

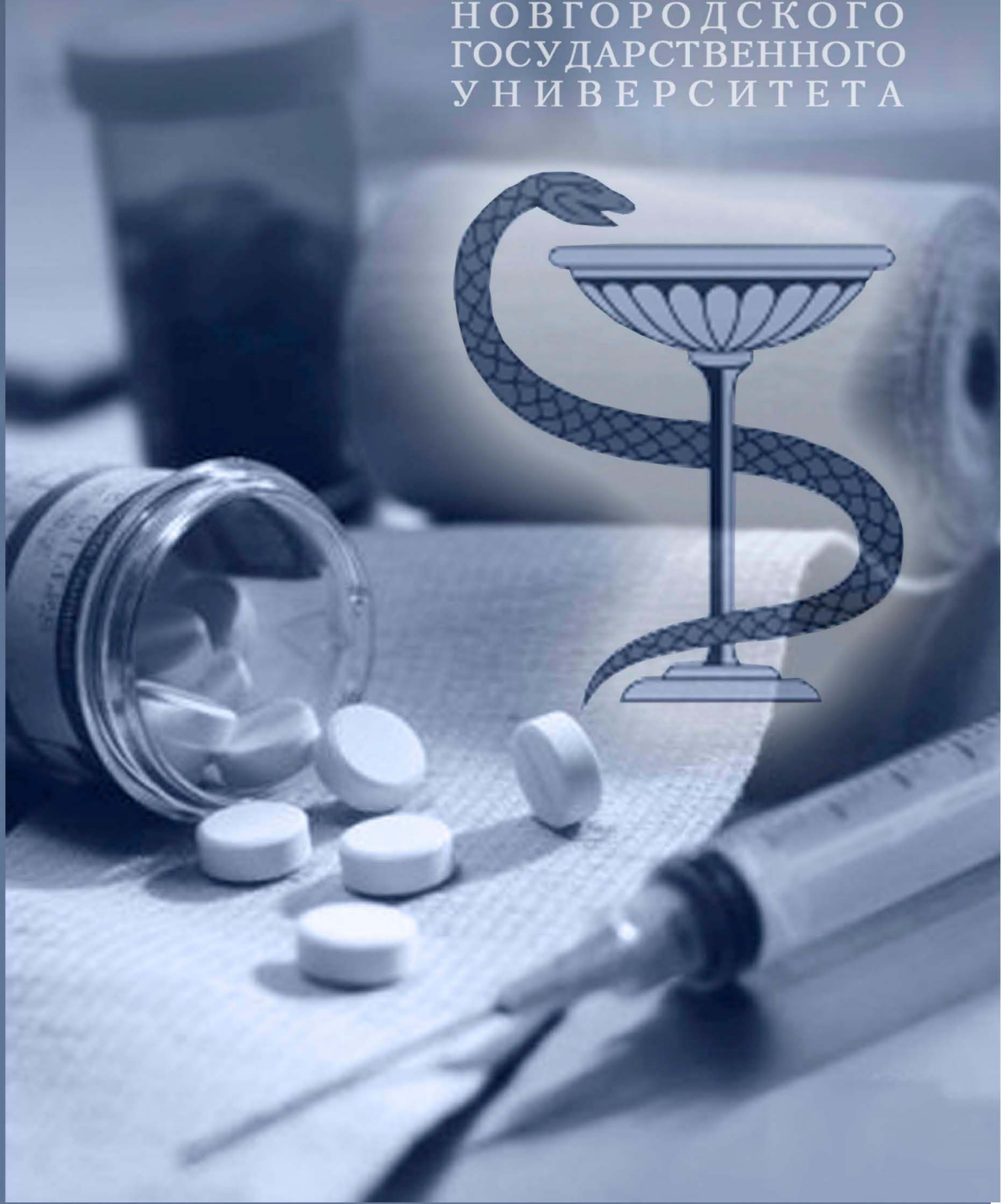


2 (136) / 2024

СЕРИЯ
МЕДИЦИНСКИЕ
НАУКИ

ВЕСТНИК ВЕСТНИК

НОВГОРОДСКОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО
УНИВЕРСИТЕТА



ВЕЛИКИЙ
НОВГОРОД



НОВГОРОДСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА



НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ И ПРИКЛАДНОЙ ЖУРНАЛ

ISSN 2076-8052

Серия «МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ»

2 (136) / 2024

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ЕФРЕМЕНКОВ АНДРЕЙ БОРИСОВИЧ,
д.т.н., доцент

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

ПРОШИНА Л. Г., д.м.н., проф.,
научный редактор (Великий Новгород)

АРХИПОВ Г. С., д.м.н., проф. (Великий Новгород)

БЕЛЯКОВ Н. А., академик РАН, д.м.н., проф.
(Санкт-Петербург)

ВЕБЕР В. Р., академик РАН, д.м.н., проф.
(Великий Новгород)

ГЕНДЛИН Г. Е., д.м.н., проф. (Москва)

ЕГОРОВА И. А., д.м.н., доцент (Санкт-Петербург)

КАРЕВ В. Е., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)

КЕРИМКУЛОВА А. С., д.м.н., проф.
(Астана, Казахстан)

КОВАЛЕНКО Л. В., д.м.н., проф. (Сургут)

КОТОВ А. В., д.м.н., проф. (Москва)

ЛОБЗИН Ю. В., академик РАН, д.м.н., проф.
(Санкт-Петербург)

МАЗУРОВ В. И., академик РАН, д.м.н., проф.
(Санкт-Петербург)

МЕДИК В. А., член-корр. РАН, д.м.н., проф.
(Великий Новгород)

МОВЧАН К. Н., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)

НАСЫРОВ Р. А., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)

РАДЗИНСКИЙ В. Е., член-корр. РАН, д.м.н., проф.
(Москва)

ОКОНЕНКО Т. И., д.м.н., доцент
(Великий Новгород)

СОФРОНОВ Г. А., академик РАН, д.м.н., проф.
(Санкт-Петербург)

СУЛИМАНОВ Р. А., д.м.н., проф. (Великий Новгород)

ТРЕЗУБОВ В. Н., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)

ТРОФИМОВА Т. Н., д.м.н., проф., (Санкт-Петербург)

ТУРГУНОВ Е. М., д.м.н., проф. (Караганда, Казахстан)

Учредитель и издатель –

Федеральное государственное
бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Новгородский государственный университет
имени Ярослава Мудрого»

Адрес издателя и редакции:

173003, Россия, Великий Новгород,
ул. Большая Санкт-Петербургская, 41, ауд. 1308
Факс: +7(8162)974526; Тел.: +7(8162)338830
E-mail: vestnik@novsu.ru

<https://vestnovsu.elpub.ru/>

**ВЕСТНИК НОВГОРОДСКОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА**
2 (136) / 2024

Оригинал-макет подготовлен редакцией
журнала «Вестник НовГУ»
Технический секретарь О. А. Малухина
Верстка Т. С. Григорьева
Художественное оформление В. В. Попович
Дизайн обложки И. А. Чижикина

Свидетельство ПИ № 77-17766 от 10.03.2004
Министерства Российской Федерации
по делам печати, телерадиовещания
и средств массовых коммуникаций

Выходит не менее четырех раз в год

Подписано в печать 26.06.2024

Дата выхода 28.06.2024

Формат 60×84 1/8. Печать офсетная.

Тираж 500 экз. Усл. печ. л. 19,53. Уч.-изд. л. 10,72.

Отпечатано: ИП Копыльцов П. И.,
394052, Россия, Воронеж,
ул. Маршала Неделина, 27, кв. 56



(16+)

© Вестник НовГУ, 2024



CHIEF EDITOR

EFREMENKOV ANDREY B.,
Dr of Engineering, Assoc. Prof.

EDITORIAL BOARD:

PROSHINA L. G., DM, Prof.,
Science Editor (Veliky Novgorod)

ARKHIPOV G. S., DM, Prof. (Veliky Novgorod)

BELIAKOV N. A., Member of Russian Academy of Sciences, DM, Prof. (Saint Petersburg)

VEBER V. R., Member of Russian Academy of Sciences, DM, Prof. (Veliky Novgorod)

GENDLIN G. E., DM, Prof. (Moscow)

EGOROVA I. A., DM, Assoc. Prof. (Saint Petersburg)

KAREV V. V., DM, Prof. (Saint Petersburg)

KERIMKULOVA A. S., DM, Prof. (Astana, Kazakhstan)

KOVALENKO L. V., DM, Prof. (Surgut)

KOTOV A. V., DM, Prof. (Moscow)

LOBZIN Yu. V., Member of Russian Academy of Sciences, DM, Prof. (Saint Petersburg)

MAZUROV V. I., Member of Russian Academy of Sciences, DM, Prof. (Saint Petersburg)

MEDIK V. A., Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, DM, Prof. (Veliky Novgorod)

MOVCHAN K. N., DM, Prof. (Saint Petersburg)

NASYROV R. A., DM, Prof. (Saint Petersburg)

OKONENKO T. I., DM, Assoc. Prof. (Veliky Novgorod)

RADZINSKY V. E., Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, DM, Prof. (Moscow)

SOFRONOV G. A., Member of Russian Academy of Sciences, DM, Prof. (Saint Petersburg)

SULIMANOV R. A., DM, Prof. (Veliky Novgorod)

TREZUBOV V. N., DM, Prof. (Saint Petersburg)

TROFIMOVA T. N., DM, Prof. (Saint Petersburg)

TURGUNOV E. M., DM, Prof. (Karaganda, Kazakhstan)

Founder and Publisher – Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Yaroslav-the-Wise Novgorod State University"

Postal address of Publisher and Editorial Staff:

Yaroslav-the-Wise Novgorod State University,
Russia, 173003, Veliky Novgorod,
ul. Bolshaya Sankt-Peterburgskaya, 41, room 1308
Fax: +7(8162)974526; Tel.: +7(8162)338830
E-mail: vestnik@novsu.ru

<https://vestnovsu.elpub.ru/>

VESTNIK OF NOVGOROD STATE UNIVERSITY
2 (136) / 2024

Camera-ready copy is prepared by the Journal
Vestnik NovSU Editorial Staff
Technical editor O. A. Maluchina
Layout T. S. Grigoreva
Art work V. V. Popovich
Cover design I. A. Chizhikova

Printed publication license no. 77-17766
of 10 March, 2004, issued by Ministry
of the Russian Federation for Affairs of the Press,
Television and Radio Broadcasting and Mass
Communication Media

The journal is published quarterly.

Signed to print on 26.06.2024
Publication date 28.06.2024
Sheet size 60×84 1/8. Offset printing.
Number of printed copies: 500.
Conventionally printed sheet 19.53.

Printed by IE Kopyltsov P. I.
Russia, 394052, Voronezh,
ul. Marshala Nedelina, 27-56



(16+)
© Vestnik NovSU, 2024

СОДЕРЖАНИЕ

<i>Обращение к читателям</i>	161
Анатомия человека	
<i>Гайворонский И. В., Семенов А. А., Криштоп В. В., Горячева И. А., Семенова А. А., Селиванова Е. С. Половые особенности показателей физического развития в период обучения курсантов в военном вузе</i>	165
<i>Кашаева М. Д., Прошина Л. Г., Дюков Д. С., Прошин А. В., Дубовая Т. К. Морфологические и ультраструктурные изменения ткани печени при билиарной окклюзии различной длительности</i>	179
<i>Мурашов О. В., Иванова Н. В., Ищенко О. С., Луппо М. Д. Описание редкого случая отхождения aberrантной левой позвоночной артерии от дуги аорты с морфометрическим анализом брахиоцефальных артерий</i>	191
Патологическая анатомия	
<i>Зарубин Е. А., Коган Е. А., Авдалян А. М., Мосин С. В. Диффузное альвеолярное повреждение легких при COVID-19 в сочетании с диффузной в-крупноклеточной лимфомой и инфарктом миокарда. Клинико-морфологическое наблюдение</i>	202
Патологическая физиология	
<i>Осиков М. В., Шеломенцев А. В., Шишкова Ю. С. Современные подходы для моделирования фокального ишемического инсульта</i>	209
<i>Оконенко Т. И., Мосичева К. И., Румянцев Е. Е., Стриканов И. А., Курбоналиев Ф. Р. Патофизиологические механизмы развития симптомов при болезни кавасаки</i>	221
<i>Осиков М. В., Телешева Л. Ф., Конашов А. Г., Гусев А. В., Конашов В. А., Зотова М. А. Роль генетических полиморфизмов факторов гемостаза в патогенезе и прогнозе сепсиса (обзор)</i>	230
<i>Ершевская А. Б., Иванова А. А., Антропова Г. А., Тойиров Ж. А. Коклюш: аспекты патогенеза и поствакцинального иммунитета у детей</i>	247
Фармакология, клиническая фармакология	
<i>Глущенко В. В., Иванов И. В. Анализ роли метасимпатической нервной системы в безопиоидной анальгезии</i>	256
Клиническая лабораторная диагностика	
<i>Павлова В. А., Павлова А. А., Вебер В. Р., Жмайлова С. В. Диагностическая значимость лабораторного исследования уровня ренина в крови при артериальной гипертензии</i>	265
<i>Костарев С. Н., Середа Т. Г. Иммунодисперсионный анализ фагоцитарной группы иммунограммы</i>	275

Уханов А. П., Захаров Д. В., Жилин С. А., Большаков С. В., Муминов К. Д., Асельдеров Ю. А., Леонов А. И. Сравнительный анализ результатов лапароскопической предбрюшинной пластики паховых грыж и герниопластики по Лихтенштейну	284
Цветкова Н. В., Случанко Е. И. Оценка состояния органов малого таза после оперативных вмешательств по данным МРТ у пациента с синдромом тестикулярной феминизации. Описание клинического случая	304

Клиническая медицина

Степанов И. А., Белобородов В. А. Отдаленные результаты применения пульсовой радиочастотной абляции у пациентов с невропатией половых нервов	311
Требования к публикации статей в научном журнале «Вестник НовГУ»	322

CONTENTS

Address to readers	161
Human anatomy	
<i>Gaivoronsky I. V., Semenov A. A., Krishtop V. V., Goryacheva I. A., Semenova A. A., Selivanova E. A.</i> Sexual characteristics of physical development indicators during the training of cadets at a military university	165
<i>Kashaeva M. D., Proshina L. G., Dyukov D. S., Proshin A. V., Dubovaya T. K.</i> Morphological and ultrastructural changes in liver tissue during biliary occlusion of variable durations	179
<i>Murashov O. V., Ivanova N. V., Ishchenko O. S., Luppo M. D.</i> Description of a rare case of aberrant left vertebral artery branching off from the aortic arch with morphometric analysis of brachiocephalic arteries	191
Pathologic anatomy	
<i>Zarubin E. A., Kogan E. A., Avdalyan A. M., Mosin S. V.</i> Covid-19-associated diffuse alveolar lung injury in combination with diffuse b-cell lymphoma and myocardial infarction. Clinical and morphological case	202
Pathophysiology	
<i>Osikov M. V., Shelomentsev A. V., Shishkova Yu. S.</i> Modern approaches for modeling focal ischemic stroke	209
<i>Okonenko T. I., Mosicheva K.I., Rumyantsev Ye. Ye., Strikanov I. A., Kurbonaliyev F. R.</i> Pathophysiological mechanisms of symptoms development in Kawasaki disease	221
<i>Osikov M. V., Telesheva L. F., Konashov A. G., Gusev A. V., Konashov V. A. Zotova M. A.</i> The role of genetic polymorphisms of hemostasis factors in the pathogenesis and prognosis of sepsis (review)	230
<i>Ershevskaya A. B., Ivanova A. A., Antropova G. A., Toyirov Y. A.</i> Pertussis: aspects of pathogenesis and post-vaccination immunity in children	247
Pharmacology, clinical pharmacology	
<i>Glushchenko V. V., Ivanov I. V.</i> Analysis of the role of the metasympathetic nervous system in non-opioid analgesia	256
Clinical laboratory diagnostics	
<i>Pavlova V. A., Pavlova A. A., Weber V. R., Zhmaylova S. V.</i> Diagnostic significance of laboratory study of renin levels in blood in patients with hypertension	265
<i>Kostarev S. N., Sereda T. G.</i> Immunodispersion analysis of the phagocytic group of the immunogram	275

Ukhanov A. P., Zakharov D. V., Zhilin S. A., Bolshakov S. V., Muminov K. D., Aselderov Yu. A., Leonov A. I. Comparative analysis of laparoscopic preperitoneal repair of inguinal hernias and lichtenstein hernioplasty 284

Tsvetkova N. V., Sluchanko Ye. I. Assessment of the condition of the pelvic organs after surgery interventions according to MRI data in a patient with testicular feminization syndrome. Description of a clinical case 304

Clinical medicine

Stepanov I. A., Beloborodov V. A. Long-term outcomes of applying pulsed radiofrequency ablation in patients with pudendal neuropathy 311

Requirements for publishing articles in the scientific journal "Vestnik NovSU" 322

ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ

Дорогие коллеги, читатели и авторы научного журнала «Вестник НовГУ»!

Мы продолжаем знакомить Вас с актуальными научными исследованиями, результаты которых представлены нашими постоянными и новыми авторами на страницах журнала «Вестник Новгородского государственного университета», серия «Медицинские науки».

Рады поделиться с вами достижениями университета в сфере медицинского образования, которое заявлено одним из стратегических направлений развития НовГУ. При поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в конце 2023 года Институт медицинского образования университета получил государственное задание по теме *«Исследование медико-социальных факторов риска развития и прогрессирования основных социально-значимых заболеваний»*, что добавит импульс локальным проектам по изучению этих проблем. В 2023-2024 учебном году мы выпускаем 268 студентов, обучающихся по программам высшего образования, 148 обучающихся по программам среднего профессионального образования и 128 ординаторов, обучающихся на 19 лечебных, 4 стоматологических и 1 фармацевтической специальностях. Региональные медицинские учреждения пополнятся высокопрофессиональными медиками, которые снизят кадровые дефициты в этой сфере. В мае этого года НовГУ совместно с Петрозаводским государственным университетом получил разрешение на открытие объединенного диссертационного совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, соискание ученой степени доктора наук по специальности *3.1.18. Внутренние болезни*. В этот же период университет успешно прошел лицензирование подготовки кадров высшей квалификации по программам ординатуры по специальности *31.08.20. Психиатрия*. Эти достижения в образовательной и научной деятельности позволят университету не только быть более привлекательным среди абитуриентов – студентов и аспирантов, но приведут к более серьезным научным результатам научных сотрудников и преподавателей вуза, занимающихся исследованиями.

Успехи в этой сфере отражаются и на научном издании «Вестник НовГУ»: за годы издания журнал опубликовал более 650 научных статей по теме медицины и здравоохранения; среди результативных авторов журнала – сотрудников НовГУ – члены редколлегии журнала Л. Г. Прошина, В. Р. Вебер, Т. И. Оконенко и другие; среди организаций, представивших авторские исследования на страницах журнала – известные медицинские вузы: Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Институт эксперименталь-

ной медицины и другие. Эти и другие индикаторы подтверждают высокий научный уровень журнала, его узнаваемость в профессиональной среде, повышенный интерес читателей к журналу. Мы публикуем исследовательские статьи с основными научными результатами диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук по медицинским специальностям:

- 3.3.1. Анатомия человека (медицинские науки),
- 3.3.2. Патологическая анатомия (медицинские науки),
- 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки),
- 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки),
- 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки).

Благодаря эффективной редакторской стратегии научный журнал «Вестник НовГУ» расширяет географию авторов и рецензентов, наращивает библиометрические и наукометрические показатели, является дискуссионной площадкой для обсуждения перспективных и прорывных вопросов медицины и здравоохранения.

Выход в свет данного выпуска совпадает с профессиональным праздником наших авторов – днём медицинского работника. Мы от души благодарим всех причастных к этому событию специалистов за каждодневный труд, позволяющий людям становиться здоровыми! Искренне желаем вам не переставать любить свою профессию, достигать высоких результатов и делиться ими в исследовательской и практической деятельности, готовить молодых специалистов, которые, так же как вы, будут оказывать профессиональную медицинскую помощь всем, кто в этом нуждается!

Также мы с удовольствием поздравляем научного редактора медицинского направления журнала Лидию Григорьевну Прошину, доктора медицинских наук, профессора, заведующую кафедрой морфологии человека Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого, которая в июне 2024 года отмечает свой юбилей. Выражаем глубокую признательность Лидии Григорьевне за самоотверженный труд в сфере науки и образования и большой вклад в подготовку медицинских кадров, желаем юбиляру крепкого здоровья и неиссякаемой жизненной энергии, приятных воспоминаний и счастливых моментов времени, проведенного с близкими, коллегами, учениками!

Напоминаем нашим авторам и читателям, что ждем Ваши предложения и материалы для публикации в научном журнале «Вестник Новгородского государственного университета» по адресу электронной почты vestnik@novsu.ru

Член редакционного совета журнала «Вестник НовГУ»,
директор института медицинского образования НовГУ,
доктор медицинских наук

Василий Сергеевич Чулков

ADDRESS TO READERS

Dear colleagues, readers and authors of the “Vestnik NovSU” scientific journal!

We keep on introducing you to current scientific research, the results of which are presented by our regular and new authors on the pages of “Vestnik NovSU”, series “Medical Sciences”.

We are pleased to share with you the university’s achievements in the field of medical education, which is declared one of the strategic directions of NovSU development. At the end of 2023, with the support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, the Institute of Medical Education of the university received a state assignment on the topic *“Study of medical and social risk factors for the development and progression of major socially significant diseases”*, which will add impetus to local projects studying these problems. In the 2023-2024 academic year, we graduate 268 students enrolled in higher education programs, 148 students in secondary vocational education programs and 128 residents studying in 19 medical, 4 dental and 1 pharmaceutical specialties. Regional medical institutions will be replenished with highly professional doctors who will reduce personnel shortages in this area. In May of this year, NovSU, together with Petrozavodsk State University, received permission to open a joint Dissertation Council on thesis defense for the academic degree of Candidate of Sciences, for the academic degree of Doctor of Science in specialty 3.1.18. *Internal illnesses*. During the same period, the university successfully passed the licensing of training highly qualified personnel for residency programs in the specialty on 31.08.20. *Psychiatry*. These achievements in educational and scientific activities will allow the university not only to be more attractive among applicants – undergraduate and graduate students but will lead to more serious scientific results for researchers and university teachers engaged in research.

Progress in this area is also reflected in the “Vestnik NovSU” scientific journal: over the years of publication, the journal has published more than 650 scientific articles on the topic of medicine and healthcare; among the productive authors of the journal – employees of NovSU – members of the editorial board of our scientific journal L. G. Proshina, V. R. Weber, T. I. Okonenko and others; among the organizations that presented original research on the pages of the journal are well-known medical universities: St. Petersburg State Pediatric Medical University, Northwestern State Medical University named after I. I. Mechnikov, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Institute of Experimental Medicine and others. These and other indicators confirm the high scientific level of the journal, its recognition in the professional environment and the increased interest of readers in the journal. We publish research articles with the main scientific results of dissertations for the scientific degree of Candidate and Doctor of Sciences in medical specialties:

- 3.3.1. Human anatomy (medical sciences),
- 3.3.2. Pathological anatomy (medical sciences),
- 3.3.3. Pathological physiology (medical sciences),
- 3.3.6. Pharmacology, clinical pharmacology (medical sciences),
- 3.3.8. Clinical laboratory diagnostics (medical sciences).

Thanks to an effective editorial strategy, the “Vestnik NovSU” scientific journal expands the geography of authors and reviewers, increases bibliometric and scientometric indicators and is a discussion platform for discussing promising and breakthrough issues of medicine and healthcare.

The publication of this issue coincides with the professional holiday of our authors – the Day of the Medical Worker. We sincerely thank all the specialists involved in this event for their daily work, which allows people to become healthy! We sincerely wish you to never stop loving your profession, achieve high results and share them in research and practical activities, train young specialists who, just like you, will provide professional medical care to everyone who needs it!

We are also pleased to congratulate the scientific editor of the medical field of the journal Lidia G. Proshina, MD, Professor, Head of the Department of Human Morphology at Yaroslav-the-Wise Novgorod State University, who celebrates her anniversary in June 2024. We express our deep gratitude to Lidia Grigorievna for her selfless work in the field of science and education and a great contribution to the training of medical personnel, we wish the hero of the day good health and inexhaustible vitality, pleasant memories and happy moments spent with loved ones, colleagues and followers!

We remind our authors and readers that we are waiting for your suggestions and materials for publication in the “Vestnik NovSU” scientific journal by e-mail vestnik@novsu.ru

Member of the editorial board of “Vestnik NovSU”,
Director of the Institute of Medical Education of NovSU,
Doctor of Medical Sciences

Vasily S. Chulkov

АНАТОМИЯ ЧЕЛОВЕКА

УДК 316.334.2:572.08

DOI: 10.34680/2076-8052.2024.2(136).165-178

ГРНТИ 78.15+34.37.15

Специальность ВАК 3.3.1

Научная статья

ПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ В ПЕРИОД ОБУЧЕНИЯ КУРСАНТОВ В ВОЕННОМ ВУЗЕ

Гайворонский И. В.^{1, 2, 3}, Семенов А. А.^{1, 2}, Криштоп В. В.¹, Горячева И. А.^{1, 2},
Семенова А. А.^{1, 2}, Селиванова Е. С.¹

¹ Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

² Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия)

³ Национальный медицинский исследовательский имени В. А. Алмазова
(Санкт-Петербург, Россия)

Аннотация Исследования закономерностей динамики компонентного состава тела практически здоровых лиц, на примере адаптации курсантов к обучению в военном вузе, должны проводиться на основе мультикритериальной оценки с применением комплекса статистических методик. Цель исследования – выявить связанные с полом корреляционные плеяды показателей и оценить их вклад в адаптацию компонентного состава тела юношей и девушек к обучению в военной образовательной организации. Обследована связанная выборка из 387 курсантов мужского пола и 27 курсантов женского пола за период их обучения на 1-6 курсах. Измерение компонентного состава тела проводили с помощью анализатора компонентного состава тела Tanita MC-780 MA. На основе полученных данных формировались корреляционные плеяды. Достоверность влияния обучения в военном вузе, пола и их совместный эффект оценивали с использованием двухфакторного дисперсионного анализа. В результате выяснено, что половые особенности адаптации к обучению в военном вузе связаны с формированием двух альтернативных комплексов взаимосвязанных параметров. У мужчин изменения компонентного состава тела при адаптации связаны с ИМТ, а у женщин с общим объемом воды тела. Кроме того, у мужчин-курсантов военного вуза важную негативную роль играет жировая ткань верхних конечностей, на что указывает корреляционная связь с пульсом. Обучение в военном вузе не зависимо от пола постепенно развивает такие показатели как мышечная масса туловища и рейтинг физического развития, а также останавливает обусловленный возрастными изменениями рост объема висцерального жира и ИМТ. Полученные данные демонстрируют, что в качестве независимого от пола маркера успешной адаптации компонентного состава тела к обучению в военном вузе можно использовать мышечную массу туловища и рейтинг физического развития. Адаптацию мужчин лучше всего характеризует динамика ИМТ, женщин общий объем воды тела.

