела отмечен у 4 детей со стадией хронической болезни почек С1–С2. Среди больных с ХБП стадии С3–С5 избыток массы тела выявлен у 9 пациентов. Среди них не было детей с ожирением (табл. 1).

92 человека (83,63 %) имели нормальный или низкий показатель индекса массы тела (группа 1), а 18 (16,36 %) – страдали ожирением, согласно критериям ВОЗ (группа 2). Возрастные показатели в группах статистически значимо различались: возраст детей в группе 1 составил 8,63 [2,64; 17,69] года, в группе 2 – 15,27 [7,27; 18,97] года ($U = 377,5$; $p = 0,0002$). Дети с низким или нормальным значением индекса при кластеризации демонстрировали вдвое меньшую медиану возраста (рис. 1).

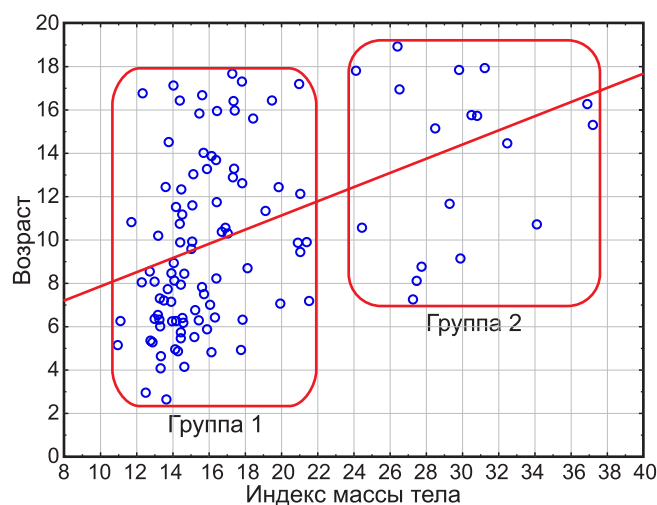


РИС. 1.
Распределение индекса массы тела по группам 1 и 2 в зависимости от возраста, с формированием двух кластеров

FIG. 1.
Distribution of body mass index in groups 1 and 2 depending on age, with the formation of two clusters

По данным проведённой биоимпедансометрии процентное содержание жировой массы у пациентов в груп-

ТАБЛИЦА 1
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО КЛАСТЕРА
ПО Z-SCORE ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА

Возрастная группа	Недостаточность питания			Норма	Избыток массы тела	Всего
	Z-score < –3	Z-score от –3 до –2	Z-score от –2 до –1	Z-score от –1 до +1	Z-score от +1 до +2	
Первое детство*	2	4	10	17	3	36
Второе детство**	2	7	8	11	2	30
Юношеский возраст***	3	4	9	7	3	26
Итого	7	15	27	35	7	92

Примечание. * – дети 3–7 лет обоих полов; ** – дети 7–11 лет (девочки) и 7–12 лет (мальчики); *** – дети 11–18 лет (девочки) и 12–18 лет (мальчики).

TABLE 1
DISTRIBUTION OF CHILDREN OF THE FIRST CLUSTER
ACCORDING TO Z-SCORE OF BODY MASS INDEX

пе 1 составило 18,00 [14,00; 22,00] %, что соответствовало в 9,6 % дефициту, в 85,1 % – норме и в 5,3 % – избыточному содержанию жировой массы; в группе 2 процентное содержание жировой массы было 35,00 [21,98; 41,00] %, что соответствовало в 25 % норме и в 75 % случаев – избытку. Таким образом, отклонение содержания жировой массы от нормы в большую сторону более выражено в группе 2 ($U = 279,5$; $p = 0,00001$) (рис. 2).

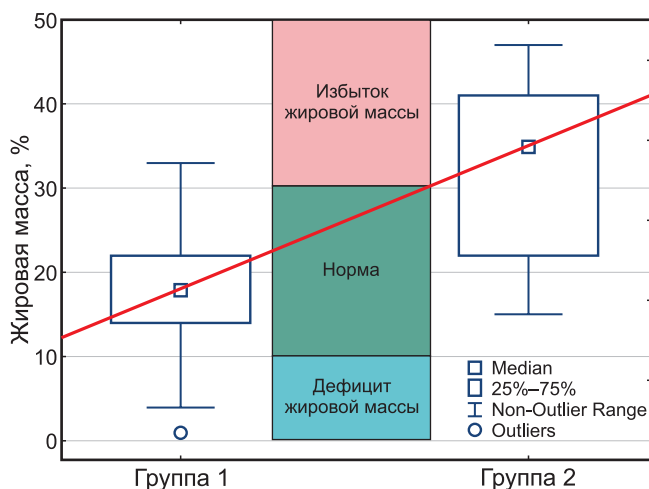


РИС. 2.

Сравнение отклонения в содержании жировой массы в группах 1 и 2 (%)

FIG. 2.

Comparison of deviations in the content of fat mass in groups 1 and 2 (%)

В группе 1 активная клеточная масса составила 53,50 [51,00; 56,00] %, дефицит активной клеточной массы наблюдался у 19,1 %, избыток – у 7,4 %; в группе 2 активная клеточная масса составила 41,50 [39,00; 47,00] %, дефицит активной клеточной массы наблюдался у 81,0 %, избытка не выявлено ни в одном случае. При анализе статистически значима разница доли активной клеточной массы у детей групп 1 и 2 ($U = 174,5$; $p = 0,000001$), с развитием выраженного дефицита активной клеточной массы в группе 2 (рис. 3). У этих па-

циентов значительно снижено количество депонированного мышечного протеина, за счёт его перераспределения и, возможно, недостаточного алиментарного поступления, вследствие ограничений белка в питании детей с хронической болезнью почек в продвинутых стадиях.

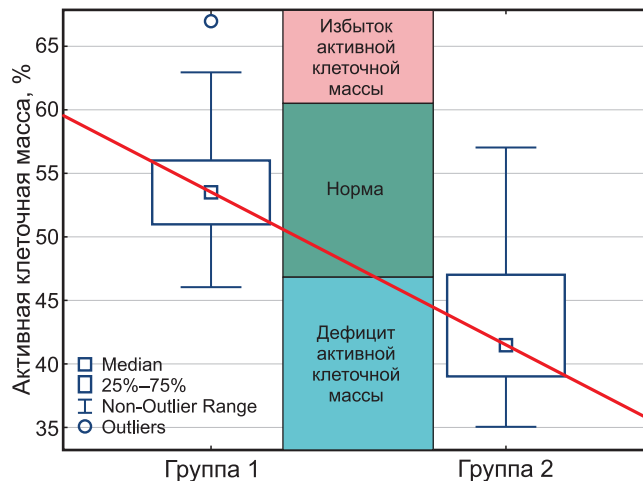


РИС. 3.

Сравнение фактического содержания активной клеточной массы в группах 1 и 2 (%)

FIG. 3.

Comparison of the actual content of active cell mass in groups 1 and 2 (%)

При оценке доли жировой и активной клеточной масс в подгруппах детей с различной стадией хронической болезни почек (от 1-й до 5-й стадии) статистически значимых различий не получено, согласно тесту Краскела – Уоллиса (табл. 2).

При оценке антропометрических показателей в подгруппах детей с различной стадией хронической болезни почек по Z-score индекса массы тела статистически значимых различий не получено (тест Краскела – Уоллиса: $H = 2,123676$; $p = 0,7130$). Также не доказаны различия в подгруппах по индексу массы тела ($H = 2,776229$; $p = 0,5959$) (табл. 3).

ТАБЛИЦА 2

ДОЛИ АКТИВНОЙ КЛЕТОЧНОЙ И ЖИРОВОЙ МАССЫ У ДЕТЕЙ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК, Me [Q1; Q3]

Стадии (n)	Возраст, лет	Доля жировой массы, %	Доля активной клеточной массы, % ($p = 0,36$)
1-я (n = 50)	8,51 [6,39; 11,68]	18,00 [14,00; 24,00]	53,50 [49,00; 56,00]
2-я (n = 13)	10,74 [6,26; 15,99]	26,00 [18,00; 30,00]	49,00 [46,00; 53,00]
3-я (n = 20)	9,92 [7,12; 15,88]	18,50 [16,00; 22,50]	52,50 [49,00; 55,00]
4-я (n = 13)	11,18 [10,30; 13,90]	19,00 [18,00; 23,00]	54,00 [52,00; 55,00]
5-я (n = 14)	12,96 [6,35; 14,53]	20,00 [15,00; 24,00]	52,00 [50,00; 54,00]

TABLE 2

THE PROPORTION OF ACTIVE CELL AND FAT MASS IN CHILDREN, DEPENDING ON THE STAGE OF KIDNEY DISEASE, Me [Q1; Q3]

ТАБЛИЦА 3

МЕДИАННЫЕ ДАННЫЕ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА И Z-SCORE ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК, Me [Q1; Q3]

Стадии (n)	Индекс массы тела ($p = 0,59$)	Z-score индекса массы тела ($p = 0,71$)
1-я (n = 50)	15,26 [13,70; 18,11]	-0,97 [-1,94; 1,16]
2-я (n = 13)	14,40 [13,58; 21,37]	-0,74 [-2,83; 0,82]
3-я (n = 20)	15,90 [14,43; 23,20]	-0,83 [-1,46; 1,97]
4-я (n = 13)	16,71 [15,23; 17,36]	-0,42 [-1,47; 0,15]
5-я (n = 14)	15,65 [13,79; 17,84]	-1,14 [-2,08; -0,38]

TABLE 3

MEDIAN DATA OF BODY MASS INDEX AND Z-SCORE OF BODY MASS INDEX IN CHILDREN DEPENDING ON THE STAGE OF KIDNEY DISEASE, Me [Q1; Q3]

ТАБЛИЦА 4

ПОКАЗАТЕЛИ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА И Z-SCORE ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА, Me [Q1; Q3]

Стадии	Пол	n	Индекс массы тела ($p = 0,63$)	Z-score индекса массы тела ($p = 0,39$)
1-я	мальчики	n = 30	14,75 [13,70; 16,90]	-1,28 [-2,44; 0,32]
	девочки	n = 20	16,15 [13,70; 20,37]	-0,56 [-1,47; 2,05]
2-я	мальчики	n = 4	17,35 [12,20; 27,74]	-0,16 [-5,74; 1,41]
	девочки	n = 9	14,40 [14,20; 19,10]	-0,74 [-2,83; 0,63]
3-я	мальчики	n = 12	15,81 [14,44; 22,16]	-0,89 [-1,46; 0,41]
	девочки	n = 8	15,90 [14,43; 24,18]	1,00 [-1,67; 2,14]
4-я	мальчики	n = 10	16,85 [16,17; 17,36]	-0,27 [-1,47; 0,23]
	девочки	n = 3	15,23 [14,48; 19,50]	-0,49 [-1,62; -0,09]
5-я	мальчики	n = 9	14,40 [13,65; 18,42]	-0,79 [-2,08; -0,38]
	девочки	n = 5	15,70 [15,61; 17,83]	-1,50 [-1,87; -0,61]

TABLE 4

INDICATORS OF BODY MASS INDEX AND Z-SCORE OF BODY MASS INDEX IN CHILDREN DEPENDING ON GENDER, Me [Q1; Q3]

Не были выявлены подгрупповые различия по полу в индексе массы тела ($U = 1383,5; p = 0,6331$) и Z-score индекса массы тела ($U = 1323,0; p = 0,3980$) (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Определение активной клеточной массы, содержание которой характеризует долю метаболически активных клеток, имеет большое практическое значение. В состав активной клеточной массы входит масса скелетной мускулатуры, масса внутренних органов и нервной ткани. Процент активной клеточной массы отражает функциональную активность мускулатуры и косвенно позволяет оценить запас физической мощности индивида [20, 23]. Отмечено снижение доли активной клеточной массы у пациентов из группы 2 более, чем на четверть, по сравнению с детьми из группы 1: 53,50 [51,00; 56,00] и 41,50 [39,00; 47,00] %. Среди детей группы 1 дефицит активной клеточной массы был выявлен в 19,1 %, в груп-

пе 2 – в 81 %. Доля жировой массы у детей группы 1 была практически вдвое меньше, чем у детей группы 2 (18,00 [14,00; 22,00] и 35,00 [21,98; 41,00] %). Избыток жировой массы в группе 1 диагностирован у 5,3 % детей, в группе 2 избыток жировой массы выявлен в 75 % случаев. Для пациентов с ожирением подросткового возраста характерен избыток жировой массы и превалирование её над активной клеточной массой в компонентном составе тела [24, 25]. По данным ряда авторов, избыток жировой массы и её преобладание над активной клеточной массой, прогрессирует с возрастом и становится одним из предикторов раннего развития саркопении у взрослых [20].

При исследовании нутритивного статуса пациентов с хронической болезнью почек достаточно часто выявляются антропометрические отклонения [26, 27], связанные с особенностью питания детей этой группы (значительное ограничение алиментарного поступления протеина) [28], существующими водно-электролитными расстройствами, прогрессирующими при нарастании стадии хронической болезни почек и падения скорости клубоч-

ковой фильтрации. Доля активной клеточной массы в организме ребёнка с нормальным или низким уровнем индекса массы тела в 73,5 % соответствует норме, при этом у детей в группе 2 вследствие резорбции мышечных белков отмечается падение доли активной клеточной массы и замещение её жировыми клетками, что приводит к нарастанию процентной доли жировой массы. Дети с высоким индексом массы тела (группа 2), страдающие хронической болезнью почек, по данным биоимпедансометрии, имеют в большинстве случаев дефицит активной клеточной массы (масса мышц и внутренних органов), что на фоне нагрузки организма жировой замещающей тканью значительно снижает физические способности к движению и жизненной активности. Дети с хронической болезнью почек могут демонстрировать как средние антропометрические показатели, так и дефицит массы тела или ожирение [26]. Пациенты с хронической болезнью почек сталкиваются с серьёзными проблемами в поддержании адекватного питания и роста [28]. Проведённое нами исследование показало более высокое содержание жировой ткани в организме детей, страдающих избыточной массой тела на фоне хронической болезни почек, за счёт замещения активной клеточной массы, что можно трактовать, по сути, как жировую дистрофию макроорганизма. Исследование позволило впервые в России оценить состояние жирового и активного клеточного компонентов тела пациентов с почечной патологией, с формированием доказательных выводов о существенных различиях в группах детей с низкой/нормальной и избыточной массой тела, что вносит вклад в понимание процессов формирования нутритивного статуса этих пациентов. Полученные в исследовании с проспективным дизайном результаты имеют высокий уровень статистической значимости и позволили сделать обоснованные выводы [29]. Для создания рекомендаций по точной суточной дотации белка в группах детей с дефицитом активной клеточной массы на фоне хронической болезни почек и жировой дистрофии организма необходимы дальнейшие исследования с оценкой влияния факторов алиментарного и почечного обмена, состояния макроорганизма, семейных и социальных факторов.

Ограничения исследования

В исследовании не было объективной возможности полностью учесть особенности и качество питания пациентов в семьях, социальный статус, длительность заболевания и эффективность проводимого лечения. Таким образом, не исключено, что действительные значения долей жировой и активной клеточной массы в подгруппах детей с хронической болезнью почек и различным социальным статусом могут незначительно отличаться. Большой размер выборки мог бы позволить провести углублённый разведочный анализ в подгруппах, оценить возможные корреляционные связи и иные факторы влияния.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании выявлено, что всех детей с хронической болезнью почек можно разделить на две

группы, по наличию ожирения, соответственно значениям индекса массы тела и критериям ВОЗ. Доказано, что биокомпонентный состав тела пациентов различается по содержанию долей жировой и активной клеточной массы. Практически 85 % детей группы 1 имеют нормальное содержание жировой массы, в то время как в группе 2 доля таких пациентов почти в 4,5 раза ниже, и большинство детей имеют избыточную жировую массу в организме. В группе детей без ожирения имелась тяжёлая белково-энергетическая недостаточность в 7 случаях (7,6 %). У детей с патологически высокими значениями Z-score индекса массы тела (более +2) имеется существенный дефицит активной клеточной массы на фоне избытка жировой ткани, за счёт резорбтивно-заместительных процессов и недостаточного алиментарного поступления, что соответствует критериям саркопении [21]. Результаты исследования демонстрируют необходимость использования биоимпедансометрии в комплексной диагностике нарушений нутритивного статуса у каждого конкретного ребёнка с хронической болезнью почек, вне зависимости от стадии заболевания.

Работа выполнена в рамках НИР (номер гос. учёта НИОКТР АААА-А18-118113090077-0 от 30.11.18) «Скрининг нутритивного статуса у детей с соматической, хирургической и неврологической патологией, возможности коррекции». Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stevens PE, Levin A; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: Synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013; 158(11): 825-830. doi: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007
2. *Хроническая болезнь почек. Клинические рекомендации. Возрастная группа – дети (проект).* 2022. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/713_1 [дата доступа: 20.12.2022].
3. Kanda E, Kashihara N, Matsushita K, Usui T, Okada H, Iseki K, et al. Guidelines for clinical evaluation of chronic kidney disease: AMED research on regulatory science of pharmaceuticals and medical devices. *Clin Exp Nephrol.* 2018; 22(6): 1446-1475. doi: 10.1007/s10157-018-1615-x
4. Гурина О.П., Деметьева Е.А., Блинов А.Е., Варламова О.Н., Степанова А.А., Блинов Г.А. Иммунофенотип лимфоцитов при вирус-ассоциированном гломерулонефрите у детей. *Современная педиатрия. Санкт-Петербург – Белые Ночи – 2018: Материалы конференции.* СПб.; 2018: 38-39.
5. Гурова М.М., Романова Т.А., Сысоева Н.Я., Рубцова Л.В., Гревцева О.М., Иващенко Е.В., и др. Случай поликистозной болезни в дифференциальной диагностике заболеваний, протекающих с гепатомегалией. Актуальные вопросы комплексной реабилитации детей: от теории к практике: *Сборник*

трудов Межрегиональной научно-практической конференции, посвящённой 110-летию ГБУЗ «Детский санаторий – Реабилитационный центр «Детские Дюны». СПб.: ООО «ИнформМед»; 2016: 279-284.

6. Смирнова М.М., Савенкова Н.Д., Тыртова Л.В., Гурина О.П. Тиреоидный статус у детей с гормоночувствительным нефротическим синдромом. *Нефрология*. 2011; 15(3): 51-55. doi: 10.24884/1561-6274-2011-15-3-51-55

7. Смирнова М.М., Савенкова Н.Д., Тыртова Л.В., Гурина О.П. Частота аутоиммунного тиреоидита у детей с различными вариантами гломерулонефрита. *Педиатр*. 2012; 3(3): 37-41.

8. Ахметшин Р.З., Лутфарахманов И.И., Миронов П.И. Факторы риска прогрессирования хронической болезни почек у детей с врожденными пороками развития мочевыводящих путей в послеоперационном периоде. *Педиатр*. 2017; 8(3): 69-74. doi: 10.17816/PED8369-74

9. Прометная Г.А., Батюшин М.М., Бондаренко Н.Б. Значение активности показателей аутофагии, апоптоза и внутриклеточной деградации белка для раннего выявления синдрома недостаточности питания у больных с хронической болезнью почек пятой стадии, получающих гемодиализ: результаты проспективного исследования «случай – контроль». *Педиатр*. 2018; 9(6): 29-36. doi: 10.17816/PED9629-36

10. Сорвачева Т.Н., Евдокимова Т.А., Пырьева Е.А., Волкова Л.Ю. Недостаточность питания у детей раннего возраста. Принципы нутритивной поддержки. *Российский педиатрический журнал*. 2015; 18(2): 47-53.

11. Mastrangelo A, Paglialonga F, Edefonti A. Assessment of nutritional status in children with chronic kidney disease and on dialysis. *Pediatr Nephrol*. 2014; 29(8): 1349-1358. doi: 10.1007/s00467-013-2612-7

12. Фирсова Л.А., Гурова М.М., Завьялова А.Н. Хроническая болезнь почек и коморбидные заболевания желудочно-кишечного тракта. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022; 197(1): 110-119. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-197-1-110-119

13. Jiang K, Singh Maharjan SR, Slee A, Davenport A. Differences between anthropometric and bioimpedance measurements of muscle mass in the arm and hand grip and pinch strength in patients with chronic kidney disease. *Clin Nutr*. 2021; 40(1): 320-323. doi: 10.1016/j.clnu.2020.04.026

14. Tieland M, Trouwborst I, Clark BC. Skeletal muscle performance and ageing. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018; 9(1): 3-19. doi: 10.1002/jcsm.12238

15. An JN, Kim JK, Lee HS, Kim SG, Kim HJ, Song YR. Late stage 3 chronic kidney disease is an independent risk factor for sarcopenia, but not proteinuria. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 18472. doi: 10.1038/s41598-021-97952-7

16. Hara H, Nakamura Y, Hatano M, Iwashita T, Shimizu T, Ogawa T, et al. Protein energy wasting and sarcopenia in dialysis patients. *Contrib Nephrol*. 2018; 196: 243-249. doi: 10.1159/000485729

17. Shu X, Lin T, Wang H, Zhao Y, Jiang T, Peng X, et al. Diagnosis, prevalence, and mortality of sarcopenia in dialysis patients: A systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022; 13(1): 145-158. doi: 10.1002/jcsm.12890

18. Yoowannakul S, Tangvoraphonkchai K, Davenport A. The prevalence of muscle wasting (sarcopenia) in peritoneal dialysis patients varies with ethnicity due to differences in muscle mass

measured by bioimpedance. *Eur J Clin Nutr*. 2018; 72(3): 381-387. doi: 10.1038/s41430-017-0033-6

19. Abro A, Delicata LA, Vongsanin S, Davenport A. Differences in the prevalence of sarcopenia in peritoneal dialysis patients using hand grip strength and appendicular lean mass: Depends upon guideline definitions. *Eur J Clin Nutr*. 2018; 72(7): 993-999. doi: 10.1038/s41430-018-0238-3

20. Sabatino A, Cuppari L, Stenvinkel P, Lindholm B, Avesani CM. Sarcopenia in chronic kidney disease: What have we learned so far? *J Nephrol*. 2021; 34(4): 1347-1372. doi: 10.1007/s40620-020-00840-y

21. Mangus RS, Bush WJ, Miller C, Kubal CA. Severe sarcopenia and increased fat stores in pediatric patients with liver, kidney, or intestine failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 65(5): 579-583. doi: 10.1097/MPG.0000000000001651

22. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Ершова Е.В. и др. Ожирение. Клинические рекомендации. *Consilium Medicum*. 2021; 23(4): 311-325. doi: 10.26442/20751753.2021.4.200832

23. Švigelj M, Golob Jančič S, Močnik M, Marčun Varda N. Body composition obtained by bioelectrical impedance with a nutritional questionnaire in children with chronic kidney disease, obesity, or hypertension. *Clin Nephrol*. 2021; 96(1): 36-42. doi: 10.5414/CNP96S07

24. Verney J, Metz L, Chaplais E, Cardenoux C, Pereira B, Thivel D. Bioelectrical impedance is an accurate method to assess body composition in obese but not severely obese adolescents. *Nutr Res*. 2016; 36(7): 663-670. doi: 10.1016/j.nutres.2016.04.003

25. Rusek W, Adamczyk M, Baran J, Leszczak J, Ingłot G, Baran R, et al. Is there a link between balance and body mass composition in children and adolescents? *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(19): 10449. doi: 10.3390/ijerph181910449

26. Фирсова Л.А., Завьялова А.Н., Лебедев Д.А. Физическое развитие детей с хронической болезнью почек. *Вопросы диетологии*. 2020; 10(2): 5-10. doi: 10.20953/2224-5448-2020-2-5-11

27. Torun Bayram M, Kavukçu S, Soylu A. Body composition with bioelectrical impedance analysis and body growth in late-diagnosed vesicoureteral reflux. *Minerva Pediatr*. 2017; 69(3): 174-180. doi: 10.23736/S0026-4946.16.04233-X

28. Иванов Д.О., Новикова В.П., Завьялова А.Н., Шаповалова Н.С., Яковлева М.Н., Савенкова Н.Д. и др. Проект Клинические рекомендации. Принципы нутритивной поддержки у детей с хронической болезнью почек. *Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей: Материалы XXVIII Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ (Москва, 23–25 марта 2021 г.)*. М.; 2021: 213-288.

29. Кулакова Е.Н., Насташева Т.Л., Кондратьева И.В., Звягина Т.Г., Колтакова М.П. Переход подростков с хронической болезнью почек во взрослую службу здравоохранения: систематическое обзорное исследование литературы. *Вопросы современной педиатрии*. 2021; 20(1): 38-50. doi: 10.15690/vsp.v20i1.2235

REFERENCES

1. Stevens PE, Levin A; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease:

Synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013; 158(11): 825-830. doi: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007

2. *Chronic kidney disease. Clinical guidelines. Age group – children (draft)*. 2022. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/713_1 [date of access: 20.12.2022]. (In Russ.).

3. Kanda E, Kashihara N, Matsushita K, Usui T, Okada H, Iseki K, et al. Guidelines for clinical evaluation of chronic kidney disease: AMED research on regulatory science of pharmaceuticals and medical devices. *Clin Exp Nephrol.* 2018; 22(6): 1446-1475. doi: 10.1007/s10157-018-1615-x

4. Gurina OP, Dement'eva EA, Blinov AE, Varlamova ON, Stepanova AA, Blinov GA. Immunophenotype of lymphocytes in virus-associated glomerulonephritis in children. *Sovremennaya pediatriya. Sankt-Peterburg – Belye Nochi – 2018: Materialy konferentsii*. Saint Petersburg; 2018: 38-39. (In Russ.).

5. Gurova MM, Romanova TA, Sysoeva NYa, Rubtsova LV, Grevtseva OM, Ivashchenko EV, et al. A case of polycystic disease in the differential diagnosis of diseases occurring with hepatomegaly. *Aktual'nye voprosy kompleksnoy reabilitatsii detey: ot teorii k praktike: Sbornik trudov Mezhdregional'noy nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyashchennoy 110-letnuyu yubileyu GBUZ «Detskiy sanatoriy – Reabilitatsionnyy tsentr «Detskie Dyuny»*. Saint Petersburg: InformMed Publ.; 2016: 279-284. (In Russ.).

6. Smirnova MM, Savenkova ND, Tyrtova LV, Gurina OP. Thyroid status in children with steroidsensitive nephrotic syndrome. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2011; 15(3): 51-55. (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2011-15-3-51-55

7. Smirnova MM, Savenkova ND, Tyrtova LV, Gurina OP. The frequency of autoimmune thyroiditis in children with various types of glomerulonephritis. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2012; 3(3): 37-41. (In Russ.).

8. Ahmetshin RZ, Lutfarakhmanov II., Mironov PI. Risk factors of progression of chronic kidney disease in children with congenital malformations of the urinary tract in the postoperative period. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017; 8(3): 69-74. (In Russ.). doi: 10.17816/PED8369-74

9. Prometnaya GA, Batushin MM, Bondarenko NB. Importance of activity of autophagy, apoptosis and intracellular protein degradation for early detection of malnutrition in patients with chronic kidney disease of 5th stage, receiving of hemodialysis: the results of case-control study. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018; 9(6): 29-36. (In Russ.). doi: 10.17816/PED9629-36

10. Sorvacheva TN, Evdokimova TA, Pyrieva EA, Volkova LYU. Malnutrition in young children. Principles of nutritional support. *Russian Pediatric Journal*. 2015; 18(2): 47-53. (In Russ.).

11. Mastrangelo A, Paglialonga F, Edefonti A. Assessment of nutritional status in children with chronic kidney disease and on dialysis. *Pediatr Nephrol.* 2014; 29(8): 1349-1358. doi: 10.1007/s00467-013-2612-7

12. Firsova LA, Gurova MM, Zavyalova AN. Chronic kidney disease and comorbid diseases of gastrointestinal tract. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022; 197(1): 110-119. (In Russ.). doi: 10.31146/1682-8658-ecg-197-1-110-119

13. Jiang K, Singh Maharjan SR, Slee A, Davenport A. Differences between anthropometric and bioimpedance measurements of muscle mass in the arm and hand grip and pinch strength in patients with chronic kidney disease. *Clin Nutr.* 2021; 40(1): 320-323. doi: 10.1016/j.clnu.2020.04.026

14. Tieland M, Trouwborst I, Clark BC. Skeletal muscle performance and ageing. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018; 9(1): 3-19. doi: 10.1002/jcsm.12238

15. An JN, Kim JK, Lee HS, Kim SG, Kim HJ, Song YR. Late stage 3 chronic kidney disease is an independent risk factor for sarcopenia, but not proteinuria. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 18472. doi: 10.1038/s41598-021-97952-7

16. Hara H, Nakamura Y, Hatano M, Iwashita T, Shimizu T, Ogawa T, et al. Protein energy wasting and sarcopenia in dialysis patients. *Contrib Nephrol.* 2018; 196: 243-249. doi: 10.1159/000485729

17. Shu X, Lin T, Wang H, Zhao Y, Jiang T, Peng X, et al. Diagnosis, prevalence, and mortality of sarcopenia in dialysis patients: A systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2022; 13(1): 145-158. doi: 10.1002/jcsm.12890

18. Yoowannakul S, Tangvoraphonkchai K, Davenport A. The prevalence of muscle wasting (sarcopenia) in peritoneal dialysis patients varies with ethnicity due to differences in muscle mass measured by bioimpedance. *Eur J Clin Nutr.* 2018; 72(3): 381-387. doi: 10.1038/s41430-017-0033-6

19. Abro A, Delicata LA, Vongsanin S, Davenport A. Differences in the prevalence of sarcopenia in peritoneal dialysis patients using hand grip strength and appendicular lean mass: Depends upon guideline definitions. *Eur J Clin Nutr.* 2018; 72(7): 993-999. doi: 10.1038/s41430-018-0238-3

20. Sabatino A, Cuppari L, Stenvinkel P, Lindholm B, Ave-sani CM. Sarcopenia in chronic kidney disease: What have we learned so far? *J Nephrol.* 2021; 34(4): 1347-1372. doi: 10.1007/s40620-020-00840-y

21. Mangus RS, Bush WJ, Miller C, Kubal CA. Severe sarcopenia and increased fat stores in pediatric patients with liver, kidney, or intestine failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 65(5): 579-583. doi: 10.1097/MPG.0000000000001651

22. Dedov II, Mokrysheva NG, Mel'nichenko GA, Troshina EA, Mazurina NV, Ershova EV, et al. Obesity. Clinical guidelines. *Consilium Medicum.* 2021; 23(4): 311-325. (In Russ.). doi: 10.26442/20751753.2021.4.200832

23. Švigelj M, Golob Jančič S, Močnik M, Marčun Varda N. Body composition obtained by bioelectrical impedance with a nutritional questionnaire in children with chronic kidney disease, obesity, or hypertension. *Clin Nephrol.* 2021; 96(1): 36-42. doi: 10.5414/CNP96S07

24. Verney J, Metz L, Chaplais E, Cardenoux C, Pereira B, Thivel D. Bioelectrical impedance is an accurate method to assess body composition in obese but not severely obese adolescents. *Nutr Res.* 2016; 36(7): 663-670. doi: 10.1016/j.nutres.2016.04.003

25. Rusek W, Adamczyk M, Baran J, Leszczak J, Ingłot G, Baran R, et al. Is there a link between balance and body mass composition in children and adolescents? *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18(19): 10449. doi: 10.3390/ijerph181910449

26. Firsova LA, Zavyalova AN, Lebedev DA. Physical development of children with chronic kidney disease. *Nutrition.* 2020; 10(2): 5-10. (In Russ.). doi: 10.20953/2224-5448-2020-2-5-11

27. Torun Bayram M, Kavukçu S, Soylu A. Body composition with bioelectrical impedance analysis and body growth in late-diagnosed vesicoureteral reflux. *Minerva Pediatr.* 2017; 69(3): 174-180. doi: 10.23736/S0026-4946.16.04233-X

28. Ivanov DO, Novikova VP, Zavyalova AN, Shapovalova NS, Yakovleva MN, Savenkova ND, et al. Draft of the Clinical guidelines. Principles of nutritional support in children with chronic

kidney disease. *Aktual'nye problemy abdominal'noy patologii u detey: Materialy XXVIII Kongressa detskikh gastroenterologov Rossii i stran SNG (Moskva, 23–25 marta 2021 g.)*. Moscow; 2021: 213–288. (In Russ.).

29. Kulakova EN, Nastausheva TL, Kondratjeva IV, Zvyagina TG, Koltakova MP. Transition of adolescents with chronic kidney disease to adult health service: Scoping review. *Current Pediatrics*. 2021; 20(1): 38–50. (In Russ.). doi: 10.15690/vsp.v20i1.2235

Сведения об авторах

Завьялова Анна Никитична – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, доцент кафедры общей медицинской практики, врач диетолог клиники, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, e-mail: anzavjalova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9532-9698>

Лебедев Дмитрий Анатольевич – кандидат медицинских наук, доцент, детский уролог-андролог высшей квалификационной категории, доцент кафедры урологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, e-mail: Urolog.Lebedev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4078-5116>

Новикова Валерия Павловна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, заведующая лабораторией медико-социальных проблем в педиатрии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, e-mail: novikova-vp@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0992-1709>

Смирнова Наталья Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, e-mail: nephro-uro-kids@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6782-7761>

Фирсова Людмила Алексеевна – студентка 5-го курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, e-mail: ludmila.firsova@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5024-1417>

Information about the authors

Anna N. Zavyalova – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Propedeutics of Childhood Diseases, Associate Professor at the Department of General Medical Practice, Clinical Nutritionist, St. Petersburg State Pediatric Medical University, e-mail: anzavjalova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9532-9698>

Dmitry A. Lebedev – Cand. Sc. (Med.), Docent, Pediatric Urologist-Andrologist, Associate Professor at the Department of Urology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, e-mail: Urolog.Lebedev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4078-5116>

Valeriya P. Novikova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases, Head of the Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics, St. Petersburg State Pediatric Medical University, e-mail: novikova-vp@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0992-1709>

Nataliia N. Smirnova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, e-mail: nephro-uro-kids@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6782-7761>

Liudmila A. Firsova – Student, Faculty of Pediatrics, St. Petersburg State Pediatric Medical University, e-mail: ludmila.firsova@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5024-1417>

ПСИХОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY

КЛИНИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ И ПОЛИСОМНОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛИЦ С ВЫСОКОЙ РЕАКТИВНОСТЬЮ СНА К СТРЕССУ

Заброда Е.Н.^{1,2},
Гордеев А.Д.^{1,2},
Амелина В.В.^{1,3},
Бочкарев М.В.¹,
Осипенко С.И.^{1,4},
Коростовцева Л.С.¹,
Свириев Ю.В.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр
им. В.А. Алмазова» Минздрава
России (197341, г. Санкт-Петербург,
ул. Аккуратова, 2, Россия)

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский
государственный университет»
(199034, г. Санкт-Петербург,
Университетская наб., 7-9, Россия)

³ ФГБОУ ВО «Российский
государственный педагогический
университет им. А.И. Герцена»
(191186, г. Санкт-Петербург,
наб. реки Мойки, 48, Россия)

⁴ ФГБОУ ВО «Первый
Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет
имени И.П. Павлова» Минздрава России
(197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва
Толстого, 6-8, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Бочкарев Михаил Викторович,
e-mail: bochkarev_mv@almazovcentre.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Модель реактивности сна к стрессу рассматривает в качестве звена патогенеза инсомнического расстройства реактивность сна к стрессу – степень, в которой стресс нарушает сон, что проявляется в виде трудностей инициации и поддержания сна.

Цель работы. Изучить клиничко-психологические особенности, а также субъективные и объективные показатели сна испытуемых с высоким уровнем реактивности сна к стрессу.

Методы. Среди респондентов 18–75 лет без значимых жалоб на нарушения сна и среди пациентов с хронической инсомнией оценён психологический статус, субъективные показатели сна и реактивность сна к стрессу по опроснику Форда по влиянию стресса на сон (Ford Insomnia Response to Stress Test), а также проведена полисомнография для объективной оценки показателей сна.

Результаты. Установлено, что для лиц с высоким уровнем реактивности сна к стрессу характерны высокие уровни тревожности, тревоги, невротизации. По результатам Питтсбургского опросника выявлено более низкое качество сна. Эти данные согласуются с объективными показателями сна по результатам полисомнографического исследования: менее глубоким сном и его меньшей эффективностью за счёт нарушения поддержания сна.

Заключение. Лица с высокой реактивностью сна к стрессу характеризуются большей тревожностью в сочетании с субъективным и объективным нарушением сна по типу инсомнии.

Ключевые слова: инсомния, реактивность сна к стрессу, тревога, полисомнография, эффективность сна

Статья получена: 19.10.2022
Статья принята: 02.03.2023
Статья опубликована: 05.05.2023

Для цитирования: Заброда Е.Н., Гордеев А.Д., Амелина В.В., Бочкарев М.В., Осипенко С.И., Коростовцева Л.С., Свириев Ю.В. Клиничко-психологические и полисомнографические особенности лиц с высокой реактивностью сна к стрессу. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 195-202. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.19

HIGH SLEEP REACTIVITY: CLINICAL, PSYCHOLOGICAL AND POLYSOMNOGRAPHIC FEATURES

Zabroda E.N.^{1,2},
Gordeev A.D.^{1,2},
Amelina V.V.^{1,3},
Bochkarev M.V.¹,
Osipenko S.I.⁴,
Korostovtseva L.S.¹,
Sviryaev Yu.V.¹

¹ Almazov National Medical Research Centre (Akkuratova str. 2, Saint Petersburg 197341, Russian Federation)

² Saint Petersburg University (Universitetskaya embankment 7-9, Saint Petersburg 199034, Russian Federation)

³ Herzen Russian State Pedagogical University (Moyka River embankment 48, Saint Petersburg 191186, Russian Federation)

⁴ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University (Lva Tolstogo str. 6-8, Saint Petersburg 197022, Russian Federation)

Corresponding author:

Mikhail V. Bochkarev,

e-mail: bochkarev_mv@almazovcentre.ru

ABSTRACT

Background. The model of sleep reactivity to stress considers sleep reactivity to stress as a link in the pathogenesis of insomnia disorder – the degree to which stress disturbs sleep, which manifests as difficulty in initiating and maintaining sleep.

The aim. To study clinical and psychological features as well as subjective and objective sleep indexes of subjects with high level of sleep reactivity to stress.

Materials and methods. The psychological status, subjective indexes of sleep and sleep reactivity to stress according to Ford Insomnia Response to Stress Test were studied among 18–75 year-old subjects without significant sleep disturbances and patients with chronic insomnia. Polysomnography was performed for objective evaluation of sleep parameters.

Results. It was found that individuals with high levels of sleep reactivity to stress were characterized by high levels of anxiety, restlessness, and neuroticism. According to results of Pittsburg questionnaire, a lower quality of sleep was revealed. These findings were correlated with objective indexes of sleep according to polysomnographic studies: less deep sleep and its lower efficiency due to sleep disturbances.

Conclusions. Individuals with high sleep reactivity to stress are characterized by greater anxiety combined with subjective and objective sleep disturbance like insomnia type.

Key words: insomnia, sleep reactivity, anxiety, polysomnography, sleep efficiency

Received: 19.10.2022

Accepted: 02.03.2023

Published: 05.05.2023

For citation: Zabroda E.N., Gordeev A.D., Amelina V.V., Bochkarev M.V., Osipenko S.I., Korostovtseva L.S., Sviryaev Yu.V. High sleep reactivity: clinical, psychological and polysomnographic features. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 195-202. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.19

ОБОСНОВАНИЕ

Инсомния – это состояние, характеризующееся субъективно неудовлетворительными качеством или продолжительностью сна на фоне трудностей засыпания, нарушений поддержания сна и/или ранних (непреднамеренных) пробуждений 3 раза в неделю с нарушением дневного функционирования и более при наличии возможных причин для комфортного сна [1]. Наряду с наиболее часто используемыми моделями этиопатогенеза инсомнии – модели «трёх П» и модели гиперактивации, – в настоящее время применяется новое понятие – реактивность сна к стрессу [2]. Реактивность сна к стрессу рассматривается как комплексная, детерминированная как генетически, так и средовыми воздействиями особенность, проявляющаяся в склонности к возникновению нарушений сна в ответ на воздействие различных стрессоров [2, 3]. Необходимы исследования для того, чтобы определить, может ли фактор реактивности сна к стрессу быть маркером риска развития инсомнии, поскольку на данный момент надёжные преморбидные предикторы развития данного варианта течения инсомнии не установлены.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить клинико-психологические и полисомнографические особенности лиц с высокой реактивностью сна к стрессу.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Включение в исследование проводилось среди пациентов 18–75 лет, обратившихся в консультативно-диагностическое отделение ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России с жалобами на нарушения сна, у которых Индекс тяжести инсомнии [4] превышал 15 баллов. Кроме этого, в исследование были включены добровольцы без соответствующих жалоб в качестве группы сравнения. Все участники исследования заполняли опросник, включающий:

- опросник Форда по влиянию стресса на сон (FIRST, Ford Insomnia Response to Stress Test) применялся для оценки реактивности сна к стрессу [2];
- субъективную оценку основных показателей сна за последний месяц, которая проводилась по Питтсбургскому опроснику [5] с оценкой суммарного балла;
- оценку выраженности инсомнии по Индексу тяжести инсомнии [4];
- оценку клинико-психологических особенностей по Интегративному тесту тревожности [6]. Опросник состоит из 30 вопросов с ответами по частоте возникновения эмоциональных состояний за последнее время («никогда», «редко», «часто», «почти всё время») с подсчётом суммы баллов и разделением опросника на субшкалы ситуативной и личностной тревожности. Полученные «сырые» баллы переводятся в нормативные – станайны (сте-

ны) (от 1 до 9): оценка по шкале общей тревоги ниже 4 стенов соответствует низкому уровню тревожности, 4–6 – норме, 7 стенов и выше – высокому уровню тревожности;

- оценку невротизации по Шкале для психологической экспресс-диагностики уровня невротизации (УН) [7].

Далее объективная оценка сна по результатам полисомнографии (ПСГ) проводилась на приборе Embla N7000 (Natus, США) без врачебного наблюдения в течение одной ночи с оценкой основных характеристик сна по правилам AASM 2.5 [8]. В исследование не включались пациенты со значимой острой и хронической сопутствующей патологией, в том числе принимающие препараты, которые могли бы существенно влиять на оцениваемые параметры сна. Критерием исключения были выявленные по результатам ПСГ сопутствующие нарушения сна (индекс апноэ-гипопноэ во сне $> 15/\text{час}$, индекс периодических движений нижних конечностей $> 15/\text{час}$). На основе результатов опросника Форда разделили обследуемых на группы с низкой (< 18 баллов) и высокой реактивностью (≥ 18 баллов) [2].

Исследование выполнялось в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург) с февраля 2020 г. по май 2022 г. Протокол исследования был одобрен на заседании локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России № 02-20 от 17.02.2020. Все обследуемые подписывали информированное согласие на участие в исследовании до проведения процедур, предусмотренных протоколом.

Статистический анализ

При анализе статистических данных задействовано следующее программное обеспечение: Statistica v. 8 (StatSoft Inc., США). Использовались следующие статистические процедуры анализа эмпирических данных: описательная статистика (вспомогательный показатели при описании результатов других процедур – средняя и медиана), критерий Шапиро – Уилка (для оценки нормальности распределения и выбора методики межгруппового сравнения), t-тест Стьюдента (применялся к параметрам, имеющим нормальное распределение и представленным в метрической или в интервальной шкале) и U-тест Манна – Уитни (для случаев, когда нормальное распределение не наблюдалось или шкала была ранговой) для сравнения количественных переменных, точный критерий Фишера для качественных параметров. Уровень статистической значимости принимался за $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего было обследовано 34 человека. По данным опросника Форда высокий уровень реактивности сна к стрессу был выявлен у 27 человек (76,5 %), из них мужчин – 8 (23,5 %), при этом у всех мужчин высокий уровень реактивности. Средний возраст (табл. 1) ($35,1 \pm 15,5$ и $34,9 \pm 15,6$ года) и другие социально-демографические показатели не различались в обследуемых группах. Медианный уровень реактивности составил 24 балла, среди лиц с инсомнией – 26 (10–33) баллов, и 22 (13–29) балла у лиц без значимых жалоб ($p = 0,009$).

При оценке психологического статуса (табл. 2) в группе респондентов с высокой реактивностью были выявлены более высокие уровни личностной тревожности ($p = 0,001$) и ситуативной тревоги ($p = 0,002$). Кроме этого, были проанализированы результаты по шкалам ИТТ. Испытуемые группы высокой реактивности демонстрировали более высокие уровни по следующим субкомпонентам личностной тревожности: «эмоциональный дискомфорт» ($p = 0,047$), «астенический компонент тревожности»

($p = 0,009$), «фобический компонент» ($p = 0,033$) и «тревожная оценка перспективы» ($p = 0,002$). Уровни ситуационной тревоги были также выше в группе высокой реактивности по его отдельным компонентам: «эмоциональный дискомфорт» ($p = 0,029$), «астенический компонент» ($p = 0,049$).

При оценке уровня невротизации (УН) выявлено преобладание более высоких значений у испытуемых с высокой реактивностью ($47,86 \pm 24,96$; $8,11 \pm 38,16$; $p = 0,014$). У лиц с низкой реактивностью сна к стрессу

ТАБЛИЦА 1
СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ГРУПП ОБСЛЕДОВАНИЯ

TABLE 1
SOCIAL AND DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS
OF SURVEY GROUPS

Показатели	Всего	Группа низкой реактивности ($n = 7$)	Группа высокой реактивности ($n = 27$)	p
Возраст	$34,96 \pm 15,34$	$35,14 \pm 15,53$	$34,92 \pm 15,62$	0,739
Пол:				
мужчины	8 (23,5 %)	0 (0 %)	8 (29,6 %)	0,160
женщины	26 (76,5)	7 (100 %)	19 (70,4 %)	
Образование:				
высшее	17 (50 %)	2 (28,6 %)	15 (55,6 %)	0,157
среднее	11 (32,35 %)	2 (28,6 %)	9 (33,3 %)	
среднее специальное	6 (17,65 %)	3 (42,8 %)	3 (11,1 %)	
Работа:				
работающие	24 (70,6 %)	5 (71,4 %)	19 (70,4 %)	1,000
безработные	10 (29,4 %)	2 (28,6 %)	8 (29,6 %)	
Курение:				
курящие	8 (23,5 %)	2 (28,6 %)	6 (22,2 %)	1,000
некурящие	26 (76,5 %)	5 (71,4 %)	21 (77,8 %)	
Сопутствующие заболевания:				
артериальная гипертензия	1 (3 %)		1 (4 %)	0,405
сахарный диабет	1 (3 %)	1 (14 %)		
другие	16 (47 %)	2 (28 %)	14 (52 %)	
Алкоголь:				
не употребляют	9 (26,5 %)	3 (43 %)	6 (22 %)	0,634
1–2 раза в месяц	17 (50 %)	3 (43 %)	14 (52 %)	
регулярно	8 (23,5 %)	1 (14 %)	7 (26 %)	
Физическая активность:				
нет	2 (6 %)	1 (14 %)	1 (4 %)	0,292
нерегулярно	11 (32 %)	3 (43 %)	8 (30 %)	
регулярно	21 (62 %)	3 (43 %)	18 (66 %)	
ИМТ	$24,79 \pm 9,85$	$23,16 \pm 5,64$	$25,21 \pm 10,72$	0,496
Индекс тяжести инсомнии > 5 баллов	15 (44,1 %)	1 (14,3 %)	14 (51,8 %)	0,104
Индекс тяжести инсомнии, баллы	12 (2–25)	7 (2–17)	16 (3–25)	0,127

наблюдался очень низкий УН, что говорит о низкой вероятности возникновения невротических состояний (от 6 % у мужчин до 13 % у женщин), тогда как в группе с высокой реактивностью сна к стрессу наблюдается неопределённый УН, когда вероятность возникновения невротизации составляет 49–50 %. Как субъективная оценка качества сна ($p = 0,048$), так и суммарный балл ($p = 0,008$) по Питтсбургскому опроснику были выше в группе низкой реактивности сна к стрессу, од-

нако по Индексу тяжести инсомнии не выявлено статистически значимых различий. Полученные при анкетировании результаты согласуются с объективными показателями сна в данной группе (табл. 3): более низкой эффективностью сна ($p = 0,004$) преимущественно за счёт нарушения поддержания сна (более продолжительным бодрствованием после наступления сна, $p = 0,013$) и менее глубоким сном (больше на 1,5 % представленность 1-й фазы медленного сна ($p = 0,036$) и меньше представ-

ТАБЛИЦА 2
ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ГРУППАХ НИЗКОЙ И ВЫСОКОЙ РЕАКТИВНОСТИ СНА К СТРЕССУ

TABLE 2
PSYCHOLOGICAL INDICATORS IN THE LOW AND HIGH REACTIVITY OF SLEEP TO STRESS GROUPS

Показатели	Группа низкой реактивности, Ме (Q1; Q3)	Группа высокой реактивности, Ме (Q1; Q3)	p
ИТТ_Л_ст, стены	5 (5; 6)	8 (7; 9)	0,001
ИТТ_Л_ЭД_ст, стены	6 (5; 8)	7 (7; 9)	0,047
ИТТ_Л_АСТ_ст, стены	6 (4; 8)	8 (6; 9)	0,009
ИТТ_Л_ФОб_ст, стены	5 (3; 6)	7 (5,75; 8)	0,033
ИТТ_Л_ОП_ст, стены	5 (4; 6)	7,5 (6; 9)	0,002
ИТТ_Л_СЗ_ст, стены	4 (1; 7)	5 (2,75; 7,25)	0,252
ИТТ_С_ст, стены	1 (1; 2)	5 (2,5; 6)	0,002
ИТТ_С_ЭД_ст, стены	1 (1; 1)	3 (1; 6)	0,029
ИТТ_С_АСТ_ст, стены	5 (1; 6)	7 (6; 8,5)	0,049
ИТТ_С_ФОб_ст, стены	1 (1; 3)	4 (1; 6)	0,110
ИТТ_С_ОП_ст, стены	1 (1; 5)	4 (2,5; 5,5)	0,121
ИТТ_С_СЗ_ст, стены	1 (1; 5)	4 (1; 5)	0,425
Индекс тяжести инсомнии, баллы	7 (4; 7)	16 (8; 18)	0,058
PSQI_качество сна, баллы	1 (1; 2)	2 (1; 3)	0,048
PSQI_суммарный балл, баллы	6 (4; 8)	10 (9; 15)	0,008

Примечание. Компоненты структуры личностной тревожности: ИТТ_Л_ст – личностная тревожность, ИТТ_Л_ЭД_ст – эмоциональный дискомфорт, ИТТ_Л_АСТ_ст – астенический, ИТТ_Л_ФОб_ст – фобический, ИТТ_Л_ОП_ст – тревожная оценка перспектив, ИТТ_Л_СЗ_ст – социальная защита. Компоненты структуры ситуативной тревожности: ИТТ_С_ст – ситуативная тревожность, ИТТ_С_ЭД_ст – эмоциональный дискомфорт, ИТТ_С_АСТ_ст – астенический, ИТТ_С_ФОб_ст – фобический, ИТТ_С_ОП_ст – тревожная оценка перспектив, ИТТ_С_СЗ_ст – социальная защита. PSQI – Питтсбургский опросник на определение индекса качества сна.

ТАБЛИЦА 3
ПОКАЗАТЕЛИ СНА ПО ПСГ В ГРУППАХ ВЫСОКОЙ И НИЗКОЙ РЕАКТИВНОСТИ СНА К СТРЕССУ

TABLE 3
SLEEP PARAMETERS BY PSG IN THE HIGH AND LOW REACTIVITY OF SLEEP TO STRESS

Показатели	Низкая реактивность, Ме (Q1; Q3)	Высокая реактивность, Ме (Q1; Q3)	p
Продолжительность сна, минут	450,5 (441,6; 474)	383,5 (344; 453)	0,086
Эффективность сна, %	93 (78,5; 94)	77,9 (65; 85,4)	0,004
Время бодрствования после засыпания, мин	22 (13,2; 24)	85,8 (34,8; 159,8)	0,013
Латентность ко сну, мин	13,9 (6; 43)	28,3 (9,8; 65)	0,273
Представленность 1-й фазы NREM-сна, %	3,5 (2,8; 8)	5 (4,4; 14)	0,036
Представленность 2-й фазы NREM-сна, %	53,5 (49,8; 56)	46,7 (36,5; 53,8)	0,141
Представленность 3-й фазы NREM-сна, %	23,5 (15; 28,4)	16,6 (13; 21)	0,026
Представленность REM-сна, %	15,8 (8; 23)	14,7 (10,4; 20,5)	0,961

Примечание. NREM – фаза медленного сна (non-rapid eye movement); REM – фаза быстрого сна (rapid eye movement).

ленность (в процентном соотношении) 3-й фазы медленного сна ($p = 0,026$)).

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленной работе проведена оценка клинико-психологических особенностей 34 добровольцев и пациентов, обратившихся с жалобами на нарушения сна, с разделением на группы с низкой и высокой реактивностью сна к стрессу, которая выявлена у 4/5 респондентов. Для оценки психологического статуса были выбраны скрининговые методики оценки тревоги и невротизации, так как лица с высокой тревожностью чаще страдают нарушениями сна, а в структуре шкалы Форда одним из факторов является тревога, с вероятностью развития нарушений сна перед важным событием (вопросы 1, 8, 9) [2]. Полученные у лиц с высокой реактивностью данные по высокому уровню личностной тревоги по ИТТ, оценивающие перспективу, гиперактивацию и фобии, согласуются с представлением о предрасполагающих факторах развития инсомнии [9]. А вопросы, оценивающие астенический компонент личностной тревоги, описывают типичные жалобы лиц с инсомнией. В отличие от личностной, при оценке ситуативной тревожности не было различий для «тревожной оценки перспективы» и «фобического компонента». Компонент «социальной защиты» является дополнительным при оценке тревожности и не был значимым ни для личностной, ни для ситуативной тревоги. Уровень ситуативной тревоги был ниже нормы в группе низкой реактивности, и средний в группе высокой реактивности, со статистически значимыми различиями по компонентам эмоционального дискомфорта и астении. Таким образом, результаты, полученные на данном этапе исследования, согласуются с данными работ, описывающих ассоциацию высокого уровня реактивности сна к стрессу и выраженности тревоги [10, 11], а также симптомов инсомнии [12, 13]. Современные стандарты диагностики инсомнии не требуют инструментального подтверждения нарушения сна по ПСГ, оно используется для исключения коморбидных нарушений сна [9]. Наши данные предыдущего анализа объективных характеристик сна лиц с симптомами инсомнии не показали статистически значимых различий по результатам ПСГ [14] при сравнении со здоровыми добровольцами. Выявленные в нашем исследовании изменения по ПСГ могут быть реакцией на проведение полисомнографического обследования, так как известно об «эффекте первой ночи», когда часть людей хуже спит в первую ночь проведения ПСГ, и лучше – во вторую и последующие [15]. В то же время нарушение качества сна у лиц с высокой реактивностью может свидетельствовать о более выраженном нарушении сна, чем при инсомнии. Данные Drake С. о проспективном наблюдении когорты лиц без симптомов инсомнии или депрессии в течение 1 года свидетельствуют о трёхкратном повышении риска развития инсомнии среди лиц с высокой реактивностью по шкале Форда, даже после введения поправок на воздействие стресса и соци-

ально-демографические показатели. Среди тех, у кого развилась инсомния, также выявлено увеличение латентности ко сну [16]. Ограничением исследования является небольшая выборка и отсутствие проспективного наблюдения. В то же время, комплексная оценка компонентов тревоги и объективная оценка сна по ПСГ позволяет оценить особенности лиц с высокой реактивностью сна к стрессу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках проведённой работы были выявлены следующие особенности испытуемых группы высокой реактивности сна к стрессу: более высокие уровни тревожности как личностно-типологического свойства, тревоги как состояния, невротизации, а также худшие субъективные и объективные показатели сна. Оценка реактивности сна к стрессу по шкале Форда может быть практическим инструментом для прогнозирования объективных нарушений сна, характерных для инсомнии. Для оценки прогностической ценности развития инсомнии у лиц с разной реактивностью сна к стрессу требуется проспективное наблюдение.

Финансирование

Исследование выполнено при поддержке Гранта РФФИ № 20-013-00874.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sateia MJ. International classification of sleep disorders – third edition: Highlights and modifications. *Chest*. 2014; 146(5): 1387-1394. doi: 10.1378/chest.14-0970
2. Drake CL, Friedman NP, Wright KP, Roth T. Sleep reactivity and insomnia: Genetic and environmental influences. *Sleep*. 2011; 34(9): 1179-1188. doi: 10.5665/SLEEP.1234
3. Kalmbach DA, Cuamatzi-Castelan AS, Tonnu CV, Tran KM, Anderson JR, Roth T, et al. Hyperarousal and sleep reactivity in insomnia: Current insights. *Nat Sci Sleep*. 2018; 10: 193-201. doi: 10.2147/NSS.S138823
4. Morin CM, Belleville G, Bélanger L, Ivers H. The insomnia severity index: Psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep*. 2011; 34(5): 601-608. doi: 10.1093/sleep/34.5.601
5. Backhaus J, Junghanns K, Broocks A, Riemann D, Hohagen F. Test-retest reliability and validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index in primary insomnia. *J Psychosomatic Res*. 2002; 53(3): 737-740. doi: 10.1016/S0022-3999(02)00330-6
6. Бизюк А.П., Вассерман Л.И., Иовлев Б.В. *Применение интегративного теста тревожности (ИТТ): Методические рекомендации*. СПб.: Изд-во НИПНИ им. В.М. Бехтерева; 2003.
7. Иовлев Б.В., Карпова Э.Б., Вукс А.А. *Шкала для психологической экспресс-диагностики уровня невротизации (УН):*

Пособие для врачей и психологов; под ред. Л.И. Вассермана. СПб.: Психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева; 1999.

8. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Marcus CL, Vaughn BV. *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: Rules, terminology and technical specifications*. Version 2.5. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2018.

9. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 2017; 26(6): 675-700. doi: 10.1111/jsr.12594

10. Nakajima S, Komada Y, Sasai-Sakuma T, Okajima I, Harada Y, Watanabe K, et al. Higher sleep reactivity and insomnia mutually aggravate depressive symptoms: A cross-sectional epidemiological study in Japan. *Sleep Med*. 2017; 33: 130-133. doi: 10.1016/j.sleep.2016.12.023

11. Palagini L, Cipollone G, Masci I, Novi M, Caruso D, Kalmbach DA, et al. Stress-related sleep reactivity is associated with insomnia, psychopathology and suicidality in pregnant women: Preliminary results. *Sleep Med*. 2019; 56: 145-150. doi: 10.1016/j.sleep.2019.01.009

12. Jarrin DC, Chen IY, Ivers H, Morrin CM. The role of vulnerability in stress-related insomnia, social support and coping styles on incidence and persistence of insomnia. *J Sleep Res*. 2014; 23(6): 681-688. doi: 10.1111/jsr.12172

13. Drake CL, Pillai V, Roth T. Stress and sleep reactivity: A prospective investigation of the stress-diathesis model of insomnia. *Sleep*. 2014; 37(8): 1295-1304. doi: 10.5665/sleep.3916

14. Бочкарев М.В., Кулакова М.А., Кемстач В.В., Гордеев А.Д., Заброда Е.Н., Осипенко С.И., и др. Симпатоадренальная активность и сон – поиск маркера гиперактивации при инсомнии. *Артериальная гипертензия*. 2021; 27(5): 546-552. doi: 10.18705/1607-419X-2021-27-5-546-552

15. Agnew Jr HW, Webb WB, Williams RL. The first night effect: An EEG study of sleep. *Psychophysiology*. 1966; 2(3): 263-266. doi: 10.1111/j.1469-8986.1966.tb02650.x

16. Kalmbach DA, Pillai V, Arnedt JT, Drake CL. Identifying at-risk individuals for insomnia using the ford insomnia response to stress test. *Sleep*. 2016; 39(2): 449-456. doi: 10.5665/sleep.5462

REFERENCES

1. Sateia MJ. International classification of sleep disorders – third edition: Highlights and modifications. *Chest*. 2014; 146(5): 1387-1394. doi: 10.1378/chest.14-0970

2. Drake CL, Friedman NP, Wright KP, Roth T. Sleep reactivity and insomnia: Genetic and environmental influences. *Sleep*. 2011; 34(9): 1179-1188. doi: 10.5665/SLEEP.1234

3. Kalmbach DA, Cuamatzi-Castelan AS, Tonnu CV, Tran KM, Anderson JR, Roth T, et al. Hyperarousal and sleep reactivity in insomnia: Current insights. *Nat Sci Sleep*. 2018; 10: 193-201. doi: 10.2147/NSS.S138823

4. Morin CM, Belleville G, Bélanger L, Ivers H. The insomnia severity index: Psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep*. 2011; 34(5): 601-608. doi: 10.1093/sleep/34.5.601

5. Backhaus J, Junghanns K, Brooks A, Riemann D, Hohagen F. Test-retest reliability and validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index in primary insomnia. *J Psychosomatic Res*. 2002; 53(3): 737-740. doi: 10.1016/S0022-3999(02)00330-6

6. Bizyuk AP, Wasserman LI, Iovlev BV. *Application of the Integrative Anxiety Test (ITT): Methodological recommendations*. Saint-Petersburg: Bekhterev Psychoneurological Institute Publishing House; 2003. (In Russ.).

7. Iovlev BV, Karpova EB, Vuks AY. *Scale for psychological express-diagnostics of the level of neuroticism: Textbook for physicians and psychologists*. Saint Petersburg: Bekhterev Psychoneurological Institute Publishing House; 1999. (In Russ.).

8. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Marcus CL, Vaughn BV. *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: Rules, terminology and technical specifications*. Version 2.5. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2018.

9. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 2017; 26(6): 675-700. doi: 10.1111/jsr.12594

10. Nakajima S, Komada Y, Sasai-Sakuma T, Okajima I, Harada Y, Watanabe K, et al. Higher sleep reactivity and insomnia mutually aggravate depressive symptoms: A cross-sectional epidemiological study in Japan. *Sleep Med*. 2017; 33: 130-133. doi: 10.1016/j.sleep.2016.12.023

11. Palagini L, Cipollone G, Masci I, Novi M, Caruso D, Kalmbach DA, et al. Stress-related sleep reactivity is associated with insomnia, psychopathology and suicidality in pregnant women: Preliminary results. *Sleep Med*. 2019; 56: 145-150. doi: 10.1016/j.sleep.2019.01.009

12. Jarrin DC, Chen IY, Ivers H, Morrin CM. The role of vulnerability in stress-related insomnia, social support and coping styles on incidence and persistence of insomnia. *J Sleep Res*. 2014; 23(6): 681-688. doi: 10.1111/jsr.12172

13. Drake CL, Pillai V, Roth T. Stress and sleep reactivity: A prospective investigation of the stress-diathesis model of insomnia. *Sleep*. 2014; 37(8): 1295-1304. doi: 10.5665/sleep.3916

14. Bochkarev MV, Kulakova MA, Kemstach VV, Gordeev AD, Zabroda EA, Osipenko SI, et al. Sympathoadrenal activity and sleep: in the search for a marker of hyperarousal in insomnia. *Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension)*. 2021; 27(5): 546-552. (In Russ.). doi: 10.18705/1607-419X-2021-27-5-546-552

15. Agnew Jr HW, Webb WB, Williams RL. The first night effect: An EEG study of sleep. *Psychophysiology*. 1966; 2(3): 263-266. doi: 10.1111/j.1469-8986.1966.tb02650.x

16. Kalmbach DA, Pillai V, Arnedt JT, Drake CL. Identifying at-risk individuals for insomnia using the ford insomnia response to stress test. *Sleep*. 2016; 39(2): 449-456. doi: 10.5665/sleep.5462

Сведения об авторах

Заброда Екатерина Николаевна – лаборант-исследователь научно-исследовательской группы сомнологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; магистрант (студент) 1-го года, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», e-mail: violonkitty@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4993-7067>

Гордеев Алексей Дмитриевич – лаборант-исследователь научно-исследовательской группы сомнологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; магистрант (студент) 1-го года, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», e-mail: gordeevalexei@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9916-9022>

Амелина Валерия Всеволодовна – кандидат психологических наук, старший преподаватель кафедры клинической психологии и психологической помощи, ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена»; младший научный сотрудник научно-исследовательской группы сомнологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: v.v.amelina@icloud.com, <https://orcid.org/0000-0002-0047-3428>

Бочкарев Михаил Викторович – кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-исследовательской группы гиперсомний и дыхательных расстройств, НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: bochkarev_mv@almazovcentre.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7408-9613>

Осипенко Софья Игоревна – лаборант-исследователь научно-исследовательской группы сомнологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; студент, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова» Минздрава России, e-mail: sofya.osipenko@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2944-9904>

Коростовцева Людмила Сергеевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской группы сомнологии; доцент кафедры кардиологии Института медицинского образования, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: Korostovtseva_lk@almazovcentre.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7585-6012>

Юрий Владимирович Свириев – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, руководитель научно-исследовательской группы гиперсомний и дыхательных расстройств Научно-исследовательского центра неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний, НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: yusvyr@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3170-0451>

Information about the authors

Ekaterina N. Zabroda – Laboratory Researcher at the Somnology Research Group, Almazov National Medical Research Center; Master's Degree Student (1st year), Saint Petersburg State University, e-mail: violonkitty@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4993-7067>

Alexey D. Gordeev – Laboratory Researcher at the Somnology Research Group, Almazov National Medical Research Center; Master's Degree Student (1st year), Saint Petersburg State University, e-mail: gordeevalexei@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9916-9022>

Valeria V. Amelina – Cand. Sc. (Psychol.), Senior Lecturer at the Department of Clinical Psychology and Psychological Care, Herzen State Pedagogical University of Russia; Junior Research Officer at the Somnology Research Group, Almazov National Medical Research Center; e-mail: v.v.amelina@icloud.com, <https://orcid.org/0000-0002-0047-3428>

Mikhail V. Bochkarev – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Research Group of Hypersomnia and Respiratory Disorders, Center for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Center, e-mail: bochkarev_mv@almazovcentre.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7408-9613>

Sofia I. Osipenko – Laboratory Researcher at the Somnology Research Group; Almazov National Medical Research Center; Student, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, e-mail: sofya.osipenko@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2944-9904>

Lyudmila S. Korostovtseva – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Somnology Research Group; Associate Professor at the Department of Cardiology, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Center, e-mail: Korostovtseva_lk@almazovcentre.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7585-6012>

Yurii V. Sviryaev – Dr. Sc. (Med.), Leading Research Officer, Head of the Research Group of Hypersomnia and Respiratory Disorders, Center for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Center, e-mail: yusvyr@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3170-0451>

ТРАВМАТОЛОГИЯ TRAUMATOLOGY

НАШ ПЕРВЫЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГИДРОКСИАПАТИТНОЙ ПАСТЫ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ ИНТЕГРАЦИИ ГЛЕНОИДАЛЬНОГО КОМПОНЕНТА РЕВЕРСИВНОГО ПРОТЕЗА ПРИ КОСТНОМ ДЕФЕКТЕ ЛОПАТКИ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

Карапетян Г.С.,
Шуйский А.А.

ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр травматологии
и ортопедии имени Н.Н. Приорова»
Минздрава России (127299, г. Москва
ул. Приорова, 10, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Шуйский Артём Анатольевич,
e-mail: shuj-artiom@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Проблема реверсивного эндопротезирования плечевого сустава при различных деформациях гленоида является актуальной для современной травматологии и ортопедии. Кроме различных дефектов, методами решения которых могут быть эксцентричная разработка гленоида фрезами, костная аутопластика, аугментация, применение индивидуальных конструкций, травматологам-ортопедам приходится сталкиваться со снижением минеральной плотности костной ткани лопатки.

Целью настоящего исследования является демонстрация возможности применения пасты с гидроксиапатитом совместно с костной аутопластикой при ревизионном эндопротезировании плечевого сустава в условиях массивного дефекта и сниженной плотности костной ткани гленоида.

Обсуждение. В статье представлен случай оперативного лечения пациентки с последствиями перелома проксимального метаэпифиза плечевой кости и локальным остеопорозом гленоида методом реверсивного эндопротезирования в сочетании с применением гидроксиапатитной пасты. Дано подробное описание техники операции.

Заключение. Описываемый клинический случай демонстрирует эффективность методики применения препаратов гидроксиапатита при эндопротезировании плечевого сустава.

Ключевые слова: плечевой сустав, омартроз, реверсивное эндопротезирование, гленоид, гидроксиапатит, остеопороз

Статья поступила: 29.03.2022

Статья принята: 01.02.2023

Статья опубликована: 05.05.2023

Для цитирования: Карапетян Г.С., Шуйский А.А. Наш первый опыт использования гидроксиапатитной пасты для улучшения интеграции гленоидального компонента реверсивного протеза при костном дефекте лопатки (случай из практики). *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 203-213. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.20

OUR FIRST EXPERIENCE WITH THE USE OF HYDROXYAPATITE PASTE TO IMPROVE THE INTEGRATION OF THE GLENOID COMPONENT OF A REVERSE PROSTHESIS WITH A BONE DEFECT OF THE SCAPULA (CASE REPORT)

**Karapetyan G.S.,
Shuyskiy A.A.**

National Medical Research Center
for Traumatology and Orthopedics
named after N.N. Priorov (Priorova str. 10,
127299 Moscow, Russian Federation)

Corresponding author:
Artyom A. Shuyskiy,
e-mail: shuj-artyom@mail.ru

ABSTRACT

The problem of reverse shoulder arthroplasty with various deformities of the glenoid is relevant for modern traumatology and orthopedics. In addition to various defects, the methods of solving which can be eccentric reaming of the glenoid by milling cutters, bone autoplasty, augmentation, the use of individual implants, orthopedic traumatologists have to deal with a decrease in the mineral density of the bone tissue of the scapula.

The aim of this study is to demonstrate the possibility of using hydroxyapatite paste together with bone autoplasty in revision shoulder arthroplasty in conditions of a massive defect and reduced glenoid bone density.

Discussion. The article presents a case of surgical treatment of a patient with the consequences of a fracture of the proximal metaphysis of the humerus and local osteoporosis of the glenoid by the method of reverse shoulder arthroplasty in combination with the use of hydroxyapatite paste. A detailed description of the operation technique is given.

Conclusion. The described clinical case demonstrates the effectiveness of the technique of using hydroxyapatite preparations for shoulder joint replacement.

Key words: shoulder joint, omarthrosis, reverse arthroplasty, glenoid, hydroxyapatite, osteoporosis

Received: 29.03.2022
Accepted: 01.02.2023
Published: 05.05.2023

For citation: Karapetyan G.S., Shuyskiy A.A. Our first experience with the use of hydroxyapatite paste to improve the integration of the glenoid component of a reverse prosthesis with a bone defect of the scapula (case report). *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 203-213. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.20

Проблема реверсивного эндопротезирования плечевого сустава при различных деформациях гленоида является актуальной для современной травматологии и ортопедии [1–7]. Кроме различных дефектов, методами решения которых могут быть эксцентричная разработка гленоида фрезами, костная аутопластика, аугментация, применение индивидуальных конструкций, травматологам-ортопедам приходится справляться со снижением минеральной плотности костной ткани лопатки [8–10]. Локальный остеопороз суставной поверхности лопатки является как минимум риском асептической нестабильности имплантированного метаглена; также при выраженном снижении минеральной плотности костной ткани лопатки стабильная установка метаглена вовсе невозможна. Кроме системной терапии остеопороза, хирургическим решением проблемы является использование трансплантатов, специальных компонентов для более стабильной фиксации (первично-ревизионные метаглены с ревизионной ножкой, удлинённые винты и др.), препаратов с остеостимулирующим эффектом в виде гранул, пластин, паст на основе гидроксиапатита [1–7, 11–13].

Синтетический гидроксиапатит с формулой $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ по своим химическим свойствам идентичен минеральному составу костной ткани – биологическому гидроксиапатиту. Современной наукой выявлено, что на поверхности биоактивного материала абсорбируются протеины крови и межклеточного матрикса (фибронектин, витронектин, фибриноген, остеокальцин, костные сиалопротеины, иммуноглобулины, альбумин и др.) сразу после его имплантации в тканевую среду [14]. В свою очередь, поверхность любого имплантата почти никогда не вступает в прямой контакт с тканями организма [14]. Слой абсорбируемых на поверхности биоматериала белков инициирует клеточную адгезию, а также обеспечивает транспорт информации клеткам через рецепторы клеточной адгезии – интегрины [14]. Фибронектин и витронектин, которые относятся к семейству интегринов, участвуют в процессах адгезии остеобластов и их клеток-предшественников к поверхности кальций-фосфатных биоматериалов [14]. Морфология, количество и распределение абсорбируемых веществ зависит от физико-химических свойств поверхности биоматериала, таких как электрический заряд, химический состав, шероховатость и др. [14]. Препараты гидроксиапатита служат постепенно резорбируемой матрицей, обладающей остеокондуктивными и остеоиндуктивными свойствами, к которой прикрепляются предшественники остеобластов с последующим ростом и формированием кости [14]. На основании данных литературы известен положительный опыт применения цемента и паст с гидроксиапатитом вместе с ортопедическими имплантами с целью увеличения их стабильности, особенно при неудовлетворительном качестве костной ткани [15, 16].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Демонстрация возможности применения пасты с гидроксиапатитом совместно с костной аутопластикой

при ревизионном эндопротезировании плечевого сустава в условиях массивного дефекта и сниженной плотности костной ткани гленоида.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка К., 1949 года рождения, с 31.01.2022 находилась на лечении в отделении ортопедии взрослых ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России с болями и ограничением движений в правом плечевом суставе. Со слов больной и по документации, травма получена 19.12.2017 в результате падения на правое плечо в быту. По экстренным показаниям 19.12.2017 производился остеосинтез перелома шейки плечевой кости пластиной, в динамике – отсутствие консолидации перелома. Анамнестически болевой синдром составлял до 6 баллов по визуально-аналоговой шкале (VAS, visual analogue scale); функция конечности оценивалась 61,7 балла по опроснику DASH (Disability of the Arm, Shoulder and Hand). В связи с нарушением функции конечности и болевым синдромом произведено удаление пластины через 8 месяцев с момента операции (рис. 1).

В связи с формированием дефекта-псевдоартроза проксимального отдела плечевой кости и выраженного нарушения функции верхней конечности 23.09.2019 произведено гемизендопротезирование плечевого сустава (рис. 2).

Учитывая исходную гипотрофию дельтовидной мышцы от бездействия, несостоятельность сухожилия надостной мышцы, функционален сустав после эндопротезирования головки плеча не был (нарушение функции верхней конечности – 53,3 балла DASH), в связи с чем 10.06.2021 было выполнено реэндопротезирование плечевого сустава эндопротезом реверсивного типа (рис. 3).

Ранний послеоперационный период протекал без осложнений, пациентка проходила курсы реабилитации, отмечала улучшение функции сустава. В динамике пациентка отметила ощущение нестабильности в суставе, ухудшение функции конечности (изменение оценочных баллов по опроснику DASH с 35,8 до 65,8 балла), обратилась к врачу и 31.01.2022 была госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России (рис. 4).

В ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России пациентка дообследована: рентгенологически и по данным компьютерной томографии (КТ) выявлена асептическая нестабильность, миграция всего гленоидального компонента эндопротеза (метаглена с гленосферой), резорбция костной ткани гленоида с формированием выраженного медиализирующего дефекта костной ткани. Плотность костной ткани гленоида также была выражено снижена (с участками со средним значением около 50 HU), несмотря на то, что ранее пациентка получала лечение остеопороза, антирезорбтивную терапию (рис. 5).



а



б



в



г



д

РИС. 1.

Пациентка К., рентгенологическая картина полученного перелома плечевой кости, послеоперационные рентгенограммы: **а** – рентгенограмма полученного перелома плечевой кости; **б** – рентгенограмма после выполненного остеосинтеза; **в–г** – рентгенологическая картина после удаления металлоконструкции: формирование дефекта-псевдоартроза проксимального отдела плечевой кости

FIG. 1.

Patient K., X-ray picture of the resulting fracture of the humerus, postoperative radiographs of the patient: **a** – X-ray of the fracture of the humerus; **б** – X-ray of the patient after osteosynthesis; **в–г** – X-ray picture after removal of the plate: the formation of a defect-pseudoarthrosis of the proximal humerus

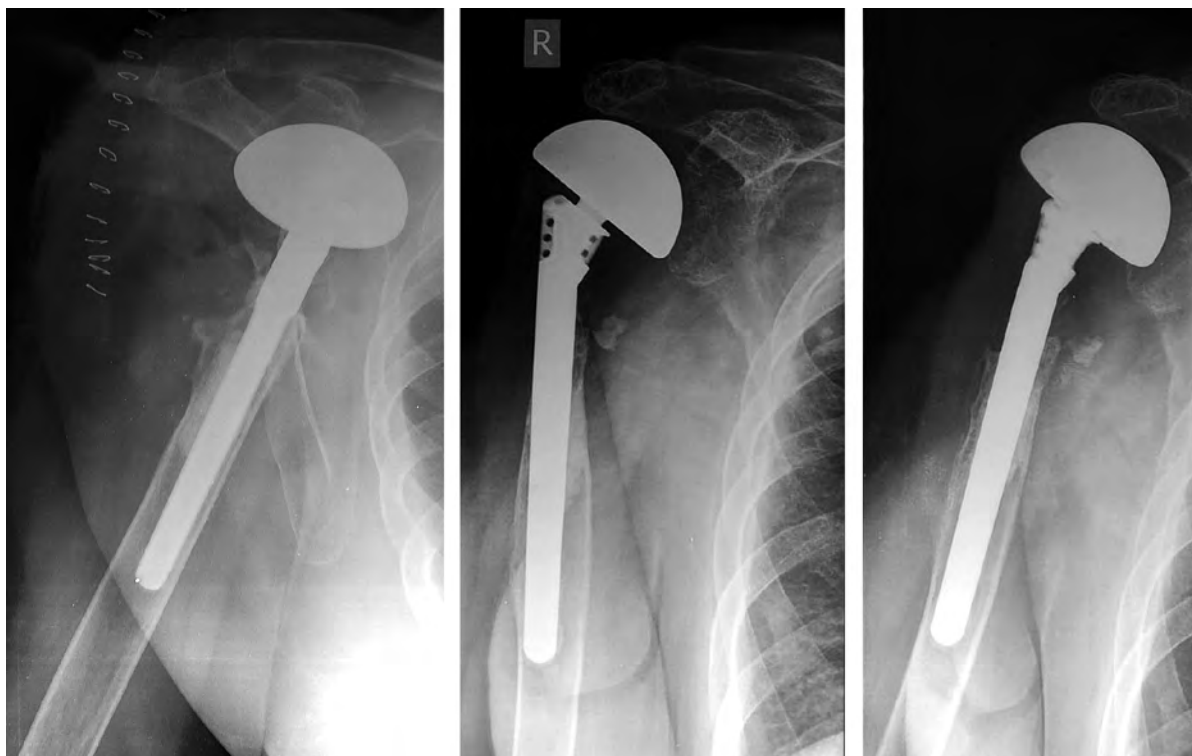


РИС. 2.
Пациентка К., рентгенологическая картина после гемизендо-
протезирования плечевого сустава

FIG. 2.
Patient K., X-ray after shoulder hemiarthroplasty

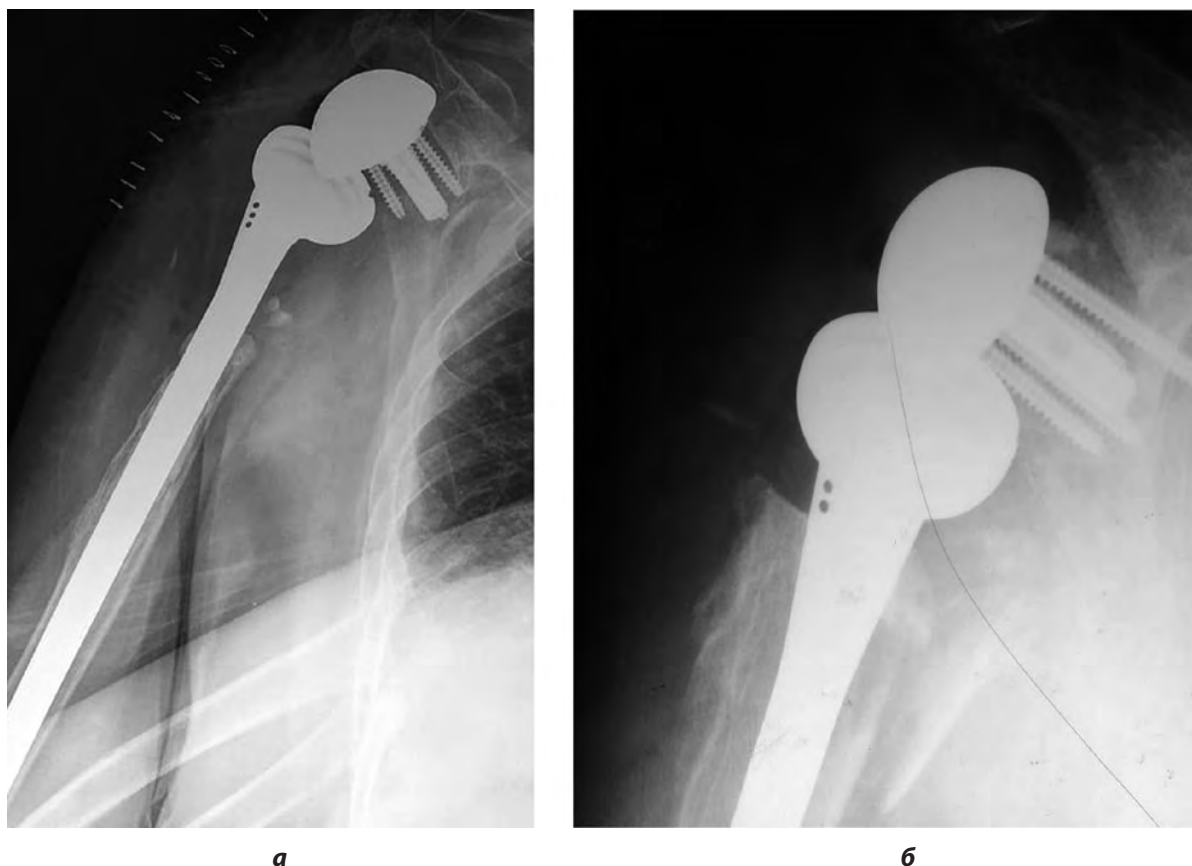


РИС. 3.
Пациентка К., рентгенологическая картина сразу после (а)
и через 3 месяца (б) имплантации ревизионного реверсивного
эндопротеза плечевого сустава

FIG. 3.
Patient K., X-ray picture straight after (а) and 3 month after (б) revi-
sion reverse shoulder arthroplasty

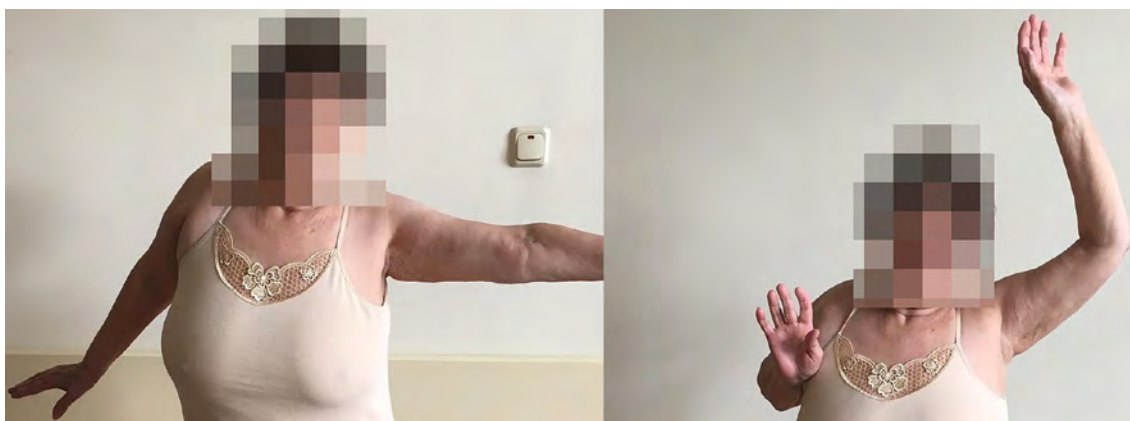
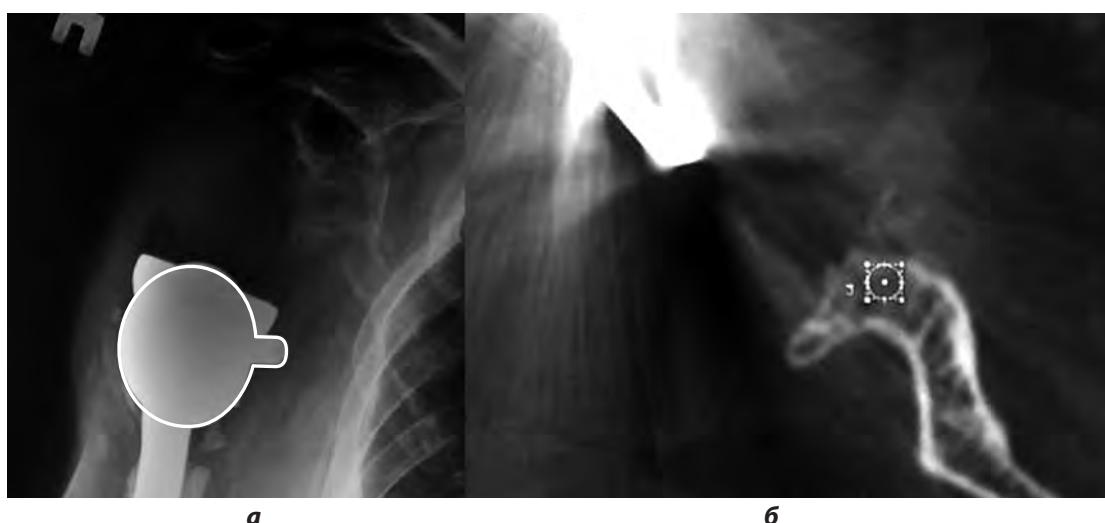


РИС. 4.

Пациентка К., клиническая картина на момент обращения в ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России

FIG. 4.

Patient K., clinical picture at the time of contacting the National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorov



а

б

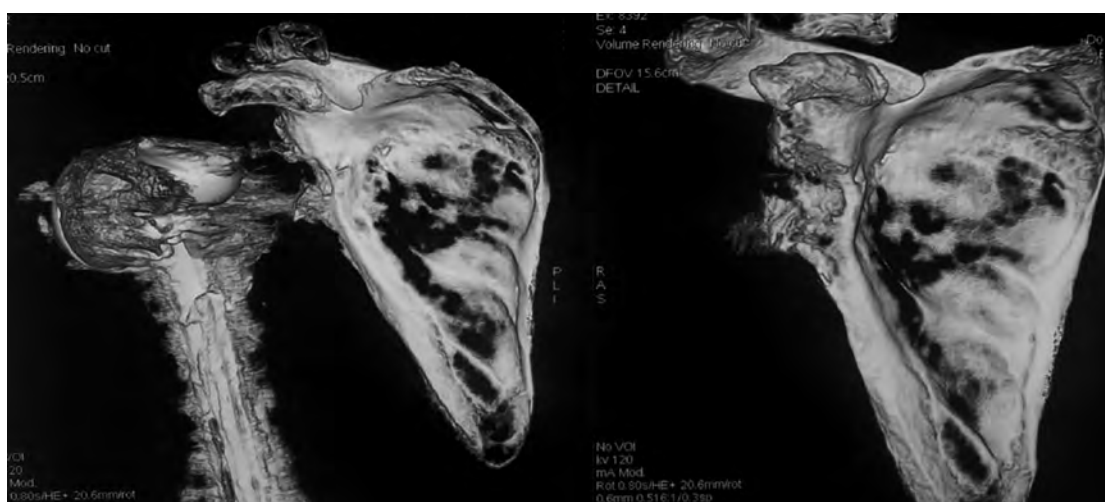


РИС. 5.

Пациентка К., рентгенологическая картина нестабильности, миграции лопаточного компонента эндопротеза, деструкции гленоида: **а** – рентгенограмма плечевого сустава, контур лопаточного компонента обведён белым цветом; **б** – КТ, аксиальный срез гленоида, визуализируется дефект костной ткани; **в** – трёхмерное моделирование лопатки с визуализацией гленоида по данным КТ

в

FIG. 5.

Patient K., X-ray picture of instability, migration of the scapular component of the endoprosthesis, destruction of the glenoid: **а** – X-ray of the shoulder joint, the outline of the scapular component is circled in white; **б** – CT, is an axial section of the glenoid, a bone defect is visualized; **в** – three-dimensional modeling of the scapula with visualization of the glenoid according to CT

Учитывая миграцию гленоидального компонента, объём и вид медиализирующего дефекта, неудовлетворительные показатели качества костной ткани в зоне имплантации, принято решение о ревизионном ревизионном эндопротезировании с использованием ревизионного метаглена, костной аутопластики и биоактивной пасты на основе гидроксиапатита для улучшения остеоинтеграции метаглена и винтов. С целью уменьшения хирургической агрессии и предотвращения увеличения количества оперативных вмешательств операция удаления мигрировавшего компонента и ревизионное эндопротезирование проводились одноэтапно.

Техника операции

Первым этапом операции после хирургического доступа произведено удаление гленоидального комплекса компонентов эндопротеза, удалён полиэтиленовый вкладыш с признаками износа (рис. 6а). Интраоперационно произведён забор материала для микробиологического исследования. Выполнено удаление рубцово-изменённых тканей, скелетирование гленоида. Деформация E3 гленоида по классификации Gupta, Thussbas, Koch, Seebauer характеризовалась выраженной потерей объёма костной ткани и медиализацией суставной площадки гленоида (рис. 6б, рис. 7).

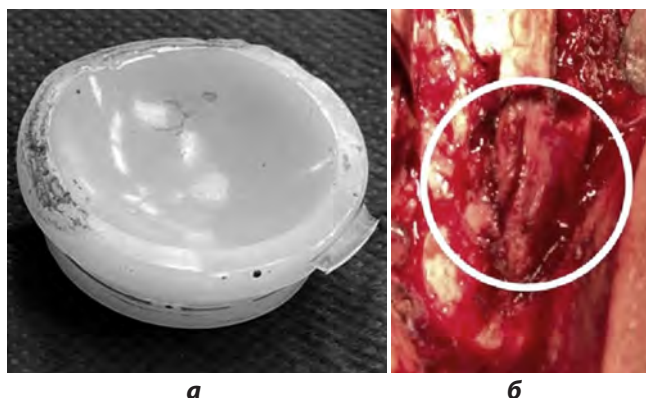


РИС. 6.
Пациентка К, интраоперационные фотографии: **а** – износ преимущественно верхнего края вкладыша эндопротеза; **б** – костная деформация преимущественно медиальной поверхности гленоида, тип E3 по классификации Gupta, Thussbas, Koch, Seebauer

FIG. 6.
Patient K., intraoperative photographs: **a** – wear mainly on the upper edge of the endoprosthesis liner; **b** – type E3 bone deformity (according to the classification of Gupta, Thussbas, Koch, Seebauer) predominantly on the medial surface of glenoid

Следующим этапом, учитывая неудовлетворительное качество костной ткани, произведена эксцентричная обработка гленосферы фрезой до формирования площадки для установки трансплантата и метаглена. Выполнен хирургический доступ к гребню подвздошной кости, остеотомом произведён забор аутооттрансплантата необходимой формы и размера для адекватной латерализации гленосферы.

Латерализующий трансплантат установлен на подготовленную площадку гленоида, фиксирован спицей (рис. 8).