Ключевые слова: компонентный состав тела, половые особенности, корреляционные плеяды, дисперсионный анализ, военный вуз

Для цитирования: Гайворонский И. В., Семенов А. А., Криштоп В. В., Горячева И. А., Семенова А. А., Селиванова Е. С. Половые особенности показателей физического развития в период обучения курсантов в военном вузе // Вестник НовГУ. 2024. 2 (136). 165-178. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.2(136).165-178

Research Article

SEXUAL CHARACTERISTICS OF PHYSICAL DEVELOPMENT INDICATORS DURING THE TRAINING OF CADETS AT A MILITARY UNIVERSITY

Gaivoronsky I. V.^{1, 2, 3}, Semenov A. A.^{1, 2}, Krishtop V. V.¹, Goryacheva I. A.^{1, 2},
Semenova A. A.^{1, 2}, Selivanova E. A.¹

¹ S. M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

² St Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia)

³ Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia)

Abstract Studying the patterns of dynamics of the body component composition of practically healthy individuals, using the example of the cadets' adaptation to study at a military university, should be conducted on the basis of a multicriteria assessment using a set of statistical techniques. The purpose of the study is to identify gender-related correlational pleiades of indicators and assess their contribution to the adaptation of the body component composition of boys and girls to training in a military educational organization. A related sample of 387 male and 27 female cadets was examined during the period of their studies at 1-6 years. The body component composition was measured using the Tanita MC-780 MA body component analyzer. Correlational pleiades were formed based on the data obtained. The reliability of the impact of training at a military university, gender and their combined effect were evaluated using two-factor analysis of variance. The sexual characteristics of adaptation to training at a military university are associated with the formation of two alternative complexes of interrelated parameters. In men, changes in the body component composition during adaptation are associated with BMI, and in women with the total body water volume. In addition, in male cadets of a military university, the adipose tissue of the upper extremities plays an important negative role, as indicated by the correlation with the pulse. Studying at a military university, regardless of gender, gradually develops such indicators as trunk muscle mass and physical development rating, as well as stops the growth of visceral fat and BMI due to age-related changes. The obtained data demonstrate that, as a gender-independent marker of successful adaptation of the body component composition to training at a military university, it is possible to use the trunk muscle mass and the rating of physical development. Men's adaptation is best characterized by the dynamics of BMI, women's one is characterized by total body water volume.

Keywords: *body component composition, sexual characteristics, correlation pleiades, analysis of variance, military university*

For citation: Gaivoronsky I. V., Semenov A. A., Krishtop V. V., Goryacheva I. A., Semenova A. A., Selivanova E. A. Development of the theoretical annealing model for two-component systems // Vestnik NovSU. 2024. 2 (136). 165-178. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.2(136).165-178

Введение

Многочисленные научные работы последних десятилетий посвящены концепции альтернативных морфофункциональных стратегий мужского и женского пола, расширяющих адаптационный потенциал человека как вида [1, 2]. Продemonстрированы ассоциированные с полом гормональные реакции на стресс [1], и преобразования компонентного состава тела [2]. Однако, работы по динамике половых особенностей компонентного состава тела как показателя адаптации к обучению в военном вузе в связанной выборке (у одних и тех же лиц) отсутствуют. В антропологических исследованиях комбинация корреляционного и дисперсионного анализа зарекомендовала себя в качестве многокритериального подхода, позволяющего выявить основные блоки параметров, формирующих альтернативные стратегии адаптации [3]. Отмеченные выше аспекты определили цель исследования.

Цель исследования – выявить связанные с полом корреляционные плеяды показателей и оценить их вклад в адаптацию компонентного состава тела юношей и девушек к обучению в военной образовательной организации.

Материалы и методы

Объектом исследования служили курсанты мужского и женского пола военного вуза в возрасте от 17 до 23 лет (1-6 курсы). Изучена связанная выборка (динамическое наблюдение одних и тех же лиц) – 387 курсантов мужского пола и 27 военных девушек, проходивших обучение в период с 2017 г. по 2023 г. Все они были обследованы до начала обучения на 1 курсе (абитуриенты) в июле 2017 года. Всего проведено 2484 комплексных обследования одних и тех же лиц, включающих в себя оценку компонентного состава тела (15 показателей, табл.1), и функционального состояния сердечно-сосудистой системы, систолического и диастолического артериального давления, пульса, динамометрии кистей рук и жизненной емкости легких – спирометрии (5 функциональных показателей).

Исследование осуществлялось с соблюдением принципов добровольности, прав и свобод личности, гарантированных ст. 21 и 22 Конституции РФ. Измерение компонентного состава тела проводили с помощью анализатора компонентного состава тела Tanita MC-780 MA. Лицензионное программное обеспечение анализатора позволяет автоматически оценить компонентный состав тела, содержание жировой, мышечной, костной масс, воды, метаболический возраст, основной обмен, саркопенический индекс, рейтинг физического развития и экспортировать данные на персональный компьютер. Диапазон нормы также определяли с помощью приложения, входящего в комплект поставки оборудования [4].

Метаболический (биологический) возраст (MetaAge) – это условно определенный возраст организма, рассчитанный путем сравнения исследуемого основного обмена со средним значением основного обмена его возрастной группы. Формулы для расчета метаболического возраста, а также средние значения показателей основного обмена у лиц разных возрастных групп, применяемые анализатором Tanita MC-780 MA, являются результатом разработок исследовательской группы корпорации Tanita (Tanita HQ, Japan). Уровень основного обмена веществ – минимальное количество энергии, необходимое организму в покое для эффективного функционирования. На основании измерений мышечной и жировой масс определялся рейтинг физического развития (Physique Rating, РФР).

Саркопенический индекс – это отношение скелетной мышечной массы конечностей к квадрату роста, kg/m^2 [5]. По версии официального сайта tanita.com, в норме данный индекс составляет 7,23 и более у мужчин, и 5,67 и более у женщин.

Уровень висцерального жира – это объем жировой ткани в забрюшинном пространстве, брыжейках тонкой и толстой кишок, подбрюшинном пространстве,

клетчатке органов малого таза, большом и малом сальниках. Показатели уровня висцерального жира принимают значения от 1 до 59 усл. ед., диапазон 1-12 определен как норма, диапазон 13-59 указывает на избыток висцерального жира [6].

Индекс массы тела или индекс Кетле (ИМТ) отображался автоматически на дисплее электронных весов (с ростомером) Soehnle 7831. В соответствии с данными литературы, индекс Кетле является информативным показателем и рассчитывается по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$.

Следует отметить, что аппаратные показатели вышеуказанных компонентов тела являются относительными, в сумме не соответствующими общей массе организма. С учетом строгого соблюдения правил измерения они являются информативными в оценке динамики изменений состава тела.

Полученные данные были обработаны методами вариационной статистики (Statistica 12). Достоверность межгрупповых различий определялась при помощи t-критерия Стьюдента. Различия с показателями первого курса считали достоверными при $p < 0,05$. Взаимосвязанность изменений полученных первичных данных оценивали при помощи коэффициента корреляции Кендала (τ) [3], последний считали достоверным при $p < 0,05$. τ рассчитывался при помощи программы Statistica 12. Сильной корреляционной связью считался τ по модулю равный и больший 0,7, средней – по модулю равный и больший 0,3, слабой – по модулю меньший 0,3. Достоверность влияния обучения в военном вузе, пола и их совместный эффект оценивали с использованием двухфакторного дисперсионного анализа, при помощи программы Statistica 12. Достоверным считалось влияние фактора или их комбинации при $p < 0,05$.

Обсуждение результатов

Ниже приведен список специальностей ВАК, одна из которых должна быть указана для Вашей статьи. Изменения компонентного состава тела и функциональных показателей физического развития при обучении в военном вузе охватывают весь период обучения – 6 лет, что соответствует возрасту с 17 до 23 лет. Соответственно у курсантов мужского пола первые четыре года обучения соответствуют юношескому периоду, а последние 2 года – I зрелому периоду развития организма. У девушек первые три года обучения относятся к юношескому периоду жизни, а последние 3 года – I зрелому периоду развития организма женщины.

Первым этапом нашей работы стала количественная оценка основных закономерностей динамики и половых особенностей исследуемых показателей (таблица 1). Большинство показателей компонентного состава тела характеризуется небольшим диапазоном различий, сохраняющимся на протяжении всего времени обучения.

Таблица 1. Диапазон прироста достоверно различающихся показателей компонентного состава тела у лиц мужского пола по отношению к лицам женского пола в период обучения в военном вузе

Показатели компонентного состава тела	Диапазон различий достоверных показателей
ИМТ, кг/м ²	2,9***
Мышечная масса туловища, кг	(3,1 – 3,9)
Мышечная масса верхних конечностей, кг	(2,2 – 2,7)
Мышечная масса нижних конечностей, кг	(6,7 – 7,3)
Вес тела без жира, кг	(17,0 – 17,7)
Общая жировая масса, кг	(-3,3 – -2,2)
Жировая масса туловища, кг	(-2,2 – -0,7)
Жировая масса верхних конечностей, кг	(0 – 0,4)*
Жировая масса нижних конечностей, кг	(-5,6 – -3,6)
Висцеральный жир, у.е.	-**
Общий объем воды тела, кг	(11,7 – 14,5)
Саркопенический индекс, кг/м ²	(1,8 – 2,2)
Рейтинг физического развития, у.е.	-**
Уровень основного обмена веществ, Кдж	(1642,8 – 1996,6)
Метаболический возраст, лет	-**

* показатели достоверно различаются только с 1 по 5 курс обучения ($p < 0,05$).

** различия между курсами не достоверны.

*** различия между курсами, выявляемые t-критерием Стьюдента достоверны только для шестого курса.

Динамика абсолютных показателей курсантов мужского пола и курсантов женского пола продемонстрирована нами в предшествующих исследованиях [3]. Мышечная масса туловища верхних и нижних конечностей, вес тела без жира, а также уровень основного обмена веществ у мужчин курсантов характеризуются более высокими значениями по сравнению с представительницами женского пола. Общая жировая масса, жировая масса туловища и нижних конечностей, наоборот больше у курсанток женского пола. Половых различий со стороны висцерального жира, рейтинга физического развития и метаболического возраста при попарном сравнении с использованием Т-критерия Стьюдента выявить не удалось.

Поскольку сравнение абсолютных показателей курсантов мужского и женского пола позволило выявить только фундаментальные закономерности, связанные с большим развитием мышечной массы у мужчин и жировой массы у женщин, в дальнейшем оценивалась динамика изменения показателей при помощи корреляционного анализа. При сравнении квадратных матриц корреляции исследуемых показателей у мужчин и женщин, нами были выбраны корреллопары показателей имеющие достоверный коэффициент корреляций у мужчин и недостоверный у женщин (таблица 2). В таблице 3, наоборот, представлены корреллопары достоверно коррелирующие у женщин и недостоверно у мужчин.

Таблица 2. Характерные для курсантов мужского пола корреляционные плеяды основных показателей физического развития

Показатель 1	Показатель 2	τ (муж) ($p < 0,05$)	τ (жен) ($p > 0,05$)
ИМТ, кг/м ²	Мышечная масса туловища, кг	0,98	0,5
	Мышечная масса верхних конечностей, кг	0,98	0,5
	Мышечная масса нижних конечностей, кг	0,98	0,49
	Вес тела без жира, кг	0,88	0,49
	Общая жировая масса, кг	0,78	0,29
	Жировая масса туловища, кг	0,88	0,2
	Жировая масса верхних конечностей, кг	0,78	0,00
	Жировая масса нижних конечностей, кг	0,88	0,49
	Висцеральный жир, у.е.	0,95	0,49
	Рейтинг физического развития, у.е.	0,88	0,49
	Саркопенический индекс, кг/м ²	1,00	0,46
	Метаболический возраст, лет	0,78	0,49
	Диастолическое артериальное давление, мм.рт.ст.	0,65	0,39
	Динамометрия (ведущая рука), даН	0,98	0,49
	Спирометрия (жизненная емкость легких), л	0,82	0,06
Жировая масса верхних конечностей, кг	Мышечная масса туловища, кг	0,81	0,49
	Мышечная масса верхних конечностей, кг	0,81	0,49
	Мышечная масса нижних конечностей, кг	0,81	0,52
	Вес тела без жира, кг	0,71	0,52
	Саркопенический индекс, кг/м ²	0,78	0,45
	Рейтинг физического развития, у.е.	0,90	0,52
	Метаболический возраст, лет	0,62	0,52
	Пульс, уд/мин	0,81	0,52
	Динамометрия (ведущая рука), даН	0,81	0,52
Общий объем воды тела, кг	Систолическое артериальное давление, мм.рт.ст.	-0,81	-0,24
	Уровень основного обмена веществ, Кдж	0,71	0,05
Спирометрия (жизненная емкость легких), л	Мышечная масса туловища, кг	0,85	0,17
	Мышечная масса верхних конечностей, кг	0,85	0,17
	Мышечная масса нижних конечностей, кг	0,85	0,17
	Вес тела без жира, кг	0,75	0,17
	Общая жировая масса, кг	0,95	-0,06
	Жировая масса туловища, кг	0,95	-0,17
	Жировая масса верхних конечностей, кг	0,95	-0,39
	Жировая масса нижних конечностей, кг	0,95	0,17
	Висцеральный жир, у.е.	0,82	0,17
	Саркопенический индекс, кг/м ²	0,85	0,24
	Рейтинг физического развития, у.е.	0,95	0,17
	Метаболический возраст, лет	0,65	0,17
	Пульс, уд/мин	0,85	0,17
	Динамометрия (ведущая рука), даН	0,85	0,17

Таблица 3. Характерные для курсантов женского пола корреляционные плеяды основных показателей физического развития

Показатель 1	Показатель 2	τ (муж) ($p < 0,05$)	τ (жен) ($p < 0,05$)
Общий объем воды тела, кг	Мышечная масса туловища, кг	0,14	0,98
	Мышечная масса верхних конечностей, кг	0,14	0,98
	Мышечная масса нижних конечностей, кг	0,14	1,00
	Вес тела без жира, кг	0,24	1,00
	Саркопенический индекс, кг/м ²	0,14	0,95
	Рейтинг физического развития, у.е.	0,05	1,00
	Общая жировая масса, кг	0,14	0,81
	Жировая масса туловища, кг	0,05	0,71
	Жировая масса нижних конечностей, кг	0,05	1,00
	Висцеральный жир, у.е.	0,20	1,0
	Метаболический возраст, лет	-0,05	0,81
	Динамометрия (ведущая рука), даН	0,14	1,00
	Диастолическое артериальное давление, мм.рт.ст.	0,00	0,71
	Пульс, уд/мин	-0,05	1,00
Пульс, уд/мин	Висцеральный жир, у.е.	0,59	1,00
	Метаболический возраст, лет	0,43	0,81
Диастолическое артериальное давление, мм.рт.ст.	Общая жировая масса, кг	0,49	0,71
	Жировая масса туловища, кг	0,59	0,81
	Жировая масса верхних конечностей, кг	0,49	0,62
	Жировая масса нижних конечностей, кг	0,59	0,71
	Рейтинг физического развития, у.е.	0,59	0,71
	Пульс, уд/мин	0,29	0,71

В результате нами были отсечены корреляции, связанные с фундаментальными механизмами, связывающими показатели физического развития не зависимо от пола, и выявлены связанные с мужским или женским полом взаимосвязи показателей. Отобранные корреллопары были разделены на группы по критерию наиболее часто участвующего в их формировании показателя. Благодаря этому были выявлены полоспецифические признаки, формирующие плеяды коррелируемых показателей при адаптации к обучению в военном вузе.

У курсантов мужского пола было выявлено 4 корреляционных плеяды. Плеяда индекса массы тела, в которой ИМТ был связан достоверными положительными корреляциями с показателями мышечной массы туловища, верхних и нижних конечностей, веса тела без жира, общей жировой массы, жировой массы туловища, верхних и нижних конечностей, висцерального жира, рейтингом физического развития, саркопеническим индексом, метаболическим возрастом, силой ведущей руки, диастолическим артериальным давлением и спирометрией, всего

с 16 показателями, что сформировало самую большую корреляционную плеяду, связывающую показатели компонентного состава тела с ИМТ.

Жировая масса верхних конечностей является показателем, образующим вторую характерную для лиц мужского пола плеяду показателей, она включает в себя мышечную массу туловища, мышечную массу верхних и нижних конечностей. Кроме того, в эту плеяду входят саркопенический индекс, рейтинг физического развития, метаболический возраст, силовые характеристики ведущей руки и пульс, последнее свидетельствует о негативном характере указанных зависимостей, при которых рост мышечной массы и силовых характеристик, сопровождается ростом частоты сердечных сокращений в покое, что свидетельствует о снижении тренированности сердечно-сосудистой системы.

Третью плеяду формирует общий объем воды тела, который у мужчин коррелирует только с двумя показателями: систолическое артериальное давление и уровень основного обмена веществ.

Четвертую плеяду корреляций у мужчин формирует жизненная емкость легких, которая коррелирует с теми же показателями компонентного состава тела, что и ИМТ, что так же указывает на большую роль оксигенации и аэробных физических нагрузок в адаптациях компонентного состава тела курсантов мужского пола при обучении в вузе.

У курсантов женского пола выявлены только 3 корреляционные плеяды, в формировании которых системообразующую роль играют общий объем воды тела, пульс и диастолическое артериальное давление (таблица 3). Все три показателя тесно связаны с распределением жидкости в организме, что вероятно обуславливается системообразующими эффектами женских половых гормонов [7].

Плеяда корреляций общего объема воды тела у женщин-курсанток вуза включает в себя: мышечную массу туловища, верхних и нижних конечностей, вес тела без жира, саркопенический индекс, рейтинг физического развития, общую жировую массу, жировую массу туловища и нижних конечностей, висцеральный жир, метаболический возраст, и показатели динамометрии ведущей руки. Тем самым корреляционная плеяда общего объема воды у женщин тождественна плеяде ИМТ у мужчин, за тем исключением, что не включает в себя рейтинг физического развития, саркопенический индекс, показатели спирометрии и жировой массы верхних конечностей.

Для того чтобы выявить показатели, изменяющиеся одинаково у мужчин и женщин, мы рассчитали парные коэффициенты корреляции между всеми исследуемыми показателями мужчин и женщин курсанток вуза (таблица 4).

Таблица 4. Корреляции между исследуемыми показателями курсантов мужского и женского пола

Показатель	τ
<i>ИМТ, кг/м²</i>	0,45
Мышечная масса туловища, кг	0,98*
Мышечная масса верхних конечностей, кг	0,98*
Мышечная масса нижних конечностей, кг	1,00*
Саркопенический индекс, кг/м ²	0,95*
Рейтинг физического развития, у.е.	0,90*
Вес тела без жира, кг	0,90*
Общая жировая масса, кг	0,62*
Жировая масса туловища, кг	0,62*
<i>Жировая масса верхних конечностей, кг</i>	0,33
Жировая масса нижних конечностей, кг	0,90*
Висцеральный жир, у.е.	0,98*
<i>Общий объем воды тела, кг</i>	0,14
Уровень основного обмена веществ, Кдж	0,43
Метаболический возраст, лет	0,81*
Пульс, уд/мин	0,62*
Систолическое артериальное давление, мм.рт.ст.	-0,05
Диастолическое артериальное давление, мм.рт.ст.	0,98*
Динамометрия (ведущая рука), даН	1,00*
Спирометрия (жизненная емкость легких), л	0,36

* коэффициент корреляции достоверен ($p < 0,05$).

Одинаковую динамику изменений, не зависящую от пола (сильную корреляцию), продемонстрировали: мышечная масса туловища, мышечная масса верхних конечностей, мышечная масса нижних конечностей, саркопенический индекс, рейтинг физического развития, вес тела без жира, жировая масса нижних конечностей, висцеральный жир, метаболический возраст, диастолическое артериальное давление, и показатели динамометрии.

Полученные результаты подтверждают, что выявленные ранее основные системообразующие показатели у мужчин: ИМТ и жировая масса верхних конечностей, у женщин-курсанток вуза общий объем воды тела имеют индивидуальную динамику у мужчин и женщин, что подтверждается низкими коэффициентами корреляции $\tau_{\text{ИМТ}}=0,45$, $\tau_{\text{жировая масса верхних конечностей}} = 0,33$, $\tau_{\text{общий объем воды тела}} = 0,14$ (таблица 3).

Для оценки роли исследуемых факторов: пола и обучения в вузе в изменениях основных исследуемых показателей нами был проведен двухфакторный дисперсионный анализ, результаты которого были дополнены квадратом множественного коэффициента корреляции; который показывает, какую долю изменчивости показателя объясняют два выделенных фактора (таблица 5).

Таблица 5. Результаты двухфакторного дисперсионного анализа

Показатель	SS _(пол)	SS _(курс)	SS _(пол×курс)	R ²
ИМТ, кг/м ²	360429,2	338,6	710,5	0,59
Мышечная масса туловища, кг	2024,8	2113,9	8,2	0,94
Мышечная масса верхних конечностей, кг	1066	46,9	3,9	0,98
Мышечная масса нижних конечностей, кг	8461,6	266,9	6,8	0,99
Саркопенический индекс, кг/м ²	40668,7	660,7	45,8	0,93
Рейтинг физического развития, РФР, у.е.	1200,3	5027,4	35,6	0,88
Вес тела без жира, кг	51747,9	1785,6	14,6	0,95
Общая жировая масса, кг	1352,3	44,8	15,4	0,99
Жировая масса туловища, кг	331	81,3	47,2	0,78
Жировая масса верхних конечностей, кг	1896,9	13,2	3	0,83
Жировая масса нижних конечностей, кг	14837,5	3223,9	107,4	0,99
Висцеральный жир, у.е.	1262,1	10,4	6,1	0,19
Общий объем воды тела, кг	1108642,1	30931,3	441,6	0,94
Основной уровень обмена веществ, Кдж	615763170	2949946	2240267	0,99
Метаболический (биологический) возраст, лет	52,8	4064,1	117,3	0,89
Пульс, уд/мин	5,8*	6244,7	1339,1	0,85
Систолическое артериальное давление, мм.рт.ст.	4410,5	2649,8	3711,2	0,72
Диастолическое артериальное давление, мм.рт.ст.	592,2	15023,5	647,7	0,95
Динамометрия (ведущая рука), даН	20061,1	4342	493,7	0,95
Спирометрия (жизненная емкость легких), л	10,4	2,8	30,3	0,84

* SS-сумма квадратов отклонений, дисперсия признака, обусловленная рассматриваемым фактором.

** R² - квадрат множественного коэффициента корреляции.

Результаты также демонстрируют, что основное влияние на ИМТ, жировую массу верхних конечностей и общий объем воды тела оказывает пол, а не время обучения в вузе, что подтверждается большей долей дисперсии обусловленной делением выборки по фактору полу (SS_(пол)) к сумме всех других исследуемых дисперсий (SS_(пол)+SS_(курс)+SS_(пол×курс)). Этот показатель составил для ИМТ – 99,7%, для жировой массы верхних конечностей – 99,2%, для общего объема воды в теле – 97,2%. Среди показателей компонентного состава тела, наиболее тесно связанных с временем обучения в вузе следует отметить: метаболический возраст (доля дисперсии, обусловленной временем обучения, составила 96%), мышечная масса туловища (доля дисперсии, обусловленной временем обучения, составила 80,3%), рейтинг физического развития (80,3%). Жизненная емкость легких в наибольшей степени связана с взаимным потенцирующим влиянием обучения в вузе и половых особенностей (доля дисперсии, обусловленной совместным влиянием обоих факторов, составила 69,7%).

Оценка множественного коэффициента корреляции демонстрирует, что наименьшее влияние пол и время обучения в вузе оказывают на висцеральный жир

($R^2 = 0,19$) и ИМТ ($R^2 = 0,59$), т.е. эти показатели фактически не меняются в процессе обучения. Последнее следует интерпретировать как высокое качество отбора абитуриентов, при котором происходит «выравнивание» выборок юношей и девушек по ИМТ и объему висцерального жира и последующее «стабилизирующее» влияние, которое оказывает комплекс образовательных, воспитательных и оздоровительных технологий вуза на последующие возрастные изменения этих показателей.

Половые особенности адаптации к обучению в вузе связаны с формированием двух альтернативных комплексов взаимосвязанных параметров. Во-первых, у мужчин изменения компонентного состава тела при адаптации связаны с ИМТ, в то время как у женщин с общим объемом воды тела. Аналогичные результаты получила в своем исследовании Т. А. Зерщикова, которая на примере первокурсников мужского пола, с ИМТ в пределах нормы (19–24) показала положительную корреляционную с ИМТ и временем адаптации к образовательному процессу на педагогическом факультете [8]. Также в клинических исследованиях показано, что женщины более лабильны в отношении уровня общего объема воды по сравнению с мужчинами, поскольку их уровень общей воды связан с женской гормональной активностью, например, может изменяться в зависимости от фазы менструального цикла [9]. Следовательно, системообразующая роль общего объема воды по отношению к другим показателям компонентного состава тела у курсантов женского пола в юношеский и I зрелый период может быть связана со становлением полноценного гормонального фона женщины. Во-вторых, у мужчин-курсантов вуза важную негативную роль играет жировая ткань верхних конечностей, на что указывают продемонстрированная выше корреляционная связь с пульсом. Так же о более низких показателях выносливости конечностей с высоким количеством жировой ткани говорят многочисленные литературные данные. Это продемонстрировано в исследованиях А. П. Исаева (2013 г.) у ориентировщиков высокой спортивной квалификации [10], М. В. Седоченко у фехтовальщиков [11] и др. О специфичности этого показателя для мужчин свидетельствует исследование А. П. Исаева (2016 г.), в качестве причины указывающее на эффективности воздействия эстрогенов и тестостерона [12]. Обучение в вузе не зависимо от пола постепенно развивает такие показатели как мышечная масса туловища и рейтинг физического развития, а также останавливает обусловленный возрастными изменениями рост объема висцерального жира и ИМТ.