РИС. 7.
Схема изображения деформации гленоида E3 (30–60 % суставной поверхности лопатки) [5]

FIG. 7.
Scheme showing E3 glenoid deformity (30–60 % of the articular surface of the scapula) [5]

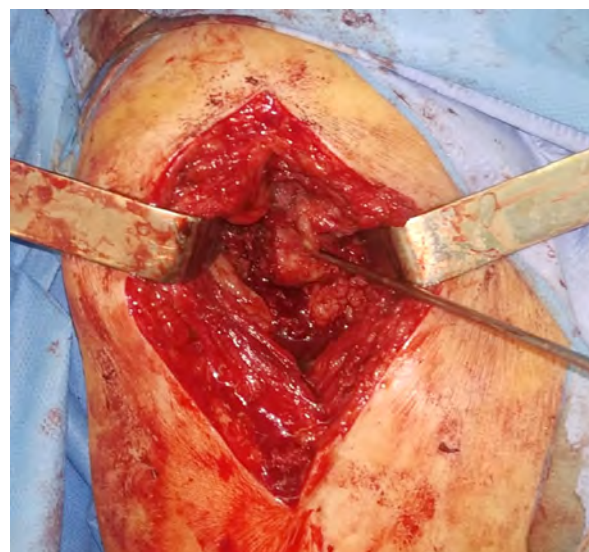


РИС. 8.
Пациентка К., костная аутопластика гленоида: костный трансплантат установлен по направляющей спице

FIG. 8.
Patient K., bone autoplasty of the glenoid: the bone graft was placed along the guide wire

Через трансплантат произведено рассверливание канала удлинённой ножки метаглена. С целью улучшения остеоинтеграции метаглена и остеорепарации произведено шприцевое введение гидроксиапатитной па-

сты в сформированный канал; через трансплантат произведена имплантация метаглена с удлинённой ножкой.

Учитывая предоперационное планирование, произведено рассверливание каналов винтов через участки с максимально компактным содержанием плотной костной ткани, по вышеописанной методике шприцом в каналы введена гидроксиапатитная паста, а также препарат дополнительно нанесён на сами винты (рис. 9). Выполнены установка винтов, гленосферы и вкладыша, вправление эндопротеза, ушивание ран.

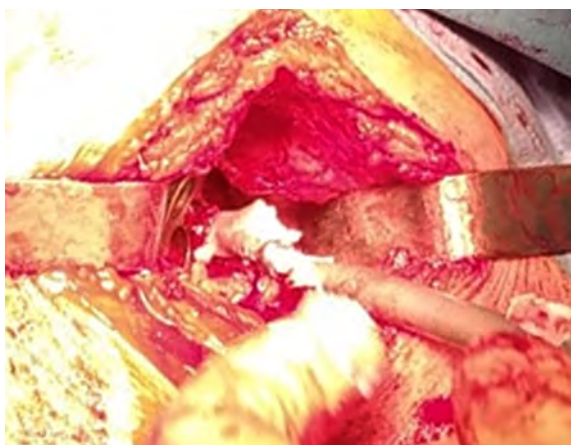


РИС. 9.

Пациентка К., нанесение остеопластического материала на устанавливаемые винты

FIG. 9.

Patient K., application of osteoplastic material to the screws to be installed

Послеоперационный период

Производился послеоперационный рентген-контроль. На рентгенограммах, выполненных в двух проекциях, визуализируется корректно, стабильно установленный реверсивный эндопротез плечевого сустава с увеличенным за счёт костного трансплантата офсета (рис. 10).

Послеоперационный период проходил без осложнений. Пациентка получала антибактериальную профилактику гнойно-воспалительных осложнений, антикоагулянтную профилактику, симптоматическую и гастропротекторную терапию. По данным микробиологического исследования интраоперационного материала роста микрофлоры не выявлено. Электростимуляция дельтовидной мышцы и механотерапия начата в раннем послеоперационном периоде в стационаре. После выписки пациентка продолжала реабилитационные мероприятия, физиотерапевтическое лечение под наблюдением ортопеда и реабилитолога. Пациентка консультирована специалистами по лечению остеопороза ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, получала остеотропную лекарственную терапию. Гнойно-воспалительных осложнений не было.

Через 3 месяца с момента вмешательства выполнена компьютерная томография для оценки остеоинтеграции метаглена и перестройки трансплантата. На томографических срезах определялись перестройка и консолидация аутокости, стабильная установка компонентов протеза без признаков периимплантной реакции костной ткани (рис. 11, 12, 13).



РИС. 10.

Пациентка К., послеоперационные рентгенограммы



FIG. 10.

Patient K., postoperative X-ray



РИС. 11.
Пациентка К., рентгенологический контроль в отдалённые сроки после операции

FIG. 11.
Patient K., X-ray control in the long term after surgery

Среднесрочные клинические результаты оценены через 5 месяцев; с учётом сложности случая достигнуто улучшение амплитуды движения, пациентку не беспокоит болевой синдром, функция конечности оценена на 25,8 балла по DASH (рис. 14).

ОБСУЖДЕНИЕ

В ФГБУ «НМИЦТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России накоплен обширный опыт использования биоактивных материалов на основе гидроксиапатита и коллагена для замещения дефектов костей, пластики костно-хрящевых повреждений, стимуляции репаративного остеогенеза, лечения остеомиелита, использования в онкоортопедии. Выявлены положительные остеиндуктивные и остеокондуктивные свойства данных материалов. Применяемая в клиническом случае паста является незатвердевающей гидроксиапатитной массой, полностью заполняющей костный дефект. Материал привлекает биомолекулы, необходимые для регенеративного процесса, и наряду с локальным повышением уровня ионов способствует его остеостимулирующему эффекту. Колонизация остеобластов и васкуляризация происходят по всему пастообразному имплантату. Опосредованная клетками резорбция материала происходит в течение нескольких месяцев одновременно с формированием зрелой кости.

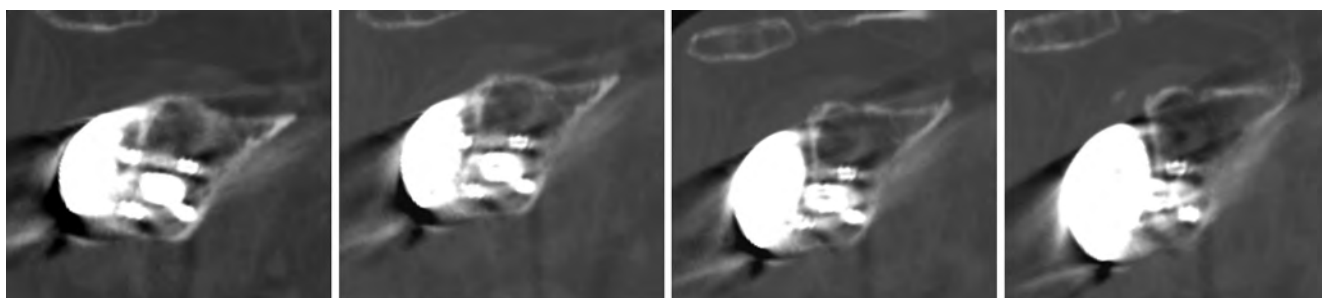


РИС. 12.
Пациентка К., КТ-контроль в отдалённые сроки после операции

FIG. 12.
Patient K., CT control in the long term after surgery

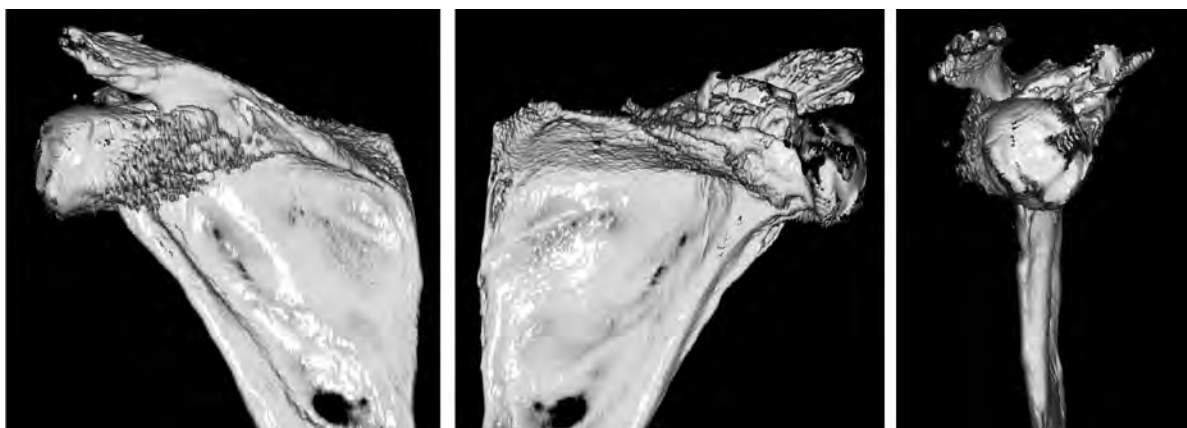


РИС. 13.
Пациентка К., КТ-контроль в отдалённые сроки после операции: трёхмерная модель лопатки с установленной гленосферой

FIG. 13.
Patient K., CT control in the long term after surgery: 3D model of the scapula with the installed glenosphere



РИС. 14.
Пациентка К., среднесрочный функциональный результат



FIG. 14.
Patient K., medium-term functional outcome

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведённый нами клинический случай иллюстрирует возможности эффективного применения достижений биоинженерии в виде остеоактивного материала гидроксиапатита в форме пасты при сложном ревизионном эндопротезировании плечевого сустава. Данная методика позволяет нивелировать нежелательные последствия сниженной минеральной плотности костной ткани гленоида, которой является асептическая нестабильность гленоидального компонента эндопротеза. Использование цемента с гидроксиапатитом и совместное использование гидроксиапатита в виде гелей, гранул, паст для улучшения фиксации винтов уже доказало свою эффективность в вертебрологической ортопедической практике и нейрохирургии. Позитивный опыт использования данной вспомогательной техники в спинальной хирургии и настоящий клинический пример могут являться обоснованием для необходимости дальнейшей разработки данной проблемы и внедрения технологии в практику эндопротезирования плечевого сустава.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Этические нормы

Соблюдение биоэтических норм проведения исследования подтверждено по результатам заседания № 3 от 17.03.2022 локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, исследование одобрено к публикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кесян Г.А., Карапетян Г.С., Шуйский А.А., Уразгильдеев Р.З., Арсеньев И.Г., Кесян О.Г. Алгоритм выполнения реверсивного эндопротезирования плечевого сустава при дефиците костной массы лопатки. *Современная наука: Актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки*. 2021; 7: 190-193. doi: 10.37882/2223-2966.2021.07.19
2. Кесян Г.А., Карапетян Г.С., Шуйский А.А., Уразгильдеев Р.З., Арсеньев И.Г., Кесян О.Г. Особенности выполнения

реверсивной артропластики плечевого сустава в условиях дефектов и дефицита костной массы суставной впадины лопатки. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2021; 17(3): 449-452.

3. Кесян Г.А., Карапетян Г.С., Шуйский А.А., Уразгильдеев Р.З., Арсеньев И.Г., Кесян О.Г., и др. Реверсивное эндопротезирование плечевого сустава при дефектах гленоида с использованием первично-ревизионного метателена. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2021; 28(2): 13-20. doi: 10.17816/vto64589

4. Gates S, Sager B, Khazzam M. Preoperative glenoid considerations for shoulder arthroplasty: A review. *EFORT Open Rev*. 2020; 5(3): 126-137. doi: 10.1302/2058-5241.5.190011

5. Gupta A, Thussbas C, Koch M, Seebauer L. Management of glenoid bone defects with reverse shoulder arthroplasty – Surgical technique and clinical outcomes. *J Shoulder Elbow Surg*. 2018; 27(5): 853-862. doi: 10.1016/j.jse.2017.10.004

6. Malhas A, Rashid A, Copas D, Bale S, Trail I. Glenoid bone loss in primary and revision shoulder arthroplasty. *Shoulder Elbow*. 2016; 8(4): 1-12. doi: 10.1177/1758573216648601

7. Seidl AJ, Williams GR, Boileau P. Challenges in reverse shoulder arthroplasty: Addressing glenoid bone loss. *Orthopedics*. 2016; 39(1): 14-23. doi: 10.3928/01477447-20160111-01

8. Кесян Г.А., Карапетян Г.С., Шуйский А.А., Уразгильдеев Р.З., Арсеньев И.Г., Кесян О.Г. Диагностика и методы решения снижения минеральной плотности костной ткани и деформаций суставной впадины лопатки при реверсивной артропластике плечевого сустава. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(1): 154-160. doi: 10.29413/ABS.2022-7.1.18

9. Letissier H, Chaoui J, Bercik MJ, Boileau P, Le Nen D, Stindel E, et al. Glenoid subchondral bone density in osteoarthritis: a comparative study of asymmetric and symmetric erosion patterns. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2020; 106(6): 1127-1134. doi: 10.1016/j.otsr.2020.06.004

10. Mahaffy MD, Knowles NK, Berkemortel C, Abdic S, Walch G, Johnson JA, et al. Density distribution of the type E2 glenoid in cuff tear arthropathy. *Shoulder Elbow Surg*. 2020; 29(1): 167-174. doi: 10.1016/j.jse.2019.05.046

11. DiStefano JG, Park AY, Nguyen TQD, Diederichs G, Buckley JM, Montgomery III WH. Optimal screw placement for base plate fixation in reverse total shoulder arthroplasty. *J Shoulder Elbow Surg*. 2011; 20: 467-476. doi: 10.1016/j.jse.2010.06.001

12. Берченко Г.Н., Кесян Г.А., Уразгильдеев Р.З., Арсеньев И.Г., Микелаишвили Д.С., Болбут М.В. Сравнительное эксперимен-

тально-морфологическое исследование влияния некоторых используемых в травматолого-ортопедической практике кальций-фосфатных материалов на активизацию репаративного остеогенеза. *Acta biomedica scientifica*. 2006; 4(50): 327-332.

13. Берченко Г.Н., Кесян Г.А. Использование композиционного материала КоллапАн в травматологии и ортопедии для активизации репаративного остеогенеза. Гены и клетки. 2017; 12(3): 42-43.

14. Берченко Г.Н. Биология заживления переломов кости и влияние биоконструкционного наноструктурированного материала КоллапАн на активизацию репаративного остеогенеза. Медицинский алфавит. 2011; 1(2): 14-19.

15. Raina DB, Markevičiūtė V, Stravinskas M, Kok J, Jacobson I, Liu Y, et al. A new augmentation method for improved screw fixation in fragile bone. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022; 10: 816250. doi: 10.3389/fbioe.2022.816250

16. Kanno H, Aizawa T, Hashimoto K, Itoi E. Novel augmentation technique of percutaneous pedicle screw fixation using hydroxyapatite granules in the osteoporotic lumbar spine: A cadaveric biomechanical analysis. *Eur Spine J*. 2021; 1(30): 71-78. doi: 10.1007/s00586-020-06451-2

REFERENCES

1. Kesyana GA, Karapetyan GS, Shuyskiy AA, Urazgil'deev RZ, Arsen'ev IG, Kesyana OG. Algorithm for performing reverse shoulder arthroplasty in patients with a deficit of scapula bone mass *Modern Science: Actual Problems of Theory & Practice. Series: Natural and Technical Sciences*. 2021; 7: 190-193. (In Russ.). doi: 10.37882/2223-2966.2021.07.19

2. Kesyana GA, Karapetyan GS, Shuyskiy AA, Urazgil'deev RZ, Arsen'yev IG, Kesyana OG. Features of performing reverse shoulder arthroplasty in conditions of defects and deficiency of bone mass of glenoid cavity of scapula. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2021; 17(3): 449-452. (In Russ.).

3. Kesyana GA, Karapetyan GS, Shuyskiy AA, Urazgil'deev RZ, Arsen'ev IG, Kesyana OG, et al. Reverse shoulder arthroplasty in cases of glenoid defects using primary-revision metaglene. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2021; 28(2): 13-20. (In Russ.). doi: 10.17816/vto64589

4. Gates S, Sager B, Khazzam M. Preoperative glenoid considerations for shoulder arthroplasty: A review. *EFORT Open Rev*. 2020; 5(3): 126-137. doi: 10.1302/2058-5241.5.190011

5. Gupta A, Thussbas C, Koch M, Seebauer L. Management of glenoid bone defects with reverse shoulder arthroplasty – Surgi-

cal technique and clinical outcomes. *J Shoulder Elbow Surg*. 2018; 27(5): 853-862. doi: 10.1016/j.jse.2017.10.004

6. Malhas A, Rashid A, Copas D, Bale S, Trail I. Glenoid bone loss in primary and revision shoulder arthroplasty. *Shoulder Elbow*. 2016; 8(4): 1-12. doi: 10.1177/1758573216648601

7. Seidl AJ, Williams GR, Boileau P. Challenges in reverse shoulder arthroplasty: Addressing glenoid bone loss. *Orthopedics*. 2016; 39(1): 14-23. doi: 10.3928/01477447-20160111-01

8. Kesyana GA, Karapetyan GS, Shuyskiy AA, Urazgil'deev RZ, Arsen'ev IG, Kesyana OG. Diagnostics and methods of solving the reduction of bone mineral density and deformities of the articular cavity of the scapula during reverse shoulder arthroplasty. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(1): 154-160. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2022-7.1.18

9. Letissier H, Chaoui J, Bercik MJ, Boileau P, Le Nen D, Stindel E, et al. Glenoid subchondral bone density in osteoarthritis: a comparative study of asymmetric and symmetric erosion patterns. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2020; 106(6): 1127-1134. doi: 10.1016/j.otsr.2020.06.004

10. Mahaffy MD, Knowles NK, Berkmorel C, Abdic S, Walch G, Johnson JA, et al. Density distribution of the type E2 glenoid in cuff tear arthropathy. *Shoulder Elbow Surg*. 2020; 29(1): 167-174. doi: 10.1016/j.jse.2019.05.046

11. DiStefano JG, Park AY, Nguyen TQD, Diederichs G, Buckley JM, Montgomery III WH. Optimal screw placement for base plate fixation in reverse total shoulder arthroplasty. *J Shoulder Elbow Surg*. 2011; 20: 467-476. doi: 10.1016/j.jse.2010.06.001

12. Berchenko GN, Kesyana GA, Urazgil'deyev RZ, Arsen'ev IG, Mikelaishvili DS, Bolbut MV. Comparative experimental-morphologic study of the influence of calcium-phosphate materials on reparative osteogenesis activation in traumatology and orthopedics. *Acta biomedica scientifica*. 2006; 4(50): 327-332. (In Russ.).

13. Berchenko GN, Kesyana GA. The use of composite material CollapAn in traumatology and orthopedics to activate reparative osteogenesis. *Genes & Cells*. 2017; 12(3): 42-43. (In Russ.).

14. Berchenko GN. Biology of bone fracture healing and the effect of biocomposite nanostructured material CollapAn on the activation of reparative osteogenesis. *Medical Alphabet*. 2011; 1(2): 14-19. (In Russ.).

15. Raina DB, Markevičiūtė V, Stravinskas M, Kok J, Jacobson I, Liu Y, et al. A new augmentation method for improved screw fixation in fragile bone. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022; 10: 816250. doi: 10.3389/fbioe.2022.816250

16. Kanno H, Aizawa T, Hashimoto K, Itoi E. Novel augmentation technique of percutaneous pedicle screw fixation using hydroxyapatite granules in the osteoporotic lumbar spine: A cadaveric biomechanical analysis. *Eur Spine J*. 2021; 1(30): 71-78. doi: 10.1007/s00586-020-06451-2

Сведения об авторах

Карапетян Григорий Сергеевич – кандидат медицинских наук, врач травматолог-ортопед отделения ортопедии взрослых, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Минздрава России, e-mail: dr.karapetian@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3172-0161>

Шуйский Артём Анатольевич – кандидат медицинских наук, врач травматолог-ортопед, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Минздрава России, e-mail: shuj-artyom@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9028-3969>

Information about the authors

Grigoriy S. Karapetyan – Cand. Sc. (Med.), Orthopedic Traumatologist at the Department of Adult Orthopedics, National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorov, e-mail: dr.karapetian@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3172-0161>

Artyom A. Shuyskiy – Cand. Sc. (Med.), Orthopedic Traumatologist, National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorov, e-mail: shuj-artyom@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9028-3969>

ХИРУРГИЯ SURGERY

ДИАГНОСТИКА И СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ АЛЬВЕОКОККОЗОМ ПЕЧЕНИ

Пантелеев В.С.^{1,2},
Нартайлаков М.А.^{1,2},
Салимгареев И.З.²,
Петров А.С.²

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский
государственный медицинский
университет» Минздрава России
(450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3, Россия)
² ГБУЗ Республиканская клиническая
больница им. Г.Г. Куватова
(450005, г. Уфа, ул. Достоевского, 132,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Пантелеев Владимир Сергеевич,
e-mail: w.s.panteleev@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Альвеококкоз является редким заболеванием, диагностика и лечение которого зависят от хирургических технологий, оборудования и клинического опыта.

Цель исследования. Разработать алгоритм диагностики и сравнить результаты хирургического лечения пациентов альвеококкозом в различные периоды времени.

Материалы и методы. На первом этапе проведён ретроспективный анализ (1995–2007 гг.) 33 пациентов с альвеококкозом – группа сравнения. На втором этапе выполнено проспективное клиническое исследование (2008–2021 гг.) 39 пациентов – основная группа. Количество пациентов определялось в соответствии с критериями включения и исключения, а исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, локализации паразита ($p > 0,05$). Для названий операций использовалась классификация альвеококкоза Всемирной организации здравоохранения.

Результаты исследования. В основной группе отмечается увеличение применяемости иммуноферментного анализа, ультразвукового исследования и компьютерной томографии, биопсии. В 2,7 раза снизилось количество осложнений – с 54,6 % в группе сравнения до 20,6 % в основной группе ($\chi^2 = 8,97$; $df = 1$; $p = 0,003$). Средняя длительность операций, а также средний объём кровопотери в группе сравнения и основной группе составили соответственно: при атипичной резекции – 220,4 и 180,2 мин ($p = 0,003$), 640,1 и 480,0 мл ($p = 0,005$); при анатомической резекции – 296,2 и 247,2 мин ($p = 0,002$), 1450,2 и 1150,3 мл ($p = 0,018$); при циторедуктивной резекции – 230,2 и 200,1 мин ($p = 0,004$), 860,3 и 670,4 мл ($p = 0,001$). В группе сравнения было проведено 13 (39 %) циторедуктивных резекций, а в основной группе – 3 (8 %) ($\chi^2 = 4,74$; $df = 1$; $p = 0,029$).

Заключение. Своевременная диагностика альвеококкоза ведёт к увеличению количества радикальных резекций, а современные хирургические технологии и оборудование позволяют сократить время операции, кровопотерю и количество осложнений.

Ключевые слова: альвеококкоз печени, диагностика альвеококкоза печени и его осложнений, малоинвазивные хирургические вмешательства, радикальные резекции печени, многоэтапный подход к оперативному лечению

Статья поступила: 26.10.2022
Статья принята: 03.03.2023
Статья опубликована: 05.05.2023

Для цитирования: Пантелеев В.С., Нартайлаков М.А., Салимгареев И.З., Петров А.С. Диагностика и сравнительный анализ хирургического лечения больных альвеококкозом печени. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 214–224. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.21

DIAGNOSIS AND COMPARATIVE ANALYSIS OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH LIVER ALVEOCOCCOSIS

Panteleev V.S.^{1,2},
Nartaylakov M.A.^{1,2},
Salimgareev I.Z.²,
Petrov A.S.²

¹ Bashkir State Medical University
(Lenina str. 3, Ufa 450000,
Russian Federation)

² G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital
(Dostoevskogo str. 132, Ufa 450005,
Russian Federation)

ABSTRACT

Rationale. Alveococcosis is a rare disease, its diagnosis and treatment depend on surgical techniques, equipment and clinical experience.

The aim. To develop a diagnostic algorithm and compare the results of surgical treatment of patients with liver alveococcosis in different periods of time.

Materials and methods. At the first stage, we carried out a retrospective analysis (1995–2007) of 33 patients with alveococcosis (a comparison group). At the second stage, a prospective clinical study (2008–2021) was performed on 39 patients (the main group). The number of patients was determined in accordance with the inclusion and exclusion criteria, and the study groups were comparable in age, sex, parasite localization ($p > 0.05$). For the names of operations, the WHO classification of alveococcosis was used.

Results. In the main group, there is an increase in the applicability of: enzyme immunoassay; ultrasound and computed tomography; biopsy. Complications decreased by 2.7 times from 54.6 % in the comparison group to 20.6 % in the main group ($\chi^2 = 8.97$; $df = 1$; $p = 0.003$). The average duration of operations, as well as the average volume of blood loss in the comparison group and the main group were, respectively: with atypical resection – 220.4 and 180.2 min ($p = 0.003$), 640.1 and 480.0 ml ($p = 0.005$); with anatomical resection – 296.2 and 247.2 min ($p = 0.002$), 1450.2 and 1150.3 ml ($p = 0.018$); with cytoreductive resection – 230.2 and 200.1 min ($p = 0.004$), 860.3 and 670.4 ml ($p = 0.001$). There were 13 (39 %) cytoreductive resections in the comparison group, and 3 (8 %) in the main group ($\chi^2 = 4.74$; $df = 1$; $p = 0.029$).

Conclusion. Timely diagnosis of alveococcosis leads to an increase in the number of radical resections, and modern surgical technologies and equipment can reduce the time of surgery, blood loss and the number of complications.

Key words: liver alveococcosis, algorithm for diagnosing liver alveococcosis, minimally invasive surgical interventions, radical liver resections, multi-stage approach to surgical treatment

Received: 26.10.2022
Accepted: 03.03.2023
Published: 05.05.2023

For citation: Panteleev V.S., Nartaylakov M.A., Salimgareev I.Z., Petrov A.S. Diagnosis and comparative analysis of surgical treatment of patients with liver alveococcosis. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 214–224. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.21

ОБОСНОВАНИЕ

Альвеококкоз характеризуется паразитарным поражением печени с медленным ростом, возможным прорастанием, метастазированием в другие органы и ткани, что делает его схожим со злокачественными новообразованиями [1–9]. Чем позднее выявляется заболевание, тем меньше шансов на выполнение радикальных или условно радикальных резекций печени, а также на трансплантацию органа и выздоровление пациента [10–13]. Кроме того, длительно текущее заболевание приводит к появлению различных осложнений, значительно ухудшающих состояние пациента и снижающих процент положительного исхода оперативного вмешательства [14, 15]. Развитие как лабораторной, так и инструментальной диагностики, а также хирургических технологий, включая малоинвазивные, позволяет выявлять заболевание на ранних стадиях и повышать возможности выполнения радикальных оперативных вмешательств [16–18]. Роль малоинвазивных операций у данных пациентов становится очень значимой, поскольку они позволяют на начальном этапе (этапах) купировать различные осложнения паразитарного поражения с последующим проведением радикальных оперативных вмешательств на безопасном фоне, а когда это невозможно – оставаться заключительными оперативными пособиями, позволяющими облегчить состояние больного и улучшить качество его жизни. Применение современной аппаратуры и различных гемостатических средств в виде покрытий на этапах резекции печени позволяет выполнять оперативное вмешательство быстрее, с меньшей кровопотерей, надёжным

желче- и гемостазом, что приводит к сокращению числа послеоперационных осложнений [19–21].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено открытое проспективно-ретроспективное нерандомизированное контролируемое одноцентровое исследование, которое выполнено в 2 этапа. На первом этапе проведён ретроспективный анализ 33 историй болезни пациентов с альвеококкозом печени за 1995–2007 гг., которые в дальнейшем составили группу сравнения. На основе полученных данных разработаны и усовершенствованы способы оперативного лечения альвеококкоза. На втором этапе исследования для оценки эффективности предложенных способов было выполнено проспективное клиническое исследование 39 пациентов, включённых в основную группу, за 2008–2021 гг. Количество пациентов определялось в соответствии с критериями включения и исключения, а исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, локализации паразита ($p > 0,05$). Данные по пациентам обеих групп представлены в таблице 1. Методы диагностики, используемые в обеих группах пациентов, представлены в таблице 2. При выполнении резекционных операций в основной группе пациентов использовались углекислотный лазер и коагулятор с функцией спрей, а также гемостатические препараты в виде раневых рассасывающихся покрытий. При осложнениях и большом распространении альвеококкоза в основной группе использовался многоэтапный подход хирургического лечения, направленный на: дренирова-

ТАБЛИЦА 1
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ПО ГРУППАМ

Показатели	Основная группа	Группа сравнения	p	Итого
Период наблюдения (годы)	2008–2021	1995–2007	–	1995–2021
Число пациентов, абс. (%)	39 (54,2 %)	33 (45,8 %)	–	72 (100,0 %)
Средний возраст (лет), Ме [25-й; 75-й процентиля]	46,1 [38,8; 53,6]	44,3 [37; 51,1]	$p = 0,692$	45,5 [37,8; 53,2]
Пол, абс. (%)				
мужской	21 (53,8 %)	19 (57,6 %)	$\chi^2 = 0,10$; $df = 1$; $p = 0,751$	40 (55,6 %)
женский	18 (46,3 %)	14 (42,4 %)		32 (44,4 %)
Локализация паразита в печени, абс. (%)				
правая доля	22 (56,4 %)	20 (60,6 %)	$\chi^2 = 0,15$; $df = 2$; $p = 0,927$	42 (58,3 %)
левая доля	10 (25,6 %)	8 (24,2 %)		18 (25 %)
билобарно	7 (18,0 %)	5 (15,2 %)		12 (16,7 %)

Примечание. p – уровень статистической значимости

TABLE 1
DISTRIBUTION OF PATIENTS BY GROUPS

ТАБЛИЦА 2
МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ В СРАВНИВАЕМЫХ ГРУППАХ

TABLE 2
DIAGNOSTIC METHODS IN THE COMPARED GROUPS

Метод диагностики	Основная группа (n = 39)		Группа сравнения (n = 33)	
	абс.	%	абс.	%
Иммуноферментный анализ	31	79,5	10	30,3
Ультразвуковое исследование	31	79,5	27	81,8
Компьютерная томография нативная	29	74,4	8	24,2
Компьютерная томография с контрастированием	25	64,1	4	12,1
Позитронно-эмиссионная томография	4	10,3	0	0,0
Ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов печени	9	23,1	2	6,1
Пункционная биопсия	12	30,8	3	9,1
Диагностическая лапароскопия	1	2,6	3	9,1

ние желчевыводящих путей под рентген-навигацией при механической желтухе; баллонную дилатацию и стентирование желчных протоков; пункцию и дренирование полости распада под ультразвуковым контролем; эмболизацию ветвей воротной вены с целью увеличения объёма паренхимы печени. Для названий различных вариантов операций нами использовалась классификация альвеококкоза Всемирной организации здравоохранения от 1996 г. ($P_{x-4}N_{x-1}M_{x-1}$), где: P – первичное поражение; N – внепеченочное вовлечение соседних органов или тканей; M – отдалённые метастазы, а также критерий резектабельности R_{0-2} (R_0 – радикальная; R_1 – условно радикальная; R_2 – циторедуктивная) [22].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением пакетов статистических программ Microsoft Excel (Microsoft Corp., США) и Statistica 12 (StatSoft Inc., США). Качественные переменные описывали абсолютными цифрами и относительными частотами (%). Соответствие нормальному распределению количественных данных оценивалось по критерию Шапиро – Уилка. Переменные в группах были представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Me [25%; 75%]. Для межгруппового сравнения использован критерий Манна – Уитни (U). Для сравнения категориальных переменных определяли критерий χ^2 ; в случаях, когда таблицы содержали малые частоты ($n < 5$), использовалась поправка Йетса. Для сравнения процентных долей применялось угловое преобразование Фишера (ф-преобразование). Отличия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для выражения результатов вмешательства и величины эффекта использован метод сопряжённых таблиц.

В своей работе мы опирались на принципы, установленные Международным комитетом редакторов медицинских журналов (ICMJE, International Committee

of Medical Journal Editors), а также на Всеобщую декларацию о биоэтике и правах человека.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из таблицы 2 видно, что в основной группе отмечается большее количество проводимых исследований, за исключением лапароскопии, что связано с прогрессивным развитием и внедрением диагностической аппаратуры в разные периоды времени. Кроме количественных отличий, нами была отмечена и качественная разница, связанная с появлением более чувствительных диагностических аппаратов экспертного класса. На основе всех исследований нами был разработан и внедрён алгоритм дифференциальной диагностики альвеококкоза печени, представленный на рисунке 1.

В результате анализа количественного соотношения проведённых операций на печени нами не было получено статистически значимой разницы в сравниваемых группах при выполнении атипичных и анатомических резекций, несмотря на то, что в абсолютных числах видны значительные отличия: 9 (основная группа) против 4 (группа сравнения) – правая доля, 4 против 1 соответственно – левая доля. Примеры выполнения атипичных и анатомических резекций приведены на рисунках 2–5. Проведение расширенных резекций, что отражено на рисунках 6–8, вовсе проводилось только в основной группе, и поэтому сравнивать было не с чем. Однако мы получили статистически значимую разницу, оценивая количество проведённых циторедуктивных резекций, которых в сравниваемой группе было значительно больше: 3 (основная группа) против 10 (группа сравнения) – правая доля, 0 против 3 соответственно – левая доля ($\chi^2 = 4,74$; $df = 1$; $p = 0,029^*$). Варианты оперативных вмешательств представлены в таблице 3.

АЛГОРИТМ диагностики (в том числе дифференциальной) при подозрении на альвеококкоз

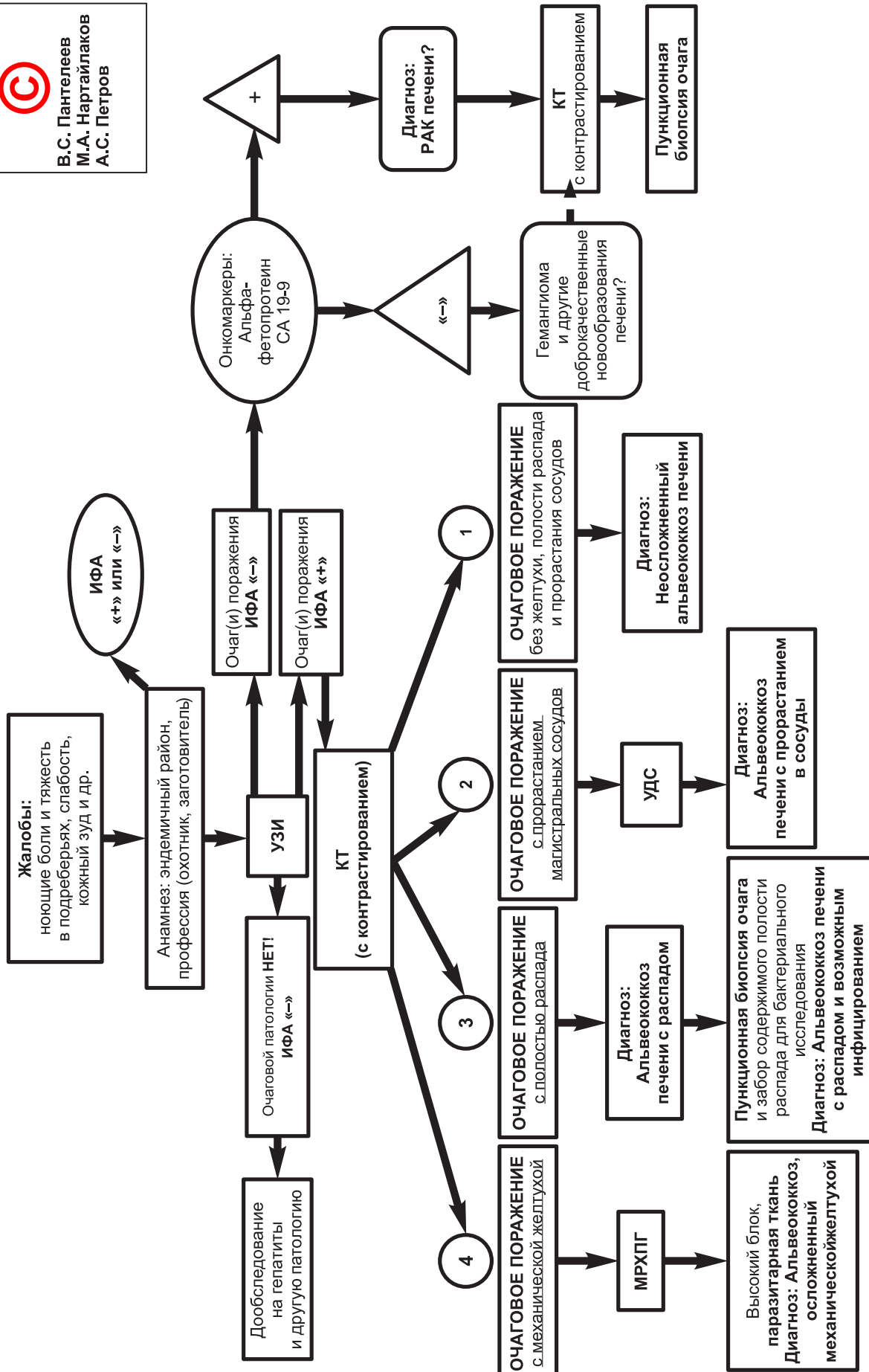


РИС. 1. Алгоритм диагностики (в том числе дифференциальной) при подозрении на альвеококкоз
FIG. 1. Diagnostic algorithm (including differential diagnostics) for suspected alveococcosis



РИС. 2.

Атипичная резекция печени: макропрепарат «альвеококковой опухоли»

FIG. 2.

Atypical liver resection: gross specimen of "alveolar echinococcus tumor"



РИС. 3.

Атипичная резекция печени: макропрепарат альвеококка с полостью распада и нагноением

FIG. 3.

Atypical liver resection: alveococcus gross specimen with necrotic cavity and suppuration

ТАБЛИЦА 3

ВАРИАНТЫ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ В ГРУППАХ

TABLE 3

VARIANTS OF SURGICAL INTERVENTIONS IN GROUPS

Варианты	Основная группа (n = 39) 100%		Группа сравнения (n = 33) 100%		p	
	правая доля	левая доля	правая доля	левая доля	правая доля	левая доля
$P_1N_0M_0(R_{0-1})$ – атипичная резекция	6 (15 %)	5 (13 %)	6 (18 %)	4 (13 %)	$\chi^2 = 0,1$; df = 1; p = 0,751	$\chi^2 = 0,07$; df = 1; p = 0,789*
$P_{1-2}N_{0-1}M_0(R_{0-1})$ – анатомическая резекция	9 (23 %)	4 (10 %)	4 (12 %)	1 (3 %)	$\chi^2 = 0,8$; df = 1; p = 0,370*	$\chi^2 = 0,54$; df = 1; p = 0,461*
$P_{1-3}N_{0-1}M_0(R_{0-1})$ – расширенная резекция	4 (10 %)	1 (3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	–	–
$P_{3-4}N_{0-1}M_{0-1}(R_{1-2})$ – циторедуктивная резекция	3 (8 %)	0 (0 %)	10 (30 %)	3 (9 %)	$\chi^2 = 4,74$; df = 1; p = 0,029*	–
Всего резекций	22 (56 %)	10 (26 %)	20 (60 %)	8 (25 %)	$\chi^2 = 0,13$; df = 1; p = 0,719	$\chi^2 = 0,02$; df = 1; p = 0,891
$P_{3-4}N_{0-1}M_0$ – трансплантация печени	3 (8 %)		0 (0 %)		–	
$P_{3-4}N_{0-1}M_{0-1}$ – паллиатив	4 (10 %)		5 (15 %)		$\chi^2 = 0,39$; df = 1; p = 0,532*	

Примечание. * – при сравнении между группами применена поправка Йетса; полужирным шрифтом выделены значения p, соответствующие статистически значимым различиям между группами.



РИС. 4.

Правосторонняя анатомическая резекция печени (макропрепарат резецированного органа с желчным пузырём и альвеококком)

FIG. 4.

Right anatomic liver resection: gross specimen of resected organ with gallbladder and alveococcus

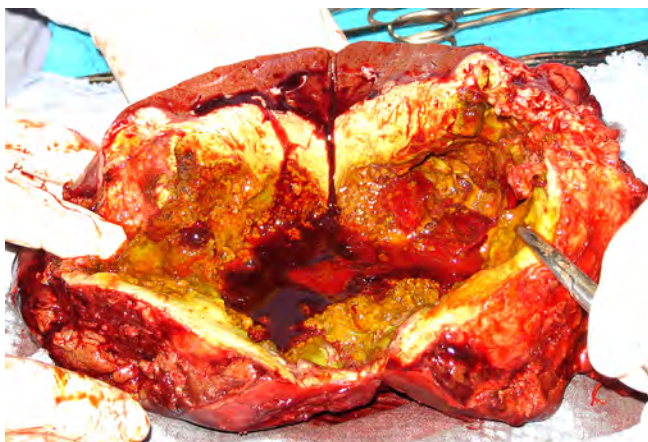


РИС. 5.

Правосторонняя анатомическая резекция печени: макропрепарат «альвеококковой опухоли» с полостью распада

FIG. 5.

Right anatomic liver resection: gross specimen of "alveolar echinococcus tumor" with necrotic cavity

При гистологическом исследовании материала периодически возникали трудности в дифференциальной диагностике со злокачественными новообразованиями печени. Типичная картина альвеококка печени с его ростом представлена на рисунке 9.

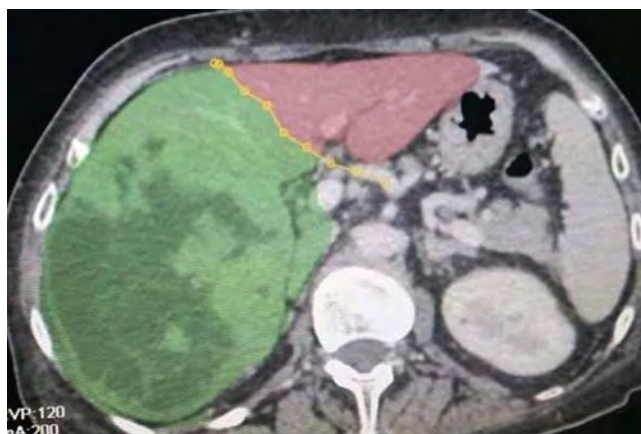


РИС. 6.

Компьютерная томография печени: зелёным цветом отмечена зона альвеококкового поражения

FIG. 6.

Computed tomography of the liver: the area of alveococcus lesion is marked in green



РИС. 7.

Правосторонняя расширенная гемигепатэктомия: макропрепарат резецированного органа с желчным пузырём и альвеококком

FIG. 7.

Right extended hemihepatectomy: gross specimen of a resected organ with gallbladder and alveococcus

При сравнении длительности операций и кровопотери при проведении резектабельных оперативных вмешательств нами получена статистически значимая разница во всех вариантах резекций печени, которая представлена в таблице 4.



РИС. 8.

Сформированный гепатикоеюноанастомоз после расширенной гемигепатэктомии (фрагмент операции)

FIG. 8.

Formed hepaticojunctional anastomosis after extended hemihepatectomy (fragment of the surgery)

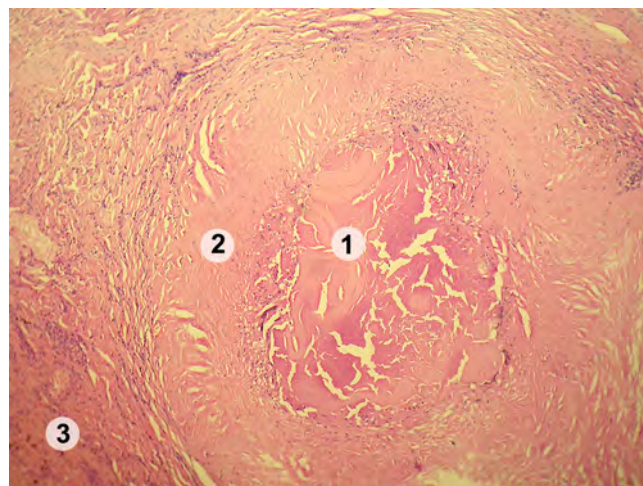


РИС. 9.

Альвеококкоз печени: 1 – дочерние пузырьки в центре материнского пузыря; 2 – материнская кутикулярная оболочка; 3 – фиброзная оболочка (продуктивное воспаление)

FIG. 9.

Alveococcosis of the liver: 1 – daughter vesicles in the center of the parent bladder; 2 – parent cuticular membrane; 3 – fibrous membrane (productive inflammation)

ТАБЛИЦА 4

СРЕДНЯЯ ДЛИТЕЛЬНОСТЬ И СРЕДНИЙ ОБЪЁМ КРОВОПОТЕРИ ПРИ РЕЗЕКТАБЕЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЯХ, МЕ [25%; 75%]

TABLE 4

AVERAGE DURATION AND AVERAGE VOLUME BLOOD LOSS IN RESECTABLE SURGERIES, ME [25%; 75%]

Показатели	Основная группа (n = 39)	Группа сравнения (n = 33)	p
Средняя длительность операции (мин)			
Атипичная резекция	180,2 (132,5; 227,7)	220,4 (156,8; 284,0)	p = 0,003
Анатомическая резекция	247,2 (183,9; 385,8)	296,2 (233,9; 359,3)	p = 0,002
Расширенная резекция	310,3 (273,7; 346,9)	0	–
Циторедуктивная резекция	200,1 (158,0; 242,3)	230,2 (187,8; 274,1)	p = 0,004
Средний объём кровопотери (мл)			
Атипичная резекция	480,0 (240,2; 720,5)	640,1 (409,8; 870,4)	p = 0,005
Анатомическая резекция	1150,3 (640,1; 1660,2)	1450,2 (909,8; 1990,5)	p = 0,018
Расширенная резекция	1930,3 (1109,8; 2750,5)	0	–
Циторедуктивная резекция	670,4 (480,0; 860,8)	860,3 (590,1; 1130,6)	p < 0,001

ТАБЛИЦА 5
ОСЛОЖНЕНИЯ, ПОВТОРНЫЕ ОПЕРАЦИИ,
ЛЕТАЛЬНОСТЬ В БЛИЖАЙШЕМ ПЕРИОДЕ

TABLE 5
COMPLICATIONS, RECURRENT SURGERIES,
MORTALITY IN IMMEDIATE POSTOPERATIVE PERIOD

Осложнения	Основная группа (n = 39) 100 %	Группа сравнения (n = 33) 100 %	Всего (n = 72) 100 %
Кровотечение из культи печени / релапаротомия	2 (5,1 %) / 1 (2,6 %) $\chi^2 = 0,41$; df = 1; $p_1 = 0,521^*$ $\chi^2 = 0,02$; df = 1; $p_2 = 0,882^*$	4 (12,1 %) / 2 (6 %)	6 (8,3 %) / 3 (4,2 %)
Желчеистечение из культи печени / релапаротомия / пункция под УЗ-контролем	2 (5,1 %) / 0 / 1 (2,6 %) $\chi^2 = 1,10$; df = 1; $p_1 = 0,302^*$	5 (15,2 %) / 2 (6 %) / 0	7 (9,7 %) / 2 (2,8 %) / 1 (1,4 %)
Абсцесс(ы) брюшной полости / релапаротомия / пункция под УЗ-контролем	1 (2,6 %) / 0 / 1 (2,6 %) $\chi^2 = 0,02$; df = 1; $p_1 = 0,882^*$ $\chi^2 = 0,36$; df = 1; $p_3 = 0,549^*$	2 (6 %) / 1 (3 %) / 1 (3 %)	3 (4,2 %) / 1 (1,4 %) / 1 (1,4 %)
Тромбоз шунта воротной вены	1 (2,6 %)	0	1 (1,4 %)
Пневмоторакс / пункция / пункция + дренирование плевральной полости	1 (2,6 %) / 1 (2,6 %) / 0 $\chi^2 = 0,36$; df = 1; $p_1 = 0,549^*$ $\chi^2 = 0,36$; df = 1; $p_3 = 0,549^*$	1 (3 %) / 1 (3 %) / 1 (3 %)	2 (2,8 %) / 2 (2,8 %) / 1 (1,4 %)
Печёночная недостаточность	1 (2,6 %) $\chi^2 = 2,24$; df = 1; $p = 0,134^*$	5 (15,2 %)	6 (8,3 %)
Летальность	0	1 (3 %)	1 (1,4 %)
Итого	8 (20,6 %) $\chi^2 = 8,97$; df = 1; $p = 0,003$	18 (54,6 %)	26 (36,1 %)

Примечание. УЗ – ультразвуковой; * – при сравнении между группами применена поправка Йетса; полужирным шрифтом выделены значения p , соответствующие статистически значимым различиям между группами.

Мы проанализировали и сравнили все возникшие в ближайшем послеоперационном периоде осложнения, а также оперативные вмешательства, проведённые с целью их купирования. Выявленные и представленные по своим характеристикам осложнения при сопоставлении исследуемых групп не имели статистически значимой разницы при индивидуальном сравнении. Однако в совокупности по количеству всех осложнений и проведённых по их устранению оперативных вмешательств мы получили значительную разницу в группах: 8 (20,6 %) в основной группе против 18 (54,6 %) в группе сравнения ($\chi^2 = 8,97$; df = 1; $p = 0,003$), – что представлено в таблице 5.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Собственный многолетний клинический опыт хирургического лечения позволил разработать и внедрить в практику алгоритм дифференциальной диагностики при подозрении на альвеококкоз печени, применение

которого приводит к раннему выявлению заболевания, а также различных его осложнений. Сравнительный анализ показал различия в сопоставимых группах, которые по некоторым показателям имеют существенную разницу, что связано прежде всего с современными диагностическими возможностями и техническим обеспечением оперативных пособий. Раннее выявление заболевания позволяет выполнить радикальную или условно радикальную операцию, направленную на удаление «паразитарной опухоли», что ведёт к выздоровлению или же к значительному сокращению последующих возможных проявлений альвеококкоза печени. Малоинвазивные оперативные вмешательства имеют двойное значение: во-первых, как подготовительный этап к радикальной операции; во-вторых, как окончательное оперативное вмешательство при невозможности резекционной операции, что значительно позволяет повысить качество жизни.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Panteleev V, Nartaylakov M, Mustafin A, Abdeev R, Salimgareyev I, Samorodov A, et al. Surgical treatment of liver echinococcosis and alveococcosis. *Le Infezion in Medicina (Italian)*. 2019; 27(4): 422-428.
2. Пантелеев В.С., Нартайлаков М.А., Салимгареев И.З., Петров А.С. Классификация и варианты оперативных вмешательств при альвеококкозе печени. *Креативная хирургия и онкология*. 2022; 12(3): 181-186. doi: 10.24060/2076-3093-2022-12-3-181-186
3. Загайнов В.Е., Поршенников И.А., Киселев Н.М., Найденов Е.В., Павлик В.Н., Восканян С.Э. Новая классификация как основа изменения подходов к хирургическому лечению альвеококкоза печени. Результаты работы трех центров. *Анналы хирургической гепатологии*. 2020; 25(4): 20-32.
4. Yang C, He J, Yang X, Wang W. Surgical approaches for definitive treatment of hepatic alveolar echinococcosis: Results of a survey in 178 patients. *Parasitology*. 2019; 146(11): 1414-1420. doi: 10.1017/S0031182019000891
5. Baumann S, Shi R, Liu W, Bao H, Schmidberger J, Kratzer W, et al. Worldwide literature on epidemiology of human alveolar echinococcosis: A systematic review of research published in the twenty-first century. *Infection*. 2019; (18): 9-15. doi: 10.1007/s15010-019-01325-2
6. Прокопчик Н.И., Гривачевский А.С., Бутолина К.М., Гаврилик А.А. Характеристика альвеококкоза печени и других органов. *Гепатология и гастроэнтерология*. 2017; (2): 175-181.
7. Бебезов Б.Х., Бебезов Х.С., Уметалиев Т.М., Мамашев Н.Д., Белекбаев Т.М., Суоров Э.А., и др. Тактика хирургического лечения альвеококкоза печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2019; 24(3): 124-131.
8. Bresson-Hadni S, Spahr L, Chappuis F. Hepatic alveolar echinococcosis. *Semin Liver Dis*. 2021; 41(3): 393-408. doi: 10.1055/s-0041-1730925
9. Schmidberger J, Steinbach J, Schlingeloff P, Kratzer W, Grüner B. Surgery versus conservative drug therapy in alveolar echinococcosis patients in Germany – A health-related quality of life comparison. *Food Waterborne Parasitol*. 2019; 16: e00057. doi: 10.1016/j.fawpar.2019.e00057
10. Cambier A, Giot J, Leonard P, Bletard N, Meunier P, Hustinx R, et al. Multidisciplinary management of alveolar echinococcosis: Echino-Liege Working Group. *Rev Med Liege*. 2018; 73(3): 135-142.
11. Zeng X, Yang X, Yang P, Luo H, Wang W, Yan L. Individualized biliary reconstruction techniques in autotransplantation for end-stage hepatic alveolar echinococcosis. *HPB*. 2020; 22(4): 578-587. doi: 10.1016/j.hpb.2019.08.003
12. Артемьев А.И., Найденов Е.В., Забежинский Д.А., Губарев К.К., Колышев И.Ю., Рудаков В.С., и др. Трансплантация печени при нерезектабельном альвеококкозе печени. *Современные технологии в медицине*. 2017; 9(1): 123-128. doi: 10.17691/stm2017.9.1.16
13. Новрузбеков М.С., Олисов О.Д., Гуляев В.А., Луцык К.Н., Магомедов К.М. Трансплантация и аутоотрансплантация как радикальный метод лечения при нерезектабельных опухолевых и паразитарных заболеваниях печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2020; 25(4): 49-59.
14. Вишневский В.А., Степанова Ю.А., Чжао А.В., Ботиралиев А.Ш., Усмонов У.Д. Билиарные осложнения после резекций

печени: этиопатогенез, степени тяжести, диагностика и лечение. *Re-Health Journal*. 2020; (43): 134-137. doi: 10.24411/2181-0443/2020-10099

15. Liu Ch, Fan H, Ge Ri-Li. A case of human hepatic alveolar echinococcosis accompanied by lung and brain metastases. *Korean J Parasitol*. 2021; 29(3): 291-296. doi: 10.3347/kjp.2021.59.3.291

16. Lötsch F, Waneck F, Groger M, Auer H, Kaczirek K, Rausch I, et al. FDG-PET/MRI imaging for the management of alveolarchinococcosis: initial clinical experience at a reference centre in Austria. *Trop Med Int Health*. 2019; 24(6): 663-670. doi: 10.1111/tmi.13228

17. Восканян С.Э., Башков А.Н., Кармазановский Г.Г., Найденов Е.В., Ионова Е.А. Принципы планирования радикального хирургического вмешательства при альвеококкозе печени по данным компьютерной и магнитно-резонансной томографии. *Анналы хирургической гепатологии*. 2020; 25(2): 100-112.

18. Чудаева О.В., Агеенкова О.А., Чудаева Е.И. Клинический случай прогрессирующего течения альвеококкоза печени. *Современные проблемы науки и образования*. 2021; 3. doi: 10.17513/spno.30944

19. Мерзликин Н.В., Максимов М.А., Цхай В.Ф., Сало В.Н., Бушланов П.С., Петров Л.Ю., и др. Применение эндоскопического криоапликатора в хирургии печени и желчного пузыря. *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии*. 2021; 24(2): 80-90. doi: 10.52581/1814-1471/77/09

20. Солдатова Д.С., Бежин А.И., Кудрявцева Т.Н. Изучение влияния концентрации натрий-карбоксиметилцеллюлозы на кровоостанавливающую и противоспаечную активность при операциях на печени в эксперименте. *Сеченовский вестник*. 2020; 11(1): 4-14. doi: 10.47093/2218-7332.2020.11.1.4-14

21. Ахаладзе Г.Г., Иванова О.А. Современные тенденции в хирургии печени (обзор литературы). *Анналы хирургической гепатологии*. 2022; 27(4): 15-22. doi: 10.16931/1995-5464.2022-4-15-22

22. WHO, Informal Working Group on Echinococcosis. Guidelines for treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Bull World Health Organ*. 1996; 74(3): 231-242.

REFERENCES

1. Panteleev V, Nartaylakov M, Mustafin A, Abdeev R, Salimgareyev I, Samorodov A, et al. Surgical treatment of liver echinococcosis and alveococcosis. *Le Infezion in Medicina (Italian)*. 2019; 27(4): 422-428.
2. Panteleev VS, Nartaylakov MA, Salimgareev IZ, Petrov AS. Alveolar disease of the liver: Classification and surgical interventions. *Creative Surgery and Oncology*. 2022; 12(3): 181-186. (In Russ.). doi: 10.24060/2076-3093-2022-12-3-181-186
3. Zagainov VE, Porshennikov IA, Kiselev NM, Naydenov EV, Pavlik VN, Voskanyan SE. New classification of alveolar echinococcosis of the liver as a base of new surgical strategy. A multicenter study. *Annals of HPB Surgery*. 2020; 25(4): 20-32. (In Russ.).
4. Yang C, He J, Yang X, Wang W. Surgical approaches for definitive treatment of hepatic alveolar echinococcosis: Results of a survey in 178 patients. *Parasitology*. 2019; 146(11): 1414-1420. doi: 10.1017/S0031182019000891
5. Baumann S, Shi R, Liu W, Bao H, Schmidberger J, Kratzer W, et al. Worldwide literature on epidemiology of human alveolar echinococcosis: A systematic review of research published

in the twenty-first century. *Infection*. 2019; (18): 9-15. doi: 10.1007/s15010-019-01325-2

6. Prokopchik NI, Grivachevsky AS, Butolina KM, Gavrilik AA. Characteristics of alveococcosis of liver and other organs. *Hepatol-ogy and Gastroenterology*. 2017; (2): 175-181. (In Russ.).

7. Bebezov BK, Bebezov KS, Umetaliev TM, Mamashev ND, Belekbaev TM, Surov EA, et al. Surgical treatment of liver alveococcosis. *Annals of HPB Surgery*. 2019; 24(3): 124-131. (In Russ.).

8. Bresson-Hadni S, Spahr L, Chappuis F. Hepatic alveolar echinococcosis. *Semin Liver Dis*. 2021; 41(3): 393-408. doi: 10.1055/s-0041-1730925

9. Schmidberger J, Steinbach J, Schlingeloff P, Kratzer W, Grüner B. Surgery versus conservative drug therapy in alveolar echinococcosis patients in Germany – A health-related quality of life comparison. *Food Waterborne Parasitol*. 2019; 16: e00057. doi: 10.1016/j.fawpar.2019.e00057

10. Cambier A, Giot J, Leonard P, Bletard N, Meunier P, Hustinx R, et al. Multidisciplinary management of alveolar echinococcosis: Echino-Liege Working Group. *Rev Med Liege*. 2018; 73(3): 135-142.

11. Zeng X, Yang X, Yang P, Luo H, Wang W, Yan L. Individualized biliary reconstruction techniques in autotransplantation for end-stage hepatic alveolar echinococcosis. *HPB*. 2020; 22(4): 578-587. doi: 10.1016/j.hpb.2019.08.003

12. Artemyev AI, Naydenov EV, Zabezhinsky DA, Gubarev KK, Kolyshchev IY, Rudakov VS, et al. Liver transplantation for unresectable hepatic alveolar echinococcosis. *Sovremennye tekhnologii v medicine*. 2017; 9(1): 123-128. (In Russ.). doi: 10.17691/stm2017.9.1.16

13. Novruzbeikov MS, Olisov OD, Guliaev VA, Lutsyk KN, Magomedov KM. Transplantation and autotransplantation of the liver in radical treatment of unresectable liver tumors and parasitic diseases. *Annals of HPB Surgery*. 2020; 25(4): 49-59. (In Russ.).

14. Vishnevsky VA, Stepanova YuA, Zhao AV, Botiraliyev ASH, Usmonov UD. Biliary complications after liver resection: Etiopatho-

genesis, degree of severity, diagnostics and treatment. *Re-Health Journal*. 2020; (43): 134-137. (In Russ.). doi: 10.24411/2181-0443/2020-10099

15. Liu Ch, Fan H, Ge Ri-Li. A case of human hepatic alveolar echinococcosis accompanied by lung and brain metastases. *Korean J Parasitol*. 2021; 29(3): 291-296. doi: 10.3347/kjp.2021.59.3.291

16. Lötsch F, Waneck F, Groger M, Auer H, Kaczirek K, Rausch I, et al. FDG-PET/MRI imaging for the management of alveolarchinococcosis: initial clinical experience at a reference centre in Austria. *Trop Med Int Health*. 2019; 24(6): 663-670. doi: 10.1111/tmi.13228

17. Voskanyan SE, Bashkov AN, Karmazanovsky GG, Naydenov EV, Ionova EA. Planning principles for radical surgical intervention for liver alveococcosis based on computed and magnetic resonance imaging. *Annals of HPB Surgery*. 2020; 25(2): 100-112. (In Russ.).

18. Chudaeva OV, Ageenkova OA, Chudaeva EI. Clinical case of a progressive course of liver alveococcosis. *Modern Problems of Science and Education*. 2021; 3. (In Russ.). doi: 10.17513/spno.30944

19. Merzlikin NV, Maksimov MA, Tskhai VF, Salo VN, Bushlanov PS, Petrov LYU, et al. The use of endoscopic cryoapplicator in liver and gallbladder surgery. *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2021; 24(2): 80-90. (In Russ.). doi: 10.52581/1814-1471/77/09

20. Soldatova DS, Bezhin AI, Kudryavtseva TN. Study of the effect of the concentration of sodium carboxymethylcellulose on hemostatic and antiadhesive activity during liver operations in an experiment. *Sechenov Medical Journal*. 2020; 11(1): 4-14. (In Russ.). doi: 10.47093/2218-7332.2020.11.1.4-14

21. Akhaladze GG, Ivanova OA. Current trends in liver surgery (literature review). *Annals of HPB Surgery*. 2022; 27(4): 15-22. (In Russ.). doi: 10.16931/1995-5464.2022-4-15-22

22. WHO, Informal Working Group on Echinococcosis. Guidelines for treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Bull World Health Organ*. 1996; 74(3): 231-242.

Сведения об авторах

Пантелеев Владимир Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры общей хирургии с курсами трансплантологии и лучевой диагностики ИДПО, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-хирург отделения хирургии № 1 (гастрохирургия), ГБУЗ Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, e-mail: w.s.panteleev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2528-3858>

Нартайлаков Мажит Ахметович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии с курсами трансплантологии и лучевой диагностики ИДПО, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-хирург отделения хирургии № 1 (гастрохирургия), ГБУЗ Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, e-mail: nart-m@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8673-0554>

Салимгареев Илдар Зуфарович – кандидат медицинских наук, заведующий отделением хирургии № 1 (гастрохирургия), ГБУЗ Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, e-mail: 77ildar@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5694-3257>

Петров Александр Сергеевич – врач-хирург отделения хирургии № 1 (гастрохирургия), ГБУЗ Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, e-mail: surgeonpetrov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2879-8408>

Information about the authors

Vladimir S. Panteleev – Dr. Sc. (Med.), Professor, Professor at the Department of General Surgery with the Courses of Transplantology and X-ray Diagnostics, Institute of Advanced Professional Education, Bashkir State Medical University; Surgeon at the Surgical Unit No. 1 (Gastric Surgery), G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital, e-mail: w.s.panteleev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2528-3858>

Mazhit A. Nartaylakov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of General Surgery with the Courses of Transplantology and X-ray Diagnostics, Institute of Advanced Professional Education, Bashkir State Medical University; Surgeon at the Surgical Unit No. 1 (Gastric Surgery), G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital, e-mail: nart-m@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8673-0554>

Ildar Z. Salimgareev – Cand. Sc. (Med.), Head of the Surgical Unit No. 1 (Gastric Surgery), G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital, e-mail: 77ildar@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5694-3257>

Aleksandr S. Petrov – Surgeon at the Surgical Unit No. 1 (Gastric Surgery), G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital, e-mail: surgeonpetrov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2879-8408>

ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕСФОРМИРОВАННЫХ ТОНКОКИШЕЧНЫХ СВИЩЕЙ В ОТДАЛЁННОМ ПЕРИОДЕ ТЕЧЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИТОНИТА

Жариков А.Н.¹,
Лубянский В.Г.¹,
Алиев А.Р.¹,
Сероштанов В.В.¹,
Власов К.Е.²

¹ ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, 40, Россия)

² КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (656024, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Жариков Андрей Николаевич,
e-mail: zhar67@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Несформированные тонкокишечные свищи (НТКС), возникающие в ходе использования тактики «открытый живот», являются сложной хирургической патологией с высокой летальностью.

Цель исследования. Оценить эффективность лечения различных форм несформированных тонкокишечных свищей у больных послеоперационным перитонитом при использовании технологии вакуумной аспирации.

Методы. Проведена оценка результатов хирургического лечения 46 больных с НТКС в периоде позднего течения послеоперационного перитонита (ПП). Выделены три клинко-морфологические группы: 1-я группа (n = 24) – НТКС в небольших ранах передней брюшной стенки; 2-я группа (n = 15) – НТКС, открывающиеся в ограниченные полости; 3-я группа (n = 7) – НТКС, открывающиеся в лапаростомные раны. В 1-й группе формировали свищ с помощью аппаратов непрерывной аспирации или VAC-систем. Во 2-й группе использовалась непрерывная аспирация кишечного содержимого из полости. В 3-й группе с помощью вакуумных устройств проводилось лечение лапаростомы с изоляцией кишечного свища и моделированием плавающей энтеростомы.

Результаты. 3-я группа больных с НТКС отличалась высоким дебитом ($1224,2 \pm 210,3$ мл), длительностью лечения ($87,3 \pm 12,5$ койко-дней), обширностью лапаростомы ($335,4 \pm 14,3$ см²), высокой летальностью (57,1 %). Лучшие результаты лечения получены в 1-й и 2-й группах. Дебит составил $675,8 \pm 154,3$ и $541,3 \pm 114,1$ мл, срок лечения был в 2–3 раза меньше ($37,7 \pm 6,1$ и $26,4 \pm 5,2$ дня), летальность – 8,3 % и 6,7 % соответственно.

Заключение. НТКС, возникающие при использовании тактики «открытый живот» вследствие невозможности их изоляции в обширных ранах передней брюшной стенки, являются сложными клинко-морфологическими формами. Для их лечения целесообразны VAC-системы, направленные на лечение как самой раны передней брюшной стенки, так и открывающегося в неё кишечного свища для его постепенной экстерриторизации путём моделирования в вакуумном устройстве плавающей энтеростомы.

Ключевые слова: послеоперационный перитонит, несформированные тонкокишечные свищи, аспирация, вакуумная терапия, энтеростома

Для цитирования: Жариков А.Н., Лубянский В.Г., Алиев А.Р., Сероштанов В.В., Власов К.Е. Опыт хирургического лечения несформированных тонкокишечных свищей в отдалённом периоде течения послеоперационного перитонита. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 225–236. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.22

Статья поступила: 13.09.2022

Статья принята: 28.03.2023

Статья опубликована: 05.05.2023

EXPERIENCE IN SURGICAL TREATMENT OF ENTEROATMOSPHERIC FISTULAS IN THE LATE PERIOD OF POSTOPERATIVE PERITONITIS

Zharikov A.N.¹,
Lubyanskiy V.G.¹,
Aliev A.R.¹,
Seroshtanov V.V.¹,
Vlasov K.E.²

¹ Altai State Medical University
(Lenina ave. 40, Barnaul 656038,
Russian Federation)

² Barnaul Regional Clinical Hospital
(Lyapidevskogo str. 1, Barnaul 656024,
Russian Federation)

Corresponding author:
Andrey N. Zharikov,
e-mail: zhar67@mail.ru

ABSTRACT

Background. Enteroatmospheric fistulas (EAF) that occur during the use of the "open abdomen" surgical tactics are a complex surgical pathology with a high mortality rate.

The aim. To assess the effectiveness of treatment of various forms of enteroatmospheric fistulas in patients with postoperative peritonitis using vacuum aspiration technology.

Methods. We assessed the results of the surgical treatment of 46 patients with EAF in the late course of postoperative peritonitis (PP). Three clinical and morphological groups were distinguished: group 1 (n = 24) – EAF in small wounds of the anterior abdominal wall; group 2 (n = 15) – EAF opening into limited cavities; group 3 (n = 7) – EAF opening into laparostoma wounds. In group 1, a fistula was formed using continuous aspiration devices or VAC systems. In group 2, we used continuous aspiration of intestinal contents from the cavity. In group 3, laparostoma was treated using vacuum devices with isolation of the intestinal fistula and simulation of a floating enterostoma.

Results. Group 3 of patients with EAF was characterized by a high flow rate (1224.2 ± 210.3 ml), duration of treatment (87.3 ± 12.5 day), extensive laparostoma (335.4 ± 14.3 cm²), high mortality rate (57.1 %). The best results of treatment were obtained in groups 1 and 2. The flow rate was 675.8 ± 154.3 and 541.3 ± 114.1 ml, the duration of treatment was 2 or 3 times less (37.7 ± 6.1 and 26.4 ± 5.2 days), the mortality rate was 8.3 % and 6.7 % respectively.

Conclusion. EAF that occur when using the "open abdomen" surgical tactics due to the impossibility of their isolation in extensive wounds of the anterior abdominal wall are complicated clinical and morphological forms. For their treatment, it is advisable to use VAC systems, aimed at the treatment of both the anterior abdominal wall wound itself and the intestinal fistula opening into it for its gradual extra-territorialization by modeling a floating enterostoma in a vacuum device.

Key words: postoperative peritonitis, enteroatmospheric fistula, aspiration, vacuum therapy, enterostoma

Received: 13.09.2022
Accepted: 28.03.2023
Published: 05.05.2023

For citation: Zharikov A.N., Lubyanskiy V.G., Aliev A.R., Seroshtanov V.V., Vlasov K.E. Experience in surgical treatment of enteroatmospheric fistulas in the late period of postoperative peritonitis. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 225-236. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.22

ОБОСНОВАНИЕ

До сегодняшнего дня проблема послеоперационного перитонита (ПП) продолжает оставаться одним из важнейших вопросов практической хирургии, поскольку, несмотря на все достижения последнего времени, именно он является непосредственной причиной смерти 50–86 % больных после операций на органах брюшной полости [1, 2]. Основной стратегией хирургического лечения ПП в настоящее время являются полукоткрытые (полузакрытые) технологии, включающие релапаротомии «по плану» и «открытый живот» (лапаростомия) [3–7]. Наряду с положительными моментами, использование открытого ведения брюшной полости, несомненно, приводит к развитию различного рода осложнений, таких как эвентрация, уменьшение количества белка, электролитов, потеря целостности и структуры передней брюшной стенки и развитие несформированных тонкокишечных свищей (НТКС), составляющих главную проблему послеоперационного перитонита. Обобщённая частота возникновения НТКС при использовании тактики открытого живота варьирует в диапазоне от 1,5 % до 75 % [8, 9]. Возникновение высоких НТКС, в том числе на фоне распространённого перитонита, характеризует собой высокую летальность – в пределах от 19 % до 67 %. Причины летальных исходов обусловлены потерями жидкости и электролитными нарушениями, потерей белка, дефицитом питательных веществ, инфекцией и сепсисом [10]. В современной хирургии кишечных свищей прослеживаются два направления хирургической тактики: радикальное хирургическое вмешательство в остром периоде заболевания [11] и сугубо консервативное лечение, направленное на формирование свища, перевод его в хронический [12]. Однако главными и проблемными вопросами лечения НТКС остаются тактические подходы в случаях их позднего возникновения, особенно в момент их открытия в лапаростомной ране – тогда, когда активное воспаление в брюшной полости уже завершилось. В мировой литературе такую локализацию свища принято обозначать термином «энтероатмосферный свищ», который подразумевает отверстие в желудочно-кишечном тракте открытой брюшной полости без перекрывания её тканями передней брюшной стенки [13]. Частота этих свищей возрастает с увеличением продолжительности лечения больного с открытым животом и напрямую коррелирует с количеством повторных санаций брюшной полости, а также с несостоятельностью анастомоза, ишемией кишечника, степенью непроходимости дистальных отделов кишечника и сращениями [14–16].

В связи с этим одними из важнейших составляющих комплексного лечения несформированных кишечных свищей являются мероприятия, направленные на минимизацию потерь кишечного химуса [17–19]. Надёжно обтурировать несформированный кишечный свищ сложно, а иногда и невозможно. Как правило, обтурация несформированных кишечных свищей с локализацией на эвентрированных, выступающих в рану и покрытых грануляциями петлях не приводит к стойкому успеху, а наоборот,

лишь увеличивает размеры свища [20]. Наилучшие результаты в лечении пациентов с НТКС были получены с использованием активно-аспирационной системы, однако и здесь имеет место ряд сложностей, связанных с трудно корригируемыми потерями химуса и выраженной деструкцией тканей брюшной стенки в области свища [21, 22]. Предложенный в последнее время метод вакуумной терапии открывает новые перспективы в лечении пациентов с НТКС, прежде всего, позволяя произвести быструю санацию гнойно-деструктивного процесса в ране вокруг кишечного свища, а также способствовать его быстрому отграничению и формированию [23–25].

Таким образом, продолжают разрабатываться и совершенствоваться методы лечения несформированных кишечных свищей, включающие терапию ран со свищем отрицательным давлением, обтурацию свища, использование хирургических стентов и т. д. Однако по-прежнему не существует единого универсального метода, который может быть применён к лечению тех или иных несформированных кишечных свищей вследствие особенностей их течения. Поэтому для каждого пациента должен быть индивидуальный подход, зависящий от клинко-морфологической формы НТКС, уровня свища, особенностей развития, характера и количества потерь.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На протяжении последних 30 лет в клинике госпитальной хирургии на базе отделения гнойной хирургии КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (г. Барнаул) было пролечено более 350 больных с послеоперационным перитонитом, в лечении которых использовалась активная хирургическая тактика программированных санаций брюшной полости, в том числе с использованием технологий «открытый живот» с временным и окончательным закрытием лапаростомной раны. Для этих целей использовались мешки Боготы, вакуумные устройства с отрицательным давлением, ранние кожно-апоневротические швы. В данную работу были включены 46 случаев несформированных кишечных свищей средних отделов тонкой кишки и подвздошной кишки, открывающиеся в 3 разных позициях и возникших после использования методики «открытый живот»: на эвентрированных петлях кишечника в срединной ране; НТКС, открывающиеся в рану передней брюшной стенки; НТКС, открывающиеся в отграниченные полости (табл. 1) (Атаманов В.В., 1985). В 1-й и 2-й группах преобладали пациенты с одиночными неполными кишечными свищами, с умеренным дебитом кишечных потерь (от 200 до 400 мл в сутки), тогда как в 3-й группе у 4 из 7 больных тонкокишечные свищи были множественными и полными, их дебит всегда оставался высоким – более 800 мл в сутки [26]. В критерии исключения вошли больные с несформированными дуоденальными свищами, свищами ободочной кишки.

Среди больных с НТКС в основном преобладали мужчины – 32 (69,6 %) человека. Средний возраст больных составил $57,3 \pm 2,6$ года. Всем пациентам выполнялось от 2 до 5 плановых санаций брюшной полости по пово-

ТАБЛИЦА 1
КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ
НЕСФОРМИРОВАННЫХ ТОНКОКИШЕЧНЫХ СВИЩЕЙ

Группы	Клинико-морфологическая форма НТКС	n	%
1-я	Свищ, открывающийся в раны передней брюшной стенки	24	52,2
2-я	Свищ, открывающийся в отграниченную гнойную полость	15	32,6
3-я	Свищ на эвентрированных петлях кишечника в лапаростомной ране	7	15,2
Всего		46	100

TABLE 1
CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FORMS
OF ENTEROATMOSPHERIC FISTULAS

ду тяжелого течения послеоперационного перитонита. Время открытия свища от момента последнего хирургического вмешательства составило $12,4 \pm 3,5$ суток. Основные хирургические заболевания, после лечения которых открылись НТКС, представлены в таблице 2.

ТАБЛИЦА 2
ПЕРВИЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ПОСЛУЖИВШИЕ
ПРИЧИНОЙ РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО
ПЕРИТОНИТА И НЕСФОРМИРОВАННЫХ
ТОНКОКИШЕЧНЫХ СВИЩЕЙ

TABLE 2
PRIMARY DISEASES CAUSED THE DEVELOPMENT
OF POSTOPERATIVE PERITONITIS AND
ENTEROATMOSPHERIC FISTULAS

Диагноз	n	%
Острая спаечная кишечная непроходимость	27	58,7
Панкреонекроз	8	17,4
Закрытая травма живота с повреждением тонкой кишки	5	10,9
Рак ободочной кишки	3	6,5
Ущемленная грыжа	2	4,3
Острый мезентериальный тромбоз	1	2,2
Всего	46	100

В 1-й и 2-й группах доминировали пациенты со средней степенью белково-энергетической недостаточности, а в 3-й группе степень тяжести указанных нарушений была тяжёлой. Питание осуществлялось комбинированным способом. Значимых проявлений органной дисфункции в группах больных с НТКС не было. Хирургическое лечение несформированных тонкокишечных свищей всех трёх групп предполагало использование различных вариантов вакуумной аспирации.

Открытие НТКС в раны передней брюшной стенки ($n = 24$) приходилось на поздний период течения перитонита вследствие аррозии кишечной петли в небольшой лапаростомной ране передней брюшной стенки при наличии её гнойно-некротических изменений с последующим возникновением дерматита кожи вследствие раз-

дражения кишечными ферментами. Непрерывная аспирация применялась при локальном отграничении воспалительного процесса в пределах раны передней брюшной стенки и при наличии неполного тонкокишечного свища, что определялось сохранением пассажа по кишечнику, малым количеством тонкокишечного отделяемого, а также данными исследования пассажа бария по тонкой кишке и ободочной кишке. Алгоритм лечения заключался в очищении и уменьшении гнойной полости, куда открывался кишечный свищ, отведении его содержимого за пределы раны и снижении явлений контактного ферментативного дерматита. Первым этапом хирургического лечения выполнялась некрэктомия с вторичной хирургической обработкой раны и наложением кожных швов на её края. Это помогало уменьшить размеры раны вокруг свища и герметизировать однопросветный дренаж (рис. 1а). К нему подключался аппарат непрерывной аспирации ОП-01, создающий отрицательное давление с диапазоном разрежения $0,01-0,05$ кгс/см² (рис. 1б). В ряде случаев на лапаростомную рану со свищем просто накладывалась современная вакуумная система. Смена устройств для аспирации осуществлялась 1 раз в 3 дня. Все усилия были направлены на максимальное уменьшение раны со свищем за счёт аспирации, наложения дополнительных вторичных швов и адаптации её к последующей фиксации калоприёмника.

Клинические проявления НТКС во 2-й группе больных со свищами, открывающимися в гнойные полости ($n = 15$), как правило, возникали на фоне перфорации кишечной петли в отграниченной гнойной полости, чаще всего в полости малого таза; характеризовались истечением кишечного содержимого в дренажную рану (рис. 2а) с отсутствием признаков распространённого перитонита и незначительными воспалительными изменениями. Сохранённый пассаж по кишечнику регистрировался клинически и при проведении энтерографии; кроме того, отсутствие затёков контраста по результатам фистулографии подразумевало наличие отграничения кишечного свища (рис. 2б). Это способствовало проведению консервативного лечения с использованием также непрерывной аспирации, направленной на формирование трубчатого свища.

При поступлении больного после проведения ультразвукового исследования брюшной полости и фистулографии в условиях перевязочной производилась ревизия гнойной полости, определялись её размеры, ис-



а

РИС. 1.

НТКС, открывающиеся в отграниченные раны передней брюшной стенки: **а** – расположение дренажа в послеоперационной ране и адаптация калоприёмника; **б** – аппарат для непрерывной аспирации из раны со свищем



б

FIG. 1.

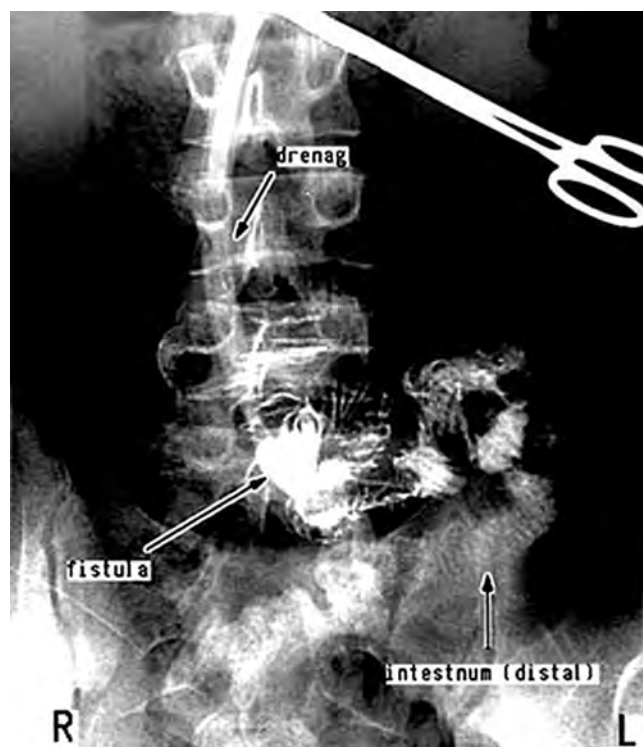
EAF opening into localized wounds of the anterior abdominal wall: **a** – drainage in the postoperative wound and adaptation of the colostomy bag; **b** – device for continuous aspiration from a wound with a fistula



а

РИС. 2.

НТКС, открывающийся в отграниченную полость: **а** – истечение кишечного содержимого в дренажную рану правой подвздошной области; **б** – фистулография (контрастирование дистальных петель тонкой кишки, отсутствие затёков контраста)



б

FIG. 2.

EAF opening into a localized cavity: **a** – intestinal contents leakage into the drainage wound of the right iliac region; **b** – fistulography (contrast of the distal loops of the small intestine, no contrast streaks)

следовалась глубина открытия кишечного свища. В последующем по ходу раневого канала по направлению к кишечному свищу подводился двупросветный дренаж диаметром до 1,5 см. Формирование герметичной полости вокруг дренажа достигалось путём наложения вторичных кожных швов. Аспирация производилась с помощью аппарата, создающего отрицательное давление (ОП-01). При снижении дебита кишечного содержимого дренаж постепенно заменялся на меньший диаметр и извлекался. В сформированный трубчатый дренажный ход ежедневно проводились инстилляции раствора Бетадина и устанавливались марлевые полоски с мазью Левомеколь. По локализации свищей высокие тонкокишечные отмечены у 3 больных, низкие тонкокишечные – у 12 больных.

Самую проблемную группу больных ($n = 7$) составили пациенты с НТКС, открывающимися на эвентрированных петлях кишечника. Возникновение этих кишеч-

ных свищей также приходилось на поздний период течения ПП, когда использовалась технология «открытый живот», и происходило вследствие перфорации кишечных петель, находящихся в грубом инфильтративно-спаечном процессе – «замороженный живот» (рис. 3а, б).

Как уже было сказано, согласно классификации М. Björck и соавт. [13], эти НТКС относятся к энтероатмосферным свищам, возникающим в середине лапаростомы. Обычно такой кишечный свищ появляется при наличии плотных сращений в «замороженной» брюшной полости, у него отсутствует сформированный свищевой ход, а также имеются латерализация и ретракция краёв передней брюшной стенки, что делает невозможным его самопроизвольное закрытие или герметизацию. Высыхание петель кишечника и микротравматизация в процессе санаций брюшной полости явились наиболее важными причинами образования этих свищей. Кишечное содержимое, выходящее из такой фистулы, было трудно кон-



а

РИС. 3.

Открытый живот: а – вид брюшной полости «замороженный живот» через 30 суток после использования методики «открытый живот» (1 – несформированный нефункционирующий свищ поперечно-ободочной кишки; 2 – функционирующий полный свищ тонкой кишки; 3 – илеостомия); б – формирование VAC-системы для заживления лапаростомы с изоляцией несформированного тонокишечного свища у левого края лапаростомы в вырезанном поверх свища отверстии в губке из полиуретана для последующей подгонки двухкомпонентного калоприёмника [22]



б

FIG. 3.

Open abdomen: а – view of the abdominal cavity (“frozen abdomen”) 30 days after using the “open abdomen” technique (1 – EAF of the transverse colon; 2 – functioning complete fistula of the small intestine; 3 – ileostomy); б – formation of a VAC system for the healing of a laparostoma with isolation of the EAF at the left edge of the laparostoma in a hole cut over the fistula in a polyurethane sponge for subsequent fixation of a two-piece colostomy bag on it [22]

тролировать, особенно если свищ высокий (проксимальный), с большим дебитом, что приводило к множественным местным осложнениям (раздражение, мацерация, эрозия, затёки в брюшную полость, инфекция). В этой ситуации важно было уточнить уровень и анатомическую принадлежность свища, чтобы провести правильную количественную оценку потерь жидкости и электролитов, а также с помощью энтерографии определить общую длину оставшейся кишки и максимальной длины проксимальной части кишечника, доступной для всасывания. В полиуретановой губке, которая использовалась для вакуумной терапии лапаростомы, над кишечным свищем формировалось отверстие (рис. 3б), через которое на свищ устанавливалась мягкая круглая пластмассовая накладка диаметром 4–5 см. Фиксация губки осуществлялась лейкопластырем. На свищевое отверстие в губке накладывался двухкомпонентный калоприёмник. Сверху производилась герметизация раны клеящимися плёнками с установкой по центру устройства для аспирации. В ране с помощью аппарата RENASYS GO (Smith & Nephew, Великобритания) создавалось небольшое отрицательное давление (–80 мм рт. ст.). Смену вакуумных устройств осуществляли 1 раз в 3–5 суток. В результате постепенно осуществлялся направленный сбор кишечного содержимого в калоприёмник, а по мере уменьшения лапаростомы происходило формирование энтеростомы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В 1-й группе пациентов с НТКС, открывающимися в гнойные раны передней брюшной стенки, дебит кишечного содержимого варьировал от 300 до 600 мл и в среднем составил $675 \pm 154,3$ мл. Размер раны достигал $64,2 \pm 9,8$ см². Непрерывная аспирация кишечного содержимого в большинстве случаев способствовала улучшению пассажа по кишечнику, уменьшению дебита из свища до 100–120 мл в сутки и двигательной адаптации пациентов. Постепенное уменьшение раны с помощью вторично-отсроченных швов позволяло продолжать вести кишечный свищ консервативно. Уменьшение размеров раны с кишечным свищем до 25 см² в диаметре позволяло осуществить подгонку на неё калоприёмника с самым широким отверстием (80–100 мм), замену которого в дальнейшем могли осуществлять сами пациенты.

Длительность аспирации составила $25,7 \pm 4,6$ суток, а средний койко-день пребывания в стационаре – $37,7 \pm 6,1$ суток. Среди осложнений у 1 больного отмечено появление аррозивного кровотечения в области свищевое отверстие, у 2 – формирование абсцесса под передней брюшной стенкой, у 3 больных – переход неполного кишечного свища в полный. В целом процесс дальнейшего формирования таких НТКС составил 2,5–3 месяца с последующим плановым хирургическим лечением сформированной энтеростомы (резекция свищесущей кишечной петли).

Основным направлением хирургического лечения во 2-й группе больных с НТКС явилось также по-

степенное формирование трубчатого кишечного свища за счёт непрерывной аспирации кишечного содержимого, раневого экссудата (содержимого полости абсцесса) из сформированной из краёв раны герметичной полости над свищевым отверстием. Кишечное отделяемое, аспирируемое из полости, не мешало процессам заживления. На фоне вакуум-коллабирования полости дефект в кишечной стенке уменьшался за счёт заполнения гнойной полости грануляционной тканью, а дренажная трубка служила каркасом для формирования соединительнотканного свищевого хода, последующего трубчатого свища над дефектом в кишечной стенке (рис. 4).



РИС. 4.

Формирование трубчатого неполного тонкокишечного свища в дренажной ране левой подвздошной области через 3 недели после непрерывной аспирации (в области раны имеются небольшие явления ферментативного дерматита)

FIG. 4.

Formation of a tubular incomplete enteric fistula in the drainage wound of the left iliac region 3 weeks after continuous aspiration (the area of the wound has small manifestations of enzymatic dermatitis)

Длительность непрерывной аспирации составила $19,4 \pm 2,37$ суток, дебит кишечных потерь – $541,3 \pm 114,1$ мл. Благодаря проведённому лечению у 11 (73,3 %) из 15 больных был сформирован трубчатый тонкокишечный свищ с минимальным дебитом (до 20–30 мл), а у 3 (30 %) произошло самостоятельное закрытие кишечных свищей на 30–40-е сутки. Средний койко-день был равен $26,4 \pm 5,2$ суток. Летальность составила

6,7 % (1 пациент); причиной смерти явилась декомпенсация сердечной деятельности.

В 3-й группе больных использовали лечение обширной срединной раны с помощью методики отрицательного давления на основе современных VAC-систем. С учётом того, что сама лапаростома с кишечным свищем – это тоже рана, применяя вакуумную аспирацию, мы также старались уменьшить и её. Но главной задачей было вывести кишечный химус за пределы лапаростомной раны. Как правило, экстерриторизация кишечного свища в таких условиях была сложна, однако в конструкции была использована «плавающая стома» (floating stoma) [27, 28], основной задачей которой являлось формирование управляемого свища со сбором кишечного отделяемого отдельно в калоприёмник в лапаростомной ране (рис. 5а). Средний размер лапаростомной раны, куда открывались свищи, составил $335,4 \pm 14,3 \text{ см}^2$. Дебит кишечного содержимого в 3-й группе НТКС был равен $1224,2 \pm 210,3 \text{ мл}$. Время формирования свища – $87,3 \pm 12,5$ суток.



РИС. 5.

НТКС, открывающиеся в обширную лапаростомную рану: экстерриторизация несформированного тонкокишечного свища у левого края лапаростомной раны с установкой калоприёмника на смоделированную в VAC-устройстве энтеростому и на илеостому. Проба вакуумной аспирации из лапаростомы (отрицательное давление –120 мм рт. ст. с последующим снижением до –80 мм рт. ст.)

FIG. 5.

EAF opening into a vast laparostoma wound: extra-territorialization of the EAF at the left edge of the laparostoma wound with the installation of a colostomy bag on an enterostoma modeled in the VAC device (floating stoma) and on an ileostomy. Test of vacuum aspiration from a laparostoma (negative pressure –120 mm Hg with its subsequent decrease to –80 mm Hg)

Среди осложнений периода лечения у 2 пациентов были отмечены аррозивные кровотечения, в 2 наблюдениях – появление дополнительных кишечных свищей в лапаростомной ране. В этой группе больных нутритивная поддержка была самой сложной задачей с учётом чаще всего регистрируемого проксимального расположения свища и большого дебита кишечных потерь. Почти всегда несформированный кишечный свищ в лапаростоме был полным. Установлено, что энтеральное питание иногда может увеличить дебит кишечного содержимого из НТКС. Сложности в проведении энтерального питания отмечались, когда приводящая тонкая кишка по данным энтерографии наблюдалась короче 75 см. Однако у этих больных выполнялось комбинированное питание с коррекцией секреторной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая, что наиболее важными причинами образования несформированных тонкокишечных свищей в 3-й группе, по-видимому, являются высыхание петель кишечника при контакте с внешней средой и микротравма [29], при лечении должны быть предприняты все возможные действия, которые могли бы предотвратить их: 1) минимизация любого грубого или прямого контакта между кишечными петлями и устройствами, используемыми для временного закрытия живота (салфетки, губки, плёнки); 2) исключение протезных сеток, так как они могут вызвать перфорацию кишечной стенки, что приведёт к образованию кишечных свищей; 3) предотвращение высыхания петель кишечника; 4) раннее окончательное закрытие брюшной полости; 5) планирование и проведение смен повязок в условиях операционной. Кроме того, следует учитывать отмеченное нами в ранних публикациях изменение кровотока в кишечной стенке, приводящее к полнокровию в слизистой оболочке тонкой кишки [30]. Причиной его является не только фиксация и сдавление кишечных петель в ране передней брюшной стенки, но и нарушение метаболизма, связанное с транслокацией микрофлоры в кишечную стенку. Поэтому мы считаем, что важнейшим элементом улучшения прогноза является сохранение кишечного пассажа путём энтерального введения питательных смесей и дробного энтерального питания.

Лечение наиболее трудных клинико-морфологических форм несформированных тонкокишечных свищей, открывающихся в обширные раны передней брюшной стенки, должно быть направлено на полное изолирование свища от оставшейся открытой лапаростомной раны; максимальную атравматичность используемых материалов как для самого свища, так и для подлежащих кишечных петель, чтобы избежать появления дополнительных отверстий в кишечной стенке; обеспечение возможности сбора и количественной оценки кишечных потерь, быстроту и лёгкость смены используемых конструкций; защиту окружающих тканей от агрессивного действия химуса; лечение и профилактику инфекции.