Заключение

Таким образом, корреляционный анализ в комплексе с дисперсионным позволил выделить не зависящие от пола показатели – маркеры успешной адаптации компонентного состава тела к обучению в военном вузе: мышечная масса туловища и рейтинг физического развития. Адаптацию мужчин лучше всего характеризует динамика ИМТ, а женщин - общий объем воды тела.

Список литературы

1. Young Kuchenbecker S., Pressman S. D., Celniker J., Grewen M. K., Sumida K. D., Jonathan N., Everett B., Slavich G. M. Oxytocin, cortisol, and cognitive control during acute and naturalistic stress // *Stress*. 2021. 24(4). 370-383. DOI: 10.1080/10253890.2021.1876658
2. Kirchengast S., Marosi A. Gender differences in body composition, physical activity, eating behavior and body image among normal weight adolescents--an evolutionary approach // *Collegium Antropologicum*. 2008. 32(4). 1079-1086.
3. Гайворонский И. В., Семенов А. А., Криштон В. В. Сравнительная гендерная характеристика физического развития абитуриентов военной образовательной организации по данным корреляционного анализа // *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2022. 11(3). 16-22. DOI: 10.18499/2225-7357-2022-11-3-16-22
4. Фазылов В. Ф., Марцинкевич Е. Д. Физиологические особенности курсантов 1 курса // Сборник статей Итоговой научной конференции военно-научного общества института за 2021 г.: материалы Итоговой научной конференции, Санкт-Петербург, 16–17 марта 2022 года. Ч. 2. Санкт-Петербург: Военный институт физической культуры, 2022. С. 39-41.
5. Xu Z., Liu Y., Yan C., Yang R., Xu L., Guo Z., Yu A., Cheng X., Ma L., Hu C., Guglielmi G., Hind K. Measurement of visceral fat and abdominal obesity by single-frequency bioelectrical impedance and CT: a cross-sectional study // *BMJ open*. 2021. 11(10). e048221. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-048221
6. Yeh K.-Y., Ling H. H., Ng S.-H., Wang C.-H., Chang P.-H., Chou W.-C., Chen F.-P., Lin Y.-C. Role of the Appendicular Skeletal Muscle Index for Predicting the Recurrence-Free Survival of Head and Neck Cancer // *Diagnostics*. 2021. 11(2). 309. DOI: 10.3390/diagnostics11020309
7. Bracht J. R., Vieira-Potter V. J., De Souza Santos R., Öz O. K., Palmer B. F., Clegg D. J. The role of estrogens in the adipose tissue milieu // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2020. 1461(1). 127-143. DOI: 10.1111/nyas.14281
8. Зерщикова Т. А. Особенности адаптации первокурсников педагогического факультета // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2013. 10(2). 254-257.
9. Перевощикова Н. К., Селиверстов И. А., Дракина С. А., Черных Н. С. Биоимпедансный анализ в клинической практике // *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2021. 3(86). 11-20. DOI: 10.24412/2686-7338-2021-3-11-20
10. Исаев А. П., Маматов Э. Э., Ненашева А. В., Савиных Е. Ю., Потапова Т. В. Ключевые значения морфометрии состава тела ориентировщиков высокой спортивной квалификации // *Человек. Спорт. Медицина*. 2013. 13(2). 33-35.
11. Седоченко С. В., Черных А. В. Анализ биоимпедансометрических параметров функциональной асимметрии фехтовальщиков // *Медико-биологические и педагогические основы адаптации, спортивной деятельности и здорового образа жизни: сборник научных статей IV Всероссийской заочной научно-практической конференции с международным участием, Воронеж, 29 апреля 2015 г. / под редакцией Г. В. Бугаева, И. Е. Поповой. Воронеж, 2015. С. 119-124.*
12. Исаев А. П., Кораблева Ю. Б., Абзалилов Р. Я. Критерии энергетических резервов, обусловленные морфофункциональными индикаторами спортивных ориентировщиков 13-16 лет // *Педагогико-психологические и медико-биологические проблемы физической культуры и спорта*. 2016. 11(3). 150-159.

References

1. Young Kuchenbecker S., Pressman S. D., Celniker J., Grewen M. K., Sumida K. D., Jonathan N., Everett B., Slavich G. M. Oxytocin, cortisol, and cognitive control during acute and naturalistic stress // *Stress*. 2021. 24(4). 370-383. DOI: 10.1080/10253890.2021.1876658
2. Kirchengast S., Marosi A. Gender differences in body composition, physical activity, eating behavior and body image among normal weight adolescents--an evolutionary approach // *Collegium Antropologicum*. 2008. 32(4). 1079-1086.
3. Gaivoronsky I.V., Semenov A.A., Krishtop V.V. Sravnitel'naya gendernaya kharakteristika fizicheskogo razvitiya abiturientov voyennoy obrazovatel'noy organizatsii po dannym korrelyatsionnogo analiza [Correlation-based comparative gender characteristics of physical development in applicants of a military university]. // *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2022. V. 11. No. 3. pp. 16-22. DOI: 10.18499/2225-7357-2022-11-3-16-22.
4. Fazylov V.F., Marcinkevich E.D. Fiziologicheskiye osobennosti kursantov 1 kursa [Physiological features of the cadets of the 1st course] // *Sbornik statey Itogovoy nauchnoy konferentsii voyenno-nauchnogo obshchestva instituta za 2021 g.: materialy Itogovoy nauchnoy konferentsii, Sankt-Peterburg, 16–17 marta 2022 goda*. CH. 2. March 16-17, 2022 St. Petersburg: Military Institute of Physical Culture; 2022. P. 39-41.
5. Xu Z., Liu Y., Yan C., Yang R., Xu L., Guo Z., Yu A., Cheng X., Ma L., Hu C., Guglielmi G., Hind K. Measurement of visceral fat and abdominal obesity by single-frequency bioelectrical impedance and CT: a cross-sectional study // *BMJ open*. 2021. 11(10). e048221. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-048221
6. Yeh K.-Y., Ling H. H., Ng S.-H., Wang C.-H., Chang P.-H., Chou W.-C., Chen F.-P., Lin Y.-C. Role of the Appendicular Skeletal Muscle Index for Predicting the Recurrence-Free Survival of Head and Neck Cancer // *Diagnostics*. 2021. 11(2). 309. DOI: 10.3390/diagnostics11020309
7. Bracht J. R., Vieira-Potter V. J., De Souza Santos R., Öz O. K., Palmer B. F., Clegg D. J. The role of estrogens in the adipose tissue milieu // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2020. 1461(1). 127-143. DOI: 10.1111/nyas.14281
8. Zershchikova T.A. Osobennosti adaptatsii pervokursnikov pedagogicheskogo fakul'teta [Features of adaptation of freshmen of the pedagogical faculty] // *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2013. 10(2). 254-257.
9. Perevoshchikova N. K., Seliverstov I. A., Drakina S. A., Chernykh N. S. Bioimpedansnyy analiz v klinicheskoy praktike [Bioelectrical impedance analysis in clinical practice] // *Mother and Baby in Kuzbass*. 2021. 3 (86). 11-20. DOI: 10.24412/2686-7338-2021-3-11-20
10. Isaev, A. P., Mamatov, E. E., Nenasheva, A. V., Savinykh E. Yu., Potapova T. V. Klyuchevyye znacheniya morfometrii sostava tela oriyentirovshchikov vysokoy sportivnoy kvalifikatsii [Key values morphometrics body composition orienteering high sport qualification]. *Human. Sport. Medicine*. 2013. 13(2). 33-35.
11. Sedochenko S. V., Chernykh A. V. Analiz bioimpedansometricheskikh parametrov funktsional'noy asimmetrii fekhtoval'shchikov [Analysis of bioimpedanceometric parameters of functional asymmetry of fencers] // *Mediko-biologicheskie i pedagogicheskie osnovy adaptatsii, sportivnoy dejatel'nosti i zdorovogo obraza zhizni: sbornik nauchnykh statey IV Vserossiyskoy zaochnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem* [Medico-biological and pedagogical bases of adaptation, sports activity and healthy

lifestyle: collection of scientific articles IV All-Russian extramural scientific-practical conference with international participants]. Voronezh, April 29, 2015. Voronezh, 2015. P. 119-124.

12. Isaev A. P., Korableva Y. B., Abzalilov R. Ya. Kriterii energeticheskikh rezervov, obuslovlennyye morfofunktsional'nymi indikatorami sportivnykh oriyentirovshchikov 13-16 let [The criteria of energy reserves conditioned by morphofunctional indicators of 13-16-year-old sports orienteers] // The Russian Journal of Physical Education and Sport. 2016. 11(3). 150-159.

Информация об авторах

Гайворонский Иван Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова; заведующий кафедрой, Санкт-Петербургский государственный университет; заведующий кафедрой, Национальный медицинский исследовательский имени В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6836-5650, i.v.gaivoronsky@mail.ru

Семенов Алексей Анатольевич – кандидат медицинских наук, докторант, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова; доцент, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-1977-7536, semfeodosia82@mail.ru

Криштоп Владимир Владимирович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9267-5800, chrishtop@mail.ru

Горячева Инга Александровна – кандидат медицинских наук, доцент, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова; доцент, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8734-4781, gorychevaia@mail.ru

Семенова Анастасия Алексеевна – кандидат медицинских наук, доцент, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова; доцент, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8334-6509, nastioxa@mail.ru

Селиванова Екатерина Сергеевна – кандидат медицинских наук, преподаватель, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7647-5879, e-mail: kateseliv92@yandex.ru

АНАТОМИЯ ЧЕЛОВЕКА

УДК 616.36-008.64

DOI: 10.34680/2076-8052.2024.2(136).179-190

ГРНТИ 76.23.34

Специальность ВАК 3.3.1

Научная статья

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТКАНИ ПЕЧЕНИ ПРИ БИЛИАРНОЙ ОККЛЮЗИИ РАЗЛИЧНОЙ ДЛИТЕЛЬНОСТИ

Кашаева М. Д.¹, Прошина Л. Г.¹, Дюков Д. С.¹, Прошин А. В.^{1,2}, Дубовая Т. К.³

¹ Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия)

² Городская клиническая больница имени В. В. Вересаева (Москва, Россия)

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н. И. Пирогова (Москва, Россия)

Аннотация Проведен анализ морфологического состояния печени у 160 больных с механической желтухой неопухоловой этиологии, получавших лечение в НОКБ и ЦГКБ г. Великого Новгорода. Исследованы результаты биопсии печени во время операции. Выявлены выраженные структурные и функциональные изменения ткани печени, которые еще больше усугублялись в связи с ростом сроков окклюзии. При затяжном течении механической желтухи, также при условиях хронического рецидивирующего характера холестазов даже после восстановления проходимости желчных путей в воротной венозной системе печени сохраняются зоны замещения функциональной паренхимы соединительной тканью, диффузное пропитывание лимфоцитами, макрофагами, нейтрофилами, разрастание протокового эпителия, уплотнение соединительной ткани с прогрессированием рубцовых изменений, участки гибели клеток печени. В процессе оценки данных электронной микроскопии обнаружено нарушение строения клеточной оболочки, изменение структуры органелл цитоплазмы, разрушение стенки митохондрий, выявлены процессы объединения первичной лизосомы с фагосомой и формирование вторичных лизосомальных органелл, повреждение оболочки и растворение ядра клетки. Изучение и тщательный анализ гистологических изменений ткани печени, полученной при биопсиях у пациентов с билиарной окклюзией, позволяет диагностировать тип и глубину патогенетических расстройств, что вместе с другими показателями сказывается на исходах болезни и влияет на план оперативно-тактических лечебных мероприятий. С учетом различных сроков и тяжести холестазов требуется заблаговременно использовать лечебные технологии, приводящие к улучшению морфологии печени.

Ключевые слова: пункционная и интраоперационная биопсия, морфология печени, холестазы неопухоловой этиологии, длительность окклюзии

Для цитирования: Кашаева М. Д., Прошина Л. Г., Дюков Д. С., Прошин А. В., Дубовая Т. К. Морфологические и ультраструктурные изменения ткани печени при билиарной окклюзии различной длительности // Вестник НовГУ. 2024. 2 (136). 179-190. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.2(136).179-190

Research Article

MORPHOLOGICAL AND ULTRASTRUCTURAL CHANGES IN LIVER TISSUE DURING BILIARY OCCLUSION OF VARIABLE DURATIONS

Kashaeva M. D.¹, Proshina L. G.¹, Dyukov D. S.¹, Proshin A. V.^{1,2}, Dubovaya T. K.³

¹ Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod, Russia)

² Moscow State Clinical Hospital named after V. V. Veresaev (Moscow, Russia)

³ Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Abstract. An analysis of the morphological state of the liver was carried out in 160 patients with obstructive jaundice of non-tumor etiology who received treatment in the Novgorod Regional Clinical Hospital and Central City Clinical Hospital. The results of liver biopsy during surgery were studied. Pronounced structural and functional changes in liver tissue were revealed, which were further aggravated due to an increase in the duration of occlusion. In cases with long-term chronic jaundice, after decompression of the bile ducts, sclerotic changes, histiolymphocytic infiltration and proliferating biliary epithelium, fibrosis and foci of hepatocyte necrosis remain in the portal tracts. Ultrastructure analysis revealed changes in the cell membrane, cytoplasmic structures, destruction of mitochondrial membranes, formation of secondary lysosomes, disruption of the integrity of the nuclear membrane and signs of karyolysis. The study of puncture and surgical biopsies for obstructive jaundice makes it possible to establish the form and severity of cholestasis and, along with other diagnostic indicators, affects disease prognosis and the tactics of surgical treatment. Taking the different timing and severity of cholestasis into account, it is necessary to use therapeutic technologies in advance that lead to an improvement in liver morphology.

Keywords: *puncture and intraoperative biopsy, liver morphology, cholestasis of non-tumor etiology, duration of occlusion*

For citation: Kashaeva M. D., Proshina L. G., Dyukov D. S., Proshin A. V., Dubovaya T. K. Morphological and ultrastructural changes in liver tissue during biliary occlusion of variable durations // Vestnik NovSU. 2024. 2 (136). 179-190. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.2(136).179-190

Введение

В настоящее время наблюдается высокий уровень заболеваемости желчнокаменной болезнью, неуклонно прогрессируют и опасные осложнения данной патологии, такие как механическая желтуха. Факторами, способствующими окклюзионному холестазу, являются перемещение и накопление конкрементов в общем желчном протоке (62-72%), сужение большого сосочка двенадцатиперстной кишки (16-29%), сдавление фиброзными рубцами подпеченочных желчных протоков (5-15%), паразитарные процессы в печени (2-4%). Осложненное течение и частый неблагоприятный прогноз располагает эти болезни в список наиболее актуальных вопросов медицины. [1, 2]. Осложнения желчнокаменной болезни способствуют возникновению трудностей в процессе отработки тактики лечения, что в свою очередь способствует повышению случаев летальных исходов от 7 до 68%. Многие исследователи и клиницисты объясняют столь высокую летальность прогрессированием печеночно-клеточной недостаточности, являющейся следствием глубоких структурных и функциональных расстройств. Указанные морфофункциональные изменения, прежде всего, связаны с нарастанием интоксикации, нарушениями гемодинамики и реологии. Важную роль в оценке последствий холестазов имеют возрастные показатели, наличие сопутствующей

сердечнососудистой патологии и церебральных нарушений. Согласно клиническим наблюдениям, летальность после выполнения холедохотомии в возрасте до 50 лет оказалась на уровне 0,4%, тогда как у пациентов после 70 лет она составила от 2,5 до 33%. Структурная и функциональная общность органов гепатобилиарной системы объясняет их содружественное поражение особенно при длительном течении болезни и рецидивирующих вариантах. Изменения гистологического строения ткани печени оказывают существенные влияния на дальнейшее развитие патогенетических процессов в желчевыводящих путях и других органах, топографически связанных с печенью. В результате значительно возрастает риск оперативного вмешательства и процент неблагоприятных исходов. Характер и масштабность структурных изменений, а также их темп связаны со скоростью повышения давления в желчных протоках, сопутствующими нарушениями кровообращения особенно в микрокапиллярах, развитием тканевой гипоксии, нарастанием воспалительных процессов в желчных протоках, длительностью билиарной окклюзии. При высоком внутрипротоковом давлении происходит разрыв тонкой стенки желчных протоков, вследствие чего желчь диффузно распространяется в межклеточном пространстве, проникает в гепатоциты и способствует их некрозу. Уменьшается использование кислорода клетками печени, нарушаются этапы окислительного фосфорилирования, нарушается электрический потенциал и заряженность гепатоцитов. Гипоксия печеночных клеток приводит к энергетическому дефициту и нарушению функции митохондрий, баланс между антиоксидантными и прооксидатными системами клеток резко изменяется в сторону оксидантного стресса [3, 4]. Накопление большого количества продуктов перекисного окисления липидов способствует нарастанию некротических процессов и развитию массивной деструкции ткани печени с последующим развитием функциональной печеночно-клеточной недостаточности [5].

Вследствие больших сроков билиарной окклюзии развиваются стойкие холестатические нарушения, после трех недель происходит активное разрастание желчных протоков, их гиперплазия. Проллиферирующие протоки пронизывают терминальную пластинку и продвигаются по ходу ветвей воротной вены к соседней печеночной дольке, увеличивается количество фиброзных волокон, что в свою очередь ведет к сдавлению венул печеночной триады и увеличению диаметра артериол. Из-за сужения венул и нарушения венозного оттока переполняются межклеточные пространства Диссе, избыточная жидкость направляется в лимфатические капилляры, повышается лимфатическое давление, в дальнейшем расстройства дренажной системы печени ведут к портальной гипертензии. [6, 7]. По мере нарастания холестаза увеличивается количество билирубина и желчных кислот, которые скапливаются в клетках печени и межклеточном пространстве и вызывают токсическое поражение гепатоцитов. Изменяется содержание и характеристики оболочечных липидов, наблюдается нарушение свойств жирных кислот и холестерина. В результате уменьшается активность цитоплазматических

ферментов, от чего страдает процесс переноса веществ через клеточную оболочку. В результате патологической трансформации ткани печени и функциональных расстройств, особенно выделительной и дезинтоксикационной способности, нарушается работа других органов, связанных с деятельностью печени [8, 9].

Функциональные расстройства и морфологические изменения, возникшие при больших сроках окклюзионного холестаза, сохраняются и после его устранения. Развившиеся структурные и функциональные нарушения имеют тенденцию к ухудшению состояния, как самой печени, так и связанных с ней органов, таких как желчные протоки, почки, поджелудочная железа. При этом постепенно усугубляясь морфологические расстройства теряют возможность восстановления нормального строения. Большой объем пациентов с постхолестазэктомическим синдромом имеет остаточные патоморфологические изменения печени, ведущие к хронизации процесса и развитию холестатических гепатитов и циррозов в 2-27% случаев [10, 11]. Структурные и функциональные нарушения, развивающиеся при билиарной окклюзии различной длительности, в значительной степени определяют комплексное лечение и дальнейший прогноз у больных с явлениями механической желтухи, что и явилось предметом настоящего исследования.

Цель настоящего исследования – изучение структурно-функционального состояния ткани печени при билиарной окклюзии неопухолевого генеза различной длительности, определение тактики комплексного лечения в связи с выявленными нарушениями.

Материалы и методы

Произведено изучение гистологических изменений ткани печени у 160 больных с механической желтухой неопухолевой этиологии, госпитализированных в стационары г. Великого Новгорода (НОКБ и ЦГКБ). В 105 случаях этиологическими факторами возникновения окклюзионного холестаза были желчекаменная болезнь и холедохолитиаз и в 54 случаях холестаз вызван другими причинами, среди которых сдавление фиброзной тканью подпеченочных желчных протоков, рубцевание на фоне воспалительных изменений внутри и внепеченочных желчных путей и кистозные процессы головки поджелудочной железы. В исследованной группе пациентов мужчины составляли 22,1%, а женщины 77,9%. Возраст больных колебался от 30 до 70 лет. Пациенты старше 60 лет составили 61,7%. При поступлении всем больным выполняли общий анализ крови с определением тромбоцитов по Фонио, биохимические исследования крови, ультразвуковые исследования брюшной полости, по результатам которых определялось функциональное состояние печени.

В зависимости от продолжительности билиарной окклюзии все пациенты распределены на три группы. К первой группе отнесены 55 случаев механической желтухи длительностью 7-10 суток, отмечалось острое возникновение болевого приступа, повышение температуры до 38⁰С, цифры общего билирубина от 100 до 150

мкмоль/л, уровень альбумина $43,1 \pm 0,4$ %, глобулина $24,0 \pm 0,3\%$, АЛТ $0,71 \pm 0,09$ ммоль/л, АСТ $0,40 \pm 0,01$ ммоль/л, щелочной фосфатазы $136,0 \pm 4,5$ ед/л, холестерина $4,20 \pm 0,06$ ммоль/л, бета-липопротеидов $12,1 \pm 0,2$ г/л

У 53 пациентов второй группы желтуха появилась за 2 недели до госпитализации, после болевого приступа в виде типичной колики с иррадиацией болей в правую лопатку и руку, температура до $37,6^{\circ}\text{C}$, уровень общего билирубина от 200 до 400 мкмоль/л, уровень альбумина $43,5 \pm 0,9$ %, глобулина $24,5 \pm 0,3\%$, АЛТ $0,90 \pm 0,05$ ммоль/л, АСТ $0,61 \pm 0,03$ ммоль/л, щелочной фосфатазы $192,0 \pm 11,2$ ед/л, холестерина $4,80 \pm 0,10$ ммоль/л, бета-липопротеидов $26,2 \pm 0,4$ г/л. В результате обследования пациентам первой и второй групп установлен диагноз желчнокаменная болезнь, холедохолитиаз. После соответствующей подготовки произведены операции лапароскопическая холецистэктомия, холедохолитотомия. У пациентов третьей клинической группы в количестве 52 человек обнаружена повторяющаяся желтуха, которая появлялась с определенной частотой в период от двух до трех лет. Сроки окклюзионного холестаза у них были протяженностью от 3 до 6 недель, уровень общего билирубина составлял от 400 до 600 мкмоль/л, уровень альбумина $42,6 \pm 0,8\%$, глобулина $28,2 \pm 0,8\%$, АЛТ $2,62 \pm 0,02$ ммоль/л, АСТ $0,75 \pm 0,03$ ммоль/л, щелочной фосфатазы $262,2 \pm 12,4$ ед/л, холестерина $6,04 \pm 0,19$ ммоль/л, бета-липопротеидов $61,7 \pm 1,8$ г/л. В данной группе проводились двухэтапные мининвазивные декомпрессионные вмешательства и восстановительные операции с формированием разных функциональных анастомозов желчных протоков.

Всем пациентам проведена биопсия печени во время операции. Операционные биопсии, представленные кусочками ткани печени диаметром 0,5 см. Полученные препараты фиксировались в 10% нейтральном формалине, затем проводились по батарею в автомате-лаборанте АТ-4 и заливались в парафин. Из отдельного блока изготавливались по 15 срезов. В дальнейшем изготовленные ткани окрашивались для обзорного просмотра по общепринятой методике гематоксилином и эозином. С целью обнаружения коллагеновых волокон и соединительной ткани производилась окраска пикриновой кислотой и кислым фуксином по методу Ван Гизон. Ткань печени для ультрамикроскопии готовилась путем фиксации в 1% глутаральдегиде, в дальнейшем фиксация продолжалась в 1% четырехокиси осмия, затем проводилось обезвоживание путем проводки по спиртам. После предыдущей подготовки ткань печени обрабатывалась в смеси ацетон - смола и опускалась в смесь Epon 812 и Araldite. Сверхтонкие срезы изготавливали на ультрамикротоме марки ЛКБ III. Статистические исследования проводились по параметрическим методикам Стьюдента-Фишера.

Результаты и обсуждение

Изучение гистологических препаратов ткани печени показало, что у пациентов первой группы окклюзия общего желчного протока приводила к развитию полнокровия центральных вен и синусоид, отдельным некротическим участкам и разрушению балок печеночной дольки. Нарушение белкового обмена приводило к вакуольной дистрофии, впоследствии к распаду ультраструктур клетки и переполнение цитоплазматической жидкостью в виде баллонов части гепатоцитов. Происходило пропитывание лимфоцитами стромы органа и образование очагов инфильтрации, наблюдалось значительное разрастание вдоль портальных вен билиарных протоков. Вследствие высокого внутрипротокового давления внутрипеченочные желчные пути значительно расширялись, отмечалось увеличение просвета билиарных капилляров и межклеточных щелей печеночных балок. Выявлялись дегенеративные изменения ядер, уменьшение их размеров и уплотнения, происходило отслаивание эпителия. Стенка общего желчного протока диффузно пропитывалась лимфоцитами, макрофагами, наблюдались скопления гранулоцитов нейтрофильных и эозинофильных. Обнаружено разрушение клеток печени, на большом протяжении просматривались некротические участки в паренхиме печени. При анализе ультраструктуры выявлено нарушение строения плазмолеммы, внутренних структур цитоплазмы, разрушение оболочек митохондрий, формирование вторичных лизосом, нарушение структуры и непрерывности оболочек клеточных ядер, некробиоз и растворение клеточных ядер, повреждение мембранных комплексов гепатоцитов. Микроструктура гепатоцита характеризовалась отсутствием микроворсинок плазмолеммы гепатоцитов, резкое снижение цистерн незернистой эндоплазматической сети и числа гликогеновых капелек. Обнаружено разложение клеток печени на большом протяжении и разрушение эпителия билиарных протоков. Доказательством деструктивных процессов послужило потеря гранул гликогена, разрушение цитоплазмы. Это проявлялось в утрате гранул гликогена, повышение внутриклеточного давления, блеббинге, разрушении цитолеммы, сморщивании ядер гепатоцитов и эпителиоцитов. Некротические очаги в паренхиме печени, заменяются фиброзной тканью, наблюдаются накопления фибробластов, волокон коллагена и аморфного вещества, билиарные капилляры неравномерно расширены в виде кист, окутанных соединительной тканью.

У пациентов второй группы выявлены следующие нарушения: выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация перипортальных полей, внеклеточный и внутриклеточный холестаз, фиброз, различные виды дистрофии гепатоцитов. Признаки белковых дистрофий прослеживаются у гепатоцитов третьей зоны, выявляются очаги некроза гепатоцитов, некоторые клетки печени утратили присущее им балочное расположение, в результате сформировались ложные железистоподобные образования, имеющие лучеобразный ход и имитирующие

дольковые билиарные тракты. Отмечается большое количество гепатоцитов и звездчатых ретикулоэндотелиоцитов, содержащих включения билирубина, которые имеют форму небольших комков разных размеров. Выявляется ряд гепатоцитов, цитоплазма которых целиком наполнена билирубином. Кроме того, обнаружена аккумуляция билирубина в желчевыводящих протоках третьей зоны долики печени. При анализе ультраструктурных изменений отмечается деструкция цитоплазматических элементов гепатоцитов, митохондрий, кариолизис, присутствуют элементы регенерации в виде деления ядер и клеток. В результате изучения микроструктуры эпителиальных клеток желчных протоков выявлено увеличение и водянистость митохондрий с осветлением их внутреннего пространства, разрушение внутренней мембраны, нарушение расположения складок внутренней мембраны митохондрий, снижение количества свободно плавающих в цитоплазме рибосом, разрушение микротрубочек, изменение строения клеточного каркаса. Отмечалось проникновение лимфоцитов в промежутки между эпителиоцитами желчных протоков. Расстройства микроциркуляции характеризовались слипанием эритроцитов и формированием микротромбов, выявлена чрезмерная гиперплазия соединительной ткани рядом с желчными капиллярами. Наряду с расстройством кровообращения отмечалось значительное возрастание проницаемости стенки сосудов. Значительное количество артериол и прекапилляров находилось в спазматическом состоянии. Наблюдались расстройства кровообращения в посткапиллярном русле, где происходило слипание тромбоцитов и эритроцитов, что вело к тромбированию сосудов микроциркуляторного звена.

У пациентов третьей группы наблюдалась выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация перипортальных полей, фиброз, увеличились очаги некроза гепатоцитов, отмечается резко выраженный застой желчи третьей зоны печеночной долики. В большом количестве гепатоциты и звездчатые ретикулоэндотелиоциты содержат вкрапления разнокалиберных желчных пигментов, отмечается тотальное заполнение желчью внутриклеточного пространства некоторых печеночных клеток третьей зоны. Обнаружены желчные протоки с увеличенным диаметром, застоем желчи и наличием желчных сгустков в их просвете. В центральном третьем отделе долики печени гепатоциты и клетки Купера содержат мелкозернистые включения билирубина. Выраженный застой желчи отмечается в центре печеночной долики с переходом на вторую зону. Некрозы гепатоцитов наблюдаются при высоких показателях билирубина, также выявляется внутридольковая воспалительная инфильтрация и желчные озера. Значительное число печеночных клеток пропитываются желчью, идет процесс их растворения, нарастает склонность к программируемой гибели, образуются апоптотические тельца, появляются зоны некрозов, которые окружены воспалительными инфильтратами. Активно обновляющиеся клетки печени локализуются по периферии некротических очагов и хорошо просматриваются в краевой первой зоне печеночной долики. Разрушенные

печеночные клетки наоборот прилегают к центральным венам. Отмечается расширение диаметра центральных вен, в их стенках увеличивается объем соединительнотканых элементов, идет рост фиброзных волокон вдоль синусоидов, просвет некоторых синусоидов увеличивается и заполняется эритроцитами. Массивная пролиферация фибробластов и нарастание фиброзных волокон определяется в области портального поля, наблюдается пропитывание лимфоцитами, макрофагами, нейтрофилами, клеточные инфильтраты широко растягиваются за границы печеночных триад и формируют соединительнотканые загородки между ними. Отмечается отек стромы, разрастания соединительной ткани и гиперплазия билиарного эпителия по периферии портального тракта. В цитоплазме эпителиальных клеток сосудов печени, внутрипеченочных желчных протоках, общем желчном протоке увеличилось число небольших пузырьков с микрочастицами и внеклеточной жидкостью. Усилилась тенденция к нарушению рационального соотношения элементов клеточной оболочки, сморщиванию клеточных ядер гепатоцитов, конденсации хроматина, распаду клеточных ядер на отдельные части, раздроблению хроматина на единичные комки, разрушению базальной пластинки сосудов микроциркуляторного русла печени. В случаях продолжительной билиарной окклюзии обнаруживались такие изменения как распад эпителиальных клеток микрососудов, повреждение посткапиллярных венул. Разрушение стенки сосудов микроциркуляторного русла печени, выявлялось в очагах максимальной концентрации нейтрофильных гранулоцитов, диффундировавших среди клеток эндотелия. При анализе ультраструктурных изменений выявлена тотальная деструкция цитоплазматических элементов, митохондрий, кариолизис, происходит повсеместная гибель клеточных органелл и нуклеолизис, цепочки рибосом не видны, синтез белка подавлен. В данном случае можно предположить манифестацию печеночной недостаточности. На фоне высокой интоксикации увеличивается количество гепатоцитов с пиноктичными ядрами, для гепатоцитов второй и третьей зон ацинуса характерно увеличение удельного объема ядер. В результате застоя желчи во внутрипеченочных протоках происходит усиление программированной гибели печеночных клеток и параллельно увеличивается скорость восстановления гепатоцитов в процессе регенерации. Возрастание числа телец апоптоза находится в прямой зависимости от глубины и параметров холестаза, однако никак не связано с величиной некротических изменений и уровнем воспалительных нарушений в ткани печени, скоростью ферментативных процессов трансаминирования.

Следовательно, отличительными микроструктурными особенностями длительных доброкачественных механических желтух стали увеличение размеров, отечность, разнообразие патологических форм митохондрий, неправильная складчатость, неравномерность контуров их внутренних мембран, значимое увеличение числа структурных элементов агранулярного и гранулярного эндоплазматического ретикулума, расширение пузырьков аппарата Гольджи, утрата

рибосом. Во внутреннем пространстве митохондрий выявляются множество эргосом и свободно плавающие миторибосомы. Описанные существенные изменения морфологии митохондрий и эндоплазматической сети говорят о серьезном расстройстве энергетических процессов и обмена веществ, особенно синтеза белков в клетках печени. Подобные нарушения являются маркерами печеночно-клеточной недостаточности на биохимическом уровне.

Выявлено также нарушение расщепления гликогена, что усугубляет угнетение энергетического обмена в гепатоцитах и способствует большему их повреждению. Представленные обменные расстройства подтверждались изменением формы ядер, сморщиванию, распадом хроматина, расположением его под ядерной оболочкой в виде мелких комочков, изменением ядерной оболочки, гиперхроматозом стенки ядра, пространство около ядра значительно расширяется.

Вследствие затруднения оттока желчи и нарушения ее выработки происходят микроструктурные перестройки клеток печени, так на апикальной поверхности гепатоцитов наблюдается разрушение микроворсинок, цитоплазма клеток наполняется желчью с преимущественным скоплением на билиарных полюсах, желчные протоки и межклеточное пространство значительно расширяется, желчь появляется в пространствах Диссе.

Происходит увеличение количества и повышается активность клеток Купера, активированные лимфоциты образуют многочисленные связи с оболочками печеночных клеток и проходят в их цитоплазму. Синусоидные капилляры значительно увеличиваются в диаметре, микроворсинки приобретают большие размеры, отмечается интенсивное разрастание коллагеновых волокон как по ходу самих синусоидов, в их просвете, вдоль эндотелиальных клеток, так и проникновение в цитоплазму клеток печени. В результате разрастания фиброзных волокон сдавливаются сосуды микроциркуляторного русла, усиливаются ишемические процессы в ткани печени, что ведет к активизации фибробластов, которые еще больше провоцируют фибропролиферативный рост волокон.

Развивающаяся и длительно поддерживаемая воспалительная реакция, разрастание в синусоидах и портальных трактах коллагеновых и фиброзных волокон, нарушения микроциркуляции в конечном итоге ведут к некротическому поражению гепатоцитов. На микроструктурном уровне это проявляется разрушением гранулярной и агранулярной эндоплазматической сети, снижением числа митохондрий, патологией формы и размеров ядер, их сморщиванию и дроблением хроматина на мелкие комки, увеличение окооядерного пространства. Желчные капилляры значительно расширяются, наблюдается распад микроворсинок, переполнение их просвета желчью приводят к образованию желчных озерц, скоплению желчных сгустков. Перечисленные микроструктурные нарушения свидетельствуют о превалировании морфофункциональных и биохимических признаков цитолиза.

Выводы

При билиарной окклюзии продолжительностью 7-10 дней и 14 дней преобладают морфофункциональные признаки холестатических нарушений. При трехнедельной механической желтухе, наряду с ростом холестатических процессов, прогрессируют цитолитические нарушения, нарастают патологические изменения липидного обмена и эндогенная интоксикация.

Изучение гистологических изменений и микроструктурных нарушений ткани печени при доброкачественных окклюзионных холестазах дает возможность выявить форму и степень морфофункциональных расстройств, что наряду с остальными клиническими показателями позволит оценить прогноз заболевания и выбрать оптимальную тактику лечения.

Пациентам с диагнозом доброкачественной механической желтухи следует как в предоперационном, так и в послеоперационном периоде проводить комплексную терапию, корригирующую выявленные морфофункциональные нарушения в печени для профилактики и лечения хронического гепатита и вторичного билиарного цирроза печени.

Список литературы

1. Васин А. Б., Малашенко В. Н., Сгонник А. В. Возможности прогнозирования осложнений при малоинвазивной декомпрессии желчных путей // Креативная хирургия и онкология. 2020. 10(1). 28-32. DOI: 0.24060/2076-3093-2020-10-1-28-32
2. Щербюк А. Н., Дыдыкин С. С., Жандаров К. А., Манулов В. М., Аверин А. А., Щербюк А. А. Методика количественной оценки степени тяжести состояния пациентов с механической желтухой // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б. В. Петровского. 2018. Т. 6, 2(20). 48-54. DOI: 10.24411/2308-1198-2018-12006
3. Мостюк Е. М., Кривенцов М. А., Деркач В. Я., Шелепа Е. Д., Сегаль Д. Ф. Морфологические изменения в печени при экспериментальной механической желтухе // Морфология. 2016. 149(3). 143.
4. Назирбоев К. Р., Курбонов К. М. Пути улучшения результатов хирургического лечения механической желтухи доброкачественного генеза // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. 2017. 12(4), ч. 2. 52-55.
5. Винник Ю. С., Пахомова Р. А., Кочетова Л. В., Воронова Е. А., Козлов В. В., Кириченко А. К. Предикторы печеночной недостаточности при механической желтухе // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2018. 3. 37-41. DOI: 10.17116/hirurgia2018337-41
6. Тупикин К. А., Коваленко Ю. А., Вишневский В. А. Новые возможности прогнозирования пострезекционной печеночной недостаточности // Анналы хирургической гепатологии. 2016. 21(3). 70-74.
7. Шутов Ю. М., Пахомов К. Г. Биохимические показатели и морфофункциональное состояние печени в оценке прогнозирования заболевания у больных с механической желтухой, печеночной недостаточностью и принципы корригирующей терапии // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. 2018. 5. 211-215.

8. Федоров В. Э., Харитонов Б. С., Масляков В. В., Асланов А. Д., Логвина О. Е., Нарыжная М. А. Особенности клиники у больных с неопухолевым механической желтухой, имеющих сопутствующую патологию // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. 2020. 179(5). 47-56. DOI: 10.24884/0042-4625-2020-179-5-47-56
9. Махмадов Ф. И., Ашуров А. С., Тагойкулов Э. Х. Морфология печени при регулируемой механической желтухе (экспериментальное исследование) // Здравоохранение Таджикистана. 2023. 2. 69-76. DOI: 10.52888/0514-2515-2023-357-2-69-76
10. Беляев А. Н., Бояркин Е. В., Костин С. В., Паркин П. Н., Бабась Д. В., Беляев С. А. Коррекция свободнорадикального повреждения печени при механической желтухе // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022. 7(203). 165-170. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-165-170
11. Власов А. П., Курочка Ю. Г., Тимошкин Д. Е., Власова Т. И., Чигакова И. А., Кузнецов В. С., Алькубайси Ш., Кумар Н. Оптимизация гепатопротективной терапии при механической желтухе неопухолевого происхождения // Московский хирургический журнал. 2018. 3(61). 32.

References

1. Vasin A. B., Malashenko V. N., Sgonnik A. V. Vozmozhnosti prognozirovaniya oslozhneniy pri maloinvazivnoy dekompressii zhelchnykh putey [Predicting Complications during Minimally Invasive Biliary Tract Decompression] // Creative Surgery and Oncology. 2020. 10(1). 28-32. DOI: 0.24060/2076-3093-2020-10-1-28-32
2. Scherbuk A. N., Dydykin S. S., Zhandarov K. A., Manuylov V. M., Averin A. A., Scherbuk A. A. Metodika kolichestvennoy otsenki stepeni tyazhesti sostoyaniya patsiyentov s mekhanicheskoy zheltukhoi [Method of quantitative assessment of the severity level of patients with obstructive jaundice] // Clinical and experimental surgery. Petrovsky journal. 2018. V. 6, 2(20). 48-54. DOI: 10.24411/2308-1198-2018-12006
3. Mostiuk Y. M., Derkach V. Y., Kriventsov M. A., Sheliepa Y. D., Segal D. F. Morfologicheskiye izmeneniya v pecheni pri eksperimental'noy mekhanicheskoy zheltukhe [Morphological changes in the liver in experimental mechanical jaundice] // Morphology. 2016. 149(3). 143.
4. Nazirboev K. R., Kurbonov K. M. Ways to improve results of surgical treatment of mechanical yellow of beneficial genesis // Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center. 2017. 12(4), 2. 52-55.
5. Vinnik Yu. S., Pakhomova R. A., Kochetova L. V., Voronova E. A., Kozlov V. V., Kirichenko A. K. Prediktory pechenochnoy nedostatochnosti pri mekhanicheskoy zheltukhe [Predictors of hepatic insufficiency in obstructive jaundice] // Pirogov Russian Journal of Surgery. 2018. 3. 37-41. DOI: 10.17116/hirurgia2018337-41
6. Tupikin K. A., Kovalenko Yu. A., Vishnevsky V. A. New Options in Prediction of Post-Resection Liver Failure // Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery. 2016. 21(3). 70-74.
7. Shutov Yu. M., Pakhomov K. G. Biokhimicheskiye pokazateli i morfofunktional'noye sostoyaniye pecheni v otsenke prognozirovaniya zabolevaniya u bol'nykh s mekhanicheskoy zheltukhoi, pechenochnoy nedostatochnost'yu i printsipy korrigiruyushchey terapii [Biochemical parameters and morphofunctional state of the liver in evaluating the prediction of disease in patients with mechanical jaundice, liver insufficiency and principles for corrective therapy] // Modern Science: actual problems of theory and practice. Series "Natural and Technical Sciences". 2018. 5. 211-215.
8. Fedorov V. E., Haritonov B. S., Masljakov V. V., Aslanov A. D., Logvina O. E., Naryzhnaja M. S. Osobennosti kliniki u bol'nykh s neopukholevoy mekhanicheskoy zheltukhoi, imeyushchikh soputstvuyushchuyu patologiyu [Features of the clinic in patients

with non-tumor mechanical jaundice with concomitant pathology] // Grekov's Bulletin of Surgery. 2020. 179(5). 47-56. DOI: 10.24884/0042-4625-2020-179-5-47-56

9. Makhmadov F. I., Ashurov A. S., Tagoikulov E. H. Morfologiya pecheni pri reguliruyemoy mekhanicheskoy zheltukhe (eksperimental'noye issledovaniye) [Liver morphology in regulated mechanical jaundice (experimental study)] // Health care of Tajikistan. 2023. 2. 69-76. DOI: 10.52888/0514-2515-2023-357-2-69-76

10. Belyaev A. N., Boyarkin E. V., Kostin S. V., Parkin P. N., Babas D. V., Belyaev S. A. Korrektziya svobodnoradikal'nogo povrezhdeniya pecheni pri mekhanicheskoy zheltukhe [Free-radical liver damage correction in mechanical jaundice] // Experimental and Clinical Gastroenterology. 2022. 7(203). 165-170. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-165-170

11. Vlasov A. P., Kurochka Y. G., Tymoshkin D. E., Vlasova T. I., Chigakova I. A., Kuznetsov V. S., Alkubaysi Sh., Kumar N. Optimizatsiya gepatoprotektivnoy terapii pri mekhanicheskoy zheltukhe neopukholevogo proiskhozhdeniya [Optimization of hepatoprotective therapy for mechanical jaundice of non-tumor origin] // Moscow Surgical Journal. 2018. 3(61). 32.

Сведения об авторах

Кашаева Марина Дмитриевна – кандидат медицинских наук, доцент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 009-0003-2152-2860, kashaevamrd@mail.ru

Прошина Лидия Григорьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0002-0791-4353, Lidiya.Proshina@novsu.ru

Дюков Дмитрий Сергеевич – старший преподаватель, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород Россия), ORCID: 0009-0005-5524-8016; Dmitry.Dyukov@novsu.ru

Прошин Андрей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, (Великий Новгород Россия); хирург, Городская клиническая больница имени В. В. Вересаева (Москва, Россия), ORCID: 0009-0000-6387-9436, net_proshin@mail.ru

Дубовая Татьяна Клеониковна – доктор медицинских наук, профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова (Москва, Россия), ORCID: 0000-0001-7936-180X, rsmu@rsmu.ru

АНАТОМИЯ ЧЕЛОВЕКА

УДК 611:612.13

DOI: 10.34680/2076-8052.2024.2(136).191-201

ГРНТИ 34.41.35+34.39.29

Специальность ВАК 3.3.1

Научная статья

ОПИСАНИЕ РЕДКОГО СЛУЧАЯ ОТХОЖДЕНИЯ АБЕРРАНТНОЙ ЛЕВОЙ ПОЗВОНОЧНОЙ АРТЕРИИ ОТ ДУГИ АОРТЫ С MORFOMETRICHESKIM ANALIZOM BRAHIOCEFAL'NYKH ARTERIY

Мурашов О. В., Иванова Н. В., Ищенко О. С., Луппо М. Д.

Псковский государственный университет (Псков, Россия)

Аннотация Индивидуальная изменчивость или вариантная анатомия наиболее часто встречается у кровеносных сосудов, среди которых следует выделить брахиоцефальные артерии. В статье приводится случай обнаружения одной из таких вариаций – aberrантной левой позвоночной артерии, отходящей от дуги аорты у 68-летнего пациента. Данная артерия была выявлена у него после проведенного исследования – КТ ангиографии дуги аорты и брахиоцефальных артерий по поводу выраженной у него вертебрально-базилярной недостаточности. При изучении ангиограммы, авторами был проведен морфометрический анализ всех ветвей, отходящих от дуги аорты. Результатом проведенного исследования явилось обнаружение дуги аорты с четырьмя ветвями вместо трёх, согласно классической анатомии. Дополнительной ветвью дуги аорты была aberrантная VS. По результатам морфометрии определялся стеноз данной артерии, при этом диаметр одноименной артерии на противоположной стороне соответствовал нормальному показателю. Все другие брахиоцефальные артерии TB, CCS, SS и ветви плечеголового ствола (CCD и SD) имели диаметр значительно ниже допустимых нормальных значений, что также указывало на их сужение и характерные признаки субокклюзии. Стенозированная aberrантная VS у пациента с другими выраженными патологически изменёнными брахиоцефальными артериями, способствовала проявлению клинике вертебрально-базилярной недостаточности.

Ключевые слова: *вариантная анатомия, дуга аорты, брахиоцефальные артерии, aberrантная левая позвоночная артерия*

Для цитирования: Мурашов О. В., Иванова Н. В., Ищенко О. С., Луппо М. Д. Описание редкого случая отхождения aberrантной левой позвоночной артерии от дуги аорты с морфометрическим анализом брахиоцефальных артерий // Вестник НовГУ. 2024. 2 (136). 191-201. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.2(136).191-201

Research Article

DESCRIPTION OF A RARE CASE OF ABERRANT LEFT VERTEBRAL ARTERY BRANCHING OFF FROM THE AORTIC ARCH WITH MORPHOMETRIC ANALYSIS OF BRACHIOCEPHALIC ARTERIES

Murashov O. V., Ivanova N. V., Ishchenko O. S., Luppo M. D.

Pskov State University (Pskov, Russia)

Abstract Individual variability or variant anatomy is most common in blood vessels, among which brachiocephalic arteries should be distinguished. The article presents a case of the detection of one of these variations – an aberrant left vertebral artery branching off from the aortic arch in a 68-year-old patient. This artery was identified in him after a CT scan of the aortic arch and brachiocephalic arteries for pronounced vertebral-basilar insufficiency. In studying the angiogram, the authors carried out a morphometric analysis of all arteries branching off from the aortic arch.

Keywords: *variant anatomy, aortic arch, brachiocephalic arteries, aberrant left vertebral artery*

For citation: Murashov O. V., Ivanova N. V., Ishchenko O. S., Luppo M. D. Description of a rare case of aberrant left vertebral artery branching off from the aortic arch with morphometric analysis of brachiocephalic arteries// Vestnik NovSU. 2024. 2(136). 191-201. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.2(136).191-201

Введение

В классической отечественной и зарубежной литературе дуга аорты, *arcus aortae* (AA) описана как крупная артерия, отдающая последовательно справа налево три ветви: плечеголовной ствол, *truncus brachiocephalicus* (TB) левую общую сонную артерию, *a. carotica communis sinistra* (CCS) и левую подключичную артерию, *a. subclavian sinistra* (SS) (рисунок 1).

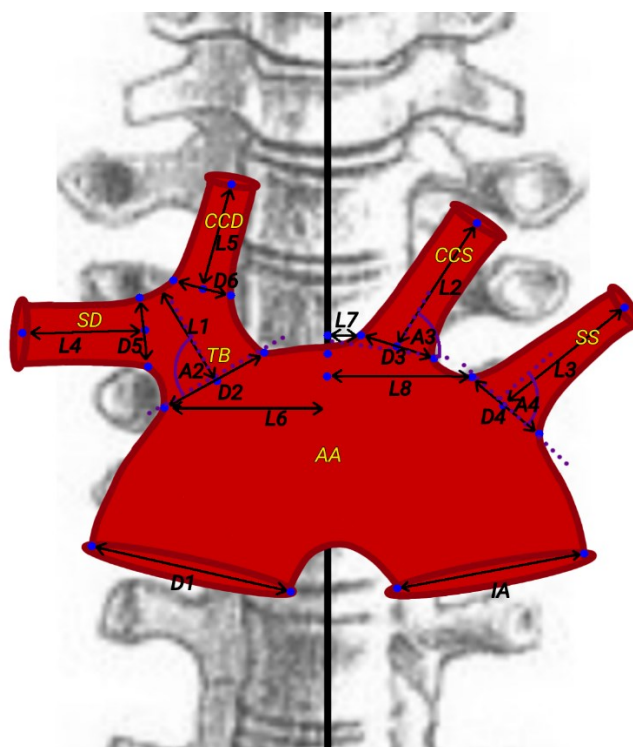


Рисунок 1. Классический вариант отхождения от дуги аорты трех артерий: TB, CCS и SS

Позвоночная артерия, *a. vertebralis* (V), в классической анатомии представлена как первая ветвь подключичной артерии до ее вхождения в межлестничное пространство, проходящая через канал, образованный поперечными отверстиями поперечных отростков шестого-первого шейных позвонков и формирующая при слиянии с артерией противоположной стороны базилярную артерию.

Среди известных вариаций ветвей дуги аорты aberrantная левая позвоночная артерия (VS) занимает второе место после общего ствола для TB и CCS, называемого «бычьей дугой». Место ее ответвления от материнского ствола расположено между CCS и SS. По данным отечественных и зарубежных авторов, частота встречаемости aberrantной VS варьирует от 0,025% до 14,8% [1, 2] (рисунок 2).

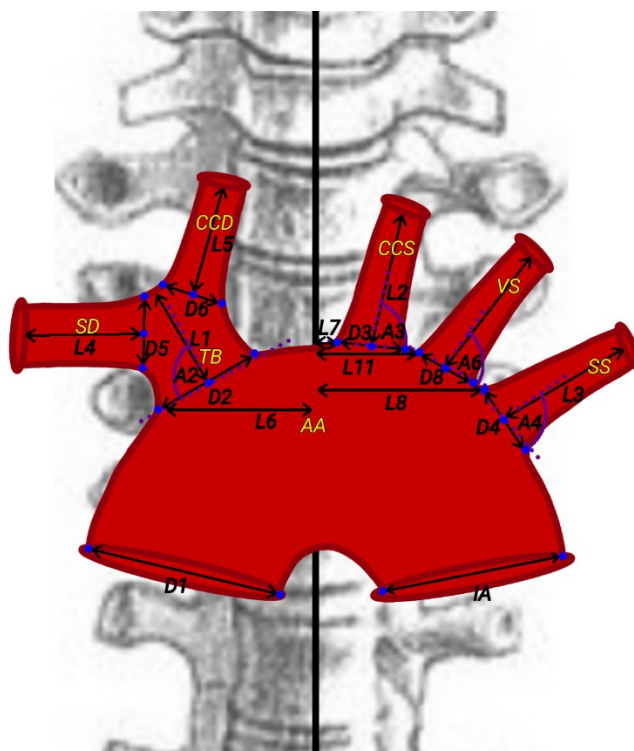


Рисунок 2. Вариант отхождения от дуги аорты четырех артерий: TB, CCS, VS и SS

Клинический пример

Пациент Н., 68 лет, обратился с жалобами на головные боли, усиливающиеся при физической нагрузке с симптомами: головокружения; периодическое нарушение равновесия; шум в ушах; боли в затылке; периодически появляющаяся рвота; общее недомогание. Появление указанных жалоб отмечает в течение 4 последних месяцев и начало их возникновения ни с чем не связывает. Обратился в поликлинику к врачу-терапевту и был направлен на прохождение КТ ангиографии.

При выполнении КТ ангиографии 68-летнему пациенту, прошедшему обследование в Псковской областной клинической больнице, был поставлен диагноз: Субокклюзия брахиоцефальных артерий, отходящих от дуги аорты с атипичным ветвлением. Стеноз aberrантной левой позвоночной артерии.