ТАБЛИЦА 3
РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
С НЕСФОРМИРОВАННЫМИ ТОНКОКИШЕЧНЫМИ
СВИЩАМИ

TABLE 3
RESULTS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH EAF

Показатели	1-я группа (n = 24)	2-я группа (n = 15)	3-я группа (n = 7)	p
Кишечные потери (мл)	675,8 ± 154,3	541,3 ± 114,1	1224,2 ± 210,3	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,01$
Размер раны с кишечным свищем (см ²)	64,2 ± 9,8 см ²	12,5 ± 6,7	335,4 ± 14,3	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,0001$
Длительность аспирации (сут.)	25,7 ± 4,6	19,4 ± 2,3	67,3 ± 7,5	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
Койко-день (сут.)	37,7 ± 6,1	26,4 ± 5,2	87,3 ± 12,5	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,001$
Умерло больных, n (%)	2 (8,3)	1 (6,7)	4 (57,1)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$

Примечание. p – статистическая значимость различий между группами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на проводимое лечение, умерли 7 (15,2 %) больных с НТКС. Наибольшая летальность зафиксирована в группе с НТКС, открывающимися в обширные лапаростомные раны, – 4 (57,1 %) пациента. В целом результаты лечения больных с НТКС представлены в таблице 3.

Причиной большого количества летальных исходов в 3-й группе явились значительные плохо корригируемые кишечные потери при наличии полных несформированных тонкокишечных свищей; повторные перфорации кишечных петель в лапаростоме. Эта группа больных с НТКС отличалась и длительностью лечения, которая составляла 2–3 месяца, в результате чего было необходимо не просто локализовать кишечный свищ, но и уменьшить обширную лапаростомную рану. В 1-й группе умерли 2 (8,3 %) пациента, во 2-й – 1 (6,7 %). Смерть наступила в результате развития гнойно-септических осложнений, образования полных кишечных свищей с развитием тяжёлой белково-энергетической недостаточности.

ВЫВОДЫ

Использование хирургической тактики «открытый живот» у больных с послеоперационным перитонитом нередко сопровождается открытием несформированных тонкокишечных свищей. Самыми трудными клинико-морфологическими формами из них являются полные НТКС, возникающие в обширных лапаростомных ранах, которые трудно изолировать в ригидных грануляционных тканях обширных ран передней брюшной стенки, что приводит к появлению новых перфораций

и тотальному кожному дерматиту. НТКС, открывающиеся в небольшие раны передней брюшной стенки и ограниченные гнойные полости при сохранении пассажа ниже свища, могут эффективно лечиться консервативно с использованием различных вариантов непрерывной аспирации. При НТКС в больших лапаростомных ранах целесообразно использовать VAC-системы, направленные на лечение как самой раны передней брюшной стенки, так и открывающегося в неё кишечного свища с целью его постепенной экстерриторизации путём моделирования в устройстве плавающей энтеростомы.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bassetti M, Eckmann C, Giacobbe DR, Sartelli M, Montravers P. Post-operative abdominal infections: epidemiology, operational definitions, and outcomes. *Intensive Care Med.* 2020; 46(2): 163-172. doi: 10.1007/s00134-019-05841-5
2. Sartelli M, Coccolini F, Kluger Y, Agastra E, Abu-Zidan FM, et al. WSES/GAIS/SIS-E/WSIS/AAST global clinical pathways for patients with intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg.* 2021; 16(1): 49. doi: 10.1186/s13017-021-00387-8
3. Сигуа Б.В., Земляной В.П., Котков П.А., Игнатенко В.А. Сравнение эффективности плановых релапаротомий и релапаротомий «по требованию» у больных распространенным вторичным перитонитом (обзор литературы). *Вестник хирургии имени И.И. Грекова.* 2021; 180(6): 96-104. doi: 10.24884/0042-4625-2021-180-6-96-104

4. Авакимян В.А., Карипиди Г.К., Авакимян С.В., Алухьян О.А., Потягайло Е.Г., Марченко Н.В., и др. Программированная релапаротомия в лечении разлитого гнойного перитонита. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; (6): 12-16. doi: 10.25207/1608-6228-2017-24-6-12-16
5. Вачев А.Н., Корытцев В.К., Щербатенко В.Ю., Скупченко С.С., Краснослободцев А.М. Показания к программированному санационному релапаротомиям при распространенном перитоните. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2019; 178(5): 89-94. doi: 10.24884/0042-4625-2019-178-5-89-94
6. Scriba MF, Laing GL, Bruce JL, Sartorius B, Clarke DL. The role of planned and on-demand relaparotomy in the developing world. *World J Surg*. 2016; 40(7): 1558-1564. doi: 10.1007/s00268-015-3379-8
7. Coccolini F, Montori G, Ceresoli M, Catena F, Moore EE, Ivatury R, et al. The role of open abdomen in non-trauma patient: WSES consensus paper. *World J Emerg Surg*. 2017; 12(1): 39. doi: 10.1186/s13017-017-0146-1
8. Di Saverio S, Tarasconi A, Inaba K, Navsaria P, Coccolini F, Costa Navarro D, et al. Open abdomen with concomitant enteroatmospheric fistula: Attempt to rationalize the approach to a surgical nightmare and proposal of a clinical algorithm. *J Am Coll Surg*. 2015; 220: 23-33. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.11.020
9. Ramsay PT, Mejia VA. Management of enteroatmospheric fistulae in the open abdomen. *Am Surg*. 2010; 76: 637-639
10. Prichayudh S, Sriussadaporn S, Samorn P, Pak-Art R, Sriussadaporn S, Kritayakirana K, et al. Management of open abdomen with an absorbable mesh closure. *Surg Today*. 2011; 41(1): 72-82. doi: 10.1007/s00595-009-4202-7
11. Григорьев Е.Г., Коган А.С. *Хирургия тяжелых гнойных процессов*. Новосибирск: Наука; 2000.
12. Кригер А.Г., Кубышкин В.А., Берелавичус С.В., Горин Д.С., Калдаров А.Р., Гогия Б.Ш., и др. Хирургическое лечение больных с тонкокишечными свищами. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2015; 12: 86-95.
13. Björck M, Kirkpatrick AW, Cheatham M, Kaplan M, Leppäniemi A, De Waele JJ. Amended classification of the open abdomen. *Scand J Surg*. 2016; 105(1): 5-10. doi: 10.1177/1457496916631853
14. Marinis A, Gkiokas G, Argyra E, Fragulidis G, Polymeaneas G, Voros D. "Enteroatmospheric fistulae" – gastrointestinal openings in the open abdomen: A review and recent proposal of a surgical technique. *Scand J Surg*. 2013; 102(2): 61-68. doi: 10.1177/1457496913482252
15. Bradley MJ, Dubose JJ, Scalea TM, Holcomb JB, Shrestha B, Okoye O, et al. Independent predictors of enteric fistula and abdominal sepsis after damage control laparotomy: Results from the prospective AAST Open Abdomen registry. *JAMA Surg*. 2013; 148(10): 947-954. doi: 10.1001/jamasurg.2013.2514
16. Becker HP, Willms A, Schwab R. Small bowel fistulas and the open abdomen. *Scand J Surg*. 2007; 96: 263-271. doi: 10.1177/145749690709600402
17. Terzi C, Egeli T, Canda AE, Arslan NC. Management of enteroatmospheric fistulae. *Int Wound J*. 2014; 11(1): 17-21. doi: 10.1111/iwj.12288
18. Kirshtein B, Mizrahi S. Vacuum-assisted management of enteroatmospheric fistula within the open abdomen. *Am Surg*. 2014; 80: 209-210.
19. Ribeiro-Junior MAF, Yeh DD, Augusto SS, Elias YGB, Néder PR, Costa CTK, et al. The role of fistuloclysis in the treatment of patients with enteroatmospheric fistulas. *ABCD Arq Bras Cir Dig*. 2021; 34(2): e1605. doi: 10.1590/0102-672020210002e1605
20. Каншин Н.Н. *Несформированные кишечные свищи и гнойный перитонит*. М.: Биоинформсервис; 1999.
21. Layec S, Seynhaeve E, Trivin F, Carsin-Mahe M, Dussaulx L, Picot D. Management of entero-atmospheric fistulas by chyme reinfusion: A retrospective study. *Clin Nutr*. 2020; 39(12): 3695-3702. doi: 10.1016/j.clnu.2020.03.030
22. Bobkiewicz A, Walczak D, Smoliński S, Kasprzyk T, Studniarek A, Borejsza-Wysocki M, et al. Management of enteroatmospheric fistula with negative pressure wound therapy in open abdomen treatment: A multicentre observational study. *Int Wound J*. 2017; 14: 255-264. doi: 10.1111/iwj.12597
23. Додай В.А., Борисов Д.Л., Терюшкова Ж.И. Опыт применения вакуумной терапии в лечении наружных несформированных кишечных свищей. *Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б.М. Костюченко*. 2016; 3(4): 24-33. doi: 10.25199/2408-9613-2016-3-4-24-33
24. Tavusbay C, Genc H, Cin N, Kar H, Kamer E, Atahan K, et al. Use of a vacuum-assisted closure system for the management of enteroatmospheric fistulae. *Surg Today*. 2015; 45(9): 1102-1111. doi: 10.1007/s00595-014-1020-3
25. Giudicelli G, Rossetti A, Scarpa C, Buchs NC, Hompes R, Guy RJ, et al. Prognostic factors for enteroatmospheric fistula in open abdomen treated with negative pressure wound therapy: A multicentre experience. *J Gastrointest Surg*. 2017; 21(8): 1328-1334. doi: 10.1007/s11605-017-3453-7
26. Berry SM, Fischer JE. Classification and pathophysiology of enterocutaneous fistulas. *Surg Clin North Am*. 1996; 76(5): 1009-1018. doi: 10.1016/s0039-6109(05)70495-3
27. Huang J, Ren H, Jiang Yu, Wu X, Ren J. Technique advances in enteroatmospheric fistula isolation after open abdomen: A review and outlook. *Front Surg*. 2021; 7: 559443. doi: 10.3389/fsurg.2020.559443
28. Malgras B, Barbier O, Pasquier P. Floating stoma and abdominal negative-pressure therapy. *J Visc Surg*. 2017; 154(4): 310. doi: 10.1016/j.jvisc.2017.05.011
29. Mintziras I, Miligkos M, Bartsch DK. High risk of fistula formation in vacuum-assisted closure therapy in patients with open abdomen due to secondary peritonitis – A retrospective analysis. *Langenbecks Arch Surg*. 2016; 401(5): 619-625. doi: 10.1007/s00423-016-1443-y
30. Лубянский В.Г., Жарииков А.Н. Основные патогенетические механизмы развития острых перфораций кишечника у больных с послеоперационным перитонитом. *Acta biomedica scientifica*. 2012; 4(86): 51-55.

REFERENCES

1. Bassetti M, Eckmann C, Giacobbe DR, Sartelli M, Montravers P. Post-operative abdominal infections: epidemiology, operational definitions, and outcomes. *Intensive Care Med*. 2020; 46(2): 163-172. doi: 10.1007/s00134-019-05841-5
2. Sartelli M, Coccolini F, Kluger Y, Agastra E, Abu-Zidan FM, et al. WSES/GAIS/SIS-E/WSIS/AAST global clinical pathways for pa-

tients with intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg.* 2021; 16(1): 49. doi: 10.1186/s13017-021-00387-8

3. Sigua BV, Zemlyanoy VP, Kotkov PA, Ignatenko VA. Comparison of the effectiveness of planned and «on-demand» relaparotomies in patients with secondary diffuse peritonitis (review of literature). *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2021; 180(6): 96-104. (In Russ.). doi: 10.24884/0042-4625-2021-180-6-96-104

4. Avakimyan VA, Karipidi GK, Avakimyan SV, Aluhanyan OA, Potyagajlo EG, Marchenko NV, et al. Programmed relaparotomy in the treatment of general purulent peritonitis. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2017; (6): 12-16. (In Russ.). doi: 10.25207/1608-6228-2017-24-6-12-16

5. Vachev AN, Koryttsev VK, Sherbatenko VYu, Skupchenko SS, Krasnoslobodtsev AM. Indications for the programmed remedial relaparotomies in diffuse peritonitis. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2019; 178(5): 89-94. (In Russ.). doi: 10.24884/0042-4625-2019-178-5-89-94

6. Scriba MF, Laing GL, Bruce JL, Sartorius B, Clarke DL. The role of planned and on-demand relaparotomy in the developing world. *World J Surg.* 2016; 40(7): 1558-1564. doi: 10.1007/s00268-015-3379-8

7. Coccolini F, Montori G, Ceresoli M, Catena F, Moore EE, Ivatury R, et al. The role of open abdomen in non-trauma patient: WSES consensus paper. *World J Emerg Surg.* 2017; 12(1): 39. doi: 10.1186/s13017-017-0146-1

8. Di Saverio S, Tarasconi A, Inaba K, Navsaria P, Coccolini F, Costa Navarro D, et al. Open abdomen with concomitant enteroatmospheric fistula: Attempt to rationalize the approach to a surgical nightmare and proposal of a clinical algorithm. *J Am Coll Surg.* 2015; 220: 23-33. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.11.020

9. Ramsay PT, Mejia VA. Management of enteroatmospheric fistulae in the open abdomen. *Am Surg.* 2010; 76: 637-639

10. Prichayudh S, Sriussadaporn S, Samorn P, Pak-Art R, Sriussadaporn S, Kritayakirana K, et al. Management of open abdomen with an absorbable mesh closure. *Surg Today.* 2011; 41(1): 72-82. doi: 10.1007/s00595-009-4202-7

11. Grigoryev EG, Kogan AS. *Surgery for severe purulent processes.* Novosibirsk: Nauka; 2000. (In Russ.).

12. Krieger AG, Kubyshev VA, Berelavichus SV, Gorin DS, Caldaro AR, Gogiya BSh, et al. Surgical treatment of patients with enteric fistulae. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2015; 12: 86-95. (In Russ.).

13. Björck M, Kirkpatrick AW, Cheatham M, Kaplan M, Leppäniemi A, De Waele JJ. Amended classification of the open abdomen. *Scand J Surg.* 2016; 105(1): 5-10. doi: 10.1177/1457496916631853

14. Marinis A, Gkiokas G, Argyra E, Fragulidis G, Polymeneas G, Voros D. "Enteroatmospheric fistulae" – gastrointestinal openings in the open abdomen: A review and recent proposal of a surgical technique. *Scand J Surg.* 2013; 102(2): 61-68. doi: 10.1177/1457496913482252

15. Bradley MJ, Dubose JJ, Scalea TM, Holcomb JB, Shrestha B, Okoye O, et al. Independent predictors of enteric fistula and abdominal sepsis after damage control laparotomy: Results from the prospective AAST Open Abdomen registry. *JAMA Surg.* 2013; 148(10): 947-954. doi: 10.1001/jamasurg.2013.2514

16. Becker HP, Willms A, Schwab R. Small bowel fistulas and the open abdomen. *Scand J Surg.* 2007; 96: 263-271. doi: 10.1177/145749690709600402

17. Terzi C, Egeli T, Canda AE, Arslan NC. Management of enteroatmospheric fistulae. *Int Wound J.* 2014; 11(1): 17-21. doi: 10.1111/iwj.12288

18. Kirshtein B, Mizrahi S. Vacuum-assisted management of enteroatmospheric fistula within the open abdomen. *Am Surg.* 2014; 80: 209-210.

19. Ribeiro-Junior MAF, Yeh DD, Augusto SS, Elias YGB, Néder PR, Costa CTK, et al. The role of fistuloclysis in the treatment of patients with enteroatmospheric fistulas. *ABCD Arq Bras Cir Dig.* 2021; 34(2): e1605. doi: 10.1590/0102-672020210002e1605

20. Kanshin NN. *Unformed intestinal fistulas and purulent peritonitis.* Moscow: Bioinformservis; 1999. (In Russ.).

21. Layec S, Seynhaeve E, Trivin F, Carsin-Mahe M, Dussaulx L, Picot D. Management of entero-atmospheric fistulas by chyme reinfusion: A retrospective study. *Clin Nutr.* 2020; 39(12): 3695-3702. doi: 10.1016/j.clnu.2020.03.030

22. Bobkiewicz A, Walczak D, Smoliński S, Kasprzyk T, Studniarek A, Borejsza-Wysocki M, et al. Management of enteroatmospheric fistula with negative pressure wound therapy in open abdomen treatment: A multicentre observational study. *Int Wound J.* 2017; 14: 255-264. doi: 10.1111/iwj.12597

23. Doday VA, Borisov DL, Terushkova ZI. Experience in vacuum therapy of incomplete intestinal fistula treatment. *Wounds and Wound Infections. The Prof. B.M. Kostyuchenok Journal.* 2016; 3(4): 24-33. (In Russ.). doi: 10.25199/2408-9613-2016-3-4-24-33

24. Tavusbay C, Genc H, Cin N, Kar H, Kamer E, Atahan K, et al. Use of a vacuum-assisted closure system for the management of enteroatmospheric fistulae. *Surg Today.* 2015; 45(9): 1102-1111. doi: 10.1007/s00595-014-1020-3

25. Giudicelli G, Rossetti A, Scarpa C, Buchs NC, Hompes R, Guy RJ, et al. Prognostic factors for enteroatmospheric fistula in open abdomen treated with negative pressure wound therapy: A multicentre experience. *J Gastrointest Surg.* 2017; 21(8): 1328-1334. doi: 10.1007/s11605-017-3453-7

26. Berry SM, Fischer JE. Classification and pathophysiology of enterocutaneous fistulas. *Surg Clin North Am.* 1996; 76(5): 1009-1018. doi: 10.1016/s0039-6109(05)70495-3

27. Huang J, Ren H, Jiang Yu, Wu X, Ren J. Technique advances in enteroatmospheric fistula isolation after open abdomen: A review and outlook. *Front Surg.* 2021; 7: 559443. doi: 10.3389/fsurg.2020.559443

28. Malgras B, Barbier O, Pasquier P. Floating stoma and abdominal negative-pressure therapy. *J Visc Surg.* 2017; 154(4): 310. doi: 10.1016/j.jviscsurg.2017.05.011

29. Mintziras I, Miligkos M, Bartsch DK. High risk of fistula formation in vacuum-assisted closure therapy in patients with open abdomen due to secondary peritonitis – A retrospective analysis. *Langenbecks Arch Surg.* 2016; 401(5): 619-625. doi: 10.1007/s00423-016-1443-y

30. Lubyanskiy VG, Zharikov AN. Basic pathogenetic mechanisms of acute intestinal perforation in patients with postoperative peritonitis. *Acta biomedica scientifica.* 2012; 4(86): 51-55. (In Russ.).

Сведения об авторах

Жариков Андрей Николаевич – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: zhar67@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4292-4781>

Лубянский Владимир Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: lvg51@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0984-5283>

Алиев Александр Рушбиевич – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: alievar10@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4506-3799>

Сероштанов Василий Владимирович – ассистент кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: basner89@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4363-9504>

Власов Константин Евгеньевич – заведующий отделением гнойной хирургии, КГБУЗ «Краевая клиническая больница», e-mail: konstantin.vlasov1966@yandex.ru

Information about the authors

Andrey N. Zharikov – Dr. Sc. (Med.), Docent, Head of the Department of Advanced Level Surgery, Altai State Medical University, e-mail: zhar67@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4292-4781>

Vladimir G. Lubyanskiy – Dr. Sc. (Med.), Professor, Professor at the Department of Advanced Level Surgery, Altai State Medical University, e-mail: lvg51@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0984-5283>

Aleksandr R. Aliev – Cand. Sc. (Med.), Docent, Associate Professor at the Department of Advanced Level Surgery, Altai State Medical University, e-mail: alievar10@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4506-3799>

Vasily V. Seroshtanov – Teaching Assistant at the Department of the Advanced Level Surgery, Altai State Medical University, e-mail: basner89@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4363-9504>

Konstantin E. Vlasov – Head of the Department of Purulent Surgery, Barnaul Regional Clinical Hospital, e-mail: konstantin.vlasov1966@yandex.ru

ПЕРВАЯ ОПЕРАЦИЯ TIPS, ПРОВЕДЁННАЯ В УДМУРТСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ, ПО СПАСЕНИЮ МОЛОДОЙ ПАЦИЕНТКИ С ВТОРИЧНЫМ БИЛИАРНЫМ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Стяжкина С.Н.¹,
Зайцев Д.В.²,
Багаутдинов А.Л.²,
Шарафутдинов М.Р.³,
Антропова З.А.³,
Зарипов И.И.¹,
Камалов М.И.¹

¹ ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия»

Минздрава России (426056, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281, Россия)

² БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница МЗ УР»

(426039, г. Ижевск, Воткинское ш., 57, Россия)

³ ГАУЗ РТ «Больница скорой медицинской помощи» (423803, г. Набережные Челны, Набережночелнинский пр., 18, Россия)

Автор, ответственный за переписку:

Зарипов Ильназ Ильгизович,
e-mail: ilnfzz2000@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Лечение лиц, получивших ятрогенные травмы желчевыводящих путей, является наиболее сложным и важным разделом в гепатобилиарной хирургии. При анализе причин установлено, что в 70–94 % случаев данный вид травмы наблюдается при холецистэктомии. На примере клинического случая нами представлено редко встречающееся в клинической практике развитие вторичного билиарного цирроза печени вследствие ятрогенной травмы желчевыводящих путей. Данная травма стала началом длительных страданий для пациентки ввиду развития в дальнейшем осложнения цирроза, а именно портальной гипертензии. Последнее стало причиной многократно рецидивирующих обильных кровотечений из варикозных расширенных вен пищевода. В решении данной проблемы особую актуальность имело применение малоинвазивной методики трансъюлярного интрагепатического портосистемного шунтирования, которую использовали в Удмуртской Республике впервые. Данная операция стала ключевой в решении вышеизложенных проблем и в дальнейшем станет профилактической при прогрессировании цирроза печени. Также немаловажно сделать акцент на профилактические мероприятия, направленные на предупреждение ятрогенных травм желчевыводящих путей, ведь именно данная проблема стала причиной необратимых осложнений. К профилактике следует отнести адекватное обследование и визуализацию желчных протоков и желчного пузыря до оперативного вмешательства, тщательную их мобилизацию, соблюдение правил работы электрохирургическими инструментами, а также использование дополнительных малоинвазивных методик, таких как холедоскопия, холангиография, интраоперационное ультразвуковое исследование. Кроме того, все манипуляции должны производиться под чётким контролем и при ясной визуализации инструментов и анатомических структур органов. В статье приведено подробное описание техники трансъюлярного интрагепатического портосистемного шунтирования, а также демонстрируются рентгеновские изображения, полученные в ходе данной операции.

Ключевые слова: желчевыводящие пути, ятрогенная травма, холецистэктомия, билиарный цирроз, трансъюлярное интрагепатическое шунтирование, TIPS

Для цитирования: Стяжкина С.Н., Зайцев Д.В., Багаутдинов А.Л., Шарафутдинов М.Р., Антропова З.А., Зарипов И.И., Камалов М.И. Первая операция TIPS, проведённая в Удмуртской Республике, по спасению молодой пациентки с вторичным билиарным циррозом печени. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 237-243. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.23

Статья поступила: 25.05.2022

Статья принята: 06.04.2023

Статья опубликована: 05.05.2023

THE FIRST TIPS SURGERY PERFORMED IN THE UDMURT REPUBLIC IN A YOUNG PATIENT WITH SECONDARY BILIARY CIRRHOSIS

Styazhkina S.N.¹,
Zaitsev D.V.¹,
Bagautdinov A.L.¹,
Sharafutdinov M.R.²,
Antropova Z.A.²,
Zaripov I.I.³,
Kamalov M.I.³

¹ Izhevsk State Medical Academy
(Kommunarov str. 281, Izhevsk 426056,
Russian Federation)

² The First Republican Clinical Hospital
of the Ministry of Health of the Udmurt
Republic (Votkinskoe Highway 57,
Izhevsk 426039, Russian Federation)

³ Emergency Care Hospital
(Naberezhnochelninskiy Ave. 18,
Naberezhnye Chelny 423803,
Russian Federation)

Corresponding author:
Ilnaz I. Zaripov,
e-mail: ilnfzz2000@mail.ru

ABSTRACT

Treatment of patients with iatrogenic injuries of the biliary tract is the most difficult and important section in hepatobiliary surgery. When analyzing the causes, it was found that in 70–94 % of cases this type of injury is observed during cholecystectomy. We present a rare clinical case of the development of secondary biliary cirrhosis due to iatrogenic trauma of the biliary tract. This injury caused long-term suffering for the patient due to the further development of complications of cirrhosis, specifically of portal hypertension. The latter caused repeated recurrent profuse bleeding from varicose veins of the esophagus. The use of a minimally invasive transjugular intrahepatic portosystemic shunt procedure for the first time in the Udmurt Republic was of particular relevance in solving this problem. This procedure has become a key one in solving the abovementioned problems and will become the preventive measure for the cirrhosis progression in the future. It is also important to focus on prophylactic measures aimed at preventing iatrogenic injuries of the biliary tract, as this problem can cause irreversible complications. Prevention should include adequate examination and visualization of the bile ducts and gallbladder before surgery, their careful mobilization, compliance with the rules of operation with electrosurgical instruments, as well as the use of additional minimally invasive techniques such as choledoscopy, cholangiography and intraoperative ultrasound. Besides that, all manipulations should be carried out under strict control and clear visualization of instruments and anatomical structures of organs. The article provides a detailed description of the technique of transjugular intrahepatic portosystemic shunt surgery, as well as presents X-ray images obtained during this operation.

Key words: biliary tract, iatrogenic trauma, cholecystectomy, biliary cirrhosis, transjugular intrahepatic shunting, TIPS

For citation: Styazhkina S.N., Zaitsev D.V., Bagautdinov A.L., Sharafutdinov M.R., Antropova Z.A., Zaripov I.I., Kamalov M.I. The first TIPS surgery performed in the Udmurt Republic in a young patient with secondary biliary cirrhosis. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 237–243. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.23

Received: 25.05.2022
Accepted: 06.04.2023
Published: 05.05.2023

ВВЕДЕНИЕ

К факторам, которые существенно увеличивают риск возникновения ятрогенной травмы внепечёчных желчевыводящих протоков при лапароскопической холецистэктомии, относят врождённые местные анатомические особенности; разнообразие топографо-анатомических взаимоотношений; воспалительные, а также склеротические изменения в области шейки пузыря, гепатодуоденальной связки; недостаток адекватного технологического обеспечения; излишнее увеличение количества проводимых электрокоагуляцией; недостаточные уровни квалификации и опыт хирурга; неправильную тракцию и экспозицию; ошибочную идентификацию анатомических структур гепатодуоденальной зоны; коагуляцию, клипирование или пересечение структур без должного визуального контроля рабочей части инструмента [1].

По некоторым данным, в 50 % случаев именно аномалии строения желчевыводящих протоков являются причиной ятрогенной травмы [2].

Вторичный билиарный цирроз печени – это диффузное разрастание соединительной тканью паренхимы печени, сопровождающееся нарушением архитектоники органа вследствие длительного нарушения оттока и застоя желчи в системе внутрипечёчных желчных протоков. Основным этиологическим фактором является изначальный внепечёчный холестаз, развивающийся в основном вследствие патологии желчевыводящих путей, опухолей и желчекаменной болезни [3]. Однако данный процесс может развиваться вследствие ятрогенной травмы холедоха, что встречается намного реже вышеизложенных причин.

К числу жизнеугрожающих осложнений цирроза печени относится синдром портальной гипертензии, который может привести к формированию серьёзного осложнения, проявляющегося в виде кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и верхней трети желудка. Данное осложнение занимает 10–15 % в структуре смертности больных циррозом печени [4]. В современной хирургии поиск эффективных методов лечения осложнений синдрома портальной гипертензии остаётся весьма актуальным. Для решения данной проблемы большое значение приобретают малоинвазивные методики, а именно рентгенэндоваскулярные вмешательства. Такой методикой является трансъюгулярное интрагепатическое портосистемное шунтирование (TIPS, transjugular intrahepatic shunting).

TIPS – чрескожный малоинвазивный метод, благодаря которому возможно создать калиброванный внутрипечёчный портосистемный шунт, необходимый для лечения портальной гипертензии. Наиболее часто в качестве шунта используется самораскрывающийся нитиновый стент или стент с покрытием [5]. Данный шунт в современной практике довольно часто применяется при лечении портальной гипертензии и представляет собой новый путь для сообщения портальной вены с печёчными венами. Операция обеспечивает хорошую декомпрессию портальной системы, а также отличается своей малой инвазивностью [6]. Но данный

вид вмешательства имеет ряд потенциальных осложнений, к числу которых относится стеноз или обтурация шунта. Для коррекции осложнения необходимо выполнение баллонной дилатации и установка дополнительного стента. Ещё одним грозным осложнением методики является развитие печёчной энцефалопатии. TIPS обычно используют в качестве кратковременного промежуточного этапа перед трансплантацией печени (ТП), так как это вмешательство сохраняет анатомию печени и её ворот [7].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Е., 31 год. В 2009 г. предъявляла жалобы на неоднократные приступообразные боли в правом подреберье, периодические вздутия после приёма пищи, тошноту, слабость. 29.10.2010 в хирургическом отделении одной из центральных районных больниц выполнена операция: лапаротомия, холецистэктомия, дренирование брюшной полости. В послеоперационном периоде выделение желчи по дренажу – до 1 л за сутки. В ходе данной операции возникла ятрогенная травма холедоха. 05.11.2010 выполнены релапаротомия, санация, дренирование брюшной полости в хирургическом отделении БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница МЗ УР» г. Ижевска (1 РКБ). В мае 2011 г. в 1 РКБ выполнена реконструктивная операция: транспечёчное дренирование левого и правого печёчных протоков на выключенной по Ру петле тонкой кишки (наложение гепатикоеюноанастомоза). В 2013 г. выполнено удаление дренажей с последующим формированием тонкокишечного свища передней брюшной стенки, который закрылся через 1 месяц. С июня 2014 г. отмечала ухудшение состояния, появление желтухи, печёчной недостаточности; был выставлен диагноз: цирроз печени. 25.01.2015 произошло повторное кровотечение из варикозных расширенных вен пищевода; 30.01.2015 – рентгенэндоваскулярная окклюзия ветвей верхней брыжеечной артерии. В 2015, 2017 г. пациентка проходила лечение в гастроэнтерологическом отделении с диагнозом: вторичный билиарный цирроз печени. Последняя госпитализация – в 2018 г. в гастроотделение 1 РКБ для лечения цирроза печени. Спустя время появились слабость, желтуха длительностью около двух месяцев. Беспокоил кожный зуд, участились кровотечения из варикозно-расширенных вен, и в декабре 2021 г. произошло острое кровотечение из вен пищевода: на фиброгастроскопии (ФГС) вены пищевода расширены. 07.04.2022 после резкого ухудшения состояния из Республиканской клинической больницы с помощью санитарной авиации транспортирована в 1 РКБ с кровотечением для установления диагноза и лечения.

По данным объективного исследования: состояние тяжёлое. Больная астенического телосложения. Положение активное в пределах постели, парезы и параличи отсутствуют. Кожные покровы бледные, тёплые. Иктеричность склер. Дыхание спонтанное, ЧДД = 18/мин. Аускультативно: дыхание везикулярное, хрипов нет. Перкуторный

звук лёгочный. Тоны сердца ритмичные, ясные. Артериальное давление – 110/60 мм рт. ст., пульс = 100 уд./мин. Язык сухой, обложен серым налётом. Живот мягкий, безболезненный. Печёночная тупость сохранена. Желчный пузырь не пальпируется. Симптом Щёткина – Блюмберга отрицательный. Перистальтика кишечника выслушивается. Опухолевидные образования в брюшной полости не пальпируются. Симптом сотрясения поясничной области отрицательный с обеих сторон. Отёков нет.

По данным клинических и биохимических исследований крови отмечается лейкоцитопения ($2,0 \times 10^{12}/л$), тромбоцитопения ($64 \times 10^{12}/л$), анемия ($3,09 \times 10^{12}/л$; HGB = 69), билирубинемия ($64 \text{ мкмоль}/л$) за счёт прямой ($25 \text{ мкмоль}/л$) и не прямой ($39 \text{ мкмоль}/л$) фракции, нарушение кислотно-основного состояния ($pH = 7,431$). Трансаминазы (АЛТ, АСТ) незначительно повышены ($250 \text{ Ед}/л$), общий белок в пределах нормы, так как проводилась активная инфузионная терапия.

Коагулограмма от 07.04.2022: протромбиновое время – 13,0; фибриноген – 2,4; МНО – 1,27; активированное частичное тромбопластиновое время – 37,2.

По данным спиральной компьютерной томографии органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием: КТ-картина цирроза печени с выраженной портальной гипертензией, спленомегалией, малым перитонеальным выпотом. Состояние после холецистэктомии, эмболизации порто-кавальных анастомозов околопупочной области. Холангиоэктазия.

По данным ФГС: эрозивный эзофагит, хронический гастрит с очаговой атрофией.

По техническим и медицинским соображениям биопсия печени не была выполнена.

Консервативное лечение включало гемостатическую, инфузионную, гастропротективную и симптоматическую терапию. Улучшения состояния не наблюдалось, и повторные кровотечения на фоне декомпенсации могли закончиться смертельным исходом.

Данное событие произошло во время Пленума гепатобилиарных хирургов по портальной гипертензии, посвящённого 110-й годовщине со дня рождения М.Д. Пაციоры (г. Москва, 7–8 апреля 2022 г.), на котором ставился вопрос о проведении данной пациентке операции TIPS. После критического ухудшения состояния здоровья больной было принято решение пригласить аспирантов кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, рентгенэндоваскулярного хирурга из больницы скорой медицинской помощи, а также общего хирурга. Пациентка была подготовлена к проведению оперативного лечения (TIPS). Операция прошла под руководством главного хирурга и профессора кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России.

ПРОТОКОЛ ОПЕРАЦИИ

Лучевая нагрузка: поглощённая доза – 15,2 мЗв, максимальная поглощённая доза в коже – 320 мГр, время

рентгеноскопии – 27,5 мин. Под местной анестезией 0,5%-м раствором лидокаина 10,0 мл, а также при помощи ультразвуковой навигационной аппаратуры была выполнена пункция правой внутренней яремной вены. После была произведена катетеризация правой собственной печёночной вены интродьюсером Destination 7Fr (Terumo Corporation, Япония) (рис. 1). Под внутривенной анестезией иглой Merit с углом 30° для TIPS выполнена пункция правой ветви воротной вены (рис. 2). Далее проведён проводник 0,035 в воротную вену, игла удалена. В области формируемого венозного порто-системного шунта в паренхиме печени была выполнена преддилатация баллонным катетером диаметром 5,5 мм и длиной 80 мм до 10 атм. После удаления баллонного катетера в область шунта подведена система доставки с монтированным стентом S.M.A.R.T. Flex Vascular Stent System (Cordis, США) $10 \times 60 \text{ мм}$ (рис. 3), который был расправлен путём раздувания до 10 атмосфер баллонного катетера диаметром 10,0 мм и длиной 40 мм (рис. 4). Система доставки удалена, выполнена флебография из интродьюсера, проведённого через сформированный шунт в воротную вену (рис. 5). Сформированный TIPS функционирует, стент расправлен. Далее выполнена флебография воротной вены, на которой визуализируется эффективная расширенная до 10 мм венозная сеть, идущая из выключенной по Ру петли тонкой кишки, ранее, до операции визуализируемая на КТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием. Система проводников и катетеров удалена, на область пункции правой внутренней яремной вены наложена асептическая повязка.



РИС. 1.
Пациентка Е. Рентгеновское изображение, полученное в ходе операции. Катетеризация интродьюсером и ангиография правой печёночной вены

FIG. 1.
Patient E. Intraoperative X-ray image. Catheterization by an introducer and right hepatic vein angiography

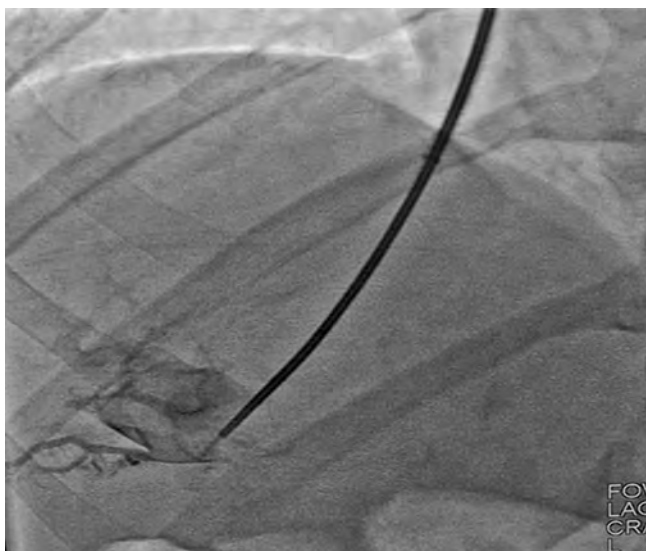


РИС. 2.

Пациентка Е. Рентгеновское изображение, полученное в ходе операции. Этап пункции, игла проведена через паренхиму печени в портальную вену

FIG. 2.

Patient E. Intraoperative X-ray image. The puncture stage, the needle is passed through the liver parenchyma into the portal vein



РИС. 3.

Пациентка Е. Рентгеновское изображение, полученное в ходе операции. Установка стента S.M.A.R.T. Flex Vascular Stent System

FIG. 3.

Patient E. Intraoperative X-ray image. Installation of the S.M.A.R.T. Flex Vascular Stent System

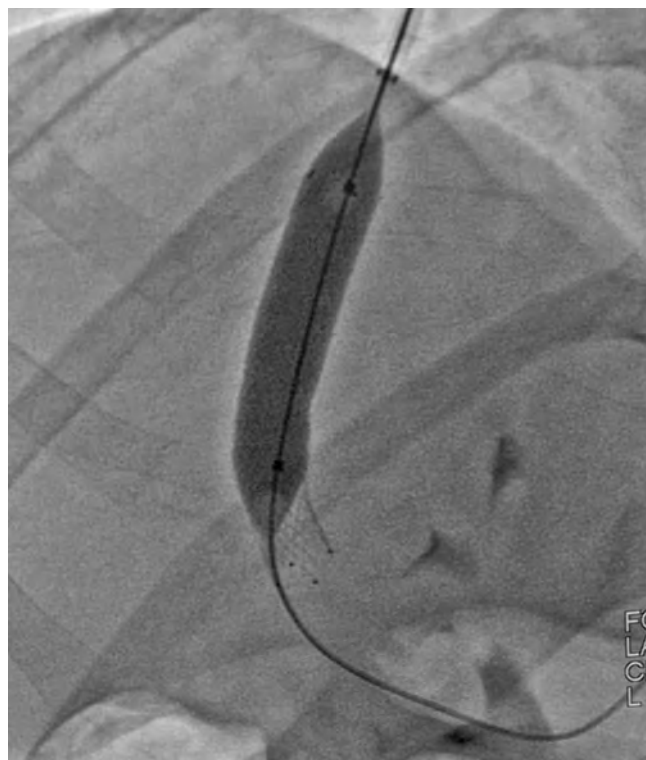


РИС. 4.

Пациентка Е. Рентгеновское изображение, полученное в ходе операции. Раздувание стента баллоном

FIG. 4.

Patient E. Intraoperative X-ray image. Inflating the stent with a balloon



РИС. 5.

Пациентка Е. Рентгеновское изображение, полученное в ходе операции. Контрольная ангиография. Визуализация TIPS

FIG. 5.

Patient E. Intraoperative X-ray image. Control angiography. TIPS visualization

На 12.04.2022 состояние пациентки значительно улучшилось, наблюдается положительная динамика. Данных, свидетельствующих о рецидиве и продолжающемся кровотечении в желудочно-кишечном тракте, не было. 15.04.2022 пациентку успешно выписали. Также пациентка подготовлена на запланированную трансплантацию печени в г. Казань под руководством заведующего отделением трансплантологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на примере клинического случая мы представили редко встречающееся в клинической практике развитие вторичного билиарного цирроза печени вследствие ятрогенной травмы желчевыводящих путей. Данная травма стала началом длительных страданий для пациентки ввиду развития в дальнейшем осложнения цирроза, а именно портальной гипертензии. Последнее стало причиной многократных обильных кровотечений в желудочно-кишечном тракте, которые уже не удавалось останавливать традиционными методами лечения. В данном случае практические врачи прибегли к использованию малоинвазивных методик, а именно успешно провели впервые в Удмуртской Республике рентгенэндоваскулярную операцию по наложению трансъюгулярного внутрипеченочного шунта. Данная операция стала ключевой в решении вышеизложенных проблем и в дальнейшем станет профилактической при прогрессировании цирроза печени. В современной хирургической практике при синдроме портальной гипертензии TIPS является довольно эффективным методом декомпрессии воротной вены, позволяющим добиться снижения рецидивов кровотечений из расширенных вен пищевода и желудка.

Также немаловажно сделать акцент на профилактические мероприятия, направленные на предупреждение ятрогенных травм желчевыводящих путей, ведь именно данная проблема стала причиной необратимых осложнений. К профилактике следует отнести адекватное обследование и визуализацию желчных протоков и желчного пузыря до оперативного вмешательства, их тщательную мобилизацию, соблюдение правил работы электрохирургическими инструментами, а также использование дополнительных малоинвазивных методик, таких как холедоскопии, холангиографии, интраоперационного ультразвукового исследования. Кроме того, все манипуляции должны производиться под четким контролем и при ясной визуализации инструментов и анатомических структур органов [8].

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Биоэтические нормы при проведении необходимых исследований были соблюдены и одобрены комитетом организации (протокол заседания № 732/1 от 08.02.2022).

Финансирование

Работа не имела спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г. (ред.). *Лекции по гепатопанкреатобилиарной хирургии*. М.: Видар; 2011.
2. Хоронько Ю.В., Дмитриев А.В. Влияние операции TIPS на портосистемную гемодинамику у больных с портальной гипертензией. *Анналы хирургической гепатологии*. 2015; 20(1): 29-36. doi: 10.16931/1995-5464.2015129-36
3. Котив Б.Н., Дзидзава И.И., Бугаев С.А., Онницев И.Е., Солдатов С.А., Алентьев С.А., и др. Мини-инвазивные способы лечения и профилактики пищеводно-желудочных кровотечений портальной гипертензии. *Анналы хирургической гепатологии*. 2022; 27(2): 48-57. doi: 10.16931/1995-5464.2022-2-48-57
4. Затевахин И.И., Цициашвили М.Ш., Шиповский В.Н., Монахов Д.В. Трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование – эндоваскулярный метод создания портокавального анастомоза. *Флебология*. 2008; 4: 10-16.
5. Дурлештер В.М., Габриэль С.А., Корочанская Н.В., Бухтояров А.Ю., Марков П.В., Мурашко Д.С., и др. Трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование как минимально инвазивный метод коррекции портальной гипертензии в условиях многопрофильной клиники. *Анналы хирургической гепатологии*. 2020; 25(4): 95-106. doi: 10.16931/1995-5464.2020495-106
6. Шабунин А.В., Бедин В.В., Дроздов П.А., Левина О.Н., Цуркан В.А., Журавель О.С. Первый опыт применения трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования в многопрофильном стационаре с программой трансплантации печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2022; 27(1): 48-55. doi: 10.16931/1995-5464.2022-1-48-55
7. Затевахин И.И., Шиповский В.Н., Монахов Д.В., Шагинян А.К. TIPS – новый метод лечения осложнений портальной гипертензии. *Анналы хирургии*. 2008; 2: 43-46.
8. Хоронько Ю.В., Сапронова Н.Г., Косовцев Е.В., Хоронько Е.Ю., Канцуров Р.Н., Ашимов И.А. Выбор портосистемного шунтирующего вмешательства (операции TIPS) при осложненной портальной гипертензии. *Анналы хирургической гепатологии*. 2022; 27(2): 20-30. doi: 10.16931/1995-5464.2022-2-20-30

REFERENCES

1. Galperin EI, Dyuzheva TG (eds). *Lectures on hepatopancreatobiliary surgery*. Moscow: Vidar; 2011. (In Russ.).
2. Khoron'ko YuV, Dmitriev AV. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting (TIPS Procedure) and its influence on portosystemic hemodynamics in patients with portal hypertension. *Annals of HPB Surgery*. 2015; 20(1): 29-36. (In Russ.). doi: 10.16931/1995-5464.2015129-36
3. Kotiv BN, Dzidzava II, Bugaev SA, Onnitsev IE, Soldatov SA, Alent'ev SA, et al. Minimally invasive ways to treat and prevent gastroesophageal portal bleeding. *Annals of HPB Surgery*. 2022; 27(2): 48-57. (In Russ.). doi: 10.16931/1995-5464.2022-2-48-57
4. Zatevakhin II, Tsitsiashvili MSh, Shipovsky VN, Monakhov DV. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting is an endovascular method for creating a porto-caval anastomosis. *Flebologiya*. 2008; 4: 10-16. (In Russ.).
5. Durlsheter VM, Gabriel' SA, Korochanskaya NV, Buhtoyarov AYU, Markov PV, Murashko DS, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt as minimally invasive method of portal

hypertension correction in multi-disciplinary clinic. *Annals of HPB Surgery*. 2020; 25(4): 95-106. (In Russ.). doi: 10.16931/1995-5464.2020495-106

6. Shabunin AV, Bedin VV, Drozdov PA, Levina ON, Tsurkan VA, Zhuravel OS. First experience of transjugular intrahepatic portosystemic shunting at multidisciplinary hospital with a liver transplantation program. *Annals of HPB Surgery*. 2022; 27(1): 48-55. (In Russ.). doi: 10.16931/1995-5464.2022-1-48-55

7. Zatevakhin II, Shipovsky VN, Monakhov DV, Shaginyan AK. TIPS is a new treatment for complications of portal hypertension. *Annaly khirurgii*. 2008; 2: 43-46. (In Russ.).