На представленном для исследования снимке дуги аорты, вместе с тремя классическими ветвями, от ее ствола отходила четвертая ветвь – aberrантная VS, берущая начало между CCS и SS артериями (рисунок 3).

Диаметр AA составил 26,31 мм, а диаметры ее ветвей TB, CCS, VS и SS равнялись 7,12 мм, 3,12 мм, 1,97 мм и 4,41 мм, соответственно. TB разветвлялся на SD, диаметром 4,94 мм и CCD, диаметром 2,88 мм.

Длина TB составила 4,12 см, CCS – 12,20 см, SS – 10,27 см, SD и CCD, отходящие от TB, были длиной 9,48 см и 7,71 см, соответственно.

TB начинался на расстоянии 13,26 мм справа относительно средней позвоночной линии, CCS – 4,19 мм, VS – 2,79 мм и SS – 4,89 мм слева от нее.

Величина угла ответвления составила для VS – 48,1 град. и для SS – 49,4 град.

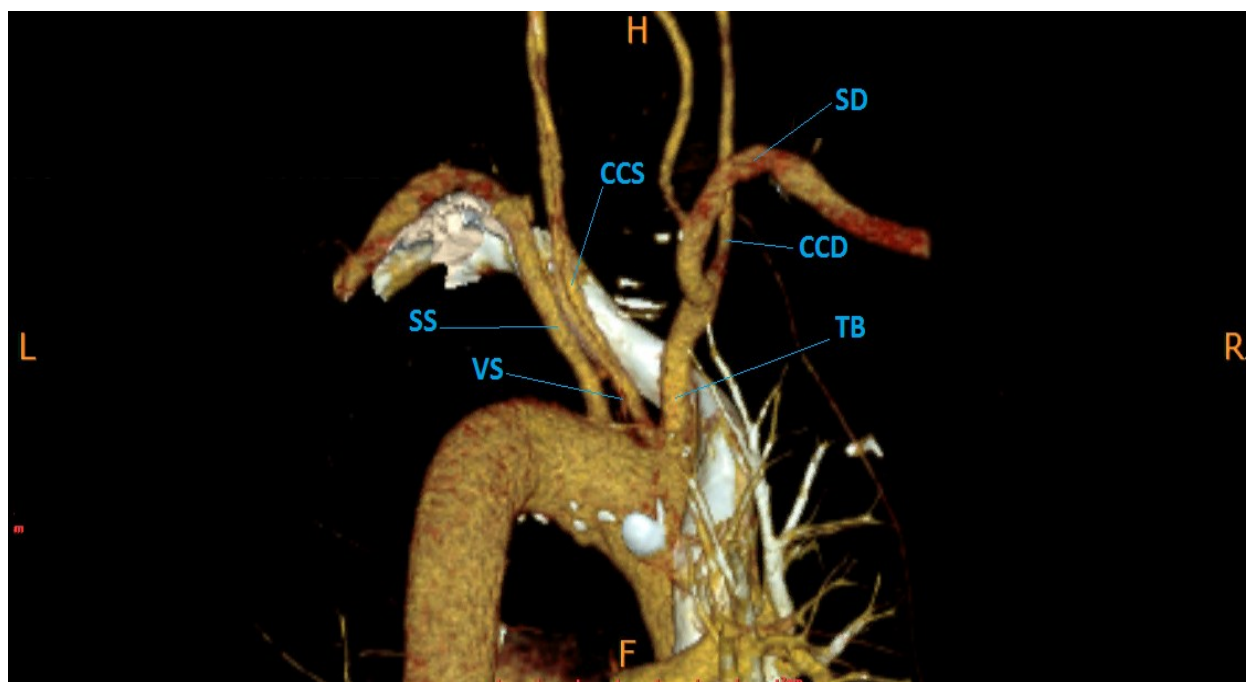


Рисунок 3. Отхождение четырех ветвей от дуги аорты: TB, CCS, aberrантной VS и SS (Снимок КТ ангиограммы 68-летнего мужчины, вид сзади)

Обсуждение

Показатели, полученные после выполненной морфометрии брахиоцефальных артерий и отдаваемых ими ветвей, были внесены в таблицу (таблица 1). Для сравнения в нее были включены морфометрические параметры, полученные другими исследователями [3-10].

В нашем наблюдении aberrантная VS имела диаметр 1.97 мм, что указывает на ее сужение (рисунок 4). Условная норма диаметра позвоночной артерии варьирует от 2,5-2,8 мм до 3,8-3,9 мм, а для диагностики стеноза подключичной артерии используются два критерия: размер, употребляемый чаще и это менее 2,0 мм и второй критерий (употребляется реже) – 2,5 мм. Правая позвоночная артерия, а. vertebralis dextra (VD имела диаметр в пределах нормы) (рисунок 5).

Частота встречаемости такой вариации у жителей России, по данным Шаданова А. А. и соавторов, составляет 3,1%, что по сравнению с населением других стран является относительно невысоким показателем [11-22]. Наименьший показатель частоты встречаемости aberrантной VS называют Pandalai U. и соавторы из Южной Индии, а наибольший Einstein E.H. и соавторы из США, составляющие 0,025% и 14,8%, соответственно (таблица 2) [1, 2].

Таблица 1. Морфометрические показатели брахиоцефальных артерий и их ветвей

№	Условное обозначение	Измеряемый показатель	Параметры выполненного исследования	По результатам измерения других авторов
1	D1 мм	Диаметр дуги аорты (AA)	26,31	20,0 мм [3]
2	D2 мм	Диаметр плечевого ствола (TB)	7,12	17,97 ± 3,85 мм (от 10,0 мм до 25,0 мм) [4]
3	D3 мм	Диаметр левой общей сонной артерии (CCS)	3,12	9,77 ± 1,91 мм (от 6,0 мм до 15,0 мм) [4]
4	D4 мм	Диаметр левой подключичной артерии (SS)	4,41	14,33 ± 13,09 мм (от 7,0 мм до 20,0 мм) [4]
5	D5 мм	Диаметр правой подключичной артерии (SD)	4,94	5,0 мм [6]
6	D6 мм	Диаметр правой общей сонной артерии (CCD)	2,88	6,0 мм [3]
7	D8 мм	Диаметр левой позвоночной артерии (VS)	1,97	3,92 ± 0,019 мм [5]
8	L1 см	Длина плечевого ствола (TB)	4,12	3,25 см [7]
9	L2 см	Длина левой общей сонной артерии (CCS)	12,20	10,07 ± 1,22 (7,5 – 17,0 см) [8]
10	L3 см	Длина левой подключичной артерии (SS)	10,27	6,0 см [9]
11	L4 см	Длина правой подключичной артерии (SD)	9,48	9,0 см [9]
12	L5 см	Длина правой общей сонной артерии (CCD)	7,71	10,7 ± 1,10 (7,8 – 17,0 см) [8]
13	L6 мм	Расстояние начала плечевого ствола (TB) относительно средней позвоночной линии	13,26 справа	9,33 ± 4,66 мм справа от средней позвоночной линии (0,0 – 20,0 мм) [4]; в [10] называют 28,5% начала плечевого ствола слева от средней позвоночной линии
14	L7 мм	Расстояние начала левой общей сонной артерии (CCS) относительно средней позвоночной линии	4,19 слева	12,3 мм слева от средней позвоночной линии [7]
15	L8 мм	Расстояние начала левой подключичной артерии (SS) относительно средней позвоночной линии	4,89 слева	22,8 мм слева от средней позвоночной линии [7]
16	L11 мм	Расстояние начала левой позвоночной артерии (VS) относительно средней позвоночной линии	2,79 слева	Информация не найдена
17	A1 град	Величина угла кривизны дуги аорты (AA) относительно коронарной плоскости	отсутствует	62,2 град. [7]
18	A4 град	Величина угла отхождения левой подключичной артерии (SS) от дуги аорты	49,4 слева	63,8 град. [7]
19	A6 град	Величина угла отхождения левой позвоночной артерии (VS) от дуги аорты	48,1 слева	Информация не найдена



Рисунок 4. Морфометрия VS, вид сзади

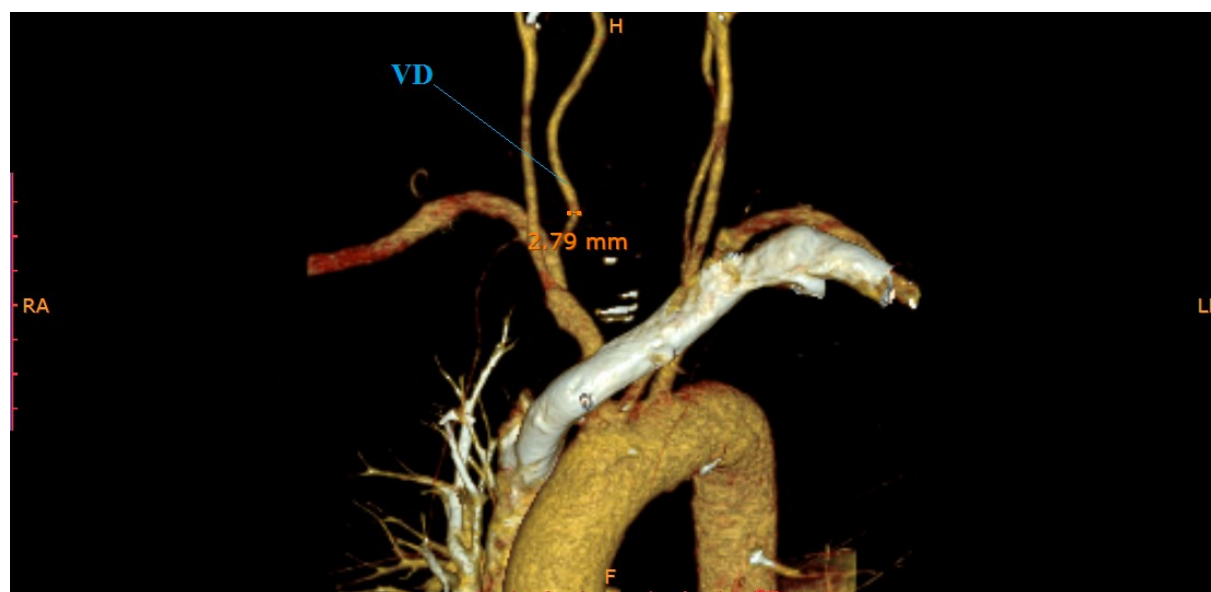


Рисунок 5. Морфометрия VD, вид спереди и сбоку

Как следует из представленной таблицы 2, частота встречаемости данной вариации у населения одной и той же страны, проживающего на разных ее территориях, может значительно варьировать. Так, в отдельных частях Южной Индии данный показатель составляет 0,025%, а в Западной Индии – 6,3%. Такая же особенность наблюдается и у жителей США, где частота встречаемости aberrантной VS составляет от 0,4% до 14,8%. Анализируя такой размах данного показателя, нельзя исключить влияние факторов окружающей среды на территории проживания этих людей.

Таблица 2. Частота встречаемости аберрантной VS у населения разных стран

Источник	Страна	Частота встречаемости аберрантной VS (%)	М (%)	Ж (%)
Pandalai U. и соавторы [1]	Южная Индия	0,025		
Yousef S. и соавторы [11]	США	0,4		
Açar M. и соавторы [12]	Турция	2,13		
Williams G. D. и соавторы [13]	США	2,3		
Junagade B. и соавторы [10]	Южная Индия	2,85		
Шаданов А. А. и соавторы [14]	Россия	3,1		
Pandian D.K. и соавторы [15]	Северо-Восточная Индия	3,33		
Açar G. и соавторы [16]	Турция	3,6	0,35	2,9
Karacan A. и соавторы [17]	Турция	4,1		
Indumathi S. и соавторы [18]	Южная Индия	4,1	2,17	7,4
Ogengo'o J. A. и соавторы [19]	Южная Корея	6,2		
Rekha P. и соавторы [20]	Западная Индия	6,3		
Bhatia K. и соавторы [21]	Австралия	7,41		
Shin Y. и соавторы [7]	Южная Корея	8,0		
Alsaif. H. A. и соавторы [4]	Саудовская Аравия	8,55		
Natsis K. и соавторы [22]	Греция	9,0		
Einstein E. H. и соавторы [2]	США	14,8	-	14,8

В нашем случае аберрантная VS наблюдалась у мужчины. Поиск доступного нам материала по гендерным различиям выявил, что частота встречаемости данной вариации у женщин (Ж) составляет от 2,9% до 14,8%, что несколько выше, чем у мужчин (М), у которых этот показатель равнялся от 0% до 2,17%.

Заключение

Результатом проведенного исследования явилось обнаружение дуги аорты с четырьмя ветвями вместо трёх, согласно классической анатомии. Дополнительной ветвью дуги аорты была аберрантная VS. По результатам морфометрии определялся стеноз данной артерии, при этом диаметр одноименной артерии на противоположной стороне соответствовал нормальному показателю. Все другие брахиоцефальные артерии TB, CCS, SS и ветви плечевого ствола (CCD и SD) имели диаметр значительно ниже допустимых нормальных значений, что также указывало на их сужение и характерные признаки субокклюзии. Стенозированная аберрантная VS у пациента с другими выраженными патологически изменёнными брахиоцефальными артериями, способствовала проявлению клинике вертебрально-базилярной недостаточности.

Список литературы

1. Pandalai U., Pillay M., Moorthy S., Sukumaran T. T., Ramakrishnan S., Gopalakrishnan A., Krishnan A., Pillay A. K. G. Anatomical Variations of the Aortic Arch: A Computerized Tomography-Based Study // Cureus. 2021. 13 (2). e13115. DOI: 10.7759/cureus.13115
2. Einstein E. H., Song L. H., Villela N. L. A., Fasani-Felberg G. B., Jacobs J. L., Kim D. O. Nathawat A., Patel D., Bender R. B., Peters D. F. Anomalous origin of left vertebral artery from the aortic arch // Aorta (Stamford). 2016. 4 (2). 64-67. DOI: 10.12945/j.aorta.2015.15.022
3. Калиниченко В. М., Благонравова И. О. Редкий вариант развития и строения дуги аорты и ее ветвей // Морфология. 2009. 136 (44). 69а.
4. Alsaif H. A., Ramadan W. S. An anatomical study of the aortic arch variations // Journal of King Abdulaziz University-medical Sciences. 2010. 17 (2). 37-54. DOI: 10.4197/Med.17-2.4
5. Книга В. В., Бирюкбаева Г. Н., Кузьмина А. Ю. Распространённость гипоплазии позвоночной артерии и её клиническая значимость у пилотов старшей возрастной группы // Лечащий врач. 2016. 7. 28-32.
6. Граудина В. Е., Зульфигарова Б. Т., Костина И. В., Аушева Ф. И., Ботез Л. С. Аномалия развития ветвей дуги аорты с полным STEAL-синдромом: клинический случай редкой диагностической находки // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2022. 10 (33). 39-46. DOI: 10.24412/2311-1623-202233-39-46
7. Shin I.-Y., Chung Y.-G., Shin W.-H., Im S.-B., Hwang S.-C., Kim B.-T. A morphometric study on cadaveric aortic arch and its major branches in 25 Korean adults: the perspective of endovascular surgery // Journal of Korean Neurosurgical Society. 2008. 44 (2). 78-83. DOI: 10.3340/jkns.2008.44.2.78
8. Кан И. В., Самотёсов П. А., Левенец А. А. Конституциональные особенности строения магистральных сосудов шеи мужчин // Сибирское медицинское обозрение. 2011. 68 (2). 51-54.
9. Barral J-P., Croibier A. Visceral Vascular Manipulations. Oxford: Churchill Livingstone Elsevier, 2011. 269 p.
10. Junagade B., Mukherjee A. The morphometric study of the normal and variant branching pattern of the Aortic arch by cadaveric dissection // International Journal of medical research review. 2015. 3 (5). 461-469. DOI: 10.17511/ijmrr.2015.i5.090
11. Yousef S., Singh S., Alkukhun A., Alturkmani B., Mori M., Chen J., Mullan C. W., Brooks C. W., Assi R., Gruber P. J., Cortopassi I., Geirsson A., Vallabhajosyula P. Variants of the aortic arch in adult general population and their association with thoracic aortic aneurysm disease // Journal of Cardiac Surgery. 2021. 36 (7). 2348-2354. DOI: 10.1111/jocs.15563
12. Acar M., Ulusoy M., Zararsiz I., Efe D. Anatomical variations in the branching of human aortic arch // Biomedical research (India). 2013. 24 (4). 531-535.
13. Williams G. D., Edmonds H. W. Variations in the arrangement of the branches arising from the aortic arch in American whites and negroes // The Anatomical record. 1935. 62. 139-146. DOI: 10.1002/ar.1090620203
14. Шаданов А. А., Сирота Д. А., Берген Т. А., Ляшенко М. М., Чернявский А. М. Анатомическая вариабельность строения дуги и грудного отдела аорты и её влияние на патологические состояния аорты // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2020. 24 (4). 72-82. DOI: 10.21688/1681-3472-2020-4-72-82

15. Pandian D. K., Radha K., Sundaravadhana K. V. K. Study on branching pattern of arch of aorta in South Indian population // *International Journal of Anatomy and Research*. 2014. 2 (4). 673-676. DOI: 16965/ijar.2014.522
16. Açar G., Çiçekcibaşı A. E., Uysal E., Koplay M. Anatomical variations of the aortic arch branching pattern using CT angiography: a proposal for a different morphological classification with clinical relevance // *Anatomical Science International*. 2022. 96 (1). 65-78. DOI: 10.1007/s12565-021-00627-6
17. Karacan A., Türkvatan A., Karacan K. Anatomical variations of aortic arch branching: evaluation with computed tomographic angiography // *Cardiology in the Young*. 2014. 24 (3). 485-493. DOI: 10.1017/S1047951113000656
18. Indumathi S., Sudha S., Rajila H.S.R. Aortic arch and variations in its branching pattern // *Journal of clinical and diagnostic research*. 2010. 4 (5). 3134-3143. DOI: 10.7860/JCDR/2010/.980
19. Ogengo'o J. A., Olabu B. O., Gatonga P. M., Munguti J. K. Branching pattern of aortic arch in a Kenyan population // *Journal Morphological science*. 2010. 27 (2). 51-55.
20. Rekha P., Senthilkumar S. A study on branching pattern of human aortic arch and its variations in South Indian population // *Journal Morphological sciences*. 2013. 30 (1). 11-15.
21. Bhatia K., Gabriel M.N., Henneberg M. Anatomical variations in the branches of the human aortic arch: a recent study of a south Australian population // *Folia morphological (Wartz)*. 2005. 64 (3). 217-223.
22. Natsis K., Piagkou M., Lazaridis N., Kalamatianos T., Chytas D., Manatakis D., Anastasopoulos N., Loukas M. A systematic classification of the left-sided aortic arch variants based on cadaveric studies' prevalence // *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2021. 43 (3). 327-345. DOI: 10.1007/s00276-020-02625-1

Reference

1. Pandalai U., Pillay M., Moorthy S., Sukumaran T. T., Ramakrishnan S., Gopalakrishnan A., Krishnan A., Pillay A. K. G. Anatomical Variations of the Aortic Arch: A Computerized Tomography-Based Study // *Cureus*. 2021. 13 (2). e13115. DOI: 10.7759/cureus.13115
2. Einstein E. H., Song L. H., Villela N. L. A., Fasani-Felberg G. B., Jacobs J. L., Kim D. O. Nathawat A., Patel D., Bender R. B., Peters D. F. Anomalous origin of left vertebral artery from the aortic arch // *Aorta (Stamford)*. 2016. 4 (2). 64-67. DOI: 10.12945/j.aorta.2015.15.022
3. Kalinichenko V. M., Blagonravova I. O. Redkiy variant razvitiya i stroyeniya dugi aorty i yeye vetvey [A rare variant of the aortic arch and its branches development and structure] // *Morphology*. 2009. 136 (44). 69a.
4. Alsaif H. A., Ramadan W. S. An anatomical study of the aortic arch variations // *Journal of King Abdulaziz University-medical Sciences*. 2010. 17 (2). 37-54. DOI: 10.4197/Med.17-2.4
5. Kniga V. V., Biryukbaeva G.N., Kuzmina A.Yu. Rasprostranonnost' gipoplazii pozvonochnoy arterii i yeyo klinicheskaya znachimost' u pilotov starshey vozrastnoy gruppy [The prevalence and clinical significance of vertebral artery hypoplasia in pilots of older age groups] // *Lechaschi Vrach*. 2016. 7. 28-32.
6. Graudina V. E., Zulfargova B. T., Kostina I. V., Ausheva F. I., Botez L. S. Anomaliya razvitiya vetvey dugi aorty s polnym STEAL-sindromom: klinicheskiy sluchay redkoy diagnosticheskoy nakhodki [A rare case of aortic arch anomaly with subclavian steal syndrome] // *International Heart and Vascular Disease Journal*. 2022. 10 (33). 39-46. DOI: 10.24412/2311-1623-202233-39-46

7. Shin I.-Y., Chung Y.-G., Shin W.-H., Im S.-B., Hwang S.-C., Kim B.-T. A morphometric study on cadaveric aortic arch and its major branches in 25 Korean adults: the perspective of endovascular surgery // *Journal of Korean Neurosurgical Society*. 2008. 44 (2). 78-83. DOI: 10.3340/jkns.2008.44.2.78
8. Kan I. V., Samotesov P. A., Levenets A. A. Konstitutsional'nyye osobennosti stroyeniya magistral'nykh sosudov shei muzhchin [Structural peculiarities of main blood vessels in the neck of males] // *Siberian medical review*. 2011. 68 (2). 51-54.
9. Barral J.-P., Croibier A. *Visceral Vascular Manipulations*. Oxford: Churchill Livingstone Elsevier, 2011. 269 p.
10. Junagade B., Mukherjee A. The morphometric study of the normal and variant branching pattern of the Aortic arch by cadaveric dissection // *International Journal of medical research review*. 2015. 3 (5). 461-469. DOI: 10.17511/ijmrr.2015.i5.090
11. Yousef S., Singh S., Alkukhun A., Alturkmani B., Mori M., Chen J., Mullan C. W., Brooks C. W., Assi R., Gruber P. J., Cortopassi I., Geirsson A., Vallabhajosyula P. Variants of the aortic arch in adult general population and their association with thoracic aortic aneurysm disease // *Journal of Cardiac Surgery*. 2021. 36 (7). 2348-2354. DOI: 10.1111/jocs.15563
12. Acar M., Ulusoy M., Zararsiz I., Efe D. Anatomical variations in the branching of human aortic arch // *Biomedical research (India)*. 2013. 24 (4). 531-535.
13. Williams G. D., Edmonds H. W. Variations in the arrangement of the branches arising from the aortic arch in American whites and negroes // *The Anatomical record*. 1935. 62. 139-146. DOI: 10.1002/ar.1090620203
14. Shadanov A.A., Sirota D.A., Bergen T.A., Lyashenko M.M., Chernyavskiy A.M. Anatomicheskaya variabel'nost' stroyeniya dugi i grudnogo otdela aorty i yeyo vliyaniye na patologicheskoye sostoyaniya aorty [Anatomical variability in the structure of the arch and thoracic aorta and its influence on aorta related pathological conditions] // *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surger*. 2020. 24 (4). 72-82. DOI: 10.21688/1681-3472-2020-4-72-82
15. Pandian D. K., Radha K., Sundaravadhana K. V. K. Study on branching pattern of arch of aorta in South Indian population // *International Journal of Anatomy and Research*. 2014. 2 (4). 673-676. DOI: 169651ijar.2014.522
16. Açar G., Çiçekcibaşı A. E., Uysal E., Koplay M. Anatomical variations of the aortic arch branching pattern using CT angiography: a proposal for a different morphological classification with clinical relevance // *Anatomical Science International*. 2022. 96 (1). 65-78. DOI: 10.1007/s12565-021-00627-6
17. Karacan A., Türkvatan A., Karacan K. Anatomical variations of aortic arch branching: evaluation with computed tomographic angiography // *Cardiology in the Young*. 2014. 24 (3). 485-493. DOI: 10.1017/S1047951113000656
18. Indumathi S., Sudha S., Rajila H.S.R. Aortic arch and variations in its branching pattern // *Journal of clinical and diagnostic research*. 2010. 4 (5). 3134-3143. DOI: 10.7860/JCDR/2010/980
19. Ogengo'o J. A., Olabu B. O., Gatonga P. M., Munguti J. K. Branching pattern of aortic arch in a Kenyan population // *Journal Morphological science*. 2010. 27 (2). 51-55.
20. Rekha P., Senthilkumar S. A study on branching pattern of human aortic arch and its variations in South Indian population // *Journal Morphological sciences*. 2013. 30 (1). 11-15.
21. Bhatia K., Gabriel M.N., Henneberg M. Anatomical variations in the branches of the human aortic arch: a recent study of a south Australian population // *Folia morphological (Wartz)*. 2005. 64 (3). 217-223.

22. Natsis K., Piagkou M., Lazaridis N., Kalamatianos T., Chytas D., Manatakis D., Anastasopoulos N., Loukas M. A systematic classification of the left-sided aortic arch variants based on cadaveric studies' prevalence // Surgical and Radiologic Anatomy. 2021. 43 (3). 327-345. DOI: 10.1007/s00276-020-02625-1

Информация об авторах

Мурашов Олег Васильевич – старший преподаватель, Псковский государственный университет (Псков, Россия), ORCID: 0000-0003-0821-847X, ps60rus@mail.ru

Иванова Наталья Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, Псковский государственный университет (Псков, Россия), ORCID: 0000-0001-8238-9491, zdravuniver@inbox.ru

Ищенко Ольга Сергеевна – студент, Псковский государственный университет (Псков, Россия), ORCID: 0009-0005-9495-1855, satutoru1009@gmail.com

Луппо Марьяна Дмитриевна – студент, Псковский государственный университет (Псков, Россия), ORCID: 0009-0001-7092-0553, meri856226@gmail.com

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

УДК 616-091.5:578.834.1

DOI: 10.34680/2076-8052.2024.2(136).202-208

ГРНТИ 76.03.49+34.25.17

Специальность ВАК 3.3.2

Научная статья

ДИФфуЗНОЕ АЛЬВЕОЛЯРНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ЛЕГКИХ ПРИ COVID-19 В СОЧЕТАНИИ С ДИФфуЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ И ИНФАРКТОМ МИОКАРДА. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Зарубин Е. А.¹, Коган Е. А.², Авдалян А. М.¹, Мосин С. В.¹

¹ Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» (Москва, Россия)

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
(Москва, Россия)

Аннотация В данной статье мы рассказываем о случае сочетания COVID-19 с диффузным альвеолярным повреждением легких и диффузной В-крупноклеточной лимфомы со сдавлением коронарных артерий опухолевыми узлами в эпикарде с развитием инфаркта миокарда и последующим летальным исходом. В статье рассматривается сложное взаимодействие между COVID-19 и онкологическими заболеваниями, а также показывается, как коронавирусная инфекция может значительно усугубить прогрессирование злокачественных новообразований посредством нескольких различных механизмов. Эти механизмы включают в себя дыхательную недостаточность, вызванную диффузным альвеолярным повреждением, системную респираторную гипоксию и образование тромбов, что в конечном итоге приводит к некрозу опухолевой ткани и развитию инфарктов в различных органах, в частности в сердце. Исследование подобных случаев имеет большое значение для изучения потенциальных межклеточных взаимодействий при сочетанном течении коронавирусной инфекции и хронических заболеваний, а также крайне показательно при изучении возможных механизмов развития осложнений, таких как инфаркт миокарда.