8. Khoronko YuV, Sapronova NG, Kosovtsev EV, Khoronko EYu, Kantsurov RN, Ashimov IA. Selection of a portosystemic shunt placement procedure (TIPS) in the treatment of complicated portal hypertension. *Annals of HPB Surgery*. 2022; 27(2): 20-30. (In Russ.). doi: 10.16931/1995-5464.2022-2-20-30

Сведения об авторах

Стажкина Светлана Николаевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: sstazkina064@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5787-8269>

Зайцев Дмитрий Викторович – кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим отделением, главный хирург, БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница МЗ УР», e-mail: main@rkb.udmr.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4781-3781>

Шарафутдинов Марат Равильевич – рентгенэндоваскулярный хирург, ГАУЗ РТ «Больница скорой медицинской помощи», e-mail: Marat-gil@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2821-9525>

Антропова Зоя Александровна – врач-хирург, ГАУЗ РТ «Больница скорой медицинской помощи», e-mail: zoya.antropova2016@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1083-0334>

Багаутдинов Андрей Леонидович – руководитель санитарной авиации, врач анестезиолог-реаниматолог, БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница МЗ УР», e-mail: main@rkb.udmr.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1216-1816>

Зарипов Ильназ Ильгизович – студент, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: ilnfzz2000@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7615-2973>

Камалов Марсель Илдарович – студент, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: marse99@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3553-2421>

Information about the authors

Svetlana N. Stazhkina – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Intermediate-Level Surgery, Izhevsk State Medical Academy, e-mail: sstazhkina064@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5787-8269>

Dmitry V. Zaitsev – Cand. Sc. (Med.), Head of the Surgical Department, Chief Surgeon, The First Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Udmurt Republic, e-mail: main@rkb.udmr.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4781-3781>

Marat R. Sharafutdinov – X-ray Endovascular Surgeon, Emergency Care Hospital, e-mail: Marat-gil@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2821-9525>

Zoya A. Antropova – Surgeon, Emergency Care Hospital, e-mail: zoya.antropova2016@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1083-0334>

Andrey L. Bagautdinov – Head of Aeromedical Evacuation Units, Anesthesiologist and Reanimatologist, The First Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Udmurt Republic, e-mail: main@rkb.udmr.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1216-1816>

Ilnaz I. Zaripov – Student, Izhevsk State Medical Academy, e-mail: ilnfzz2000@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7615-2973>

Marsel I. Kamalov – Student, Izhevsk State Medical Academy, e-mail: marse99@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3553-2421>

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ EXPERIMENTAL RESEARCHES

ОСОБЕННОСТИ ИНТЕГРАЦИИ ДВУХСЛОЙНОГО МЕТАЛЛОТРИКОТАЖА ИЗ НИКЕЛИДА ТИТАНА ПРИ ЗАМЕЩЕНИИ ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНОГО ДЕФЕКТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Топольницкий Е.Б.^{1,2},
Шефер Н.А.¹,
Марченко Е.С.²,
Фомина Т.И.³,
Михед Р.А.¹,
Цыденова А.Н.¹,
Гарин А.С.²

¹ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (634050, г. Томск, Московский тракт, 2, Россия)

² ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет» (634050, г. Томск, пр. Ленина, 36, Россия)

³ Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (634028, г. Томск, пр. Ленина, 3, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Шефер Николай Анатольевич,
e-mail: NAschefer@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить в эксперименте морфологические особенности тканевой интеграции двухслойного металлотрикотажа из никелида титана (TiNi) при замещении торакоабдоминальных дефектов.

Материалы и методы. Проведена серия экспериментов на 40 крысах линии Wistar. Экспериментальные животные были разделены на две группы сравнения: в группе А (n = 20) замещение дефекта осуществляли с применением двухслойной трикотажной ленты из TiNi; в группе В (n = 20) использовался сетчатый имплант из полипропилена. Техника операции и особенности содержания у животных в группах не отличались. Животных выводили из эксперимента через 14, 30, 60 и 90 суток после операции. Изучали макроскопические структурные особенности в месте фиксации имплантата к тканям и на участках контакта с подлежащими органами, оценивали воспалительный процесс. Проводили гистологическое и электронно-микроскопическое исследование с оценкой особенностей интеграции тканей сквозь сетчатую структуру металлотрикотажа.

Результаты. В ходе роста животных и набора веса через 30 суток в четырёх случаях в группе В отмечено появление деформации в месте фиксации имплантата к грудной стенке, в одном случае участок деформации был расположен по латеральному краю брюшной стенки. Среди животных в группе А подобных изменений не зафиксировано. При гистологическом исследовании и электронной микроскопии отмечено, что шероховатая микропористая структура проволоки из TiNi, а также биомеханическое поведение двухслойного металлотрикотажа обеспечивают оптимальную интеграцию эндопротеза в тканях организма, формируя эластичный каркас, близкий к естественному. В группе В, напротив, реакция организма, вызванная имплантированным полипропиленовым протезом, характеризовалась более выраженным фиброзом, а интеграция ткани сквозь сетчатую структуру имплантата не прослеживалась.

Заключение. Двухслойный металлотрикотаж из TiNi, используемый для замещения сложных структур торакоабдоминальной зоны, показал многообещающие результаты, что открывает перспективы для дальнейших клинических исследований.

Ключевые слова: двухслойный металлотрикотаж, никелид титана, сетчатый имплант, замещение пострезекционных дефектов, интеграция в тканях, биосовместимость

Статья поступила: 27.07.2022

Статья принята: 15.02.2023

Статья опубликована: 05.05.2023

Для цитирования: Топольницкий Е.Б., Шефер Н.А., Марченко Е.С., Фомина Т.И., Михед Р.А., Цыденова А.Н., Гарин А.С. Особенности интеграции двухслойного металлотрикотажа из никелида титана при замещении торакоабдоминального дефекта в эксперименте. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 244-253. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.24

FEATURES OF THE INTEGRATION OF TWO-LAYER METAL KNITWEAR MADE OF TITANIUM NICKELIDE DURING THE REPLACEMENT OF A THORACOABDOMINAL DEFECT IN THE EXPERIMENT

Topolnitskiy E.B.^{1,2},
Shefer N.A.¹,
Marchenko E.S.²,
Fomina T.I.³,
Mikhed R.A.¹,
Tsydenova A.N.¹,
Garin A.S.²

¹ Siberian State Medical University
(Moskovskiy tract 2, Tomsk 634050,
Russian Federation)

² National Research Tomsk State University
(Lenina ave. 36, Tomsk 634050,
Russian Federation)

³ Goldberg Research Institute
of Pharmacology and Regenerative
Medicine, Tomsk National Research Medical
Center, Russian Academy of Sciences
(Lenina ave. 3, Tomsk 634028, Russian
Federation)

Corresponding author:
Nikolay A. Shefer,
e-mail: NAschefer@yandex.ru

ABSTRACT

The aim of investigation was to study experimentally the morphological features of tissue integration of two-layer titanium nickelide (TiNi) knitwear when replacing thoracoabdominal defects.

Materials and methods. The experiments were carried out on 40 Wistar rats. The experimental animals were divided into two comparison groups: in Group A (n = 20) the defect was replaced using a two-layer knitted tape made of TiNi, in Group B (n = 20) a polypropylene mesh implant was used. The technique of the operation and the peculiarities of keeping the animals did not differ. Animals were taken out after 14, 30, 60 and 90 days of experiment. The macroscopic structural features at the site of implant fixation to tissues and at the sites of contact with underlying organs were studied, and the inflammatory process was assessed. The histological and electron microscopic study was carried out with an assessment of the features of tissue integration through the mesh structure of knitwear.

Results. Thirty days after the surgery in four cases of Group B the appearance of the chest wall deformation at the site of implant fixation was noted, in one case the deformation site was located along the lateral edge of the abdominal wall. Among the animals of Group A no such changes were recorded. The histological and electron microscopy examination revealed that the porous structure of the TiNi wire, as well as the biomechanical and biochemical properties of the two-layer metal knitwear, ensure optimal integration of the endoprosthesis in the body tissues, forming an elastic frame close to natural. In Group B, on the contrary, the reaction of the body caused by the implanted polypropylene prosthesis was characterized by more pronounced fibrosis, and tissue integration through the mesh structure of the implant was not observed.

Conclusion. Two-layer TiNi knitwear in the replacement of complex structures of the thoracoabdominal zone showed promising results, which opens up prospects for further clinical research.

Key words: two-layer knitwear, titanium nickelide, mesh implant, replacement of post-resection defects, tissue integration, biocomparability

Received: 27.07.2022
Accepted: 15.02.2023
Published: 05.05.2023

For citation: Topolnitskiy E.B., Shefer N.A., Marchenko E.S., Fomina T.I., Mikhed R.A., Tsydenova A.N., Garin A.S. Features of the integration of two-layer metal knitwear made of titanium nickelide during the replacement of a thoracoabdominal defect in the experiment. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 244-253. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.24

АКТУАЛЬНОСТЬ

Совершенствование и прогресс хирургических технологий позволили значительно расширить не только операбельность, но и резектабельность при различных заболеваниях органов грудной и брюшной полостей. Удаление целого органа или его части в ряде случаев подразумевает реконструктивно-восстановительный этап, где жизненно необходимо применение имплантационных технологий. С учётом вариантов комбинированных оперативных вмешательств наиболее часто восстановления или замещения требуют такие анатомические структуры, как брюшная стенка, диафрагма, перикард, грудная стенка [1]. Накопленный опыт подобных операций свидетельствует о том, что не всегда возможно заместить обширные мягкотканые дефекты только собственными тканями. В условиях значительного натяжения собственные ткани не отвечают требованиям эластичности и упругости, что приводит к натяжению при ушивании, эффекту компартмента и риску несостоятельности первичного шва с развитием эвентрации [2, 3]. Описанные недостатки продиктовали необходимость разработки и внедрения альтернативных, сетчатых материалов, обладающих необходимой биосовместимостью.

На протяжении многолетней истории развития данного направления в качестве аллотрансплантата было предложено большое количество различных материалов и тканей. Наиболее широкое применение в изготовлении сетчатых имплантов нашли такие материалы, как мерсилен (Dacron), полипропилен, лавсан (Marlex), тефлон, никелид титана (TiNi) [4–6]. Основные проблемы известных имплантируемых изделий обусловлены медико-биологическими свойствами материала [7, 8]. Внедрённый в ткани на длительный срок материал должен обладать необходимыми имплантационными характеристиками, такими как биосовместимость, нетоксичность, устойчивость к воздействию биологической среды и инфицированию, что определяет поведение материала в организме. В попытке создать универсальный, ареактивный имплант авторы проводили модифицирование уже известных материалов путём изменения их составов и нанесения на поверхность различных элементов, однако разработки пока не нашли широкого применения [9, 10]. Большинство исследований направлены на изучение адаптации импланта в организме на клеточном уровне, при этом внимание физико-механическим свойствам уделяется, только если речь идёт о замещении костной ткани. Однако при пластике подвижных структур материал также должен обладать рядом свойств, обеспечивающих эластичность, гидрофильность и прочность [11]. Обширный спектр представленных имплантов обусловлен отсутствием универсального материала, что вынуждает продолжить поиски по улучшению результатов замещения и протезирования различных структур грудной и брюшной полостей.

В настоящее время оптимальные результаты показали импланты, изготовленные на основе TiNi, в пользу чего говорит их широкое распространение в клинике. Преимущества заключаются в биоинертности, позволя-

ющей окружающим тканям интегрироваться сквозь имплант с формированием единой биомеханической структуры с органом. Также было установлено, что на поверхности сплава TiNi образуется пассивный слой из группы оксидов титана, который действует как физический барьер для окисления никеля, делая его безвредным для человеческого организма и защищая от коррозии [12]. И хотя сам материал хорошо изучен и пользуется спросом и доверием среди современных практикующих хирургов, прогресс движется вперёд, и появляются всё новые формы плетения и структуры ткани из TiNi. Одна из таких форм – это двухслойная трикотажная лента из сверхэластичной TiNi-проволоки, поведение которой в тканях и особенности её интеграции требуют дальнейшего изучения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить в эксперименте морфологические особенности тканевой интеграции двухслойного металлтрикотажа из TiNi при замещении торакоабдоминальных дефектов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В качестве материала для исследования использовали опытные образцы имплантов, изготовленные в лаборатории сверхэластичных биоинтерфейсов ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет». Имплант представляет собой двухслойную ленту из низкомодульной сверхэластичной TiNi-проволоки диаметром 60 мкм, сплетённой по технологии вязания (Джеси-трикотаж). Исследование проводили на 40 половозрелых самцах крыс линии Wistar массой тела 300–350 г и возрастом 2,5–3,0 месяца. Животных содержали в условиях Центральной научной лаборатории ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Исследование проводили при одобрении и под наблюдением локального этического комитета при ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 732 от 06.10.2020), с соблюдением международных и отечественных норм гуманного обращения с лабораторными животными (Директива 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского союза от 22.09.2010 по охране животных, используемых в научных целях; приказ Минздрава России № 199н от 01.04.2016 «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики»; приказ Министерства здравоохранения СССР № 755 от 12.08.1977 «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных») [13, 14]. Экспериментальные животные были разделены на две группы сравнения: в группе А ($n = 20$) замещение дефекта осуществляли с применением двухслойной металлтрикотажной ленты из TiNi, в группе В ($n = 20$) использовал-

ся сетчатый имплант из полипропилена. Выбор в качестве группы сравнения полипропиленового сетчатого имплантата обусловлен наиболее частым использованием материала в клинике для протезирования дефектов, локализованных в торакоабдоминальных зонах. Предоперационная подготовка, хирургическое вмешательство, анестезиологическое пособие и послеоперационное ведение у всех животных были одинаковыми. Все хирургические вмешательства выполнялись с использованием золетил-ксиланитового наркоза по следующей схеме: золетил 3 мг/кг внутримышечно (в/м), ксиланит 8 мг/кг в/м, атропина сульфат 0,1%-й раствор – 0,1 мл/кг подкожно. После анестезии животных помещали и фиксировали на операционном столе в положении лёжа на спине с помощью тканевых вязок. Кожу обрабатывали раствором антисептика, высушивали стерильной марлевой салфеткой. Место операции ограничивали стерильной одноразовой простыней.

Техника операции. Оперативное вмешательство начинали с разреза по срединной линии тела на передней брюшной стенке с переходом на грудную стенку (длина разреза составляла 3–4 см), мобилизовали кожные лоскуты и подкожную клетчатку, иссекали мышечно-фасциальный и апоневротический лоскут передней брюшной стенки, внеплеврально резецировали мечевидный отросток и хрящевые фрагменты рёберных дуг. В результате формировался пострезекционный дефект размерами 2 × 3 см. Эндопротез выкраивали индивидуально по форме дефекта с припуском его на край. Фиксацию осуществляли по периметру, используя непрерывный шов полипропиленовой мононитью диаметром 4/0. При проведении иглы захватывали в шов ткани животного по линии дефекта и край эндопротеза. На уровне резецированного мечевидного отростка и рёберных дуг имплант фиксировали непосредственно к грудной стенке. Операционный доступ ушивался послойно, наглухо нитью ПГА 4/0 на атравматичной игле. В послеоперационном периоде на протяжении 7 суток проводили профилактику раневой инфекции путём антибактериальной терапии препаратом цефтриаксон 25 мг/кг в сутки.

Животных выводили из эксперимента через 14, 30, 60 и 90 суток после операции путём передозировки лекарственных препаратов, используемых для проведения наркоза. После эвтаназии линейным разрезом вскрывались брюшная полость и грудная клетка животного, проводилась ревизия. Имплантированный металлотрикотаж иссекали с окружающими тканями, изучали макроскопические структурные особенности в месте фиксации имплантата к тканям и на участках контакта с подлежащими органами; оценивали воспалительный процесс. Полученный материал фиксировали в 10%-м нейтральном формалине, заливали в парафин, изготавливали срезы толщиной 5 мкм и окрашивали препараты гематоксилином и эозином и по Ван-Гизону на соединительную ткань. Исследование и микрофотографирование проводили на микроскопе AxioLab.A1 (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия) с помощью видеокамеры AxioCamERc 5s (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия) и программного обеспечения AxioVision Rel. 4.8 (Carl Zeiss Microscopy GmbH,

Германия). Особенности интеграции тканей сквозь сетчатую структуру металлотрикотажа оценивали аналитическим сканирующим электронным микроскопом. Для этого после предварительной фиксации в 10%-м растворе нейтрального формалина иссекали фрагменты ткани с имплантированными образцами исследуемых материалов. После сублимационной сушки указанные образцы помещали на токопроводящий углеродный скотч в камеру электронного растрового микроскопа Teskan Mira (Tescan Orsay Holding, Чехия).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средняя продолжительность операции в группе А составила $20,4 \pm 3,2$ мин, в группе В – $21,2 \pm 2,9$ мин. Статистически значимых различий по времени операций в группах не выявлено. За животными наблюдали на протяжении всего эксперимента до момента выведения. В первые сутки после операции клинически отмечали снижение аппетита и активности. На 2-е сутки после операции у всех животных нормализовалась двигательная активность и восстанавливался аппетит. Интраоперационных осложнений не зафиксировано; в обеих группах операционная рана заживала первичным натяжением, без признаков воспаления. В ходе роста животных при стандартном наборе веса через 30 суток в четырёх случаях в группе В отмечено появление деформации в месте фиксации имплантата к грудной стенке; в одном случае участок деформации был расположен по латеральному краю брюшной стенки. Среди животных в группе А подобных изменений не зафиксировано.

Результаты макроскопического исследования.

При макроскопической оценке изменений после выведения животных из эксперимента отмечено, что деформация зоны эндопротезирования, зафиксированная у животных в группе В, была обусловлена грыжевыми дефектами. Отмечалось прорезывание лигатур, обеспечивающих фиксацию имплантата к хрящевым участкам рёбер, и в одном случае – к тканям брюшной стенки. У животных формировался грыжевой мешок, содержащий сальник и петли кишечника, в котором одна из стенок была представлена имплантом. Кроме того, обращал на себя внимание выраженный спаечный процесс между стенками мешка и его содержимым. Среди всех животных в группе В спаечный процесс зафиксирован в 12 (60 %) случаях и встречался после 14 суток эксперимента. Чаще всего спайки располагались между сальником и линией фиксации имплантата, реже встречались межкишечные спайки. Зона эндопротезирования отличалась жёсткостью, неровностью поверхности; по линии фиксации имплантата отмечался заметный валик из рубцовой ткани различной степени зрелости, наползающий по краям на внутреннюю поверхность сетки. В группе А грыжевых дефектов в зоне эндопротезирования не выявлено, спаечный процесс зафиксирован в 3 (15 %) случаях. Рыхлые единичные спайки располагались между сальником и местом фиксации сетки к грудной стенке;

межишечных спаек не обнаружено. Зона эндопротезирования отличалась эластичностью, легко поддавалась деформации. Начиная с 14-х суток эксперимента, на внутренней поверхности сетки отмечалось появление тонкой тканевой плёнки, равномерно заполняющей поры сетчатого материала, что с трудом позволяло выделить имплант из тканевого регенерата.

Результаты гистологического исследования.

При гистологическом исследовании на 14-е сутки в месте операции в обеих группах сохранялись признаки острой воспалительной реакции, проявляющейся инфильтрацией нейтрофильными лейкоцитами, лимфоцитами и макрофагами; при этом в группе В явления инфильтрации были более выраженными, клетки концентрировались не только вокруг элементов сетки, но и диффузно. В группе А воспалительная инфильтрация была преимущественно лимфо- и макрофагальной, а единичные нейтрофилы встречались только вблизи элементов сетки. Между сеткой и прилежащими слоями мышц передней брюшной стенки образовалась грануляционная ткань, состоящая из тонких коллагеновых волокон, мелких кровеносных сосудов и клеточных элементов, преимущественно фибробластов, лимфоцитов и макрофагов (рис. 1). В обеих группах в отдельных полях зрения в эндомизии скелетных мышц, контактирующих с имплантатами, отмечался отёк.

К 30-м суткам в обеих группах в инфильтрате снижалось количество лейкоцитов и увеличивалось количество фибробластов, а грануляционная ткань на поверхности имплантов отличалась лишь степенью зрелости. В группе Б сохранялись участки скопления нейтрофилов, а коллагеновые волокна располагались

вдоль элементов сетки, направленность была нечёткая (рис. 2).

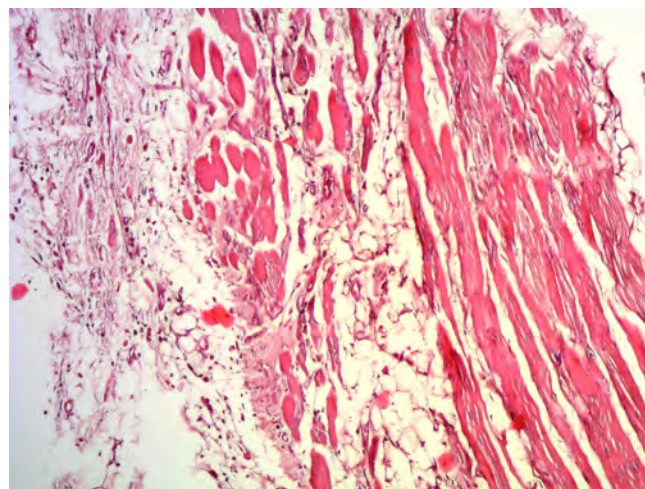


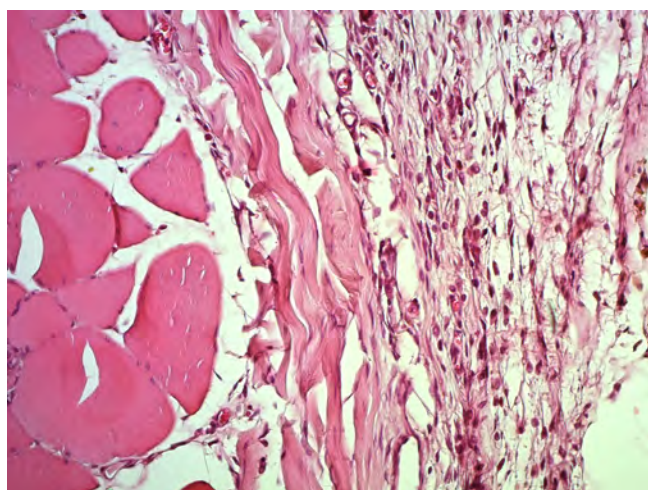
РИС. 2.

Тканевой регенерат через 30 суток после имплантации полипропиленовой сетки. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$

FIG. 2.

Tissue regenerate 30 days after implantation of the polypropylene mesh. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification $\times 400$

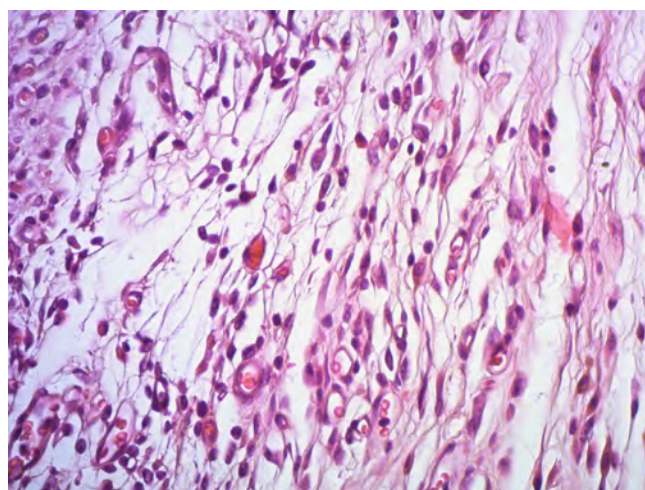
В группе А количество и толщина коллагеновых волокон увеличивались, в результате чего они приобретали характерную направленность вдоль нитей из TiNi и формировали пучки, повторяя структуру импланта



а

РИС. 1.

а – грануляционная ткань вокруг мышечных волокон через 14 дней после имплантации металлтрикотаж из никелида титана. **б** – сосуды и клеточные элементы (лимфоциты, макрофаги, фибробласты) грануляционной ткани после имплантации металлтрикотаж из никелида титана. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$ (**а**), $\times 600$ (**б**)



б

FIG. 1.

а – granulation tissue around muscle fibers 14 days after implantation of the titanium nickelide mesh. **б** – vessels and cellular elements (lymphocytes, macrophages, fibroblasts) of granulation tissue after tissue implantation from titanium nickelide. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification $\times 400$ (**а**), $\times 600$ (**б**)

(рис. 3). По краю резецированных хрящей наблюдался рост фиброзно-хрящевой ткани.

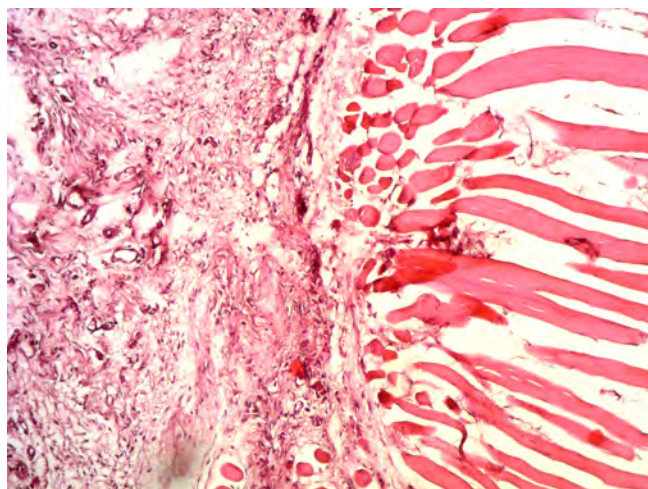


РИС. 3.
Тканевой регенерат через 30 сут. после имплантации металлотрикотаж из никелида титана. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$

FIG. 3.
Tissue regenerate 30 days after implantation of metallic knitwear made of titanium nickelide. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification $\times 400$

На 60-е сутки в группе Б сохранялись признаки отёка и реакции организма на инородную ткань, проявляющиеся участками скопления лимфоцитов и ма-

крофагов (рис. 4а). В группе А вокруг импланта сформировался регенерат из зрелой соединительной ткани (рис. 4б).

В группе А отмечался рост фибробластов сквозь сетчатую трикотажную структуру никелид-титанового импланта с заполнением тканевым регенератом пор нитей (рис. 5).

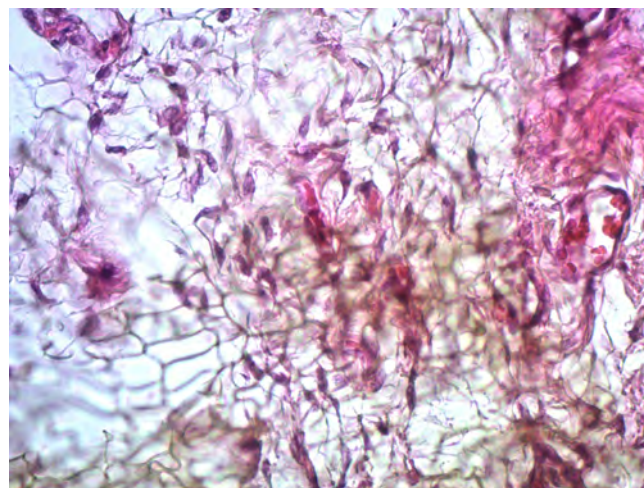
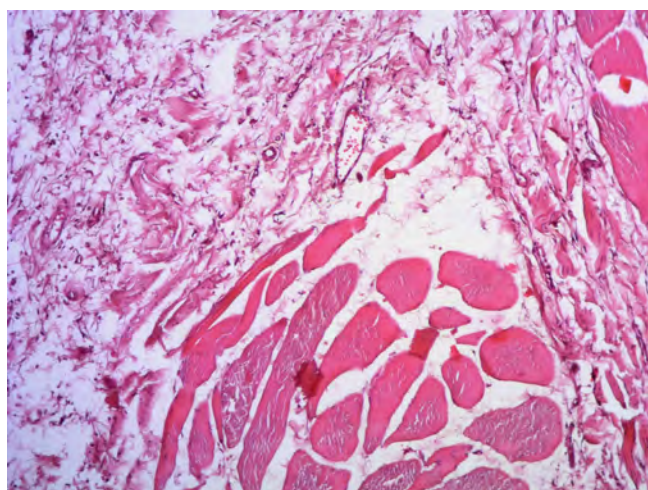


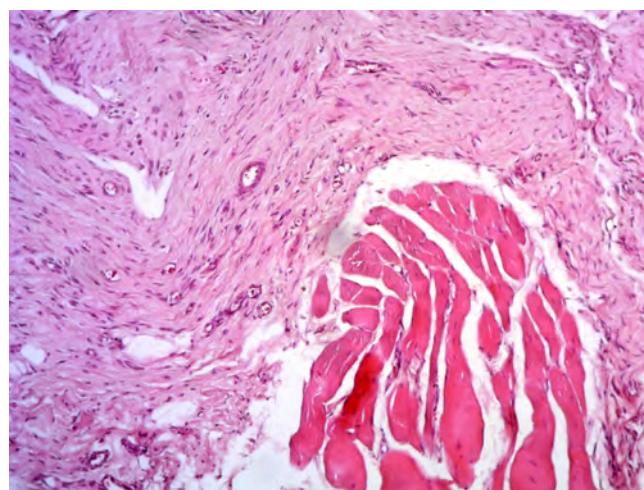
РИС. 5.
Фибробласты, заполняющие сетчатую структуру никелид-титанового импланта на 60-е сутки эксперимента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 600$

FIG. 5.
Fibroblasts filling the mesh structure of the TiNi implant on day 60 of the experiment. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification $\times 600$



а

РИС. 4.
а – рыхлая соединительная ткань между мышечными волокнами брюшной стенки через 60 сут. после имплантации полипропиленовой сетки. **б** – зрелая соединительная ткань вокруг мышечных волокон регенерата через 60 сут. после имплантации металлотрикотаж из никелида титана. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$



б

FIG. 4.
а – loose connective tissue around the muscle fibers of the regenerate 60 days after the implantation of polypropylene mesh. **б** – mature connective tissue around the muscle fibers of the regenerate 60 days after the implantation of metallic knitwear made of titanium nickelide. Stained with hematoxylin and eosin. $\times 400$

К концу эксперимента в обеих группах вокруг имплантов формировалась капсула из зрелой соединительной ткани, которая в группе Б отличалась наличием участков грануляционной ткани в месте контакта с имплантом. В группе А соединительнотканная капсула имела менее выраженную толщину с явлениями заполнения фибробластами и коллагеновыми волокнами сетчатой структуры импланта. По линии фиксации импланта отмечалась органоспецифическая дифференцировка тканей вновь образованного регенерата. Между мышечными волокнами видна зрелая соединительная ткань. В месте рассечения мышечных волокон встречались мышечные почки как проявление элементов регенерации скелетных мышечных волокон.

Результаты электронной микроскопии. Исследование препаратов с применением электронной микроскопии в группе Б свидетельствовало об отсутствии прочных связей между соединительнотканым регенератом и полипропиленовой сеткой. Клетки, а также межклеточные элементы располагались в виде плотного валика по периметру импланта с участками наползания на имплант вдоль гладких нитей, заканчивающиеся переплетением волокон с формированием валика (рис. 6). Интеграция тканевых элементов сквозь сетчатую структуру имплантата не прослеживалась.

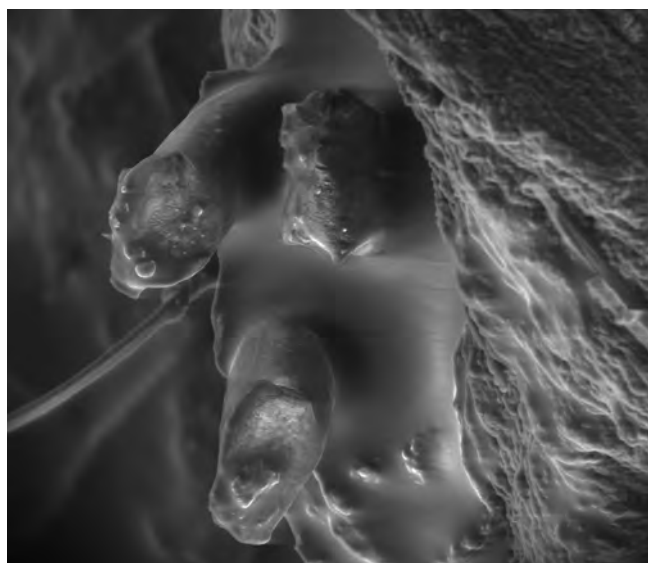


РИС. 6.
Формирование клеточного валика вдоль полипропиленовых нитей в группе Б на 14-е сутки. Сканирующий электронный микроскоп. Увеличение $\times 350$

FIG. 6.
The formation of a cell roller along the polypropylene threads in Group B on day 14. Scanning electron microscope. Magnification $\times 350$

В группе А микроскопическая картина отличалась, начиная с 14-х суток. Формирование соединительнотканного регенерата начиналось в местах пересечения и контакта TiNi-нитей в виде скоплений фибробластов

и пучков коллагеновых волокон, формирующих сплетения различных типов (рис. 7). Поверхность тканевого регенерата приобретала сетчатую форму, повторяя контур импланта. К 30-м суткам коллагеновые волокна и фибробласты на отдельных участках полностью заполняли поры двухслойного импланта.

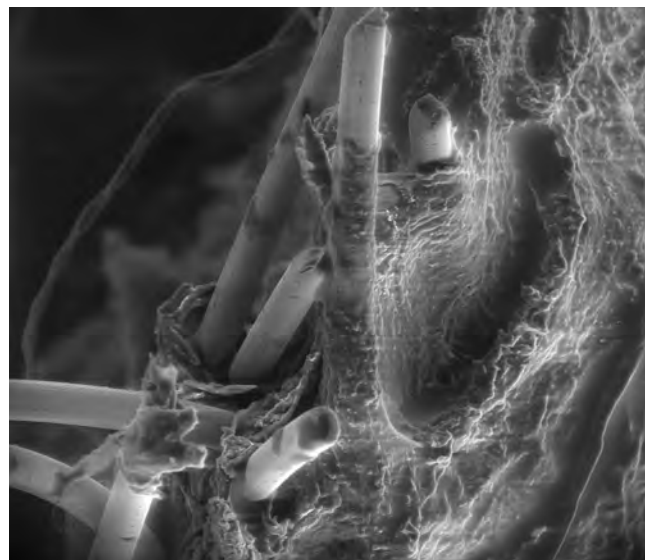


РИС. 7.
Формирование соединительнотканного регенерата в группе А на 14-е сутки. Сканирующий электронный микроскоп. Увеличение $\times 350$

FIG. 4.
Formation of connective tissue regenerate in Group A on day 14. Scanning electron microscope. Magnification $\times 350$

К 90-м суткам после операции в группе А прочность соединения имплантата с тканями грудной стенки значительно возрастала. На уровне оставшихся концов резецированных хрящей образовывался валик, состоящий из сформировавшейся фиброзно-хрящевой ткани, зачатком которой служит оставленная надхрящница рёберной дуги. Отмечено, что хрящевая ткань интимно прилежит и как бы «наползает» в составе соединительнотканного регенерата на поверхность импланта, а особая форма сращения на этом участке за счёт сплетения и прорастания сквозь сетчатую структуру направленных соединительнотканых пучков обеспечивает стабильность и прочность соединения. В группе Б подобного эффекта не наблюдалось: фиброзно-хрящевая ткань формирована регенеративный валик и посредством соединительнотканного мостика фиксировала имплант.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выбор эндопротеза для замещения сложных участков организма, особенно таких, как торакоабдоминальные переходы, представляет непростую задачу.

Для замещения небольших дефектов возможно использовать любой тип эндопротеза или достаточно собственных тканей, гораздо сложнее найти эффективный материал для устранения обширных дефектов, у которых края представлены разными анатомическими структурами и тканями [15–17]. Передовые технологии в разработке материалов медицинского назначения повысили уровень требований к биомеханическим свойствам материала, а именно к способности выдерживать изменяющуюся нагрузку, оказываемую на имплант. Подобное свойство определяет его функциональность и влияет на ближайшие и отдалённые результаты. Разница напряжённо-деформационного состояния между имплантом и тканями организма становится причиной осложнений, проявляющихся в виде грыжевых дефектов. В нашем исследовании в группе А подобных осложнений не отмечалось, что определено растяжимостью комплекса ткань – имплант. Подобный эффект, имея высокий предел прочности, играет важную роль при увеличении площади организма, например, при наборе пациентом избыточного веса или росте организма. Однако несмотря на все физико-механические преимущества, решающим фактором при выборе материала в качестве биопротеза для замещения дефектов у человека является биосовместимость.

Основная задача любого сетчатого импланта – стать основой для соединительнотканного регенерата, и при отсутствии свойств биосовместимости его физико-механические качества не позволят раскрыться. Если от свойств биосовместимости при формировании тканевого регенерата зависит количество и качество коллагеновых волокон, то такие параметры, как структура и толщина нити, а также размер ячеек плетения, играют ключевую роль в фиксации импланта и определяют риск возникновения грыжевых дефектов. Результаты нашего исследования убедительно доказывают, что гладкая поверхностная архитектура не является благоприятным условием для формирования единого с имплантом тканевого регенерата, препятствуя адгезии клеток и снижая общую биосовместимость. Подобные условия становятся причиной реакции организма на имплант как на инородное тело, что приводит к возникновению келоидов, хронического болевого синдрома и грыжевых дефектов. Подобное поведение продемонстрировано в группе с полипропиленовой сеткой в виде длительно сохраняющегося воспаления вокруг импланта, стимулирующего рост избыточной соединительной ткани, изолируя имплант в организме. При этом в группе А пористая структура нити и двухслойность TiNi-импланта способствуют пролиферации клеток. Это проявляется как реакция клеток на топографию поверхности и является первичной особенностью образования многих тканей. Кроме того, шероховатая структура позволяет фибробластам с поверхности импланта интегрироваться в двухслойную структуру, формируя единый тканевой регенерат, обладающий эластичными свойствами с оптимальным запасом прочности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспериментальное применение эндопротеза из двухслойного TiNi-металлотрикотажа показало обнадеживающие результаты. В группе с использованием полипропиленового импланта отмечалось больше грыжевых дефектов, и чаще встречалось образование спаек. Кроме того, реакция организма, вызванная имплантированным полипропиленовым протезом, характеризовалась более выраженным фиброзом, а интеграция ткани сквозь сетчатую структуру импланта не прослеживалась. Пористая структура TiNi-проволоки, а также биомеханические и биохимические свойства двухслойного металлотрикотажа обеспечивают оптимальную интеграцию эндопротеза в тканях организма и способствуют формированию эластичного каркаса, близкого к естественному. Двухслойный трикотаж из TiNi в замещении сложных структур торакоабдоминальной зоны показал многообещающие предварительные результаты, что открывает перспективы для дальнейших клинических исследований в том числе с применением методов оценочной морфометрии.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России, проект № FSWM-2020-0022.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Danker SJ, Mericli AF, Rice DC, Santos DA, Butler CE. Custom 3D-printed titanium implant for reconstruction of a composite chest and abdominal wall defect. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2021; 9(11): e3885. doi: 10.1097/GOX.0000000000003885
2. Говоровская Е.А., Гнилосыр П.А., Козлов В.В., Хмара М.Б. Оперативное лечение послеоперационных вентральных грыж с учётом параметров натяжения тканей. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2020; 10(12): 331-332.
3. Лазаренко В.А., Иванов С.В., Иванов И.С., Цуканов А.В. Профилактика компартмент-синдрома при пластике у больных с вентральными грыжами. *Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье*. 2015; 2: 35-37.
4. Chilintseva N, Brigand C, Meyer C, Rohr S. Laparoscopic prosthetic hiatal reinforcement for large hiatal hernia repair. *J Vasc Surg*. 2012; 49(3): e215-e220. doi: 10.1016/j.jviscsurg.2012.01.006
5. Ribeiro WG, Nascimento ACC, Ferreira LB, Marchi DD, Rego GM, Maeda CT, et al. Analysis of tissue inflammatory response, fibroplasia, and foreign body reaction between the polyglactin suture of abdominal aponeurosis in rats and the intraperitoneal implant of polypropylene, polypropylene/polyglycolic and polyester/porcine collagen meshes. *Acta Cir Bras*. 2021; 36(7): e360706. doi: 10.1590/ACB360706
6. Топольницкий Е.Б., Дамбаев Г.Ц., Шефер Н.А., Ходоренко В.Н., Фомина Т.И., Гюнтер В.Э. Замещение пострезекционных дефектов перикарда, диафрагмы, грудной стенки сетчатым

имплантатом из никелида титана. *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии*. 2012; 1(40): 14-21.

7. Biondo-Simões MLP, Sichciopi AA, Ioshii SO, Robes RR, Biondo-Simões R. Comparative study of fibrosis induced by Marlex, Parietex Composite, Vicryl and Ultrapro meshes. *Acta Cir Bras*. 2018; 33(9): 792-798. doi: 10.1590/s0102-865020180090000007

8. Kelly M, Macdougall K, Olabisi O, McGuire N. In vivo response to polypropylene following implantation in animal models: A review of biocompatibility. *Int Urogynecol J*. 2017; 28(2): 171-180. doi: 10.1007/s00192-016-3029-1

9. Берещенко В.В., Лызиов А.Н., Надыров Э.А., Кондрачук А.Н. Сравнительная морфологическая характеристика реакции тканей экспериментальных животных на имплантацию модифицированных полипропиленовых сетчатых эндопротезов. *Новости хирургии*. 2021; 29(6): 645-653. doi: 10.18484/2305-0047.2021.6.645

10. Миронова Т.Е., Коптев В.Ю., Афонюшкин В.Н., Бехтольд А.А. Исследование реакции тканей организма лабораторных животных на биополимерный материал на основе бактериальной целлюлозы. *Актуальные вопросы ветеринарной биологии*. 2021; 4(52): 43-48. doi: 10.24412/2074-5036-2021-4-43-48

11. Ирьянов Ю.М., Чернов В.Ф., Радченко С.А., Чернов А.В. Пластическая эффективность различных имплантатов при замещении дефектов мягких и костных тканей. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2013; 155(4): 517-520.

12. Топольницкий Е.Б., Дамбаев Г.Ц., Ходоренко В.Н., Фомина Т.И., Шефер Н.А., Гюнтер В.Э. Реакция тканей на сетчатый имплантат из никелида титана после замещения пострезекционных дефектов анатомических структур грудной клетки. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2012; 153(3): 366-370.

13. Липатов В.А., Северинов Д.А., Крюков А.А. Этические и правовые аспекты проведения экспериментальных биомедицинских исследований *in vivo*. Часть I. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2019; 27(1): 80-92. doi: 10.23888/PAVLOVJ201927180-92

14. Липатов В.А., Северинов Д.А., Крюков А.А., Саакян А.Р. Этические и правовые аспекты проведения экспериментальных биомедицинских исследований *in vivo*. Часть II. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2019; 27(2): 245-257. doi: 10.23888/PAVLOVJ2019272245-257

15. Gunther VE, Chekalkin TL, Kim JS, Hodorenko V. The equilibrium of martensite shear stress at phase transitions in TiNi-based alloys. *Adv Mat Lett*. 2015; 6(1): 8-12. doi: 10.5185/AMLETT.2015.5597

16. Дамбаев Г.Ц., Топольницкий Е.Б., Гюнтер В.Э., Шефер Н.А., Фомина Т.И. *Имплантаты с памятью формы в торакальной хирургии*. Томск: НПП МИЦ; 2016.

17. Yashenchuk YF, Marchenko ES, Gunter SV, Baigonakova GA, Kokorev OV, Volinsky AA, et al. Softening effects in biological tissues and NiTi knitwear during cyclic loading. *Materials*. 2021; 14(21): 6256. doi: 10.3390/ma14216256

REFERENCES

1. Danker SJ, Mericli AF, Rice DC, Santos DA, Butler CE. Custom 3D-printed titanium implant for reconstruction of a composite chest and abdominal wall defect. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2021; 9(11): e3885. doi: 10.1097/GOX.0000000000003885

2. Govorovskaya EA, Gnilyosy PA, Kozlov VV, Khmara MB. Surgical treatment of postoperative ventral hernias, taking into account the parameters of tissue tension. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2020; 10(12): 331-332. (In Russ.).

3. Lazarenko VA, Ivanov SV, Ivanov IS, Tsukanov AV. Prevention of compartment syndrome in patients with plastic of ventral hernias. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2015; 2: 35-37. (In Russ.).

4. Chilintseva N, Brigand C, Meyer C, Rohr S. Laparoscopic prosthetic hiatal reinforcement for large hiatal hernia repair. *J Vasc Surg*. 2012; 49(3): e215-e220. doi: 10.1016/j.jvisc-surg.2012.01.006

5. Ribeiro WG, Nascimento ACC, Ferreira LB, Marchi DD, Rego GM, Maeda CT, et al. Analysis of tissue inflammatory response, fibroplasia, and foreign body reaction between the polyglactin suture of abdominal aponeurosis in rats and the intraperitoneal implant of polypropylene, polypropylene/polyglycaprone and polyester/porcine collagen meshes. *Acta Cir Bras*. 2021; 36(7): e360706. doi: 10.1590/ACB360706

6. Topolnitsky EB, Dambaev GTs, Shefer NA, Khodorenko VN, Fomina TI, Gunter VE. Replacement of post-resection defects of the pericardium, diaphragm, chest wall with a titanium nickelide mesh implant. *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2012; 1(40): 14-21. (In Russ.).

7. Biondo-Simões MLP, Sichciopi AA, Ioshii SO, Robes RR, Biondo-Simões R. Comparative study of fibrosis induced by Marlex, Parietex Composite, Vicryl and Ultrapro meshes. *Acta Cir Bras*. 2018; 33(9): 792-798. doi: 10.1590/s0102-865020180090000007

8. Kelly M, Macdougall K, Olabisi O, McGuire N. In vivo response to polypropylene following implantation in animal models: A review of biocompatibility. *Int Urogynecol J*. 2017; 28(2): 171-180. doi: 10.1007/s00192-016-3029-1

9. Bereshchenko VV, Lyzikov AN, Nadyrov EA, Kondrachuk AN. Comparative morphological features of subcutaneous tissue of experimental animals in response to the implantation with modified polypropylene mesh endoprosthesis. *Novosti khirurgii*. 2021; 29(6): 645-653. (In Russ.). doi: 10.18484/2305-0047.2021.6.645

10. Mironova TE., Koptev VYu, Afonyushkin VN, Bekhtold AA. Study of the response of the tissues of the laboratory animals to biopolymer material based on bacterial cellulose. *Actual Questions of Veterinary Biology*. 2021; 4(52): 43-48. (In Russ.). doi: 10.24412/2074-5036-2021-4-43-48

11. Iryanov YuM, Chernov VF, Radchenko SA, Chernov AV. Plastic efficiency of various implants in the replacement of soft and bone tissue defects. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2013; 155(4): 517-520. (In Russ.).