Ключевые слова: COVID-19, диффузная В-крупноклеточная лимфома, инфаркт миокарда, клинко-морфологическое наблюдение

Для цитирования: Зарубин Е. А., Коган Е. А., Авдалян А. М., Мосин С. В. Диффузное альвеолярное повреждение легких при COVID-19 в сочетании с диффузной в-крупноклеточной лимфомой и инфарктом миокарда. Клинико-морфологическое наблюдение // Вестник НовГУ. 2024. 2(136). 202-208. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.2(136).202-208

Research Article

COVID-19-ASSOCIATED DIFFUSE ALVEOLAR LUNG INJURY IN COMBINATION WITH DIFFUSE B-CELL LYMPHOMA AND MYOCARDIAL INFARCTION. CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CASE

Zarubin E. A.¹, Kogan E. A.², Avdalyan A. M.¹, Mosin S. V.¹

¹ Moscow Multifunctional Clinical Center "Kommunarka" (Moscow, Russia)

² First Moscow State Medical University named after I. M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Abstract In this article, we report a case of the combination of COVID-19 with diffuse alveolar lung injury and diffuse large B-cell lymphoma with coronary artery compression by tumor nodules in the epicardium, resulting in myocardial infarction and subsequent fatal outcome. The article reviews the complex interaction between COVID-19 and oncological diseases, demonstrating how the coronavirus infection can significantly exacerbate the progression of malignant neoplasms through different mechanisms. These mechanisms include respiratory

insufficiency caused by diffuse alveolar damage, systemic respiratory hypoxia, and thrombus formation, which ultimately leads to tumor tissue necrosis and the development of infarctions in various organs, particularly in the heart. Investigating such cases is important for studying intercellular interactions in the combined course of coronavirus infection and chronic diseases, and is highly indicative in the study of possible mechanisms of complications, such as myocardial infarction.

Keywords: COVID-19, diffuse B-cell lymphoma, myocardial infarction, clinical and morphological observation.

For citation: Zarubin E. A., Kogan E. A., Avdalyan A. M., Mosin S. V. COVID-19-associated diffuse alveolar lung injury in combination with diffuse b-cell lymphoma and myocardial infarction. Clinical and morphological case // Vestnik NovSU. 2024. 2(136). 202-208. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.2(136).202-208

Клинико-морфологическое наблюдение: введение

COVID-19 – инфекционное заболевание, вызываемое коронавирусом SARS-CoV-2, поражающее дыхательную систему и другие внутренние органы человека. У некоторых пациентов заболевание протекает тяжело и может сопровождаться диффузным альвеолярным повреждением легких, системными расстройствами кровообращения, полиорганной недостаточностью. Тяжесть течения заболевания зависит от прочих состояний, таких как сахарный диабет, ожирение и наличие онкологического процесса. У больных раком наблюдается бóльшая восприимчивость к инфекции COVID-19, чем у пациентов без онкологических заболеваний, из-за иммуносупрессивного состояния, вызванного злокачественными новообразованиями и противоопухолевой терапией: химиотерапией и хирургическими вмешательствами [1]. Помимо этого, поражение легких при коронавирусной инфекции сопровождается респираторной гипоксией, нарушением обменных процессов в органах и тканях, в том числе опухолевых. Развитие COVID-ассоциированной коагулопатии с тромбозом сосудов различного калибра, в том числе микроциркуляторного русла, может приводить к нарушению питания опухоли, развитию некроза и отека. Таким образом, сочетание коронавирусной инфекции и онкологического заболевания приводит к утяжелению течения обоих заболеваний.

Приводим редкий случай сочетания COVID-19 с диффузным альвеолярным повреждением легких и диффузной В-крупноклеточной лимфомы с поражением внутренних органов, в том числе и эпикарда со сдавлением коронарных артерий, развитием острого инфаркта миокарда и летальным исходом.

Диффузная В-крупноклеточная лимфома является самой частой неходжкинской лимфомой взрослых и характеризуется поражением лимфатических узлов с достаточно частой экстранодальной локализацией с поражением различных внутренних органов [2]. Поражение сердца при лимфомах является редким событием. Описаны немногочисленные случаи лимфомы с поражением сердца и коронарных артерий, а также случаи сочетания ДВККЛ и COVID-19 [3, 4].

Клинический случай: описание

Пациент А., 82 лет, с коронавирусной пневмонией госпитализирован в стационар из другого лечебного учреждения в связи с клинической картиной острого коронарного синдрома. На электрокардиографии выявлен подъем сегмента ST в II, III, aVF отведениях. При поступлении в биохимическом анализе крови отмечается повышение тропонина I до 554,80 пг/мл. Пациент помещен на аппарат автоматической сердечно-легочной реанимации Lucas 2 и направлен в рентген-операционную для проведения коронароангиографии, на которой выявлено отсутствие антеградного кровотока (TIMI 0) в передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (ПМЖВ) и правой коронарной артерии (ПКА). Проведена транслюминальная баллонная ангиопластика ПКА и ПМЖВ с установкой металлического стента в просвет последней. На контрольных ангиограммах ПМЖВ без признаков диссекции и тромбоза, кровотоков TIMI 3. Состояние пациента прогрессивно ухудшалось. Спустя 1,5 часа пребывания в стационаре констатирована биологическая смерть больного. Из медицинских записей предыдущих госпитализаций было известно о наличии неverified новообразований переднего средостения, надпочечника, интраторакальной и забрюшинной лимфаденопатии.

Макроскопическое исследование

На вскрытии при исследовании органов грудной клетки обнаружена массивная опухоль, представленная белесовато-серой гомогенной блестящей плотноэластической тканью, начинающаяся от переднего средостения, распространяющаяся по клетчатке средостения, огибающая сердце, корни обоих легких с распространением вверх по дуге аорты до ее крупных ветвей. Прорастание в просветы крупных сосудов и бронхов отсутствует. Образование инвазирует париетальный листок перикарда. В полости перикарда красновато-желтая полупрозрачная свободная жидкость объемом 400 мл. В толще эпикарда определяются опухолевые узлы аналогичного вида. На серийных разрезах в толще узлов в эпикарде расположены правая коронарная артерия, левая коронарная артерия, передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии и задняя межжелудочковая ветвь правой коронарной артерии, просветы которых на отдельных участках сдавлены окружающими опухолевыми массами (рисунок 1). Стенки коронарных артерий утолщены стабильными кальцинированными атеросклеротическими бляшками, стенозирующими просветы сосудов до 50%. Макроскопические признаки нестабильности отсутствуют. Сосуды заполнены жидкой кровью. В просвете ПМЖВ расположен проходимый металлический стент длиной 2,6 см. Миокард коричневатого цвета, дряблый. В межжелудочковой перегородке с распространением на переднюю и заднюю стенки левого желудочка западающий на разрезе желтоватый дряблый очаг с очагами неравномерного кровенаполнения

бордового цвета общим размером 8,5х6,7х1,4 см, распространяющийся на всю толщу стенки сердца.



Рисунок 1. Макроскопическая картина ткани сердца: опухольный узел в эпикарде, в толще которого расположена правая коронарная артерия со стабильной атеросклеротической бляшкой

Ткань легких темно-бордового цвета, плотная, с лакированной поверхностью, с поверхности разреза стекает красноватая пенная жидкость. Главные бронхи окружены опухольными массами вышеописанного вида.

Опухолевые очаги обнаружены в левом надпочечнике, левой почке, головке поджелудочной железы, обоих листках перикарда, обоих легких.

Медиастинальные и парааортальные лимфоузлы увеличены в размере, на разрезе представлены гомогенной белесовато-серой блестящей плотноэластической тканью. Красный костный мозг на распиле тела грудины «сочный», красного цвета.

На секции обнаружены макроскопические признаки острой левожелудочковой недостаточности, которая была рубрифицирована как непосредственная причина смерти.

Микроскопическое исследование

При гистологическом исследовании опухолевой ткани выявлен диффузный инвазивный рост атипичных клеток со скудным ободком цитоплазмы. Ядра крупные, гиперхромные, с умеренным полиморфизмом и фигурами митоза (рисунок 2 А-Б). Множественные фокусы некроза. Иммуногистохимическая реакция показала положительное окрашивание опухолевых клеток антителами против Bcl2, Bcl6, CD10, CD20 (рисунок 2 В-Е), Ki67 (90%) и очаговое фоновое окрашивание антителами против CD3. Реакция с MUM1 и Tdt отрицательны. Морфологическая картина и иммунофенотип соответствуют диффузной В-крупноклеточной лимфоме, GCB тип.

Во фрагментах, взятых из медиастинальных, парааортальных лимфоузлов, левого надпочечника, левой почки, головки поджелудочной железы, перикарда отмечается рост опухоли вышеописанного строения. Красный костный мозг без признаков опухолевого роста.

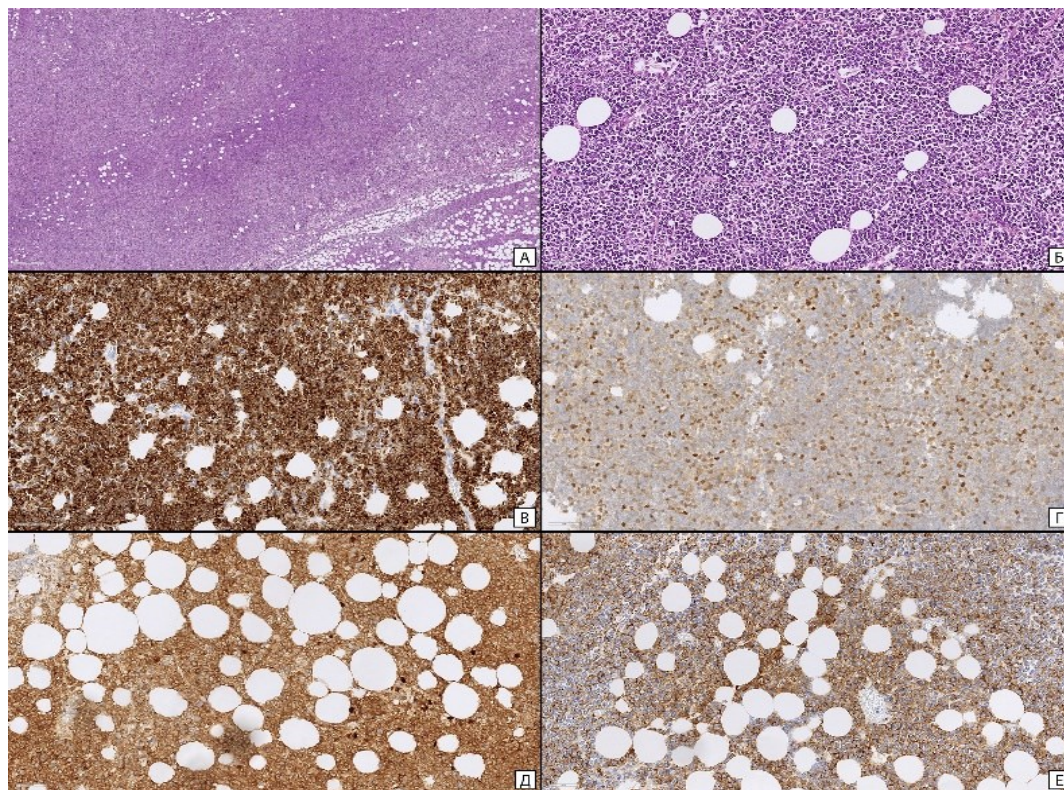


Рисунок 2. Микроскопическая картина ткани лимфоузла: А – окраска гематоксилином и эозином, увел. х4; Б – окраска гематоксилином и эозином, увел. х40; В – реакция с Bcl2, ДАБ, увел. х40; Г – реакция с Bcl6, ДАБ, увел. х40; Д – реакция с CD10, ДАБ, увел. х40; Е – реакция с CD10, ДАБ, увел. х40

В ткани легких на фоне роста опухоли аналогичного вида обнаружены признаки диффузного альвеолярного повреждения в фазе экссудации (рисунок 3).

В толще эпикарда рост опухоли вышеописанного строения, окружающей коронарные артерии со сдавлением просветов (рисунок 4 А-Б). Стенки артерий утолщены за счет стабильных атеросклеротических бляшек. В миокарде картина рецидивирующего инфаркта в виде свежих некротических изменений на фоне грануляционной и фиброзной ткани (рисунок 4 В-Г).

Результаты и обсуждение

Наличие у пациента COVID-19 утяжеляло течение диффузной В-крупноклеточной лимфомы путем нескольких механизмов. Во-первых, дыхательная недостаточность, вызванная диффузным альвеолярным повреждением, сопровождается системной респираторной гипоксией, приводящей к нарушению трофики и некрозу тканей.

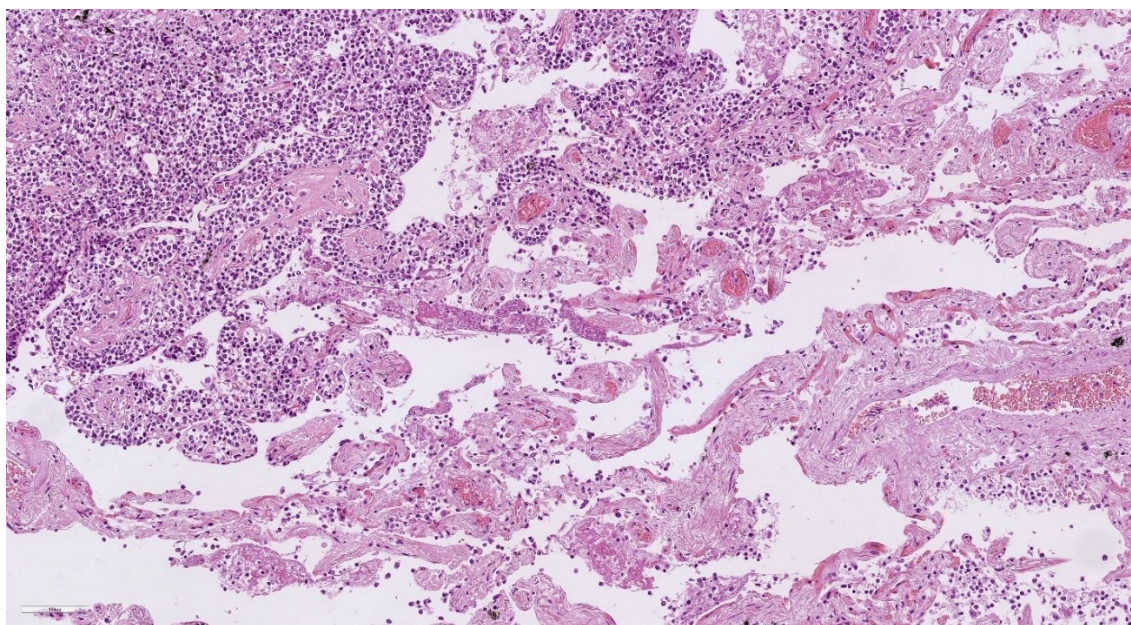


Рисунок 3. Диффузное альвеолярное повреждение в ткани легких на фоне опухолевого роста, окраска гематоксилином и эозином, увел. x20

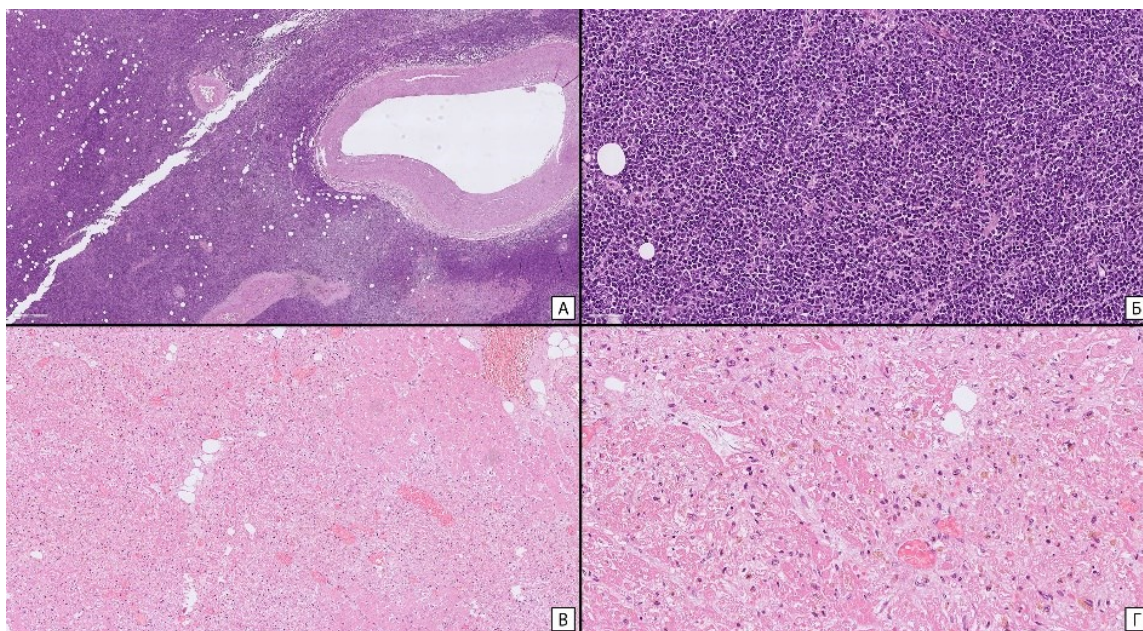


Рисунок 4. Микроскопическая картина ткани сердца: А – ДВККЛ в толще эпикарда, окраска гематоксилином и эозином, увел. x4; Б – ДВККЛ в толще эпикарда, окраска гематоксилином и эозином, увел. x20; В – зона инфарктирования, окраска гематоксилином и эозином, увел. x10; Г – зона инфарктирования, окраска гематоксилином и эозином, увел. x30

Во-вторых, расстройства кровообращения с образованием тромбов в просветах сосудов способствует развитию инфарктов различных органов, в том числе и миокарда. Сочетание вышеуказанных механизмов привело к развитию некроза опухолевой ткани, отека, сдавлению коронарных артерий, осложнившегося инфарктом миокарда. Эндоваскулярное вмешательство позволило на некоторое

время восстановить антеградный кровоток в коронарных артериях, однако, с нарастанием острой левожелудочковой недостаточности в раннем послеоперационном периоде наступил летальный исход. Описание и изучение подобных случаев позволит расширить кругозор о влиянии COVID-19 на течение онкологических заболеваний, а также о возможных причинах инфаркта миокарда.

Список литературы / References

1. Mohanty A., Agnihotri S., Mehta A., Rawal S. COVID-19 and cancer: Sailing through the tides // *Pathology – Research and Practice*. 2021. 221. 153417. DOI: 10.1016/J.PRP.2021.153417
2. Armitage J. O., Weisenburger D. D. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project // *Journal of Clinical Oncology*. 1998. 16(8). 2780-2795. Doi: 10.1200/JCO.1998.16.8.2780
3. Chinen K., Izumo T. Cardiac involvement by malignant lymphoma: A clinicopathologic study of 25 autopsy cases based on the WHO classification // *Annals of Hematology*. 2005. 84(8). 498-505. DOI: 10.1007/S00277-005-1009-5
4. Sano M., Okada T., Yamashita D., Koyama T., Furukawa Y. Left-sided primary cardiac lymphoma diagnosed by needle biopsy with total endoscopic anterolateral mini-thoracotomy: a case report // *European Heart Journal – Case Reports*. 2023. 7(12). yad600. DOI: 10.1093/EHJCR/YTAD600

Информация об авторах

Зарубин Егор Алексеевич – врач-патологоанатом, Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-2548-9506, zarubean@gmail.com

Коган Евгения Алтаровна – доктор медицинских наук, академик РАЕН, профессор, врач высшей квалификационной категории, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-1107-3753, koganavg@gmail.com

Авдалян Ашот Меружанович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением, Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-2229-1713, ashot_avdalyan@mail.ru

Мосин Сергей Валерьевич – кандидат медицинских наук, заместитель директора по организации клинических исследований, Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-3722-8610, mosin-sergey@yandex.ru

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 616.831-005.1-092.6/9

ГРНТИ 76.29.52

DOI: 10.34680/2076-8052.2024.2(136).209-220

Специальность ВАК 3.3.3

Научная статья

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ ДЛЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ ФОКАЛЬНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Осиков М. В.^{1, 2}, Шеломенцев А. В.^{1, 3}, Шишкова Ю. С.¹

¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск, Россия)

² Челябинская областная клиническая больница (Челябинск, Россия)

³ Челябинский областной клинический терапевтический госпиталь для ветеранов войн
(Челябинск, Россия)

Аннотация Целью исследования авторов является проведение критического анализа данных о методах моделирования ишемического инсульта, представленных в рецензируемых источниках, индексированных в базах данных Pubmed и Российского индекса научного цитирования за период 2019-2023 гг. Моделирование ишемического инсульта востребовано для изучения патогенеза, разработки методов диагностики и лечения. Анализ литературных данных позволяет выделить ряд экспериментальных моделей ишемического инсульта. Модели *in vitro* представлены клеточными культурами, наиболее предпочтительна 3D клеточная модель, так как она наиболее близка по своей функциональной способности к нервной ткани головного мозга. Модели *in vivo* наиболее часто воспроизводятся на грызунах. Линия крыс SHRSP является наиболее предпочтительной среди животных моделей, так как обладает наибольшей склонностью к цереброваскулярным заболеваниям, в частности инсульту. Наиболее релевантной моделью окклюзии СМА является эндоваскулярная окклюзия СМА, путем введения монофиламентных нитей в просвет сосуда, так как обладает простой манипуляционной техникой выполнения, низким риском инфекционных осложнений и травматизмом. Эмболическая модель СМА имеет высокое клиническое сходство с ишемическим инсультом у человека, но низкой устойчивости к фибринолитической системе организма. Эндотелин-1 и фототромботическая модели являются менее предпочтительными в связи с их техническими сложностями выполнения и низким профилем изучения новых терапевтических возможностей лечения ишемического инсульта. Моделирование ишемического инсульта *in silico* может служить альтернативой, поскольку объединяет факторы риска инсульта, особенности кровоснабжения головного мозга, церебрального метаболизма, морфологию тромбов.

Ключевые слова: ишемический инсульт, моделирование, *in vitro*, *in vivo*, *in silico*, окклюзия, средняя мозговая артерия

Для цитирования: Осиков М. В., Шеломенцев А. В., Шишкова Ю. С. Современные подходы для моделирования фокального ишемического инсульта // Вестник НовГУ. 2024. 2(136). 209-220. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.2(136).209-220

Research Article

MODERN APPROACHES FOR MODELING FOCAL ISCHEMIC STROKE

Osikov M. V.^{1, 2}, Shelomentsev A. V.^{1, 3}, Shishkova Yu. S.¹

¹ South Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia)

² Chelyabinsk Regional Clinical Hospital (Chelyabinsk, Russia)

³ Chelyabinsk Regional Clinical Therapeutic Hospital for War Veterans (Chelyabinsk, Russia)

Abstract The purpose of the authors' study is to conduct a critical analysis of data on methods for modeling ischemic stroke presented in peer-reviewed sources indexed in the Pubmed and Russian Science Citation Index databases for the 2019-2023 period. Modeling of ischemic stroke is in demand for studying

pathogenesis, developing diagnostic methods and treatment. Analysis of literature data allows us to identify a number of experimental ischemic stroke models. *In vitro* models are represented by cellular cultures; the 3D cellular model is most preferable, since it is the closest one to the nervous tissue of the brain in its functional ability. *In vivo* models are most often replicated in rodents. The SHRSP rat strain is the most preferred among animal models, as it has the greatest propensity for cerebrovascular diseases, stroke in particular. The most relevant MCA model occlusion is endovascular MCA occlusion, by introducing monofilament threads into the lumen of the vessel, as it has a simple manipulation technique, a low risk of infectious complications and injuries. The embolic SMA model has a high clinical similarity to human ischemic stroke, but low resistance to the body's fibrinolytic system. Endothelin-1 and photothrombotic models are less preferred due to their technical difficulties in implementation and the low profile of studying new therapeutic options for the ischemic stroke treatment. *In silico* ischemic stroke modeling can serve as an alternative, since it combines risk factors for stroke, features of blood supply to the brain, cerebral metabolism and blood clot morphology.

Keywords: *ischemic stroke, modeling, in vitro, in vivo, in silico, occlusion, middle cerebral artery*

For citation: Osikov M. V., Shelomentsev A. V., ShishkovaYu. S. Modern approaches for modeling focal ischemic stroke // Vestnik NovSU. 2024. 2(136). 209-220. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.2(136).209-220

Введение

В настоящее время инсульт занимает второе место среди причин смертности и третье место среди причин инвалидизации населения в мире [1]. По последним статистическим данным в Российской Федерации зарегистрировано 435,2 тыс. случаев инсульта в год, причем 30% пациентов погибают в течение первого года после эпизода острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), кроме того, экономическое бремя инсульта составило более 490 млрд рублей [2]. Диагностика инсульта основывается на оценке неврологического статуса пациента, применении методов нейровизуализации, что отнимает значительную часть времени и снижает качество оказания медицинской помощи [3, 4].

Лечение инсульта на современном этапе включает тромболитическую терапию, тромбоэкстракцию и нейропротекцию, однако препараты используемые для тромболизиса имеют короткий период полувыведения и высокую частоту аллергических реакций, тромбоэкстракция относится к методам высокотехнологичной помощи и недоступна в медицинских учреждениях общего профиля, нейропротекция требует дальнейшего изучения в связи с ограниченной проницаемостью гематоэнцефалического барьера для препаратов данной группы [3]. Поиск новых методов диагностики и лечения инсульта будет успешен только при более глубоком понимании механизмов патогенеза церебральной ишемии [3].

В последние годы были предприняты попытки в изучении основных звеньев патогенеза острой ишемии головного мозга, включая глутаматергическую эксайтотоксичность, окислительный стресс, нейровоспаление, механизмы клеточной гибели, которые в полной мере не отражают весь каскад ишемических реакций при ОНМК [5]. Значительный вклад в изучение патогенеза церебральной ишемии, совершенствования методов диагностики и лечения ишемического инсульта вносит моделирование острой ишемии головного мозга с помощью моделей *in vitro*, *in vivo* и *in silico* [6]. Данные литературы позволяют разделить модели ишемического инсульта на две большие группы: модель глобальной ишемии и модель фокальной ишемии [6].

По сравнению с моделью глобальной ишемии, модель фокальной ишемии наиболее актуальна в изучении этиологии и патогенеза ишемического инсульта, в связи с высокой частотой встречаемости у человека [6].

Моделирование ишемического инсульта позволило изучить потенциальные пептидные биомаркеры повреждения эндотелия церебральных сосудов и ткани головного мозга, что может явиться перспективным методом для ранней дифференциальной диагностики ишемического поражения от геморрагического, кроме того недавнее исследование позволило сопоставить концентрацию микро-РНК (miRNAs) в плазме крови с объемом инфаркта головного мозга в модели окклюзии средней мозговой артерии (СМА) у крыс, было показано, что повышение содержания miR-124-3p, miR-125b-5p и miR-192-5p в плазме, коррелирует с объемом очага ишемического повреждения [7, 8]. Поскольку инсульт клинически является гетерогенным заболеванием сохраняются значительные трудности в выборе адекватной модели острой церебральной ишемии, которая бы полностью соответствовала ишемическому повреждению нервной ткани у человека.

Цель работы – провести критический анализ данных о методах моделирования ишемического инсульта, представленных в рецензируемых источниках, индексированных в базах данных Pubmed и Российского индекса научного цитирования за период 2019-2023 гг.

Модели ишемического инсульта *in vitro*

Клеточные платформы *in vitro*, используемые для моделирования инсульта представлены первичными нейрональными клетками, органотипическими клеточными культурами, иммортализованными клеточными линиями и 3D моделями клеток человека и грызунов [7]. Использование монокультур клеток, таких как клетки – предшественники коры головного мозга позволяет производить анализ специфических клеточных реакций на повреждающий фактор, однако не дает полной информации о сложной реакции тканей на действие повреждающего фактора и является трудновыполнимой задачей, так как отнимает достаточное количество времени для достижения «чистоты» клеточной линии [9].

Иммортализованные клеточные линии такие как, НМО6 и NT2 обладают высокой пролиферативной способностью и обеспечивают достаточную воспроизводимость с возможностью выполнения генетических исследований, но данные клеточные культуры не способны в полной мере моделировать межклеточное взаимодействие в условиях действия повреждающего фактора, что ограничивает их широкое применение в доклинических исследованиях [8]. Все большую популярность набирают 3D модели клеточных культурных коры головного мозга, поскольку обладают функциональной активностью, которая наиболее полно соответствует ткани головного мозга в живом организме, а также позволяют воспроизвести топологическую организацию отдельных областей головного мозга, ограничения в

использовании связаны с процессом длительного культивирования для достижения достаточного роста, созревания клеток и низкой воспроизводимостью [10]. В исследованиях церебральной ишемии используют модель органотипических срезов ткани головного мозга, в частности срезов гиппокампа, позволяющих изучить нейронально-глиальное взаимодействие в условиях острой ишемии, однако методика получения требует травмирования ткани, что приводит к индукции эпилептиформной активности у данных клеток, сопоставимую с эпилептиформной активностью при посттравматической эпилепсии [11].

Представленные данные позволяют предложить клеточные культуры, как репрезентативную модель в изучении механизмов патогенеза ишемического повреждения головного мозга, однако они все еще не могут в полной мере воспроизвести сложные ответные реакции нервной ткани головного мозга на острую ишемию в условиях целого организма [9].

Модели ишемического инсульта *in vivo*

Использование животных предрасположенных к ишемическому инсульту

В настоящее время моделирование инсульта может выполняться как на крупных животных, так и на мелких (мыши, крысы, морские свинки, кролики), предпочтение же отдают мелким животным, так как они наиболее доступны, обеспечивают высокую воспроизводимость патологии и минимальные финансовые затраты [7]. Крысы являются наиболее часто используемыми животными моделями для изучения механизмов патогенеза инсульта благодаря сходству структуры сосудов головного мозга с вазотопикой головного мозга человека. У обоих видов внутренняя сонная артерия обеспечивает основной источник кровоснабжения головного мозга [8]. Данные литературы позволяют выделить особую линию крыс со спонтанной гипертензией и склонностью к инсульту (SHRSP). У большинства особей данной линии помимо повышения артериального давления развиваются ОНМК, в связи с более высокой чувствительностью нейронов головного мозга к гипоксии и окислительному стрессу, кроме того, показана низкая функциональная активность астроцитов данной линии, которые обеспечивают трофическую функцию нейронов и участвуют в формировании гематоэнцефалического барьера [10]. В исследовании Yamagata K и et al. показано, что синтез лактата, L-серина, нейтротрофического фактора астроцитами линии SHRSP значительно снижен по сравнению с группой контроля крыс линии Вистар-Киото [11]. В моделировании ишемического инсульта пристальное внимание уделяется вариабельности коллатерального кровоснабжения головного мозга. Показано, что у трансгенных мышей линии CNG-Bc с отсутствующей детерминантой коллатеральной протяженности-1 на 7 хромосоме по сравнению с мышью линии CNG-B6, количество коллатеральных пияльных сосудов было значительно снижено, что способствовало увеличению очага ишемического повреждения головного мозга [12]. В другом исследовании изучалось влияние

внеклеточных сигнально-регулируемых киназ 1 и 2 типа (ERK1/2) на течение ишемического инсульта. Предполагают, что ERK1/2 действуют как нейропротекторы, подавляя окислительный стресс, митохондриально-зависимый апоптоз нейронов [13, 14]. Напротив, имеются данные, которые предполагают, что ингибирование ERK1/2 защищает от воспаления, апоптоза и повреждения гематоэнцефалического барьера [15]. С этой целью была выведена линия мышей со сверхэкспрессией ERK2, после 45-минутной окклюзии СМА и гистологической оценки очага повреждения было установлено, что избыточная экспрессия ERK2 увеличила площадь инфаркта и усилила тяжесть неврологического дефицита [16].

Таким образом, модели ишемического инсульта на животных обладают высокой воспроизводимостью, способностью изучать перфузию головного мозга в условиях острой церебральной ишемии, однако обладают геномными различиями с человеком, а также различиями в биологических фенотипах и требуют финансовых затраты на содержание и обслуживание [12].

Модели окклюзии средней мозговой артерии

Наиболее часто в моделировании инсульта используется СМА, в связи с высокой распространенностью ишемических событий в пределах ее сосудистого бассейна у человека [9]. Модели СМА подразделяется на пять основных типов: транскраниальная окклюзия, эндоваскулярная нитевая окклюзия средней мозговой артерии, эмболическая окклюзия, окклюзия эндотелином-1, модель фототромбоза [9].

Модель транскраниальной окклюзии средней мозговой артерии

Во многих моделях ишемического инсульта (ИИ) используют методы дистальной окклюзии СМА, что приводит преимущественно к острой ишемии коры головного мозга и затрудняет оценку неврологического статуса, кроме того у многих животных развито коллатеральное кровообращение, что снижает воспроизводимость модели ИИ [6, 17]. Транскраниальная окклюзия средней мозговой артерии, обеспечивается методом лигирования или коагуляции ее проксимального сегмента *in situ*, после нанесения трепанационного отверстия в проекции сосуда [18]. Данная методика позволяет индуцировать как временную, так и постоянную ишемию головного мозга [10]. Поскольку место окклюзии достаточно проксимально к месту отхождения СМА от основного артериального ствола, что обеспечивает формированию очага ишемического повреждения как в коре, так и в полосатом теле [18]. Представленная модель продемонстрировала достаточно высокую выживаемость животных и выраженный неврологический дефицит, обеспечивая более доступную идентификацию клинических проявлений острой ишемии коры головного мозга [17]. Однако краниэктомия вызывает высокий риск инфекционных осложнений, может приводит к ликворее, а также требует определенных хирургических навыков [6].

Модель эндоваскулярной окклюзии средней мозговой артерии

Наиболее распространенным методом моделирования фокальной острой ишемии головного мозга является монофиламентная эндоваскулярная окклюзия средней мозговой артерии, обеспечивающая формирование инфаркта большого полушария головного мозга у животных, который достаточно часто встречается у пациентов с ИИ. В основе данной модели лежит введение нейлоновой монофиламентной нити с наконечником покрытым силиконом в просвет общей сонной артерии, после ее интраоперационного выделения, и дальнейшим продвижением по внутренней сонной артерии до отхождения СМА [19]. После 45-минутной окклюзии нить удаляют и обеспечивают реперфузию [13].

Преимущественно данной модели заключается в том, что она позволяет строго контролировать время ишемии, формирует очаг ишемического повреждения и зону пенумбры, что позволяет изучать новые методы терапии ИИ, направленные на уменьшение зоны ишемической «полутени» [8, 16]. Представленная методика достаточно проста в освоении и обеспечивает низкий интраоперационный травматизм животных [20]. Недостатком данного вида моделирования ИИ у животных является высокая частота субарахноидального кровоизлияния, вариабельность размером очага инфаркта головного мозга [13].

Модель окклюзии средней мозговой артерии, индуцируемая эндотелином-1

Эндотелин-1 (ЭН-1) является пептидом с выраженным вазоспастическим эффектом [6]. ЭН-1 обеспечивает быстрое и выраженное вазоконстрикторное действие на гладкие миоциты артерий, снижая локальный кровоток, тем самым обеспечивая ишемию тканей [6]. Выполнение этой модели заключается в том, что после формирования трепанационного отверстия на поверхность сосуда производят подачу раствора с ЭН-1, вызывая выраженную вазоконстрикцию длительностью около 22 часов с дальнейшей постепенной реперфузией [6, 21]. Тяжесть и длительность ишемического инфаркта головного мозга можно регулировать в зависимости от концентрации раствора.

Медленное развитие поражения, длительное снижение мозгового кровообращения, прогрессирующий профиль реперфузии, соответствуют клиническим проявлениям инсульта [18]. Преимущества данной модели заключаются в простоте выполняемых манипуляций и выбором необходимых зон головного мозга для формирования очага ишемического повреждения [15]. К недостаткам данной модели стоит отнести трудности достижения постоянной диффузии раствора путем локального применения, что вызывает вариабельность размеров очага ишемического повреждения [8].

Модель эмболической окклюзии средней мозговой артерии

Эмболическая окклюзия средней мозговой артерии аутологичным или гетерологичным тромбом у животных является одним из методов моделирования фокальной ишемии головного мозга и в значительной степени согласуется с патогенезом ИИ. Ранее, в первой экспериментальной модели тромбоэмболического инсульта у крыс, предложенной Кудо М. и соавторами (1982), для эмболии использовались спонтаннообразующиеся сгустки из артериальной крови [22]. К недостаткам этого метода относятся низкая устойчивость тромба к воздействию внутренней фибринолитической системы, высокий риск спонтанной реканализации тромба и, следовательно, низкая воспроизводимость инфаркта головного мозга [22].

Относительно недавно была разработана модель тромбоэмболической окклюзии СМА у крыс, которая включала инъекцию тромбина непосредственно в просвет СМА с последующим образованием сгустка [7, 22]. Инъекция тромбина вызывает локальное образование сгустка в бифуркации СМА, сформированный сгусток не перемещается и остается в своем первоначальном местоположении, обеспечивая высокую воспроизводимость и низкую смертность животных [7].

Модель также точно воспроизводит ишемический инсульт человека за счет репликации тромбов, которые вызывают окклюзию кровеносных сосудов; ее близкое клиническое сходство является одной из причин, по которой модель сегодня используется [7].

Модель фототромботической окклюзии средней мозговой артерии

Фототромбоз представлен внутрисосудистой фокальной ишемией головного мозга, основанной на механизме фотоокисления и характеризуется быстрым прогрессированием ишемической гибели нейронов, которая вызывается светочувствительным красителем [23]. Нацеленное транскраниальное световое излучение с определенной длиной световой волны на мелкие церебральные сосуды активирует фоточувствительный краситель, что приводит к повреждению эндотелия и вызывает агрегацию тромбоцитов с формированием тромба [14].

Этот метод позволяет получить локализованное и воспроизводимое ишемическое повреждение коры головного мозга. Фототромбоз остается методом постоянной ишемии, поскольку он устойчив к действию активатора плазминогена, что затрудняет его использование в поиске новых методов тромболитической терапии [24].

Моделирование ишемического инсульта *in silico*

Математическое моделирование играет все большую роль в исследованиях и разработке биомедицинских продуктов и признано регулирующими органами в качестве альтернативы исследованиям на животных в некоторых доклинических испытаниях [3, 18].

На сегодняшний день предложена интерактивная платформа IST, представленная четырьмя программными модулями, один из которых моделирует ишемическое повреждение головного мозга [15]. Данный модуль представлен обширной базой данных о геометрии церебральных сосудов, морфологии тромбов, ишемических изменений в зоне инфаркта головного мозга, а также имеет карты вероятности возникновения ишемического инфаркта в определенном регионе головного мозга на основании задаваемой клинической картины [11]. Модель мозгового кровообращения объединена с моделью церебрального метаболизма, что позволяет связать изменения церебральной микроциркуляции с изменением метаболизма нервной ткани при ишемическом инсульте [11]. Современные модели, могут включать моделирование факторов риска инсульта таких как, гипергликемию, дислипидемию, артериальную гипертензию и др., оказывающих влияние на течение и исходы ИИ [9].

Таким образом, к преимуществам моделирования *in silico* можно отнести оптимизацию дизайна доклинических исследований, более глубокое понимания патогенеза ИИ, причин неэффективности существующих методов лечения и возможность изучения только отдельных звеньев патогенеза.

Заключение

Таким образом, проведенный анализ литературных данных в рецензируемых источниках, индексированных в базах данных Pubmed и Российского индекса научного цитирования за период с 2019 по 2023 гг., позволяет выделить ряд экспериментальных моделей ИИ.

Модели *in vitro* представлены клеточными культурами, позволяющими изучить специфические биохимические внутриклеточные и межклеточные взаимодействия в условиях острой ишемии головного мозга, наиболее предпочтительна 3D клеточная модель, так как она наиболее близка по своей функциональной способности к нервной ткани головного мозга.

Модели *in vivo* наиболее часто воспроизводятся на грызунах, в частности линейных крысах, трансгенных мышах и позволяют изучать ишемически-реперфузионные соотношения в условиях острой церебральной ишемии. Линия крыс SHRSP является наиболее предпочтительной среди животных моделей, так как обладает наибольшей склонностью к цереброваскулярным заболеваниям, в частности инсульту.

Наиболее релевантной моделью окклюзии СМА является эндоваскулярная окклюзия СМА, путем введения монофиламентных нитей в просвет сосуда, так как обладает простой манипуляционной техникой выполнения, низким риском инфекционных осложнений и травматизмом. Эмболическая модель СМА имеет высокое клиническое сходство с ИИ у человека, но низкой устойчивости к фибринолитической системе организма. Эндотелин-1 и фототромботическая

модели являются менее предпочтительными в связи с их техническими сложностями выполнения и низким профилем изучения новых терапевтических возможностей лечения ИИ.

Моделирование *ИИ in silico* может служить альтернативой, поскольку объединяет факторы риска инсульта, особенности кровоснабжения головного мозга, церебрального метаболизма, морфологию тромбов, что способствует всеобъемлющему пониманию отдельных звеньев патогенеза, прогнозированию течения и исхода ИИ, однако требует наличие заранее имеющейся фундаментальной обширной базы исходных параметров.

Список литературы

1. Feigin V. L., Brainin M., Norrving B., Martins S., Sacco R. L., Hacke W., Fisher M., Pandian J., Lindsay P. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022 // International Journal of Stroke. 2022. 17(1). 18-29. DOI: 10.1177/17474930211065917
2. Игнатьева В. И., Вознюк И. А., Шамалов Н. А., Резник А. В., Виницкий А. А., Деркач Е. В. Социально-экономическое бремя инсульта в Российской Федерации // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. 2023. 123(8-2). 5-15. DOI: 10.17116/jnevro20231230825
3. Hochrainer K., Yang W. Stroke Proteomics: From Discovery to Diagnostic and Therapeutic Applications // Circulation Research. 2022. 130(8). 1145-1166. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.122.320110
4. Lin X., Li N., Tang H. Recent Advances in Nanomaterials for Diagnosis, Treatments, and Neurorestoration in Ischemic Stroke // Frontiers in Cellular Neuroscience. 2022. 16. 885190. DOI: 10.3389/fncel.2022.885190
5. Qin C., Yang S., Chu Y. H., Zhang H., Pang X. W., Chen L., Zhou L. Q., Chen M., Tian D. S., Wang W. Signaling pathways involved in ischemic stroke: molecular mechanisms and therapeutic interventions // Signal Transduction and Targeted Therapy. 2022. 7(1). 215. DOI: 10.1038/s41392-022-01064-1
6. Li Y., Zhang J. Animal models of stroke // Animal Models and Experimental Medicine. 2021. 4(3). 204-219. DOI: 10.1002/ame2.12179
7. Arkelius K., Vivien D., Orset C., Ansar S. Validation of a stroke model in rat compatible with rt-PA-induced thrombolysis: new hope for successful translation to the clinic // Scientific Reports. 2020. 10(1). 12191. DOI: 10.1038/s41598-020-69081-0
8. Chaparro-Cabanillas N., Arbaizar-Roviroso M., Salas-Perdomo A., Gallizioli M., Planas A. M., Justicia C. Transient Middle Cerebral Artery Occlusion Model of Stroke // Journal of Visualized Experiments. 2023. 11. 198. DOI: 10.3791/65857
9. Amado B., Melo L., Pinto R., Lobo A., Barros P., Gomes J. R. Ischemic Stroke, Lessons from the Past towards Effective Preclinical Models // Biomedicines. 2022. 10(10). 2561. DOI: 10.3390/biomedicines10102561
10. Rodent Models of Stroke / Editors Ulrich Dirnagl. New York: Humana Totowa, 2016. 286 p. (Neuromethods). DOI: 10.1007/978-1-60761-750-1
11. Dutra B. G., Tolhuisen M. L., Alves H. C. B. R., Treurniet K. M., Kappelhof M., Yoo A. J., Jansen I. G. H., Dippel D. W. J., van Zwam W. H., van Oostenbrugge R. J., da Rocha A. J., Lingsma H. F., van der Lugt A., Roos Y. B. W. E. M., Marquering H. A., Majoie C. B. L. M. Thrombus imaging characteristics and outcomes in acute ischemic stroke

- patients undergoing endovascular treatment // *Stroke*. 2019. 50(8). 2057-2064. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.024247
12. Feske S. K. Ischemic stroke // *The American Journal of Medicine*. 2021. 134(12). 1457-1464. DOI: 10.1016/j.amjmed.2021.07.027
13. Gonzalez L. F., Warner D. S., Sheng H., Chaparro E. Endovascular middle cerebral artery embolic stroke model: a novel approach // *Journal of Neurointerventional Surgery*. 2022. 14(4). 413. DOI: 10.1136/neurintsurg-2021-017370
14. Kim G. W., Sugawara T., Chan P. H. Involvement of oxidative stress and caspase-3 in cortical infarction after photothrombotic ischemia in mice // *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2000. 20(12). 1690-1701. DOI: 10.1097/00004647-200012000-00008
15. Konduri P. R., Marquering H. A., van Bavel E. E., Hoekstra A., Majoie C. B. L. M. In-Silico Trials for Treatment of Acute Ischemic Stroke // *Frontiers in Neurology*. 2020. 11. 558125. DOI: 10.3389/fneur.2020.558125
16. Lemmerman L. R., Harris H. N., Balch M. H. H., Rincon-Benavides M. A., Higuera-Castro N., Arnold D. W., Gallego-Perez D. Transient Middle Cerebral Artery Occlusion with an Intraluminal Suture Enables Reproducible Induction of Ischemic Stroke in Mice // *Bio-Protocol*. 2022. 12(3). e4305. DOI: 10.21769/BioProtoc.4305
17. Sheng H., Dang L., Li X., Yang Z., Yang W. A Modified Transcranial Middle Cerebral Artery Occlusion Model to Study Stroke Outcomes in Aged Mice // *Journal of Visualized Experiments*. 2023. 195. e65345. DOI: 10.3791/65345(2023)
18. Trotman-Lucas M., Gibson C.L. A Review of Experimental Models of Focal Cerebral Ischemia Focusing on the Middle Cerebral Artery Occlusion Model // *F1000Research*. 2021. 10. 242. DOI: 10.12688/f1000research.51752.2
19. Mrosk F., Hecht N., Vajkoczy P. Decompressive hemicraniectomy in ischemic stroke // *Journal of Neurosurgical Sciences*. 2021. 65(3). 249-258. DOI: 10.23736/S0390-5616.20.05103-6
20. Lin X., Wang H., Chen J., Zhao P., Wen M., Bingwa L. A., Jin K., Zhuge Q., Yang S. Nonhuman primate models of ischemic stroke and neurological evaluation after stroke // *Journal of Neuroscience Methods*. 2022. 376. 109611. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2022.109611
21. Soleman S., Yip P., Leasure J. L., Moon L. Sustained Sensorimotor Impairments after Endothelin-1 Induced Focal Cerebral Ischemia (Stroke) in Aged Rats // *Experimental Neurology*. 2010. 222(1). 13-24. DOI: 10.1016/j.expneurol.2009.11.007
22. Ostrova I. V., Kalabushev S. N., Ryzhkov I. A., Tsokolaeva Z. I. A Novel Thromboplastin-Based Rat Model of Ischemic Stroke // *Brain Science*. 2021. 11(11). 1475. DOI: 10.3390/brainsci11111475
23. Seong D., Yi S., Han S., Lee J., Park S., Hwang Y.H., Kim J., Kim H. K., Jeon M. Target ischemic stroke model creation method using photoacoustic microscopy with simultaneous vessel monitoring and dynamic photothrombosis induction // *Photoacoustics*. 2022. 27. 100376. DOI: 10.1016/j.pacs.2022.100376
24. Sun Y. Y., Kuo Y. M., Chen H. R., Short-Miller J. C., Smucker M. R., Kuan C. Y. A murine photothrombotic stroke model with an increased fibrin content and improved responses to tPA-lytic treatment // *Blood Advances*. 2020. 4(7). 1222-1231. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000782

References

1. Feigin V. L., Brainin M., Norrving B., Martins S., Sacco R. L., Hacke W., Fisher M., Pandian J., Lindsay P. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact

Sheet 2022 // International Journal of Stroke. 2022. 17(1). 18-29.
DOI: 10.1177/17474930211065917

2. Ignatyeva V. I., Voznyuk I. A., Shamalov N. A., Reznik A. V., Vinitskiy A. A., Derkach E. V. Sotsial'no-ekonomicheskoye bremya insul'ta v Rossiyskoy Federatsii [Social and economic burden of stroke in Russian Federation] // S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2023. 123(8-2). 5-15. DOI: 10.17116/jnevro20231230825

3. Hochrainer K., Yang W. Stroke Proteomics: From Discovery to Diagnostic and Therapeutic Applications // Circulation Research. 2022. 130(8). 1145-1166. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.122.320110

4. Lin X., Li N., Tang H. Recent Advances in Nanomaterials for Diagnosis, Treatments, and Neurorestoration in Ischemic Stroke // Frontiers in Cellular Neuroscience. 2022. 16. 885190. DOI: 10.3389/fncel.2022.885190

5. Qin C., Yang S., Chu Y. H., Zhang H., Pang X. W., Chen L., Zhou L. Q., Chen M., Tian D. S., Wang W. Signaling pathways involved in ischemic stroke: molecular mechanisms and therapeutic interventions // Signal Transduction and Targeted Therapy. 2022. 7(1). 215. DOI: 10.1038/s41392-022-01064-1

6. Li Y., Zhang J. Animal models of stroke // Animal Models and Experimental Medicine. 2021. 4(3). 204-219. DOI: 10.1002/ame2.12179

7. Arkelius K., Vivien D., Orset C., Ansar S. Validation of a stroke model in rat compatible with rt-PA-induced thrombolysis: new hope for successful translation to the clinic // Scientific Reports. 2020. 10(1). 12191. DOI: 10.1038/s41598-020-69081-0

8. Chaparro-Cabanillas N., Arbaizar-Rovirosa M., Salas-Perdomo A., Gallizioli M., Planas A. M., Justicia C. Transient Middle Cerebral Artery Occlusion Model of Stroke // Journal of Visualized Experiments. 2023. 11. 198. DOI: 10.3791/65857

9. Amado B., Melo L., Pinto R., Lobo A., Barros P., Gomes J. R. Ischemic Stroke, Lessons from the Past towards Effective Preclinical Models // Biomedicines. 2022. 10(10). 2561. DOI: 10.3390/biomedicines10102561

10. Rodent Models of Stroke / Editors Ulrich Dirnagl. New York: Humana Totowa, 2016. 286 p. (Neuromethods). DOI: 10.1007/978-1-60761-750-1

11. Dutra B. G., Tolhuisen M. L., Alves H. C. B. R., Treurniet K. M., Kappelhof M., Yoo A. J., Jansen I. G. H., Dippel D. W. J., van Zwam W. H., van Oostenbrugge R. J., da Rocha A. J., Lingsma H. F., van der Lugt A., Roos Y. B. W. E. M., Marquering H. A., Majoie C. B. L. M. Thrombus imaging characteristics and outcomes in acute ischemic stroke patients undergoing endovascular treatment // Stroke. 2019. 50(8). 2057-2064. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.024247