12. Topolnitskiy EB, Dambaev GTs, Khodorenko VN, Fomina TI, Shefer NA, Gunther VE. Tissue response to a titanium nickelide mesh implant after replacement of post-resection defects in the anatomical structures of the chest. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2012; 153(3): 366-370. (In Russ.).

13. Lipatov VA, Kryukov AA, Severinov DA, Saakyan AR. Ethical and legal aspects of *in vivo* experimental biomedical research. Part I. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2019; 27(1): 80-92. (In Russ.). doi: 10.23888/PAVLOVJ201927180-92

14. Lipatov VA, Kryukov AA, Severinov DA, Saakyan AR. Ethical and legal aspects of *in vivo* experimental biomedical research of the conduct. Part II. *I.P. Pavlov Russian Medical*

Biological Herald. 2019; 27(2): 245-257. (In Russ.). doi: 10.23888/PAVLOVJ2019272245-257

15. Gunther VE, Chekalkin TL, Kim JS, Hodorenko V. The equilibrium of martensite shear stress at phase transitions in TiNi-based alloys. *Adv Mat Lett*. 2015; 6(1): 8-12. doi: 10.5185/AMLETT.2015.5597

16. Dambaev GT, Topolnitsky EB, Gunter VE, Shefer NA, Fomina TI. *Shape memory implants in thoracic surgery*. Tomsk; 2016. (In Russ.).

17. Yashenchuk YF, Marchenko ES, Gunter SV, Baigonakova GA, Kokorev OV, Volinsky AA, et al. Softening effects in biological tissues and NiTi knitwear during cyclic loading. *Materials*. 2021; 14(21): 6256. doi: 10.3390/ma14216256

Сведения об авторах

Топольницкий Евгений Богданович – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры хирургии с курсом мобилизационной подготовки и медицины катастроф, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; ведущий научный сотрудник лаборатории сверхэластичных биоинтерфейсов, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», e-mail: e_topolnitskiy@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5674-0177>

Шефер Николай Анатольевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургии с курсом мобилизационной подготовки и медицины катастроф, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: NAschefer@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0011-8370>

Марченко Екатерина Сергеевна – кандидат физико-математических наук, заведующий лабораторией сверхэластичных биоинтерфейсов, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», e-mail: marchenko84@vtomske.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4615-5270>

Фомина Татьяна Ивановна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела лекарственной токсикологии, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», <https://orcid.org/0000-0002-9863-9464>

Михед Роман Александрович – аспирант кафедры хирургии с курсом мобилизационной подготовки и медицины катастроф, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: roma4521@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5915-6323>

Цыденова Алтана Нанзатовна – аспирант кафедры хирургии с курсом мобилизационной подготовки и медицины катастроф, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: doc.tsydenova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6670-9010>

Гарин Александр Сергеевич – аспирант, инженер-исследователь лаборатории сверхэластичных биоинтерфейсов, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», e-mail: Stik-020@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7077-1554>

Information about the authors

Evgeniy B. Topolnitskiy – Dr. Sc. (Med.), Docent, Professor at the Department of Surgery with a Course of Mobilization Training and Disaster Medicine, Siberian State Medical University; Leading Research Officer at the Laboratory of Superelastic Biointerfaces, National Research Tomsk State University, e-mail: e_topolnitskiy@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5674-0177>

Nikolay A. Shefer – Cand. Sc. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Surgery with a Course of Mobilization Training and Disaster Medicine, Siberian State Medical University, e-mail: NAschefer@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0011-8370>

Ekaterina S. Marchenko – Cand. Sc. (Phys.-Math.), Head of the Laboratory of Superelastic Biointerfaces, National Research Tomsk State University, e-mail: marchenko84@vtomske.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4615-5270>

Tatyana I. Fomina – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Department of Drug Toxicology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, <https://orcid.org/0000-0002-9863-9464>

Roman A. Mikhed – Postgraduate at the Department of Surgery with a Course of Mobilization Training and Disaster Medicine, Siberian State Medical University, e-mail: roma4521@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5915-6323>

Altana N. Tsydenova – Postgraduate at the Department of Surgery with a Course of Mobilization Training and Disaster Medicine, Siberian State Medical University, e-mail: doc.tsydenova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6670-9010>

Alexander S. Garin – Postgraduate, Research Engineer at the Laboratory of Superelastic Biointerfaces, National Research Tomsk State University, e-mail: Stik-020@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7077-1554>

Вклад авторов

Топольницкий Е.Б. – научное руководство, концепция исследования.

Шефер Н.А. – написание исходного текста, итоговые выводы.

Марченко Е.С. – развитие методологии.

Фомина Т.И. – развитие методологии.

Михед Р.А. – выполнение этапов эксперимента.

Цыденова А.Н. – выполнение этапов эксперимента.

Гарин А.С. – выполнение структурных исследований.

РОЛЬ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА И РЕДОКС-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ ПРОТЕИНКИНАЗ В ИНФАРКТ-ЛИМИТИРУЮЩЕМ ЭФФЕКТЕ ОПИОИДНОГО ПЕПТИДА ДЕЛЬТОРФИНА II ПРИ РЕПЕРФУЗИИ СЕРДЦА У КРЫС

Попов С.В.¹,
Мухомедзянов А.В.¹,
Сиротина М.¹,
Курбатов Б.К.¹,
Азев В.Н.²,
Суфианова Г.З.³,
Хлёсткина М.С.³,
Маслов Л.Н.¹

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а, Россия)

² Филиал ФГБНУ Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (142290, г. Пущино, просп. Науки, 6, Россия)

³ ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России (625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Мухомедзянов Александр
Валерьевич,
e-mail: sasha_m91@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Смертность от острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST в кардиологических стационарах составляет от 4,5 до 7 %, и в последние годы этот показатель не снижается. Наиболее частой причиной гибели пациентов является кардиогенный шок, вероятность возникновения которого напрямую зависит от размера инфаркта. Вполне очевидно, что назрела настоятельная необходимость в создании препаратов, ограничивающих размер инфаркта и предотвращающих появление кардиогенного шока.

Цель исследования. Оценить роль активных форм кислорода и редокс-чувствительных протеинкиназ в инфаркт-лимитирующем эффекте опиоидного пептида дельторфина II при реперфузии сердца у крыс.

Материалы и методы. Коронароокклюзию (45 мин) и реперфузию (120 мин) воспроизводили у крыс, наркотизированных α-хлоралозой. Перед реперфузией животным вводили: селективный агонист δ₂-опиоидных рецепторов дельторфин II, «ловушку» гидроксильных радикалов 2-меркаптопропионил глицин (2-МППГ), «ловушку» супероксидных радикалов темпол, ингибитор протеинкиназы Cδ (ПКСδ) роттлерин, ингибитор PI3-киназы вортманнин, ингибитор ERK1/2 киназы PD98059.

Результаты. Дельторфин II способствовал двукратному уменьшению размера инфаркта. Инъекция крысам одного 2-МППГ, темпола, роттлерина, вортманнина, PD98059 не влияла на размер инфаркта. 2-МППГ и темпол не влияли на инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина II. Роттлерин, вортманнин и PD98059 устраняли кардиопротекторный эффект дельторфина II.

Заключение. Инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина II не зависит от продукции супероксидного радикала и гидроксильного радикала. Супероксидный радикал и гидроксильный радикал не играют существенной роли в реперфузионном повреждении сердца после коронароокклюзии (45 мин). ПКСδ, PI3-киназа и ERK1/2 киназа вовлечены в инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина II при реперфузии миокарда.

Ключевые слова: сердце, ишемия, реперфузия, опиоидные рецепторы, активные формы кислорода, киназы

Статья поступила: 18.08.2022

Статья принята: 09.03.2023

Статья опубликована: 05.05.2023

Для цитирования: Попов С.В., Мухомедзянов А.В., Сиротина М., Курбатов Б.К., Азев В.Н., Суфианова Г.З., Хлёсткина М.С., Маслов Л.Н. Роль активных форм кислорода и редокс-чувствительных протеинкиназ в инфаркт-лимитирующем эффекте опиоидного пептида дельторфина II при реперфузии сердца у крыс. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 254-262. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.25

THE ROLE OF REACTIVE OXYGEN SPECIES AND REDOX-SENSITIVE PROTEIN KINASES IN THE INFARCTION-LIMITING EFFECT OF OPIOID PEPTIDE DELTORPHIN II IN CARDIAC REPERFUSION IN RATS

Popov S.V.¹,
Mukhomedzyanov A.V.¹,
Sirotina M.¹,
Kurbatov B.K.¹,
Azev V.N.²,
Sufianova G.Z.³,
Khlestkina M.S.³,
Maslov L.N.¹

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Kievskaya str. 111A, Tomsk 634012, Russian Federation)

² Branch of Shemyakin – Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences (Nauki ave. 6, Pushchino 142290, Russian Federation)

³ Tyumen State Medical University (Odesskaya str. 54, Tyumen 625023, Russian Federation)

Corresponding author:
Alexander V. Mukhomedzyanov,
e-mail: sasha_m91@mail.ru

ABSTRACT

Background. Mortality from acute myocardial infarction with ST-segment elevation in cardiac hospitals ranges from 4.5 to 7 %, and these data has not decreased in recent years. The most common cause of death in patients is cardiogenic shock, the likelihood of which directly depends on infarct size. It is quite clear that there is an urgent need to create drugs to limit the size of infarction and prevent the occurrence of cardiogenic shock.

The aim. To evaluate the role of reactive oxygen species and redox-sensitive protein kinases in the infarction-limiting effect of opioid peptide deltorphin II in cardiac reperfusion in rats.

Materials and methods. Coronary occlusion (45 min) and reperfusion (120 min) were performed in rats anesthetized with α -chloralose. The selective δ_2 -opioid receptor agonist deltorphin II, a hydroxyl radical scavenger 2-mercaptopyrionyl glycine (2-MPG), a superoxide radical scavenger tempol, the protein kinase C δ (PKC δ) inhibitor rottlerin, the PI3-kinase inhibitor wortmannin, the inhibitor of ERK1/2 kinase PD98059 were injected before of reperfusion of the heart.

Results. Deltorphin II contributed to a two-fold decrease in infarction size. Injection of 2-MPG, tempol, rottlerin, wortmannin, PD98059 alone had no effect on infarction size in rats. 2-MPG and tempol did not affect the infarction-reducing effect of deltorphin II. Rottlerin, wortmannin, and PD98059 eliminated the cardioprotective effect of deltorphin II.

Conclusion. The infarction-reducing effect of deltorphin II does not depend on the production of superoxide radical and hydroxyl radical. Superoxide radical and hydroxyl radical do not play a significant role in reperfusion injury of the heart after coronary occlusion (45 min). PKC δ , PI3-kinase, and ERK1/2 kinase are involved in the infarction-limiting effect of deltorphin II in myocardial reperfusion.

Key words: heart, ischemia, reperfusion, opioid receptors, reactive oxygen species, kinases

For citation: Popov S.V., Mukhomedzyanov A.V., Sirotina M., Kurbatov B.K., Azev V.N., Sufianova G.Z., Khlestkina M.S., Maslov L.N. The role of reactive oxygen species and redox-sensitive protein kinases in the infarction-limiting effect of opioid peptide deltorphin II in cardiac reperfusion in rats. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 254-262. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.25

Received: 18.08.2022
Accepted: 09.03.2023
Published: 05.05.2023

ВВЕДЕНИЕ

Смертность от острого инфаркта миокарда с подъёмом сегмента ST в кардиологических стационарах составляет от 4,5 до 7 %, и в последние годы этот показатель не снижается [1–3]. Наиболее частой причиной гибели пациентов является кардиогенный шок [4], вероятность возникновения которого напрямую зависит от размера инфаркта [5, 6]. Первичное чрескожное коронарное вмешательство обеспечивает почти 95%-ю реканализацию инфаркт-связанной коронарной артерии [7], однако, несмотря на это, пациенты умирают. Одной из причин смерти является реперфузионное повреждение сердца. Вполне очевидно, что назрела настоятельная необходимость в создании препаратов, способных ограничивать размер инфаркта и предотвращать появление кардиогенного шока.

Согласно нашим данным, опиоиды способны улучшать насосную функцию миокарда при реперфузии сердца [8]. Опиоидный пептид дельторфин II способен уменьшать размер инфаркта миокарда при внутривенном введении перед реперфузией [9]. Установлено, что инфаркт-лимитирующий эффект этого пептида связан с активацией периферических δ_2 -опиоидных рецепторов (ОР) [9]. Внутриклеточный сигнальный механизм кардиопротекторного эффекта дельторфина II оставался не изучен. Принято считать, что конечным эффектом инфаркт-лимитирующего эффекта пре- и посткондиционирования являются митохондриальные K^+ -каналы (мито K_{ATP} -каналы) [10, 11]. Мы обнаружили, что кардиопротекторный эффект дельторфина II не зависит от мито K_{ATP} -канала, а опосредуется активацией сарколеммального K_{ATP} -канала (сарк K_{ATP} -канала) [12]. Как внутриклеточный сигнал передаётся от δ_2 -ОР на сарк K_{ATP} -канал? Мы предположили, что на роль внутриклеточных мессенджеров, обеспечивающих повышение толерантности сердца к реперфузии, могут претендовать активные формы кислорода (АФК). На чём основывалась эта гипотеза?

В 80-е годы XX века господствовало мнение, что свободные радикалы и АФК играют исключительно негативную роль в реперфузионном повреждении сердца [13, 14]. Сейчас подобной точки зрения придерживаются некоторые исследователи [15–17]. В пользу этого мнения говорили данные о том, что продукция свободных радикалов в миокарде многократно возрастает в момент реперфузии по сравнению с предшествующим ишемическим периодом [18–20]. Эта точка зрения подкреплялась сведениями об инфаркт-лимитирующем эффекте антиоксидантов [21–23]. Однако в этих исследованиях антиоксиданты, как правило, использовались в высоких дозировках, позволяющих им взаимодействовать не только со свободными радикалами, но и с другими молекулами. Например, «ловушка» гидроксильных радикалов ($\cdot OH$) 2-меркаптопропил-глицин (2-МППГ; 20 мг/кг) [24, 25] в дозе 70 мг/кг внутривенно может взаимодействовать с пероксинитритом [26], а в дозе 100 мг/кг ограничивает размер инфаркта миокарда 2-МППГ [27]. Следовательно, кардиопротекторный эффект 2-МППГ может не зависеть от снижения уровня $\cdot OH$ в ткани миокарда.

В 90-е годы XX века постепенно формировалось мнение, что свободные радикалы и АФК могут не только повреждать, но и защищать миокард от патогенного действия ишемии и реперфузии. Было установлено, что 2-МППГ устраняет инфаркт-лимитирующий эффект ишемического preconditionирования [11]. Мы получили данные, что АФК играют ключевую роль в кардиопротекторном эффекте гипоксического preconditionирования [28]. Свободные радикалы и АФК играют роль сигнальных молекул, которые активируют редокс-чувствительные ферменты, прежде всего киназы [29]. Так, например, АФК повышают активность: протеинкиназы C (ПКС δ и ПКС ϵ), PI3-киназы, ERK1/2-киназы [29]. Эти киназы обеспечивают устойчивость сердца к ишемии и реперфузии [10]. Есть основания полагать, что на роль подобных активаторов киназ претендуют: $\cdot OH$, супероксидный радикал ($O_2^{\cdot -}$) и перекись водорода [29].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить роль активных форм кислорода и редокс-чувствительных протеинкиназ в инфаркт-лимитирующем эффекте опиоидного пептида дельторфина II при реперфузии сердца у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было выполнено на 144 крысах-самцах линии Вистар массой 250–300 г. Все процедуры, связанные с содержанием и использованием животных, проводили с соблюдением директив Европарламента и Совета Европейского союза (2010/63/EU), регламентирующих использование животных в научных целях. Исследование одобрено этическим комитетом Научно-исследовательского института кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (протокол № 207 от 23.12.2020).

Животных наркотизировали внутрибрюшинным введением α -хлоралозы (60 мг/кг, внутрибрюшинно; Sigma) и подключали к аппарату искусственной вентиляции легких «SAR-830 Series» (CWE Inc., США). Коронароокклюзию (45 мин) и реперфузию (120 мин) осуществляли по методу J.E. Schultz и соавт. [30]. Для этого проводили торакотомию на уровне 2–3-х рёбер и накладывали лигатуру на левую коронарную артерию на несколько миллиметров ниже её выхода из аорты. Спустя 45 минут ишемии лигатуру снимали для возобновления коронарного кровотока. Регистрация АД осуществлялась с помощью датчика давления SS13L (Biopac System Inc., Goleta, США), сопряжённого с аппаратом для электрофизиологических исследований MP35 (Biopac System Inc., Goleta, США). Измерение артериального давления проводили путём канюлирования правой сонной артерии с помощью датчика давления SS13L (Biopac System Inc., Goleta, США), сопряжённого с аппаратом для электрофизиологических исследований MP35 (Biopac System Inc., Goleta, США) и персональным компьютером. Данный прибор также использовался

для регистрации электрокардиограммы. После реперфузии сердце удаляли из грудной клетки и промывали ретроградно через аорту физиологическим раствором. Для определения зоны риска (ЗР) лигатуру вновь затягивали и миокард окрашивали струйно через аорту 5%-м перманганатом калия. Зоной риска принято называть миокард, подвергнутый ишемии-реперфузии. После промывки физиологическим раствором делали срезы сердца толщиной в 1 мм перпендикулярно к продольной оси с помощью слайсера HSRA001-1 (Zivic Instruments, США). Визуализацию зоны некроза от зоны риска осуществляли путём окрашивания 1%-м раствором 2,3,5-трифенил тетразолия хлорида в течение 30 минут при 37 °С. В основе метода лежит способность 2,3,5-трифенил тетразолия хлорида приобретать стойкую окраску при переходе из окисленного состояния в восстановленное под действием дегидрогеназ. Поскольку в погибших кардиомиоцитах отсутствовали дегидрогеназы, некротизированный миокард не окрашивался. После окончания окраски срезы помещали в 10%-й раствор формальдегида на 1 сутки. Срезы сканировали с обеих сторон сканером HP Scanjet G4050. Размер ЗР и зоны инфаркта (ЗИ) определяли компьютеризированным планиметрическим методом. Размер зоны инфаркта выражали в процентах от размера зоны гипоперфузии (зоны риска) как соотношение ЗИ/ЗР.

Блокаторы вводили внутривенно за 10 мин до реперфузии, а дельторфин II – за 5 мин до реперфузии. Каждая экспериментальная группа включала в себя по 12 особей. В группу контроля были включены животные, которым вводили физиологический раствор.

В эксперименте использовали следующие фармакологические агенты: селективный агонист δ_2 -ОР дельторфин II – в дозе 0,12 мг/кг [9]; «ловушку» гидроксильных радикалов 2-МППГ – в дозе 20 мг/кг [24]; «ловушку» супероксидных радикалов темпол – в дозе 30 мг/кг [31]; ингибитор протеинкиназы Сδ (ПКСδ) роттлерин – в дозе 0,3 мг/кг [32]; ингибитор PI3-киназы вортманнин – в дозе 0,025 мг/кг [33]; ингибитор ERK1/2 киназы PD98059 – в дозе 0,5 мг/кг [34].

Дельторфин II, 2-МППГ и темпол растворяли в 0,9%-м NaCl, остальные ингибиторы растворяли в смеси DMSO/20%-м β-гидроксипропил-циклодекстрине (1:9). Как показали наши предварительные эксперименты, подобная смесь, которую вводили в дозе 1 мл/кг, не влияет на размер инфаркта.

Дельторфин II был приобретён в компании PolyPeptide Laboratories (США), 2-МППГ и роттлерин – в компании Sigma-Aldrich (США), темпол – в компании Tocris (Великобритания), вортманнин и PD98059 – в компании LCLabs Company (США).

ТАБЛИЦА 1
ПОКАЗАТЕЛИ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ
(УД./МИН) И СИСТОЛИЧЕСКОГО АД (ММ РТ. СТ.)
У КРЫС ПРИ КОРОНАРООККЛЮЗИИ (45 МИН)
И РЕПЕРФУЗИИ (120 МИН), Ме [25%; 75%]

TABLE 1
HEART RATE (BEATS/MIN) AND SYSTOLIC BLOOD
PRESSURE (MMHG) IN RATS WITH CORONARY OCCLUSION
(45 MIN) AND REPERFUSION (120 MIN), Me [25%; 75%]

Группа	Перед ишемией	Перед реперфузией	Через 30 мин реперфузии	Через 2 ч реперфузии
Частоты сердечных сокращений				
Контроль	367 [363; 371]	360 [358; 369]	354 [347; 360]	346 [340; 351]
Дельторфин-II	364 [358; 369]	358 [353; 364]	352 [348; 355]	343 [338; 348]
2-МППГ	361 [358; 366]	357 [352; 361]	353 [349; 358]	342 [337; 346]
Темпол	356 [351; 362]	351 [347; 355]	347 [344; 352]	339 [334; 343]
Роттлерин	370 [364; 374]	365 [360; 369]	358 [352; 363]	350 [343; 356]
Вортманнин	360 [356; 365]	354 [349; 360]	350 [345; 354]	340 [334; 345]
PD98059	363 [359; 368]	356 [352; 359]	352 [346; 358]	345 [341; 351]
Систолическое артериальное давление				
Контроль	124 [121; 127]	121 [117; 125]	118 [113; 121]	114 [109; 118]
Дельторфин-II	121 [117; 125]	120 [118; 122]	116 [111; 119]	112 [107; 116]
2-МППГ	125 [122; 129]	122 [119; 126]	119 [114; 123]	115 [111; 119]
Темпол	120 [116; 124]	116 [113; 121]	113 [110; 117]	107 [105; 112]
Роттлерин	125 [123; 129]	122 [119; 124]	117 [113; 120]	111 [108; 115]
Вортманнин	126 [122; 130]	121 [119; 126]	117 [114; 122]	113 [110; 117]
PD98059	128 [124; 132]	124 [120; 128]	120 [116; 125]	114 [109; 118]

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакетов программы «Statistica 13.0» (StatSoft Inc., США). Полученные данные проверяли на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро – Уилка; распределения, которые отличались от нормального, – по непараметрическому критерию Манна – Уитни. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Результаты всех экспериментов представлены в виде медианы и квартилей (Me [25%; 75%]).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами было установлено, что коронароокклюзия и реперфузия, а также селективный пептидный агонист δ_2 -ОР дельторфин II не влияют на показатели гемодинамики (табл. 1), что согласуется с опубликованными нами данными [9].

Роттлерин, вортманнин, PD98059, темпол, 2-МПП также не влияли на показатели гемодинамики у крыс с коронароокклюзией и реперфузией (табл. 1). Агонист δ_2 -ОР дельторфин II вызывал уменьшение размера инфаркта в два раза (рис. 1).

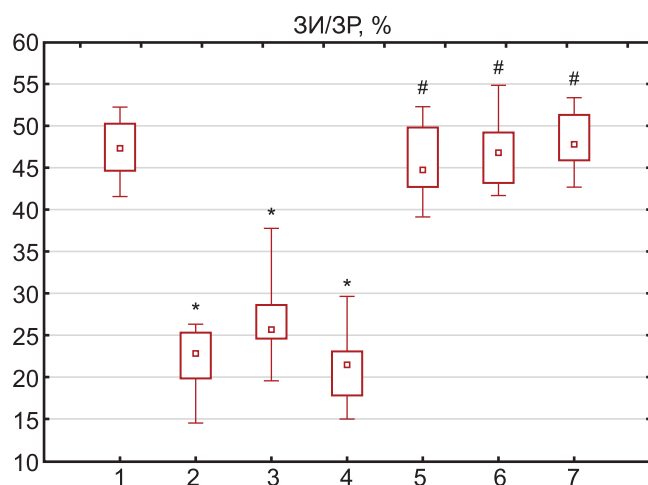


РИС. 1.

Роль активных форм кислорода, протеинкиназы C δ , PI3-киназы и ERK1/2 киназы в механизме кардиопротекторного эффекта дельторфина II (Me [25%; 75%]). Группы: 1 – контроль; 2 – дельторфин II; 3 – дельторфин II + 2-МППГ; 4 – дельторфин II + темпол; 5 – дельторфин II + роттлерин; 6 – дельторфин II + вортманнин; 7 – дельторфин II + PD098059. * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем; # – $p < 0,05$ по сравнению с дельторфином II

FIG. 1.

The role of reactive oxygen species, the protein kinase C δ , the PI3-kinase, and the ERK1/2 kinase in the mechanism of the cardioprotective effect of deltorphin II (Me [25%; 75%]). Groups: 1 – control; 2 – deltorphin II; 3 – deltorphin II + 2-MPPG; 4 – deltorphin II + tempol; 5 – deltorphin II + rottlerin; 6 – deltorphin II + wortmannin; 7 – deltorphin II + PD098059. * – $p < 0.05$ vs control; # – $p < 0.05$ vs deltorphin II

Инъекция одного ингибитора ПКС δ роттлерина, ингибитора PI3-киназы или ингибитора ERK1/2-киназы PD98059 не влияла на размер инфаркта (рис. 2).

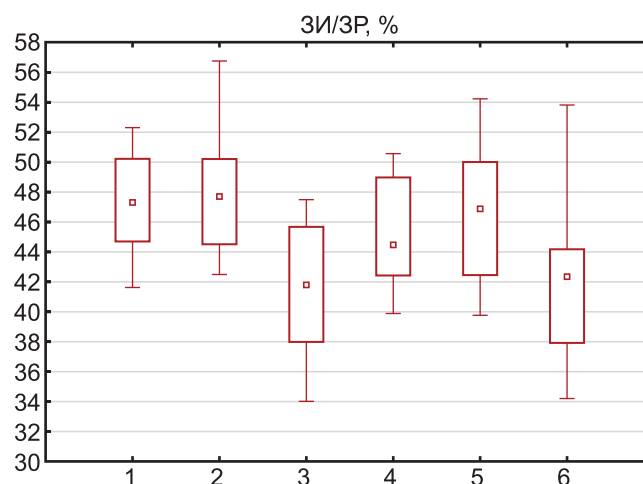


РИС. 2.

Влияние активных форм кислорода, ингибиторов протеинкиназы C δ , PI3-киназы и ERK1/2 киназы на индекс зона инфаркта/зона риска при 45-минутной коронароокклюзии и 120-минутной реперфузии (Me [25%; 75%]). Группы: 1 – контроль; 2 – 2-МППГ; 3 – темпол; 4 – роттлерин; 5 – вортманнин; 6 – PD098059

FIG. 2.

The effect of reactive oxygen species, inhibitors the protein kinase C δ , the PI3-kinase, and the ERK1/2 kinase on infarction size as percentage of the area at risk after a 45-min ischemia and a 120-min reperfusion (Me [25%; 75%]). Groups: 1 – control; 2 – 2-MPPG; 3 – tempol; 4 – rottlerin; 5 – wortmannin; 6 – PD098059

Следовательно, указанные киназы не участвуют в формировании инфаркта миокарда у крыс. Введение «ловушки» 'ОН 2-меркаптопропионил глицина или инъекция «ловушки» O $_2$ $^{\cdot-}$ темпола также не повлияли на формирование очага некроза при реперфузии сердца (рис. 2). Эти данные указывают на то, что 'ОН и O $_2$ $^{\cdot-}$ не участвуют в патогенезе реперфузионного повреждения сердца.

Мы предположили, что 'ОН и O $_2$ $^{\cdot-}$ не повреждают сердце, но могут повышать устойчивость сердца за счёт активации одной из изоформ протеинкиназы C. В кардиопротекторном эффекте агониста δ_2 -ОР могут участвовать PI3-киназа и ERK1/2-киназа. Действительно, ранее мы установили, что инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина II связан с активацией протеинкиназ из группы C; ингибитор всех изоформ ПКС хелеритрин устранял кардиопротекторный эффект названного пептида [12]. Известно, что ПКС активируются АФК [29], поэтому были основания предполагать, что АФК участвуют в инфаркт-лимитирующем эффекте дельторфина II. Однако оказалось, что «ловушка» 'ОН 2-меркаптопропионил глицин или «ловушка» O $_2$ $^{\cdot-}$ темпол не повлияли на дельторфин-индуцированное повышение толе-

рантности сердца к реперфузии (рис. 1). Следовательно, O_2^- и $\cdot OH$ не участвуют в сигнальном механизме защитного действия дельторфина II. Возможно, что активатором ПКС и других редокс-чувствительных киназ является перекись водорода, которая участвует во внутриклеточной и межклеточной сигнализации [29].

Протеинкиназа C, PI3-киназа и ERK1/2-киназа участвуют в инфаркт-лимитирующем эффекте ишемического пре- и посткондиционирования [10, 11]. Эти сведения позволили нам предположить, что указанные киназы вовлечены в кардиопротекторный эффект дельторфина II. Действительно, оказалось, что селективный ингибитор ПКСБ ротлерин полностью устраняет инфаркт-лимитирующий эффект названного пептида (рис. 1). После ингибирования PI3-киназы вортманнином нам не удалось выявить инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина II (рис. 1). После блокады ERK1/2-киназы препаратом PD98059 мы не зафиксировали кардиопротекторное действие агониста δ_2 -ОР (рис. 1). Представленные данные согласуются с распространённой точкой зрения о важной роли протеинкиназы C, PI3-киназы и ERK1/2-киназы в обеспечении толерантности сердца к действию ишемии и реперфузии [10, 11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные свидетельствуют о том, что O_2^- и $\cdot OH$ не участвуют в патогенезе реперфузионного повреждения сердца после 45-минутной коронароокклюзии. Эти свободные радикалы не являются внутриклеточными мессенджерами, опосредующими кардиопротекторный эффект дельторфина II. В формировании дельторфин-индуцированного повышения толерантности сердца к патогенному действию реперфузии важную роль играют ПКСБ, PI3-киназа и ERK1/2-киназа. Активация названных киназ под действием дельторфина II происходит без участия O_2^- и $\cdot OH$.

Финансирование исследования

В работе было использовано оборудование Центра коллективного пользования «Медицинская геномика» ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». Работа выполнена при поддержке РНФ (грант № 22-15-00048). Исследования с темпом выполнялись в рамках государственного задания 122020300042-4.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Menees DS, Peterson ED, Wang Y, Curtis JP, Messenger JC, Rumsfeld JS, et al. Door-to-balloon time and mortality among patients undergoing primary PCI. *N Engl J Med*. 2013; 369(10): 901-909. doi: 10.1056/NEJMoa1208200
2. Fabris E, Kilic S, Schellings DAAM, Ten Berg JM, Kennedy MW, van Houwelingen KG, et al. Long-term mortality and pre-hospital tirofiban treatment in patients with ST elevation myocardial infarction. *Heart*. 2017; 103(19): 1515-1520. doi: 10.1136/heartjnl-2017-311181
3. Olier I, Sirker A, Hildick-Smith DJR, Kinnaird T, Ludman P, de Belder MA, et al. British Cardiovascular Intervention Society and the National Institute for Cardiovascular Outcomes Research. Association of different antiplatelet therapies with mortality after primary percutaneous coronary intervention. Association of different antiplatelet therapies with mortality after primary percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2018; 104(20): 1683-1690. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312366
4. Basi MB, Lemor A, Gorgis S, Taylor AM, Tehrani B, Truesdell AG, et al. National Cardiogenic Shock Initiative Investigators. Vasopressors independently associated with mortality in acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2022; 99(3): 650-657. doi: 10.1002/ccd.29895
5. Liakopoulos OJ, Schlachtenberger G, Wendt D, Choi YH, Slottosch I, Welp H, et al. Early clinical outcomes of surgical myocardial revascularization for acute coronary syndromes complicated by cardiogenic shock: A report from the North-Rhine-Westphalia Surgical Myocardial Infarction Registry. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8(10): e012049. doi: 10.1161/JAHA.119.012049
6. Braile-Sternieri MCVB, Mustafa EM, Ferreira VRR, Braile Sabino S, Braile Sternieri G, Buffulin de Faria LA, et al. Main considerations of cardiogenic shock and its predictors: Systematic review. *Cardiol Res*. 2018; 9(2): 75-82. doi: 10.14740/cr715w
7. McCartney PJ, Berry C. Redefining successful primary PCI. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019; 20(2): 133-135. doi: 10.1093/ehjci/jej159
8. Mukhomedzyanov AV, Zhuk VV, Maslov LN, Shipunov AI, Andrienko OS, Gadirov RM. Cardioprotective effect of opioids, derivatives of amide N-methyl-2-(piperidin-1-yl)cyclohexyl-1-amine, under conditions of ischemia/reperfusion of the heart. *Bull Exp Biol Med*. 2021; 170(6): 710-713. doi: 10.1007/s10517-021-05138-y
9. Maslov LN, Mukhomedzyanov AV, Tsubulnikov SY, Suleiman MS, Khaliulin I, Oeltgen PR. Activation of peripheral δ_2 -opioid receptor prevents reperfusion heart injury. *Eur J Pharmacol*. 2021; 907: 174302. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174302
10. Heusch G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning. *Circ Res*. 2015; 116(4): 674-699. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305348
11. Yellon DM, Downey JM. Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. *Physiol Rev*. 2003; 83(4): 1113-1151. doi: 10.1152/physrev.00009.2003
12. Mukhomedzyanov AV, Popov SV, Maslov LN. δ_2 -opioid receptors as a target in designing new cardioprotective drugs: the role of protein kinase C, AMPK, and sarcolemmal K_{ATP} channels. *Bull Exp Biol Med*. 2022; 173(1): 33-36. doi: 10.1007/s10517-022-05487-2
13. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. М.: Медицина; 1984.
14. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. М.: Медицина; 1989.
15. Matsushima S, Tsutsui H, Sadoshima J. Physiological and pathological functions of NADPH oxidases during myocardial ischemia-reperfusion. *Trends Cardiovasc Med*. 2014; 24(5): 202-205. doi: 10.1016/j.tcm.2014.03.003

16. Frangogiannis NG. Pathophysiology of myocardial infarction. *Compr Physiol*. 2015; 5(4): 1841-1875. doi: 10.1002/cphy.c150006
17. Granger DN, Kvietys PR. Reperfusion injury and reactive oxygen species: The evolution of a concept. *Redox Biol*. 2015; 6: 524-551. doi: 10.1016/j.redox.2015.08.020
18. Garlick PB, Davies MJ, Hearse DJ, Slater TF. Direct detection of free radicals in the perfused rat heart using electron spin resonance spectroscopy. *Circ Res*. 1987; 61(5): 757-760. doi: 10.1161/01.res.61.5.757
19. Zweier JL, Rayburn BK, Flaherty JT, Weisfeldt ML. Recombinant superoxide dismutase reduces oxygen free radical concentrations in perfused myocardium. *J Clin Invest*. 1987; 80(6): 1728-1734. doi: 10.1172/JCI113264
20. Bolli R, Patel BS, Jeroudi MO, Lai EK, McCay PB. Demonstration of free radical generation in "stunned" myocardium of intact dogs with the use of the spin trap alpha phenyl N-tert-butyl nitron. *J Clin Invest*. 1988; 82(2): 476-485. doi: 10.1172/JCI113621
21. Näslund U, Häggmark S, Johansson G, Marklund SL, Reiz S, Oberg A. Superoxide dismutase and catalase reduce infarct size in a porcine myocardial occlusion-reperfusion model. *J Mol Cell Cardiol*. 1986; 18(10): 1077-1084. doi: 10.1016/s0022-2828(86)80294-2
22. Myers ML, Bolli R, Lekich RF, Hartley CJ, Roberts R. N-2-mercaptopropionylglycine improves recovery of myocardial function after reversible regional ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 1986; 8(5): 1161-1168. doi: 10.1016/s0735-1097(86)80396-5
23. Bolli R, Zhu WX, Hartley CJ, Michael LH, Repine JE, Hess ML, et al. Attenuation of dysfunction in the postischemic 'stunned' myocardium by dimethylthiourea. *Circulation*. 1987; 76(2): 458-468. doi: 10.1161/01.cir.76.2.458
24. Tsutsumi YM, Yokoyama T, Horikawa Y, Roth DM, Patel HH. Reactive oxygen species trigger ischemic and pharmacological postconditioning: *In vivo* and *in vitro* characterization. *Life Sci*. 2007; 81(15): 1223-1227. doi: 10.1016/j.lfs.2007.08.031
25. Bolli R, Jeroudi MO, Patel BS, Aruoma OI, Halliwell B, Lai EK, et al. Marked reduction of free radical generation and contractile dysfunction by antioxidant therapy begun at the time of reperfusion. Evidence that myocardial "stunning" is a manifestation of reperfusion injury. *Circ Res*. 1989; 65(3): 607-622. doi: 10.1161/01.res.65.3.607
26. Tang XL, Takano H, Rizvi A, Turrens JF, Qiu Y, Wu WJ, et al. Oxidant species trigger late preconditioning against myocardial stunning in conscious rabbits. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002; 282(1): H281-H291. doi: 10.1152/ajpheart.2002.282.1.H281
27. Sekili S, McCay PB, Li XY, Zughaib M, Sun JZ, Tang L, et al. Direct evidence that the hydroxyl radical plays a pathogenetic role in myocardial "stunning" in the conscious dog and demonstration that stunning can be markedly attenuated without subsequent adverse effects. *Circ Res*. 1993; 73(4): 705-723. doi: 10.1161/01.res.73.4.705
28. Семенов А.С., Нарыжная Н.В., Сиротина М.А., Маслов Л.Н. Роль активных форм кислорода в инфаркт-лимитирующем эффекте гипоксического preconditionирования. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2021; 20(2): 87-91. doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-87-91
29. Krylatov AV, Maslov LN, Voronkov NS, Boshchenko AA, Popov SV, Gomez L, et al. Reactive oxygen species as intracellular signaling molecules in the cardiovascular system. *Curr Cardiol Rev*. 2018; 14(4): 290-300. doi: 10.2174/1573403X14666180702152436

30. Schultz JE, Hsu AK, Gross GJJ. Ischemic preconditioning and morphine-induced cardioprotection involve the delta (δ)-opioid receptor in the intact rat heart. *Mol Cell Cardiol*. 1997; 29(8): 2187-2195. doi: 10.1006/jmcc.1997.0454
31. Pinar N, Kaplan M, Özgür T, Özcan O. Ameliorating effects of tempol on methotrexate-induced liver injury in rats. *Biomed Pharmacother*. 2018; 102: 758-764. doi: 10.1016/j.biopha.2018.03.147
32. Zatta AJ, Kin H, Lee G, Wang N, Jiang R, Lust R, et al. Infarct-sparing effect of myocardial postconditioning is dependent on protein kinase C signaling. *Cardiovasc Res*. 2006; 70: 315-334. doi: 10.1016/j.cardiores.2005.11.030
33. Fettiplace MR, Kowal K, Ripper R, Young A, Lis K, Rubinstein I, et al. Insulin signaling in bupivacaine-induced cardiac toxicity: Sensitization during recovery and potentiation by lipid emulsion. *Anesthesiology*. 2016; 124: 428-442. doi: 10.1097/aln.0000000000000974
34. Lasley RD, Keith BJ, Kristo G, Yoshimura Y, Mentzer RM Jr. Delayed adenosine A1 receptor preconditioning in rat myocardium is MAPK dependent but iNOS independent. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005; 289: H785-H791. doi: 10.1152/ajpheart.01008.2004

REFERENCES

1. Menees DS, Peterson ED, Wang Y, Curtis JP, Messenger JC, Rumsfeld JS, et al. Door-to-balloon time and mortality among patients undergoing primary PCI. *N Engl J Med*. 2013; 369(10): 901-909. doi: 10.1056/NEJMoa1208200
2. Fabris E, Kilic S, Schellings DAAM, Ten Berg JM, Kennedy MW, van Houwelingen KG, et al. Long-term mortality and pre-hospital tirofiban treatment in patients with ST elevation myocardial infarction. *Heart*. 2017; 103(19): 1515-1520. doi: 10.1136/heartjnl-2017-311181
3. Olier I, Sirker A, Hildick-Smith DJR, Kinnaird T, Ludman P, de Belder MA, et al. British Cardiovascular Intervention Society and the National Institute for Cardiovascular Outcomes Research. Association of different antiplatelet therapies with mortality after primary percutaneous coronary intervention. Association of different antiplatelet therapies with mortality after primary percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2018; 104(20): 1683-1690. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312366
4. Basi MB, Lemor A, Gorgis S, Taylor AM, Tehrani B, Truesdell AG, et al. National Cardiogenic Shock Initiative Investigators. Vasopressors independently associated with mortality in acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2022; 99(3): 650-657. doi: 10.1002/ccd.29895
5. Liakopoulos OJ, Schlachtenberger G, Wendt D, Choi YH, Slottosch I, Welp H, et al. Early clinical outcomes of surgical myocardial revascularization for acute coronary syndromes complicated by cardiogenic shock: A report from the North-Rhine-Westphalia Surgical Myocardial Infarction Registry. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8(10): e012049. doi: 10.1161/JAHA.119.012049
6. Braile-Sternieri MCVB, Mustafa EM, Ferreira VRR, Braile Sabino S, Braile Sternieri G, Buffulin de Faria LA, et al. Main considerations of cardiogenic shock and its predictors: Systematic review. *Cardiol Res*. 2018; 9(2): 75-82. doi: 10.14740/cr715w
7. McCartney PJ, Berry C. Redefining successful primary PCI. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019; 20(2): 133-135. doi: 10.1093/ehjci/ehy159

8. Mukhomedzyanov AV, Zhuk VV, Maslov LN, Shipunov AI, Andrienko OS, Gadirov RM. Cardioprotective effect of opioids, derivatives of amide N-methyl-2-(piperidin-1-yl)cyclohexyl-1-amine, under conditions of ischemia/reperfusion of the heart. *Bull Exp Biol Med.* 2021; 170(6): 710-713. doi: 10.1007/s10517-021-05138-y
9. Maslov LN, Mukhomedzyanov AV, Tsibulnikov SY, Suleiman MS, Khaliulin I, Oeltgen PR. Activation of peripheral δ_2 -opioid receptor prevents reperfusion heart injury. *Eur J Pharmacol.* 2021; 907: 174302. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174302
10. Heusch G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning. *Circ Res.* 2015; 116(4): 674-699. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305348
11. Yellon DM, Downey JM. Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. *Physiol Rev.* 2003; 83(4): 1113-1151. doi: 10.1152/physrev.00009.20.03
12. Mukhomedzyanov AV, Popov SV, Maslov LN. δ_2 -opioid receptors as a target in designing new cardioprotective drugs: the role of protein kinase C, AMPK, and sarcolemmal K_{ATP} channels. *Bull Exp Biol Med.* 2022; 173(1): 33-36. doi: 10.1007/s10517-022-05487-2
13. Meyerson FZ. *Pathogenesis and prevention of stress and ischemic heart damage.* Moscow: Meditsina; 1984. (In Russ.).
14. Bilenko MV. *Ischemic and reperfusion injuries of organs.* Moscow: Meditsina; 1989. (In Russ.).
15. Matsushima S, Tsutsui H, Sadoshima J. Physiological and pathological functions of NADPH oxidases during myocardial ischemia-reperfusion. *Trends Cardiovasc Med.* 2014; 24(5): 202-205. doi: 10.1016/j.tcm.2014.03.003
16. Frangogiannis NG. Pathophysiology of myocardial infarction. *Compr Physiol.* 2015; 5(4): 1841-1875. doi: 10.1002/cphy.c150006
17. Granger DN, Kvietys PR. Reperfusion injury and reactive oxygen species: The evolution of a concept. *Redox Biol.* 2015; 6: 524-551. doi: 10.1016/j.redox.2015.08.020
18. Garlick PB, Davies MJ, Hearse DJ, Slater TF. Direct detection of free radicals in the reperfused rat heart using electron spin resonance spectroscopy. *Circ Res.* 1987; 61(5): 757-760. doi: 10.1161/01.res.61.5.757
19. Zweier JL, Rayburn BK, Flaherty JT, Weisfeldt ML. Recombinant superoxide dismutase reduces oxygen free radical concentrations in reperfused myocardium. *J Clin Invest.* 1987; 80(6): 1728-1734. doi: 10.1172/JCI113264
20. Bolli R, Patel BS, Jeroudi MO, Lai EK, McCay PB. Demonstration of free radical generation in "stunned" myocardium of intact dogs with the use of the spin trap alpha phenyl N-tert-butyl nitron. *J Clin Invest.* 1988; 82(2): 476-485. doi: 10.1172/JCI113621
21. Näslund U, Häggmark S, Johansson G, Marklund SL, Reiz S, Oberg A. Superoxide dismutase and catalase reduce infarct size in a porcine myocardial occlusion-reperfusion model. *J Mol Cell Cardiol.* 1986; 18(10): 1077-1084. doi: 10.1016/s0022-2828(86)80294-2
22. Myers ML, Bolli R, Lekich RF, Hartley CJ, Roberts R. N-2-mercaptopropionylglycine improves recovery of myocardial function after reversible regional ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 1986; 8(5): 1161-1168. doi: 10.1016/s0735-1097(86)80396-5
23. Bolli R, Zhu WX, Hartley CJ, Michael LH, Repine JE, Hess ML, et al. Attenuation of dysfunction in the postischemic 'stunned' myocardium by dimethylthiourea. *Circulation.* 1987; 76(2): 458-468. doi: 10.1161/01.cir.76.2.458
24. Tsutsumi YM, Yokoyama T, Horikawa Y, Roth DM, Patel HH. Reactive oxygen species trigger ischemic and pharmacological postconditioning: *In vivo* and *in vitro* characterization. *Life Sci.* 2007; 81(15): 1223-1227. doi: 10.1016/j.lfs.2007.08.031
25. Bolli R, Jeroudi MO, Patel BS, Aruoma OI, Halliwell B, Lai EK, et al. Marked reduction of free radical generation and contractile dysfunction by antioxidant therapy begun at the time of reperfusion. Evidence that myocardial "stunning" is a manifestation of reperfusion injury. *Circ Res.* 1989; 65(3): 607-622. doi: 10.1161/01.res.65.3.607
26. Tang XL, Takano H, Rizvi A, Turrens JF, Qiu Y, Wu WJ, et al. Oxidant species trigger late preconditioning against myocardial stunning in conscious rabbits. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002; 282(1): H281-H291. doi: 10.1152/ajpheart.2002.282.1.H281
27. Sekili S, McCay PB, Li XY, Zughaib M, Sun JZ, Tang L, et al. Direct evidence that the hydroxyl radical plays a pathogenetic role in myocardial "stunning" in the conscious dog and demonstration that stunning can be markedly attenuated without subsequent adverse effects. *Circ Res.* 1993; 73(4): 705-723. doi: 10.1161/01.res.73.4.705
28. Sementsov AS, Naryzhnaya NV, Sirotina MA, Maslov LN. The role of reactive oxygen species in the infarct-limiting effect of hypoxic preconditioning. *Regional Blood Circulation and Microcirculation.* 2021; 20(2): 87-91. (In Russ.). doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-87-91
29. Krylatov AV, Maslov LN, Voronkov NS, Boshchenko AA, Popov SV, Gomez L, et al. Reactive oxygen species as intracellular signaling molecules in the cardiovascular system. *Curr Cardiol Rev.* 2018; 14(4): 290-300. doi: 10.2174/1573403X14666180702152436
30. Schultz JEJ, Hsu AK, Gross GJJ. Ischemic preconditioning and morphine-induced cardioprotection involve the delta (δ)-opioid receptor in the intact rat heart. *Mol Cell Cardiol.* 1997; 29(8): 2187-2195. doi: 10.1006/jmcc.1997.0454
31. Pinar N, Kaplan M, Özgür T, Özcan O. Ameliorating effects of tempol on methotrexate-induced liver injury in rats. *Biomed Pharmacother.* 2018; 102: 758-764. doi: 10.1016/j.biopha.2018.03.147
32. Zatta AJ, Kin H, Lee G, Wang N, Jiang R, Lust R, et al. Infarct-sparing effect of myocardial postconditioning is dependent on protein kinase C signaling. *Cardiovasc Res.* 2006; 70: 315-334. doi: 10.1016/j.cardiores.2005.11.030
33. Fettiplace MR, Kowal K, Ripper R, Young A, Lis K, Rubinstein I, et al. Insulin signaling in bupivacaine-induced cardiac toxicity: Sensitization during recovery and potentiation by lipid emulsion. *Anesthesiology.* 2016; 124: 428-442. doi: 10.1097/aln.0000000000000974
34. Lasley RD, Keith BJ, Kristo G, Yoshimura Y, Mentzer RM Jr. Delayed adenosine A1 receptor preconditioning in rat myocardium is MAPK dependent but iNOS independent. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; 289: H785-H791. doi: 10.1152/ajpheart.01008.2004

Сведения об авторах

Попов Сергей Валентинович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор, Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», e-mail: psv@cardio-tomsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9050-4493>

Мухомедзянов Александр Валерьевич – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», e-mail: sasha_m91@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1808-556X>

Сиротина Мария – младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», e-mail: sirotina_maria@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4502-0836>

Курбатов Борис Константинович – младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», e-mail: bobersanker@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9603-822X>

Азев Вячеслав Николаевич – кандидат химических наук, старший научный сотрудник, Филиал ФГБУН Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, e-mail: viatcheslav.azev@bibch.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3275-4811>

Суфианова Галина Зиновьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакологии, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: sufianova@tyumsmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1291-0661>

Хлесткина Мария Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: hlestkina@tyumsmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5966-8916>

Маслов Леонид Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», e-mail: maslov@cardio-tomsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6020-1598>

Information about the authors

Sergey V. Popov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Academician of RAS, Director, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, e-mail: psv@cardio-tomsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9050-4493>

Alexander V. Mukhomedyanov – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, e-mail: sasha_m91@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1808-556X>

Maria Sirotina – Junior Research Officer at the Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, e-mail: sirotina_maria@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4502-0836>

Boris K. Kurbatov – Junior Research Officer at the Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, e-mail: bobersanker@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9603-822X>

Viatcheslav N. Azev – Cand. Sc. (Chem.), Senior Research Officer, Branch of Shemyakin – Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, e-mail: viatcheslav.azev@bibch.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3275-4811>

Galina Z. Sufianova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Pharmacology, Tyumen State Medical University, e-mail: sufianova@tyumsmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1291-0661>

Maria S. Hlestkina – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Pharmacology, Tyumen State Medical University, e-mail: hlestkina@tyumsmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5966-8916>

Leonid N. Maslov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, e-mail: maslov@cardio-tomsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6020-1598>

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ EPIDEMIOLOGY

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ТУБЕРКУЛЁЗНОЙ ИНФЕКЦИИ В ОМСКОЙ ОБЛАСТИ: ДИНАМИКА И ТЕНДЕНЦИИ

Костюкова И.В.¹,
Пасечник О.А.²,
Мокроусов И.В.³

¹ БУЗОО «Клинический
противотуберкулёзный диспансер»
(644058, г. Омск, ул. Целинная, 2, Россия)

² ФГБОУ ВО «Омский государственный
медицинский университет» Минздрава
России (644099, г. Омск, ул. Ленина, 12,
Россия)

³ ФБУН «Санкт-Петербургский
научно-исследовательский институт
эпидемиологии и микробиологии
имени Пастера» (197101,
г. Санкт-Петербург, ул. Мира, 14, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Пасечник Оксана Александровна,
e-mail: opasechnik@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Туберкулёзная инфекция сохраняет свою актуальность как одна из ведущих проблем общественного здравоохранения России.

Цель исследования: характеристика динамики и тенденций эпидемиологических проявлений туберкулёзной инфекции на территории Омской области.

Методы. Проведено наблюдательное описательно-оценочное эпидемиологическое исследование на территории Омской области за период с 2009 по 2021 г. Исследованы данные статистических отчётных форм № 7, № 8 и № 33, результаты бактериограмм больных туберкулёзом.

Результаты. Наблюдалось улучшение эпидемиологической ситуации, связанное с сокращением распространённости туберкулёзной инфекции в 3,7 раза (с 325,6 в 2009 г до 86,7 в 2021 г.), смертности от туберкулёза – в 5,8 раза (с 21,1 до 3,6 на 100 тыс. населения), заболеваемости – в 2,7 раза (с 130,7 до 48,4 случая на 100 тыс. населения). Вместе с тем отмечено изменение структуры случаев инфекции – в контингенте больных туберкулёзом доля бактериовыделителей штаммов *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возросла более чем в 3 раза (с 9,2 до 29,8 %), доля впервые выявленных бактериовыделителей штаммов с МЛУ возросла с 15,5 до 30,6 %. Отмечена тенденция к увеличению количества случаев с первичной широкой лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis*. Заболеваемость туберкулёзом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, возросла в 10 раз (до 15,6 случая на 100 тыс. населения).

Заключение. В Омской области наблюдается изменение структуры бактериовыделения с преобладанием множественной и широкой лекарственной устойчивости на фоне тенденции к снижению заболеваемости и смертности населения от туберкулёза. Требуется совершенствование организации системы эпидемиологического надзора и контроля за туберкулёзной инфекцией.

Ключевые слова: туберкулёз, заболеваемость, распространённость, лекарственная устойчивость, *M. tuberculosis*, ВИЧ-инфекция

Статья получена: 29.10.2022

Статья принята: 21.02.2023

Статья опубликована: 05.05.2023

Для цитирования: Костюкова И.В., Пасечник О.А., Мокроусов И.В. Эпидемиологические проявления туберкулёзной инфекции в Омской области: динамика и тенденции. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 263-271. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.26

EPIDEMIOLOGICAL MANIFESTATIONS OF TUBERCULOSIS INFECTION IN THE OMSK REGION: DYNAMICS AND TRENDS

Kostyukova I.V.¹,
Pasechnik O.A.²,
Mokrousov I.V.³

¹ Clinical Anti-Tuberculosis Dispensary
(Tselinnaya str. 2, Omsk 644058,
Russian Federation)

² Omsk State Medical University
(Lenina str. 12, Omsk 644099,
Russian Federation)

³ Saint-Petersburg Pasteur Institute
(Mira str. 14, Saint Petersburg 197101,
Russian Federation)

Corresponding author:
Oksana A. Pasechnik,
e-mail: opasechnik@mail.ru

ABSTRACT

Background. Tuberculosis (TB) infection remains relevant as one of the leading public health problems in Russia.

The aim. To characterize the dynamics and trends of epidemiological manifestations of TB infection in the Omsk region.

Materials and methods. An observational descriptive-evaluative epidemiological study was carried out in the Omsk region from 2009 to 2021. The data available in the Federal statistical observation forms NN 7, 8, and 33, and results of the bacteriological study of patients with respiratory TB were analyzed.

Results. In the Omsk region, an improvement in the epidemiological situation was observed from 2009 to 2021. It was associated with a decrease in TB prevalence by 3.7 times (from 325.6 to 86.7), mortality – by 5.8 times (from 21.1 to 3.6), incidence – by 2.7 times (from 130.7 to 48.4 per 100,000). At the same time, proportion of microscopy/culture-positive patients infected with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains increased from 9.2 to 29.8 % among all patients, and from 15.5 to 30.6 % among newly diagnosed patients. There was a trend towards an increase in the number of cases with primary extensive drug resistance of *M. tuberculosis*. The incidence of tuberculosis associated with HIV infection has increased 10 times and reached 15.6 per 100,000 population.

Conclusions. In the Omsk region, there is a change in the structure of *M. tuberculosis* strains with a predominance of multiple and extensive drug resistance along with decrease in TB incidence and mortality. New approaches are needed to organize the system of epidemiological surveillance and control of TB infection.

Key words: tuberculosis, incidence, prevalence, drug resistance, *M. tuberculosis*, HIV infection

Received: 29.10.2022
Accepted: 21.02.2023
Published: 05.05.2023

For citation: Kostyukova I.V., Pasechnik O.A., Mokrousov I.V. Epidemiological manifestations of tuberculosis infection in the Omsk region: dynamics and trends. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 263-271. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.26

ОБОСНОВАНИЕ

Туберкулёзная инфекция сохраняет свою актуальность как одна из ведущих проблем общественного здравоохранения. В последние годы в мире ежегодно регистрируется около 10 млн новых случаев заболевания населения туберкулёзом, что составляло в 2020 г. 127 (114–140) случаев на 100 тыс. населения [1].

Всемирная организация здравоохранения поставила перед мировым сообществом глобальную цель по ликвидации туберкулёза к 2035 г. [2], и предпринимаемые усилия по совершенствованию системы оказания противотуберкулёзной помощи, увеличению охвата населения мероприятиями по профилактике и предупреждению распространения туберкулёза позволили к 2020 г., по оценочным данным, спасти 63 млн жизней [3].

Расчётное число случаев заболевания туберкулёзом в Европейском регионе Всемирной организации здравоохранения последовательно сокращается с 2000 г. В период с 2011 по 2020 г. среднегодовое снижение уровня заболеваемости туберкулёзом составило 5,2 %, а в 2019–2020 гг. – 6,4 %, что значительно превышает глобальные темпы снижения заболеваемости туберкулёзом (1,9 %) и является примером самых быстрых темпов снижения в мире по сравнению с другими регионами [4].

В Российской Федерации наблюдалось существенное улучшение эпидемиологической ситуации – значительно снизились показатели заболеваемости населения туберкулёзом, характеризующие эпидемическую обстановку. Вместе с тем крайне негативное влияние оказывает увеличивающееся число больных туберкулёзом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) и ВИЧ-инфекцией [5].

Молекулярно-эпидемиологические исследования, проводимые в России в последние 20 лет, подчёркивают особую роль доминирующих штаммов *Mycobacterium tuberculosis* генетического семейства Beijing, для которого характерна в целом сильная ассоциация с множественной лекарственной устойчивостью [6, 7]. Результаты исследования, проведённого в Омской области, позволили охарактеризовать генетическое разнообразие штаммов *M. tuberculosis*, циркулирующих в регионе, и также установить ведущую роль генетического семейства Beijing (65,6 %) [8]. В популяционной структуре генетического семейства Beijing *M. tuberculosis* в Омской области преобладали штаммы современной сублинии (86,3 %), в частности кластеров 94–32 (60,7 %) и B0/W148 (25,0 %) [7]. Штаммы кластера 94–32 характеризовались высоким уровнем множественной лекарственной устойчивости (53,8 %). Доля штаммов древней сублинии Beijing была выше, чем в других регионах России, и составляла 13,7 %. Особая клиническая значимость была показана для штаммов древней сублинии генотипа Beijing, 52,5 % которых характеризовались предширокой и широкой лекарственной устойчивостью [7]. Среди доминировавших штаммов современной сублинии Beijing можно отметить кластеры B0/W148 и 94–32, у которых 33 и 12,4 % штаммов обладали предширокой и широкой лекарственной устойчивостью [8].

Учитывая актуальность сочетанного развития эпидемических процессов туберкулёза и ВИЧ-инфекции, ранее были предложены критерии, позволяющие оценить интеграционное влияние ВИЧ-инфекции на развитие эпидемического процесса туберкулёза. Одновременное развитие эпидемических процессов туберкулёза и ВИЧ-инфекции, высокая активность эпидемических процессов обеих инфекций с вовлечённостью общей популяции населения, а также положительные статистически значимые корреляционные связи показателей заболеваемости и поражённости населения свидетельствуют об интеграции эпидпроцессов ВИЧ-инфекции и туберкулёза и требуют дополнительной оценки качества проводимых профилактических и диагностических мероприятий [9]. У больных туберкулёзом в сочетании с ВИЧ-инфекцией уровень первичной МЛУ достигал 31,3 % в регионах России с высоким уровнем распространённости ВИЧ-инфекции [10, 11]. Среди умерших пациентов с сочетанной патологией множественная лекарственная устойчивость составляла 40 %, а эффективность лечения таких пациентов была низкой и не превышала 7,3 % больных [10].

Целью настоящего исследования являлась характеристика динамики и тенденции эпидемиологических проявлений туберкулёзной инфекции на территории Омской области за многолетний период (2009–2021 гг.).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу исследования положено наблюдение за эпидемическим процессом туберкулёзной инфекции на территории Омской области. Ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости населения туберкулёзом проведён с использованием данных статистических отчётных форм № 7-ТБ «Сведения о впервые выявленных больных и рецидивах заболевания туберкулёзом», № 8 «Сведения о заболеваемости активным туберкулёзом», № 33 «Сведения о больных туберкулёзом» за период 2009–2021 гг. Оценивались показатели заболеваемости населения (инцидентности) и распространённости (превалентности), а также экстенсивные показатели, характеризующие структуру заболеваемости.

Тенденции развития эпидемического процесса были определены прямым методом выравнивания динамических рядов показателей методом наименьших квадратов с вычислением коэффициента детерминации (R^2).

Бактериологическое обследование пациентов, определение спектра чувствительности изолированных штаммов *Mycobacterium tuberculosis* к используемым противотуберкулёзным препаратам проводилось в соответствии со стандартной процедурой микробиологического исследования [12].

Для сопоставления демографических и клинико-эпидемиологических характеристик двух когорт пациентов, выявленных впервые в 2009 г. ($n = 2638$) и в 2021 г. ($n = 922$), был рассчитан показатель отношения превалентности PR (prevalence ratio) и его доверительные интервалы (ДИ). Были оценены такие факторы как пол, возраст, место проживания, клиническая форма заболевания,

ВИЧ-статус, массивность бактериовыделения, структура лекарственной устойчивости у бактериовыделителей.

Анализ данных и построение диаграмм осуществляли с применением пакета прикладных программ Microsoft Office 2010 (Microsoft Corp., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В Омской области динамика распространённости туберкулёзной инфекции характеризовалась выраженной тенденцией к снижению количества случаев. Уровень распространённости туберкулёза уменьшился в 3,7 раза (с 325,6 в 2009 г до 86,7 в 2021 г.), а контингент больных, состоявших под диспансерным наблюдением, включал

на начало 2022 г. 1651 пациента (рис. 1). Следует отметить, что два последних года численность контингента больных туберкулёзом статистически значимо не изменилась, в 2020 г. показатель распространённости уменьшился в сравнении с 2019 г. на 24,3 % и составил 84,3 на 100 тыс. населения, а в 2021 г. увеличился на 2,8 %.

Многолетняя динамика заболеваемости населения туберкулёзом имела аналогичную тенденцию, в 2021 г. наблюдался самый низкий уровень заболеваемости (48,4 на 100 тыс. населения), что в 2,7 раза ниже уровня 2009 г. (2638 случаев), и в 1,7 раза ниже среднеегодового показателя (83,9 случая на 100 тыс. населения).

В 5,8 раза сократился показатель смертности населения от туберкулёза – с 21,1 случая на 100 тыс. населения ($n = 289$) до 3,6 ($n = 68$) случая на 100 тыс. населения.

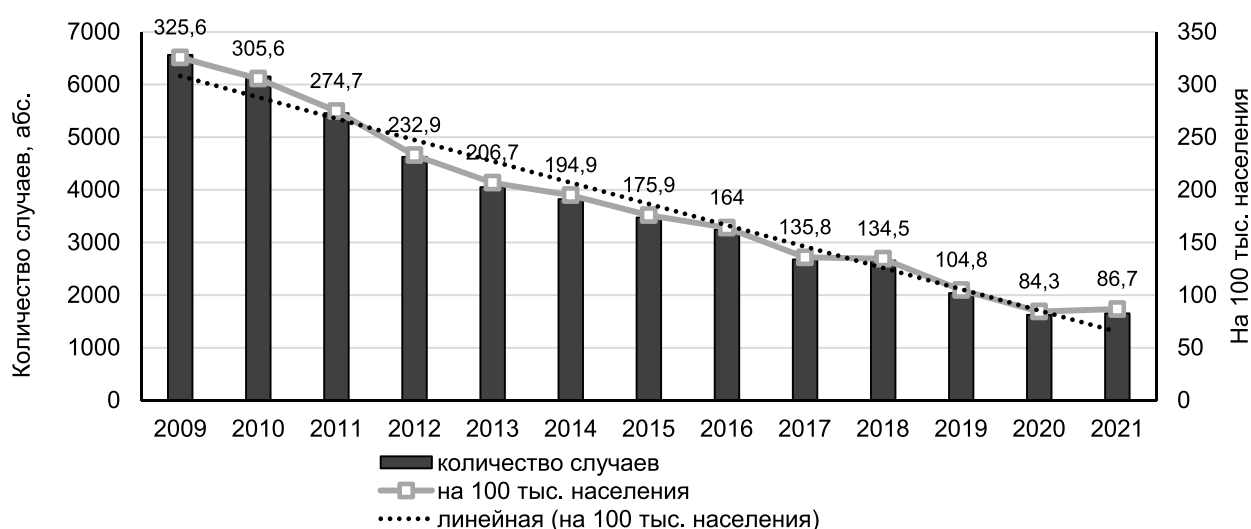


РИС. 1.

Динамика распространённости туберкулёзной инфекции в Омской области (на 100 тыс. населения, 2009–2021 гг.)

FIG. 1.

Dynamics of the spread of tuberculosis infection in the Omsk region (per 100,000 population, 2009–2021)

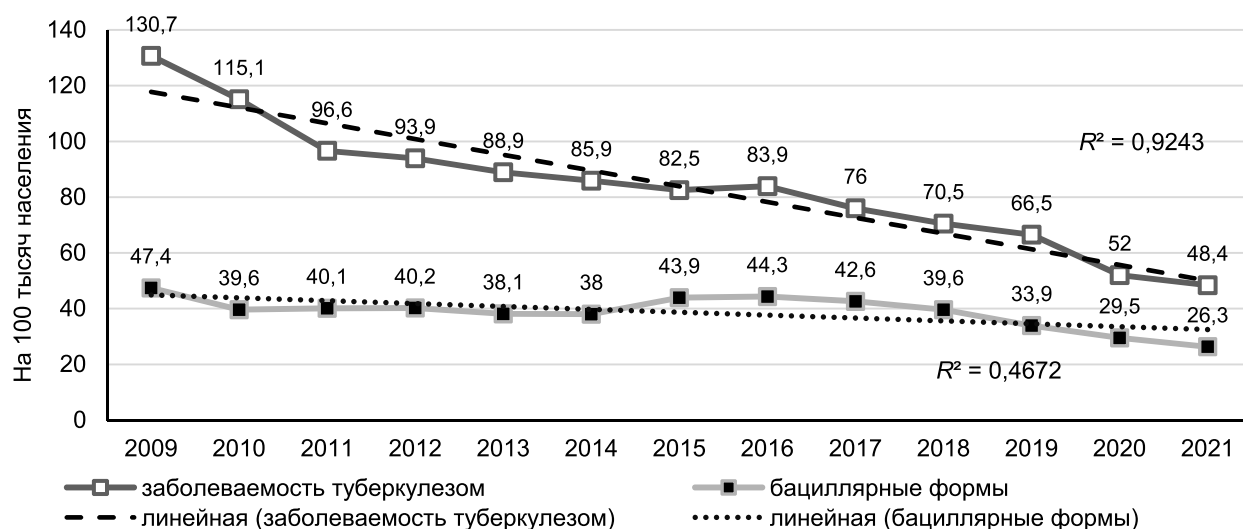


РИС. 2.

Динамика заболеваемости туберкулёзом населения Омской области (2009–2021 гг.)

FIG. 2.

Dynamics of the incidence of tuberculosis in the population of the Omsk region (2009–2021)

Заболеваемость населения туберкулёзом с бактериовыделением сокращалась менее интенсивно; так, за анализируемый период заболеваемость бациллярными формами туберкулёза уменьшилась с 47,4 до 26,3 случая на 100 тыс. населения при среднемноголетнем показателе 38,7 случая на 100 тыс. населения (рис. 2).

Эпидемический процесс туберкулёза в Омской области характеризовался рядом качественных изменений. Так, с 2009 г. в структуре бактериовыделения среди впервые выявленных случаев туберкулёза в 2 раза увеличилась доля бактериовыделения с МЛУ – с 13,1 до 26,4 % (рис. 3). В период 2016–2020 гг. доля случаев МЛУ среди впервые выявленных больных туберкулёзом бактериовыделителей в среднем составляла 30,5 %.

За анализируемый период среднемноголетний уровень заболеваемости населения туберкулёзом с МЛУ составил 8,2 случая на 100 тыс. населения. В период с 2009 по 2014 г. динамика заболеваемости туберкулёзом с МЛУ была стабильной (среднемноголетний уровень – 7,2 случая на 100 тыс. населения), в 2015–2016 гг. заболеваемость возросла до среднего уровня 10,5 случая на 100 тыс. населения. С 2017 г. заболеваемость снижалась, среднемноголетний показатель составил 8,6 случая на 100 тыс. населения, достигнув в 2021 г. уровня 6,5 случая туберкулёза на 100 тыс. населения.

В Омской области распространённость туберкулёза с МЛУ имела тенденцию к снижению (рис. 4). Вместе с тем среди больных активным туберкулёзом, состояв-

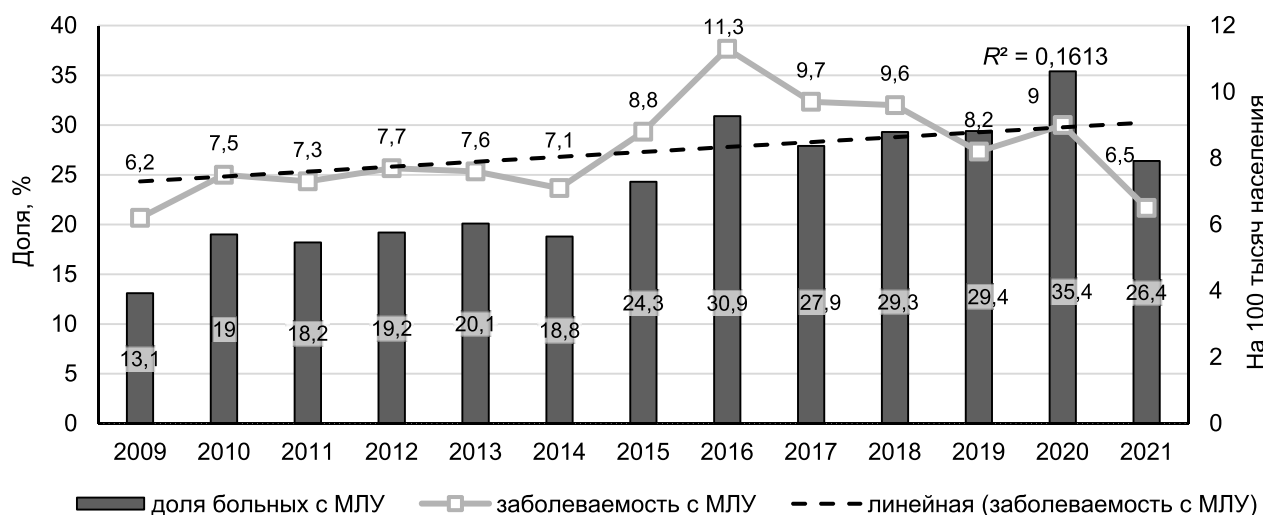


РИС. 3.

Динамика заболеваемости туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью (Омская область, на 100 тыс. населения)

FIG. 3.

Dynamics of the incidence of multidrug-resistant tuberculosis in the population of the Omsk region (per 100,000 population)

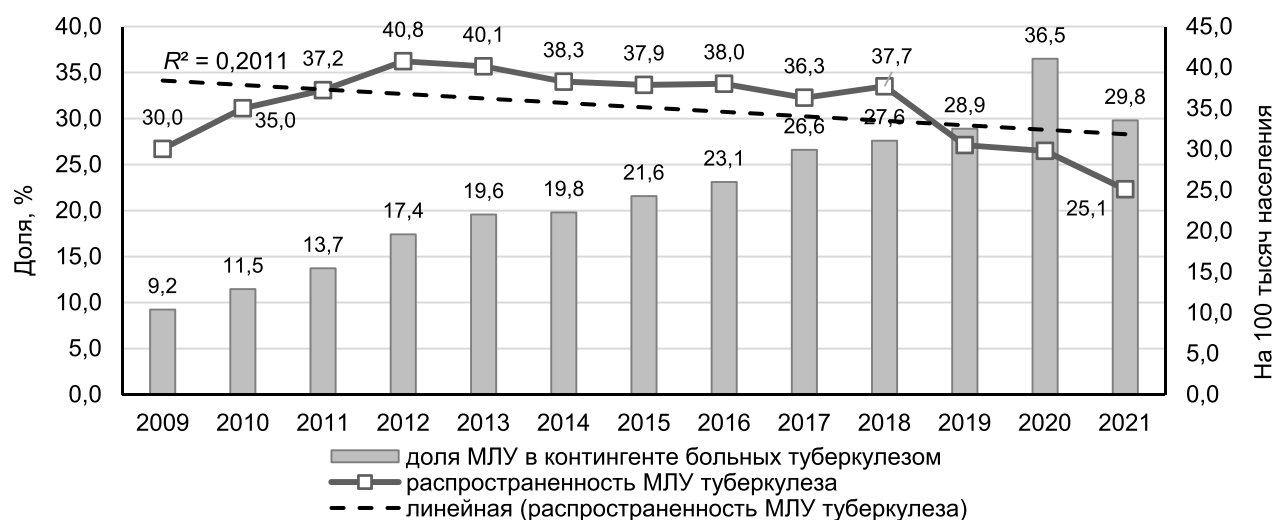


РИС. 4.

Динамика распространённости туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью в Омской области (2009–2021 гг.)

FIG. 4.

Dynamics of the prevalence of multidrug-resistant tuberculosis in the Omsk region (2009–2021)

ших под диспансерным наблюдением, доля бактериовыделителей МЛУ штаммов *M. tuberculosis* возросла более чем в 3 раза – с 9,2 % (606/6565) до 29,8 % (478/1651), хотя на конец 2021 г. среди бактериовыделителей, состоявших под диспансерным наблюдением, 66,2 % (478/721) выделяли штаммы с МЛУ, в 2 раза превышая аналогичный показатель 2009 г. (32,6 %).

Изменения структуры заболеваемости туберкулёзной инфекцией были оценены при сопоставлении двух групп пациентов, у которых впервые был диагностирован активный туберкулёз в 2009 г. и 2021 г., то есть в начале и конце изучаемого периода.

В ходе оценки были выявлены статистически значимые различия в группах впервые выявленных больных. К концу изучаемого периода среди заболевших туберкулёзом статистически значимо возросла доля мужчин – с 67,1 % в 2009 г. до 71,9 % в 2021 г. (PR = 0,79; 95% ДИ: 0,67–0,94).

Возрастная структура больных туберкулёзом изменилась, уменьшились доля молодого населения: подростков – с 1,9 до 1,0 % (PR = 0,56; 95% ДИ: 0,27–1,16), лиц возрастной группы 18–24 года – с 28,6 до 16,8 % (PR = 0,11; 95% ДИ: 0,07–0,18), 25–34 года – с 15,6 до 2,0 % (PR = 0,5; 95% ДИ: 0,41–0,61). При этом в 2 раза возросла доля возрастной группы 35–44 года – с 17,9 до 35,1 % (PR = 2,48; 95% ДИ: 2,1–2,9).

Впервые выявленные больные были представлены преимущественно городскими жителями, причём их доля статистически значимо возросла за анализируемый период – с 68,5 до 74,2 % (684/922) (PR = 0,46; 95% ДИ: 0,39–0,54).

Клинические формы туберкулёза характеризовались увеличением доли туберкулёза органов дыхания – с 97,6 до 99,1 % (PR = 0,37; 95% ДИ: 0,17–0,77), с уменьшением доли туберкулёза внелёгочных локализаций до 0,9 % в 2021 г. против 2,4 % в 2009 г. Уменьшилась доля деструктивных форм туберкулёза – с 42,2 % (840/1989) до 37,8 % (288/761) (PR = 1,2; 95% ДИ: 1,01–1,42). Доля фиброзно-кавернозного туберкулёза в структуре туберкулёза органов дыхания сократилась в 8,6 раза и составила 0,5 % (4/761) против 4,3 % в 2009 г. (PR = 0,12; 95% ДИ: 0,04–0,35).

Следует отметить, что к концу периода наблюдения в группе впервые выявленных больных статистически значимо возросла доля лиц, инфицированных ВИЧ, что во многом определило особенности клинических форм туберкулёза и характеристику бактериовыделения. Среди лиц, больных туберкулёзом, обследованных на наличие антител к вирусу иммунодефицита человека, доля инфицированных ВИЧ составила 37,0 % (298/804) против 1,5 % в 2009 г. (34/2160) (PR = 36,8; 95% ДИ: 25,4–53,19). Показатель заболеваемости туберкулёзом в сочетании с ВИЧ-инфекцией возрос с 2009 г. почти в 10 раз и составил в 2021 г. 15,6 против 1,6 случая на 100 тыс. населения.

Доля бактериовыделителей среди впервые выявленных больных увеличилась с 43,6 до 54,5 % (PR = 0,64; 95% ДИ: 0,55–0,750), причём на начало лечения бактериовыделение было определено методом простой бактериоскопии в 36,2 % случаях (334/922) против 34,2 % в 2009 г. (904/2638) (PR = 1,09; 95% ДИ: 0,93–1,27).

Почти в два раза возросла доля бактериовыделителей штаммов *M. tuberculosis* с МЛУ – с 15,5 до 30,6 % (PR = 0,42; 95% ДИ: 0,31–0,55).

В 2021 г. структура лекарственной устойчивости у впервые выявленных больных-бактериовыделителей, обследованных на лекарственную чувствительность в 2021 г., представлена в 13,9 % монорезистентными штаммами (33/237), в 18,1 % – полирезистентными штаммами (43/237), в 54,8 % – штаммами с МЛУ (130/237), в 13,0 % – штаммами с ШЛУ *M. tuberculosis* (31/237). Заболеваемость населения туберкулёзом с ШЛУ в динамике за период 2011–2021 гг. возросла в 4 раза и составила 1,6 случая на 100 тыс. населения при среднемноголетнем уровне 1,1 случая на 100 тыс. населения.

В контингенте больных-бактериовыделителей, обследованных на лекарственную чувствительность, доля бактериовыделителей штаммов с МЛУ составила 15,7 % (152/966), предширокой лекарственной устойчивостью – 30,4 % (294/966), широкой лекарственной устойчивостью – 27,3 % (264/966).

ОБСУЖДЕНИЕ

Комплекс мер по противодействию туберкулёзной инфекции, активно реализуемых в нашей стране на протяжении последних двух десятилетий, способствовал снижению интенсивности эпидемического процесса, проявление которого мы видим в уменьшении как количества больных, выявляемых ежегодно, так и контингента больных в целом. В нашем исследовании динамика заболеваемости населения активными формами туберкулёза снизилась более чем в 3 раза. К 2020 г. целевые индикаторы первого этапа реализации Стратегии по ликвидации туберкулёза по отношению к базовому уровню 2015 г. [2], который является отправной точкой для анализа эффективности реализации глобальной стратегии ВОЗ, в Омской области были достигнуты и составили 36,9 % (целевой индикатор – снижение заболеваемости туберкулёзом к 2020 г. на 20,0 %), 85,8 % (целевой индикатор – снижение количества случаев смерти к 2020 г. на 35 %).

Хотя в мире в целом наблюдалось сокращение количества случаев туберкулёза, заболеваемость туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью увеличивалась почти на 10 % ежегодно [3, 13].

Существующая тенденция к росту заболеваемости туберкулёзом с множественной или рифампицин-резистентностью остаётся одной из актуальных проблем общественного здравоохранения. В 2020 г. глобальный показатель эффективного лечения лекарственно-устойчивого туберкулёза составил всего 59 % случаев, что является тяжким экономическим бременем для систем здравоохранения, больных и их семей, а также снижает эффективность мер по борьбе с туберкулёзом в различных регионах и странах мира [3, 14].

Россия испытывала значительную часть бремени лекарственно-устойчивого туберкулёза в мире [4, 5, 15]. В нашем исследовании выявлено изменение ха-

рактера бактериовыделения у впервые выявленных больных, несмотря на снижение количества выявленных случаев в структуре лекарственной устойчивости отмечен рост доли бактериовыделения с множественной лекарственной устойчивостью более чем в 2 раза (до 26,4 %), а динамика заболеваемости населения туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью остаётся стабильной со среднемноголетним показателем 8,1 случая на 100 тыс. населения ($R^2 = 0,161$). Кроме того, на конец изучаемого периода в Омской области в контингенте бактериовыделителей 66,2 % выделяли штаммы с МЛУ.

Результаты исследования показали, что за период наблюдения в Омской области изменилась возрастная группа риска, наибольший уровень заболеваемости приходился на лиц в возрасте от 35 до 44 лет, доля которой составила 35,1 %, а показатель заболеваемости – 109,0 на 100 тыс. населения данного возраста. Кроме того, лица в возрасте 35–44 года в Омской области составляют группу риска инфицирования ВИЧ, в 2021 г. в возрастной структуре ВИЧ-инфицированных доля данной возрастной группы составила 42,9 % [16]. Возрастающее бремя коинфекции туберкулёза и ВИЧ-инфекции подтверждается ростом заболеваемости сочетанной патологией в 10 раз за исследуемый период.

Следует отметить, что на эпидемиологические проявления туберкулёзной инфекции существенное влияние оказал эпидемический процесс новой коронавирусной инфекции COVID-19. Изучение клинической структуры впервые выявленных больных туберкулёзом в стране в период пандемии COVID-19 позволило выявить утяжеление клинических форм туберкулёза и повышение их эпидемической опасности [17]. В нашем исследовании статистически значимо возросла доля впервые выявленных бактериовыделителей – с 43,6 до 54,5 % ($PR = 0,64$), в том числе определяемых методом простой бактериоскопии – до 36,2 % ($PR = 1,09$). На момент завершения исследования, несмотря на статистически значимое увеличение доли случаев заболевания туберкулёзом органов дыхания, утяжеления клинической структуры заболевших не выявлено, доля деструктивных форм туберкулёза органов дыхания и фиброзно-кавернозного туберкулёза статистически значимо сократилась.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на наблюдаемые благоприятные тенденции развития эпидемического процесса туберкулёза, снижение заболеваемости населения, распространённости туберкулёза и смертности от него, наблюдается изменение структуры бактериовыделения с преобладанием множественной и широкой лекарственной устойчивости, а также активное вовлечение в эпидемический процесс ВИЧ-инфицированных пациентов. Для дальнейшей своевременной оценки и прогноза проявлений эпидемического процесса туберкулёзной инфекции, характеристики качества и эффективности профилактических

и противоэпидемических мероприятий в условиях распространения лекарственно-устойчивого туберкулёза необходимо совершенствование организации системы эпидемиологического надзора и контроля распространения туберкулёза.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 19-14-00013).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO. *Tuberculosis: Fact sheet*. 2021. URL: https://www.who.int/health-topics/tuberculosis#tab=tab_1 [date of access: 02.10.2022].
2. Floyd K, Glaziou P, Houben RMGJ, Sumner T, White RG, Raviglione M. Global tuberculosis targets and milestones set for 2016–2035: Definition and rationale. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018; 22(7): 723-730. doi: 10.5588/ijtld.17.0835
3. WHO. *Global tuberculosis report*. 2021. URL: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/data> [date of access: 14.10.2022].
4. WHO. *Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2022–2020 data*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe and Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2022. URL: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Tuberculosis-surveillance-monitoring-europe-2022_0.pdf [date of access: 30.09.2022].
5. Шилова М.В. Заболеваемость туберкулёзом населения Российской Федерации. *Медицинский алфавит*. 2019; 1(15): 7-18. doi: 10.33667/2078-5631-2019-1-15(390)-7-18
6. Zhdanova S, Heysell SK, Ogarkov O, Boyarinova G, Alexeeva G, Pholwat S, et al. Primary multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in 2 regions, Eastern Siberia, Russian Federation. *Emerg Infect Dis*. 2013; 19(10): 1649-1652. doi: 10.3201/eid1910.121108
7. Вязовая А.А., Пасечник О.А., Герасимова А.А., Мокроусов И.В. Структура популяции генетического семейства *Beijing Mycobacterium tuberculosis* на территории Западной Сибири. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2020; 98(5): 32-36. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-5-32-36
8. Пасечник О.А., Вязовая А.А., Блох А.И., Ярусова И.В., Таринцева М.П., Мокроусов И.В. Оценка распространённости и эпидемического потенциала штаммов древних и современных сублиний генотипа *Beijing Mycobacterium tuberculosis* в Омской области. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2020; 19(4): 20-29. doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-4-20-29
9. Шугаева С.Н., Савилов Е.Д. Критерии интеграции эпидемических процессов ВИЧ-инфекции и туберкулёза. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2019; 97(5): 43-49. doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-5-43-48
10. Филинчук О.В., Аллилуев А.С., Амичба Д.Э., Голубчиков П.Н., Попело Ю.С., Добкина М.Н. ВИЧ-инфекция и туберкулёз с множественной лекарственной устойчивостью: частота со-

чтения, эффективность лечения. *Туберкулёз и болезни легких*. 2021; 99(2): 45-51. doi: 10.21292/2075-1230-2021-99-2-45-51

11. Основные показатели противотуберкулёзной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах (статистические материалы). Новосибирск; 2022. URL: <http://nsk-niit.ru/ftpgetfile.php?id=351> [дата доступа: 16.10.2022].

12. О совершенствовании противотуберкулёзных мероприятий в Российской Федерации: Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.03.2003 № 109. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_100829/ [дата доступа: 18.10.2022].

13. Suppli CH, Norman A, Folkvardsen DB, Gissel TN, Weinreich UM, Koch A, et al. First outbreak of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) in Denmark involving six Danish-born cases. *Int J Infect Dis*. 2022; 117: 258-263. doi: 10.1016/j.ijid.2022.02.017

14. Bykov I, Dyachenko O, Ratmanov P, Liu H, Liang L, Wu Q. Factors contributing to the high prevalence of multidrug-resistance/Rifampicin-resistance in patients with tuberculosis: An epidemiological cross sectional and qualitative study from Khabarovsk krai region of Russia. *BMC Infect Dis*. 2022; 22(1): 612. doi: 10.1186/s12879-022-07598-7

15. Можокина Г.Н., Самойлова А.Г., Васильева И.А. Перспективы расширения медикаментозной терапии туберкулёза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. *Туберкулёз и болезни легких*. 2022; 100(3): 53-60. doi: 10.21292/2075-1230-2022-100-3-53-60

16. Назарова О.И. (ред.). *Эпидемиологическое проявления ВИЧ-инфекции на территории Омской области за 2021 г.: информационный бюллетень*. Омск; 2022.

17. Васильева И.А., Тестов В.В., Стерликов С.А. Эпидемическая ситуация по туберкулёзу в годы пандемии COVID-19 – 2020–2021 гг. *Туберкулёз и болезни легких*. 2022; 100(3): 6-12. doi: 10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12

REFERENCES

1. WHO. *Tuberculosis: Fact sheet*. 2021. URL: https://www.who.int/health-topics/tuberculosis#tab=tab_1 [date of access: 02.10.2022].

2. Floyd K, Glaziou P, Houben RMGJ, Sumner T, White RG, Raviglione M. Global tuberculosis targets and milestones set for 2016–2035: Definition and rationale. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018; 22(7): 723-730. doi: 10.5588/ijtld.17.0835

3. WHO. *Global tuberculosis report*. 2021. URL: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/data> [date of access: 14.10.2022].

4. WHO. *Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2022–2020 data*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe and Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2022. URL: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Tuberculosis-surveillance-monitoring-europe-2022_0.pdf [date of access: 30.09.2022].

5. Shilova MV. Tuberculosis in population of Russian Federation. *Medical alphabet*. 2019; 1(15): 7-18. (In Russ.). doi: 10.33667/2078-5631-2019-1-15(390)-7-18

6. Zhdanova S, Heysell SK, Ogarkov O, Boyarinova G, Alexeeva G, Pholwat S, et al. Primary multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in 2 regions, Eastern Siberia, Russian Federation. *Emerg Infect Dis*. 2013; 19(10): 1649-1652. doi: 10.3201/eid1910.121108

7. Vyazovaya AA, Pasechnik OA, Gerasimova AA, Mokrousov IV. The population structure of *Beijing* family of *Mycobacterium tuberculosis* in Western Siberia. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020; 98(5): 32-36. (In Russ.). doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-5-32-36

8. Pasechnik OA, Vyazovaya AA, Bloch AI, Yarusova IV, Tatarintseva MP, Mokrousov IV. Assessment of the prevalence and epidemic spread of strains of ancient, and modern sublineages of the *Mycobacterium tuberculosis Beijing* genotype in Omsk region. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020; 19(4): 20-29. (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-4-20-29

9. Shugaeva SN, Savilov ED. Criteria for the integration of epidemic processes of HIV infection and tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019; 97(5): 43-49. (In Russ.). doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-5-43-48

10. Filinyuk OV, Alliluev AS, Amichba DE, Golubchikov PN, Popelo YuS, Dobkina MN. HIV infection and multiple drug resistant tuberculosis: The frequency of co-infection and treatment efficacy. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021; 99(2): 45-51. (In Russ.). doi: 10.21292/2075-1230-2021-99-2-45-51

11. *The main indicators of anti-tuberculosis activity in the Siberian and Far Eastern federal districts (statistical materials)*. Novosibirsk; 2022. (In Russ.). URL: <http://nsk-niit.ru/ftpgetfile.php?id=351> [date of access: 16.10.2022].

12. On the improvement of anti-tuberculosis measures in the Russian Federation: Order of the Ministry of Health of the Russian Federation N 109 d.d. 21.03.2003. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_100829/ [date of access: 18.10.2022]. (In Russ.).

13. Suppli CH, Norman A, Folkvardsen DB, Gissel TN, Weinreich UM, Koch A, et al. First outbreak of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) in Denmark involving six Danish-born cases. *Int J Infect Dis*. 2022; 117: 258-263. doi: 10.1016/j.ijid.2022.02.017

14. Bykov I, Dyachenko O, Ratmanov P, Liu H, Liang L, Wu Q. Factors contributing to the high prevalence of multidrug-resistance/Rifampicin-resistance in patients with tuberculosis: An epidemiological cross sectional and qualitative study from Khabarovsk krai region of Russia. *BMC Infect Dis*. 2022; 22(1): 612. doi: 10.1186/s12879-022-07598-7

15. Mozhokina GN, Samoylov AG, Vasilyeva IA. Prospects for expanding drug therapy for multiple drug resistant and extensively drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022; 100(3): 53-60. (In Russ.). doi: 10.21292/2075-1230-2022-100-3-53-60

16. Nazarova OI (ed.). *Epidemiological manifestations of HIV infection in the Omsk region for 2021: information bulletin*. Omsk; 2022. (In Russ.).

17. Vasilyeva IA, Testov VV, Sterlikov SA. Tuberculosis situation in the years of the COVID-19 pandemic – 2020–2021. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022; 100(3): 6-12. (In Russ.). doi: 10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12

Сведения об авторах

Костюкова Ирина Владимировна – заведующая централизованной бактериологической лабораторией, БУЗОО «Клинический противотуберкулёзный диспансер», e-mail: i.v.yarusova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8398-4364>

Пасечник Оксана Александровна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: opasechnik@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1144-5243>

Мокроусов Игорь Владиславович – доктор биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики, ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», e-mail: imokrousov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5924-0576>

Information about the authors

Irina V. Kostyukova – Head of the Bacteriology Laboratory, Clinical Anti-Tuberculosis Dispensary, e-mail: i.v.yarusova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8398-4364>

Oksana A. Pasechnik – Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Public Health, Omsk State Medical University, e-mail: opasechnik@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1144-5243>

Igor V. Mokrousov – Dr. Sc. (Biol.), Head of the Laboratory of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics, Saint-Petersburg Pasteur Institute, e-mail: imokrousov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5924-0576>

Формат А4 (60х84/8). Бумага офсетная. Сдано в печать 24.04.2023.
Подписано в печать 02.05.2023, дата выхода в свет 05.05.2023.
Печ. л. 34. Усл. печ. л. 31,62. Уч. изд. л. 27.8. Зак. 019-23. Тир. 500

Отпечатано в редакционно-издательском отделе ИНЦХТ.
Адрес типографии: 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1.
Тел. (3952) 29-03-37, 29-03-70. E-mail: arleon58@gmail.com