12. Feske S. K. Ischemic stroke // The American Journal of Medicine. 2021. 134(12). 1457-1464. DOI: 10.1016/j.amjmed.2021.07.027

13. Gonzalez L. F., Warner D. S., Sheng H., Chaparro E. Endovascular middle cerebral artery embolic stroke model: a novel approach // Journal of Neurointerventional Surgery. 2022. 14(4). 413. DOI: 10.1136/neurintsurg-2021-017370

14. Kim G. W., Sugawara T., Chan P. H. Involvement of oxidative stress and caspase-3 in cortical infarction after photothrombotic ischemia in mice // Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism. 2000. 20(12). 1690-1701. DOI: 10.1097/00004647-200012000-00008

15. Konduri P. R., Marquering H. A., van Bavel E. E., Hoekstra A., Majoie C. B. L. M. In-Silico Trials for Treatment of Acute Ischemic Stroke // Frontiers in Neurology. 2020. 11. 558125. DOI: 10.3389/fneur.2020.558125

16. Lemmerman L. R., Harris H. N., Balch M. H. H., Rincon-Benavides M. A., Higuera-Castro N., Arnold D. W., Gallego-Perez D. Transient Middle Cerebral Artery

Occlusion with an Intraluminal Suture Enables Reproducible Induction of Ischemic Stroke in Mice // Bio-Protocol. 2022. 12(3). e4305. DOI: 10.21769/BioProtoc.4305

17. Sheng H., Dang L., Li X., Yang Z., Yang W. A Modified Transcranial Middle Cerebral Artery Occlusion Model to Study Stroke Outcomes in Aged Mice // Journal of Visualized Experiments. 2023. 195. e65345. DOI: 10.3791/65345(2023)

18. Trotman-Lucas M., Gibson C.L. A Review of Experimental Models of Focal Cerebral Ischemia Focusing on the Middle Cerebral Artery Occlusion Model // F1000Research. 2021. 10. 242. DOI: 10.12688/f1000research.51752.2

19. Mrosk F., Hecht N., Vajkoczy P. Decompressive hemicraniectomy in ischemic stroke // Journal of Neurosurgical Sciences. 2021. 65(3). 249-258. DOI: 10.23736/S0390-5616.20.05103-6

20. Lin X., Wang H., Chen J., Zhao P., Wen M., Bingwa L. A., Jin K., Zhuge Q., Yang S. Nonhuman primate models of ischemic stroke and neurological evaluation after stroke // Journal of Neuroscience Methods. 2022. 376. 109611. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2022.109611

21. Soleman S., Yip P., Leasure J. L., Moon L. Sustained Sensorimotor Impairments after Endothelin-1 Induced Focal Cerebral Ischemia (Stroke) in Aged Rats // Experimental Neurology. 2010. 222(1). 13-24. DOI: 10.1016/j.expneurol.2009.11.007

22. Ostrova I. V., Kalabushev S. N., Ryzhkov I. A., Tsokolaeva Z. I. A Novel Thromboplastin-Based Rat Model of Ischemic Stroke // Brain Science. 2021. 11(11). 1475. DOI: 10.3390/brainsci11111475

23. Seong D., Yi S., Han S., Lee J., Park S., Hwang Y.H., Kim J., Kim H. K., Jeon M. Target ischemic stroke model creation method using photoacoustic microscopy with simultaneous vessel monitoring and dynamic photothrombosis induction // Photoacoustics. 2022. 27. 100376. DOI: 10.1016/j.pacs.2022.100376

24. Sun Y. Y., Kuo Y. M., Chen H. R., Short-Miller J. C., Smucker M. R., Kuan C. Y. A murine photothrombotic stroke model with an increased fibrin content and improved responses to tPA-lytic treatment // Blood Advances. 2020. 4(7). 1222-1231. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000782

Информация об авторах

Осиков Михаил Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск, Россия); Челябинская областная клиническая больница (Челябинск, Россия), ORCID: 0000-0001-6487-9083, prof.osikov@yandex.ru

Шеломенцев Алексей Викторович – ассистент, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск, Россия); Челябинский областной клинический терапевтический госпиталь для ветеранов войн (Челябинск, Россия), ORCID: 0009-0002-1710-3922, avschelomenzew18@mail.ru

Шишкова Юлия Сергеевна – доктор медицинских наук, профессор, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск, Россия), ORCID: 0000-0001-8678-6267, shishkova_yulia@mail.ru

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 616-092: 616.13.002.1

DOI: 10.34680/2076-8052.2024.2(136).221-229

ГРНТИ 76.03.53+76.29.30

Специальность ВАК 3.3.3

Научная статья

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ СИМПТОМОВ ПРИ БОЛЕЗНИ КАВАСАКИ

Оконенко Т. И., Мосичева К. И., Румянцев Е. Е., Стриканов И. А., Курбоналиев Ф. Р.

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия)

Аннотация Болезнь Kawasaki – острое воспалительное заболевание, которое обычно поражает мышечные артерии среднего и малого размера, особенно коронарные сосуды. В Новгородской области с 2016 по 2023 годы болезнь Kawasaki была диагностирована у 5 детей в возрасте от 3 месяцев до 12 лет. Все дети поступали в стационар с длительностью лихорадки от 5 до 8 дней. Выполнялись общий анализ крови, общий анализ мочи, определяли содержание в сыворотке трансаминаз, С-реактивного белка, общего белка, альбумина, глюкозы, коагулограмма. Брали посев крови на стерильность. В плане исследований были такие инструментальные методы как электрокардиография, эхокардиография, рентгенография грудной клетки, ультразвуковое исследование брюшной полости. 3 пациентам болезнь Kawasaki диагностирована до 10 дня болезни. 3-месячному ребенку диагноз болезнь Kawasaki установлен на 13 сутки. Другому ребенку того же возраста диагноз поставлен посмертно. Рассмотрены патогенетические механизмы возникших у детей симптомов.

Ключевые слова: болезни Kawasaki, дети, клинические симптомы, патогенез, лабораторные показатели

Для цитирования: Оконенко Т. И., Мосичева К. И., Румянцев Е. Е., Стриканов И. А., Курбоналиев Ф. Р. Патопфизиологические механизмы развития симптомов при болезни Kawasaki // Вестник НовГУ. 2024. 2 (136). 221-229. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.2(136).221-229

Research Article

PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF SYMPTOMS DEVELOPMENT IN KAWASAKI DISEASE

Okonenko T. I., Mosicheva K. I., Rumyantsev Ye. Ye., Strikanov I. A., Kurbonaliev F. R.

Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod, Russia)

Abstract Kawasaki disease is an acute inflammatory disease that typically affects medium- to small-sized muscular arteries, especially the coronary vessels. In Novgorod region, from 2016 to 2023, Kawasaki disease was diagnosed in 5 children aged 3 months to 12 years. All children were admitted to the hospital with fever lasting from 5 to 8 days. Complete blood count and urinalysis were performed. Levels of transaminases, C-reactive protein, total protein, albumin, glucose, and coagulation tests were done in the serum. Samples of blood cultures for sterility were taken. The research plan included such instrumental methods as electrocardiography, echocardiography, chest radiography, ultrasound examination of the abdominal cavity and kidneys. 3 patients were diagnosed Kawasaki disease before the 10th day of illness. A 3-month-old baby was diagnosed Kawasaki disease on the 13th day. Another baby of the same age was diagnosed posthumously. The pathogenetic mechanisms of detected symptoms in children were considered.

Keywords: Kawasaki disease, children, clinical symptoms, pathogenesis, laboratory parameters

For citation: Okonenko T. I., Mosicheva K. I., Rumyantsev Ye. Ye., Strikanov I. A., Kurbonaliev F. R. Pathophysiological mechanisms of symptoms development in Kawasaki disease // Vestnik NovSU. 2024. 2 (136). 221-229. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.2(136).221-229

Введение

Болезнь Кавасаки (БК) – острое воспалительное заболевание, которое обычно поражает мышечные артерии среднего и малого размера, особенно коронарные сосуды. КД чаще встречается у пациентов азиатского происхождения (239,6 случаев на 100 000 детей в возрасте до 5 лет). БК преимущественно, но не исключительно, наблюдается у детей раннего возраста, причем большинство случаев встречается у детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет с преобладанием мужчин (21,0 на 100 000 против 15,0 на 100 000 у девочек [1].

Этиология болезни Кавасаки не выяснена и продолжает изучаться. Общеизвестно, что БК является одной из причин развития сердечно-сосудистой патологии в детском возрасте.

Цель статьи – проанализировать частоту встречаемости болезни Кавасаки в Новгородской области за 8 лет, рассмотреть патогенетические механизмы развития клинических симптомов, сопоставить клинико-лабораторные показатели пролеченных больных БК с литературными данными.

Материалы и методы

По данным Новгородской областной детской клинической больницы в период с 2016 по 2023 годы болезнь Кавасаки была диагностирована у 6 детей. Среди 5 детей возраст одного 12 лет, другого 5 лет, трое детей были в возрасте от 3 до 6 месяцев. Соотношение мальчиков и девочек составило 3:2.

Все дети поступали в стационар с длительностью лихорадки от 5 до 8 дней. Им проводили клиническое обследование, общий анализ крови, общий анализ мочи, определяли содержание в сыворотке трансаминаз, С-реактивного белка, общего белка, альбумина, глюкозы, коагулограмму. Брали посев крови на стерильность. В плане исследований были такие инструментальные методы как электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (эхоКГ), рентгенография грудной клетки, ультразвуковое исследование брюшной полости, почек.

3 пациентам БК диагностирована до 10 дня болезни. 3-месячному ребенку диагноз БК установлен на 13 сутки. Еще одному ребенку 3-месячного возраста диагноз поставлен посмертно на 13 сутки госпитализации.

Во всех случаях до установки диагноза назначались антибактериальные и антигистаминные препараты, после верификации диагноза терапия соответствовала стандартам лечения больных с БК. Для купирования кетонемического синдрома применялись глюкокортикостероиды.

Результаты исследования

Триггер данного заболевания имеет вирусное происхождение и проникает в организм через слизистые оболочки легких. В настоящее время считается, что болезнь Кавасаки запускается у генетически предрасположенных детей под

воздействием раздражителя окружающей среды, который обычно не приводит к неконтролируемому иммунному ответу и развитию васкулита [2].

Иммунный ответ при БК включает активацию клеток врожденного и адаптивного иммунитета. Вначале нейтрофилы инфильтрируют срединную оболочку стенки коронарных артерий, затем они разрушают ее, интиму, и некоторые участки адвентиции, что приводит к развитию некротизирующего артериита в первые 2 недели заболевания и способствует возникновению подострого или хронического васкулита, пролиферации миофибробластов. CD8⁺ Т-клетки, IgA⁺ плазматические клетки, эозинофилы и макрофаги составляют воспалительный инфильтрат при подостром хроническом артериите. Высвобождение TNF и IL-1 β , инфильтрация иммунными клетками мышечного слоя коронарных артерий способствуют повреждению эндотелиальных клеток сосудов и развитию аневризмы коронарных артерий. Известно, что IL-1 β и TNF способствуют пролиферации миофибробластов в просвете сосуда. Закупорка просвета коронарных артерий миофибробластами могут привести к тромбозу этих артерий [3].

Обсуждается роль аутоиммунных антител и иммунных комплексов в развитии КД. Аутоантитела против эндоглина были зарегистрированы у пациентов с БК. Иммунные комплексы присутствуют преимущественно в первой две недели заболевания, но их роль в патогенезе окончательно не установлено [4].

Результаты

У госпитализированных детей диагностика БК проводилась на основании международных диагностических критериев [5].

Наличие лихорадки в течение пяти дней или более и выявление 4 из следующих 5 признаков: поражение слизистой оболочки полости рта или губ (трещины губ; «земляничный» / малиновый язык, гиперемия губ и ротоглотки); изменения кожного покрова ладоней и стоп (плотный отек, покраснение), а также шелушение в паховых областях и на подушечках пальцев рук и ног на 14-21-й день от начала заболевания; двухсторонний конъюнктивит; лимфаденопатия; полиморфная экзантема.

У четырех пациентов диагностированы 4-5 из вышеназванных симптомов. У всех детей до года увеличение лимфатических узлов не отмечено, так как наиболее часто этот симптом выявляется у детей 3-14 лет [6].

Развивающееся при БК системное воспаление вовлекает в патологический процесс прежде всего стенки кровеносных сосудов среднего калибра, а также многие внутренние органы (печень, желчный пузырь). Лихорадка и сыпь на коже отражают реакцию провоспалительных цитокинов, прежде всего ИЛ. Разрушение эндотелиальных клеток венул вызывает расширение мелких кровеносных сосудов и периваскулярную инфильтрацию лимфоцитами, что ведет к появлению отека и эритемы на руках и стопах, а в последствии – к шелушению. Нарушение эндотелия сосудов среднего калибра ведет к развитию индуративного отека, транссудации

плазмы в ткани, за которыми следует поражение слизистых (конъюнктивит, красные трещины клубничного языка) и генерализованная кожная сыпь. По мере прогрессирования БК уровень сывороточного альбумина снижается, что способствует прогрессированию индуративного отека конечностей [7].

Активация клеточного иммунитета ведет увеличению лимфатических узлов. Гистопатологически набухание лимфатических узлов при БК часто представляет собой неспецифическое реактивное воспаление, характеризующееся очаговым некрозом [8].

Помимо специфических симптомов к проявлениям болезни относят артралгии, гепатомегалию, диарею, тошноту и рвоту, асептический менингит.

Приводим результаты общего анализа и биохимических показателей крови при поступлении (таблица 1).

Таблица 1. Результаты общего анализа и биохимических показателей крови детей при поступлении

Лабораторные показатели	Больной С. 12 лет	Больной К. 5 лет	Больной Б. 6 мес.	Больной В. 3 мес.	Больной М. 3 мес.
Общий анализ крови					
Эритроциты ($10^{12}/л$)	3,96	5,32	3,96	3,65	2,28
Гемоглобин (г/л)	89	141	100	84	65
Цветной показатель	0,67	0,8	0,76	0,7	0,86
Гематокрит (%)	28,5	42,5	30,1	28,2	16,3
Лейкоциты ($10^9/л$)	35,3	17,1	21,9	22,67	15,45
Нейтрофилы (%)	80,4	83,1	78,3	49,0	79,0
Сегментоядерные (%)	79,4	82,1	77,3	45	68
Палочкоядерные (%)	1	1	1	4	11
Эозинофилы (%)	4,5	4,0	2,9	1	1
Базофилы (%)	0,9	0,2	0,3	4	
Лимфоциты (%)	7,7	6,9	12,7	42	15
Моноциты (%)	6,5	5,8	5,8	4	5
Тромбоциты ($10^9/л$)	342	195	158	987	254
СОЭ мм/час	42	15	30	45	14
Биохимический анализ крови					
Глюкоза (ммоль/л)	5,9	6,4	5,05	4,3	7,7
Общий белок (г/л)	68	54	61,9	69,9	37,5
АСТ (ед/л)	27	120	34,8	45	12
АЛТ (ед/л)	11	78	21,3	21,5	2,2
СРБ (мг/л)	48	12	47,55	36	35
Альбумин (г/л)	32,6	35,1	33,4	34,2	31,8
Коагулограмма					
Протромбин по Квику (%)	69	93	98	100	91
МНО	1,2	1,0	1,2	1, 2	1,1
Тромбиновое время (сек)	18,9	18,1	17,0	19,5	13,4
АЧТВ (сек)	26,7	23,8	39,8	27,5	26,8
ВСК по Ли-Уайту	4 мин 25"	5 мин 40"	2 мин 50"	6 мин 25"	7 минут
Фибриноген (г/л)	4,35	4,3 (2.4)	4,36	4,3	4,9

У четырех больных развилась гипохромная или нормохромная анемия. У четырех детей отмечался значительный лейкоцитоз с преобладанием нейтрофилов (более 70%). И только у трехмесячного ребенка В. доля нейтрофилов – 49% что, вероятно, связано с не типичным началом заболевания (таблица 1). Данный пациент на 6 день заболевания поступил в инфекционную больницу с подозрением на менингит. Проведена спинномозговая пункция: ликвор прозрачный, цитоз 20 кл/мкл, нейтрофилы 60%, белок 0,33. Посев спинномозговой жидкости отрицателен. В связи с тем, что источник менингита не установлен, для дальнейшего лечения он переведен в областную детскую клиническую больницу, где на следующий день на основании таких симптомов как лихорадка до 39⁰ С более 6 дней, сыпь на коже туловища, ягодиц, на стопах и кистях рук, двухсторонний конъюнктивит, асептический менингит выставлен диагноз БК. В общем анализе крови у него зарегистрирован тромбоцитоз.

Увеличение СОЭ, острофазных белков, таких как СРБ и фибриноген отмечены у всех, сывороточные трансаминазы повышены только у 5-летнего пациента (таблица 1).

В анализах мочи всех больных стерильной пиурии не выявлено. У пациентов 12 и 5 лет в моче обнаружен ацетон, уровень глюкозы в их крови был повышенным. Приводим липидограмму больного 12 лет. В крови содержание холестерина – 3,1 ммоль/л; триглицериды – 1,4 ммоль/л; ЛПВП – 0,45 ммоль/л; ЛПНП – 2,14 (ммоль/л).

У 5-летнего пациента в моче обнаружен белок – 0,3 г/л, ацетон +++, лейкоцитурия – 3-4 в поле зрения. У этого пациента, как и у остальных больных показатели липидограммы без особенностей.

Всем детям сделано ЭКГ, на которой выявлялся синусовый ритм, синусовая тахикардия, отклонение электрической оси сердца вправо.

В четырех случаях при проведении эхокардиографии патологии со стороны сердца и коронарных сосудов не выявлено.

На момент выписки из стационара показатели общего анализа крови, все биохимические показатели демонстрировали положительную динамику.

Тяжелое, атипичное течение болезни, закончившееся летальным исходом на 13 день госпитализации, было у 3-месячного ребенка М. Он был переведен из детской инфекционной больницы, в которую он поступил на первые сутки заболевания с одышкой, высокой температурой, рвотой и жидким стулом зеленоватого цвета и где находился в течение 4 дней. После исключения острой кишечной инфекции выставлен диагноз: ОРВИ. Острый бронхиолит. Дыхательная недостаточность I степени. Острый гастроэнтерит. Аллергодерматит.

Объективно: Температура тела повышалась до 38,5⁰С. На лице, шее, теле, конечностях, мошонке – кожные высыпания и отеки. Частота дыхательных движений – 38 в минуту, в легких – ослабленное везикулярное дыхание; пульс – 148 в минуту, АД – 77/45 мм рт. ст., тоны сердца приглушены, ритмичны, сатурация 98-99%. Повышена кровоточивость в местах инъекций. Рентгенография легких – легочные поля пониженной прозрачности, явления перибронхиального и периваскулярного

отека. ЭКГ – синусовая тахикардия 100 в минуту, отклонение электрической оси сердца вправо. ЭхоКГ: Малая аномалия сердца: открытое овальное окно, нарушения кровообращения нет. Коронарные сосуды не визуализированы. Нейросонография: выявлены внутрижелудочковые кровоизлияния с двух сторон.

УЗИ органов брюшной полости показало наличие у всех больных умеренной гепатоспленомегалии.

Обсуждение

Лабораторные показатели крови при БК имеют специфическую картину. Увеличение уровня СРБ более 30 мг/л и/или СОЭ более 40 мм/ч, 3 и более лабораторных признака, таких как – анемия, тромбоцитоза более 450000 после 7 дня заболевания, альбумин менее 3 г/дл, повышенное АЛТ, лейкоцитоз более $15000 \cdot 10^9$ и, наконец, обнаружение в моче более 10 лейкоцитов в поле зрения позволяют начать лечение пациента как при БК [9]. Однако, у наших больных такого сочетания измененных лабораторных показателей не отмечено.

Анализ лейкограмм подтвердил данные других исследователей, что в лейкоцитарной формуле преобладают нейтрофилы, количество которых составляет 70 % и более. Сдвиг лейкоцитарной формулы влево не характерен, уровень палочкоядерных нейтрофилов не превышает 5%, тогда как количество гиперсегментированных нейтрофилов может приближаться к 95%. Такая картина крови подтверждает неинфекционную этиологию БК и асептический характер воспаления [7].

Анемия является еще одним частым признаком и имеет тенденцию быть нормоцитарной и нормохромной [1], что мы и наблюдали у 80% больных детей.

Тромбоцитоз часто встречается после первой недели появления симптомов; пик числа приходится на третью неделю. В наших случаях это наблюдалось у каждого ребенка, кроме мальчика М. 3-х месяцев, у которого уровень тромбоцитов в крови снизился.

Повышение сывороточных трансаминаз отмечается у 40-60% больных [1], что не совпало с результатами наших исследований. Лишь у одного пациента трансаминазы были повышены.

У шестимесячного пациента повышен показатель активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Увеличение АЧТВ указывает на склонность к кровотечению, что требует дальнейшего мониторинга.

Около половины пациентов, выздоравливающих от болезни Кавасаки, имеют нарушения липидов сыворотки, в основном аномально низкие липопротеины высокой плотности [10], что отмечено у нашего больного с кетонемическим синдромом.

Анализ мочи может выявить стерильную пиурию у 80% детей [1]. В нашем случае стерильной пиурии более 10 лейкоцитов в поле зрения ни у кого не наблюдалась.

У 15% пациентов с БК диагностируют асептический менингит. Исследование спинномозговой жидкости обнаруживает увеличение числа ядросодержащих клеток (лимфоцитов, или нейтрофилов) без изменений других показателей ликвора. Результаты бактериологического и вирусологического исследования ликвора в этих случаях отрицательны [11]. Неврологические проявления возникают в результате васкулита.

Атипичная БК составляет 15–20% всех случаев БК и чаще встречается у детей в возрасте младше шести месяцев [12]. Легкая дилатация коронарных артерий возникает в 30-50% случаев и начинается в среднем через 10 дней от начала лихорадки. Часто это расширение регрессирует в течение шести-восьми недель после начала лихорадки. 20% поражений коронарных артерий без специфического лечения перерастают в истинные аневризмы [13]. В нашем случае болезнь Кавасаки у трех месячного ребенка М. протекала атипично: наличие жидкого стула зеленоватого цвета, распространенной полиморфной сыпи (расцененной как сыпь аллергического генеза), отека лица, тела, конечностей, мошонки, наличие симптомов дыхательной недостаточности, повышенной кровоточивости в местах инъекции заставляли исключать острую кишечную инфекцию, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, гипергидратационный синдром. Наличие внутрижелудочковых кровоизлияний, выявленных при проведении нейросонографии, также затрудняли диагностику БК.

Определение кетоновых тел в моче – не прямой показатель кетонемии. Вторичный ацетонемический синдром возникает на фоне инфекционного токсикоза. Избыток кетоновых тел токсически воздействует на центральную нервную систему (появляются возбуждение или вялость, рвота) [14].

Выводы

Этиология БК до сих пор не установлена. На сегодняшний день остаются неясными причины пускового механизма повреждения эндотелия сосудов при БК. Течение заболевания часто бывает нетипичным.

Список литературы

1. Rife E., Gedalia A. Kawasaki Disease: an Update // Current Rheumatology Reports. 2020. 22(10). 75. DOI: 10.1007/s11926-020-00941-4
2. Кирилина С. А. Синдром Кавасаки у детей – актуальное // Практика педиатра. 2021. 4. 5-11.
3. Rivas M. N., Arditi M. Kawasaki disease: pathophysiology and insights from mouse models // Nature Reviews Rheumatology. 2020. 16(7). 391-405. DOI: 10.1038/s41584-020-0426-0
4. Vaňková L., Bufka J., Křížková V. Pathophysiological and clinical point of view on Kawasaki disease and MIS-C // Pediatrics and Neonatology. 2023. 64(5). 495-504. DOI: 10.1016/j.pedneo.2023.05.002
5. Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Таточенко В. К., Басаргина Е. Н., Бакрадзе М. Д., Вишнёва Е. А., Селимзянова Л. Р., Куличенко Т. В., Вашакмадзе Н. Д.,

Ревуненков Г.В., Полякова А.С., Фёдорова Н.В. Обзор клинических рекомендаций по болезни/синдрому Kawasaki // Педиатрическая фармакология. 2017. 14(2). 87-99. DOI: 10.15690/pf.v14i2.1723

6. Зарянкина А. И. Лимфаденопатия у детей (взгляд педиатра) // Медицинские новости. 2018. 7. 25-29.

7. Йокота С., Нишиока К. Последние достижения педиатрической ревматологии в Японии: провоспалительные цитокины как терапевтическая мишень при болезни Kawasaki, ювенильном идиопатическом артрите и криопирин-ассоциированном периодическом синдроме // Русский медицинский журнал. 2017. 5. 380-386.

8. Takahashi K., Oharaseki T., Yokouchi Y., Hiruta N., Naoe S. Kawasaki disease as a systemic vasculitis in childhood // Annals of Vascular Diseases. 2010. 3(3). 173-181. DOI: 10.3400/avd.sasvp01003

9. Hedrich C. M., Schnabel A., Hospach T. Kawasaki Disease // Frontiers in Pediatrics. 2018. 6. 198. DOI: 10.3389/fped.2018.00198

10. Harnden A., Takahashi M., Burgner D. Kawasaki disease // BMJ. 2009. 338, b1514. 1133-1138. DOI: 10.1136/bmj.b1514

11. Liu X., Zhou K., Hua Y., Wu M., Liu L., Shao S., Wang C. Neurological involvement in Kawasaki disease: a retrospective study // Pediatric Rheumatology: online journal. 2020. 18(1). 61. DOI:10.1186/s12969-020-00452-7

12. Shalchi Z., Shirsalimi N., Sedighi I. Aseptic Meningitis, As the First Manifestation of Kawasaki Disease: A Case Report // Journal of Comprehensive Pediatrics. 2020. 11(4). e103101. DOI: 10.5812/compreped.103101

13. Peng Y., Yi Q. Incidence and timing of coronary thrombosis in Kawasaki disease patients with giant coronary artery aneurysm // Thrombosis Research. 2023. 221. 30-34. DOI: 10.1016/j.thromres.2022.11.014

14. Шутова Е. В. Ацетонемический синдром у детей: вопросы диагностики и терапии // Современная педиатрия. 2018. 2(90). 114-122. DOI: 10.15574/SP.2018.90.114

References

1. Rife E., Gedalia A. Kawasaki Disease: an Update // Current Rheumatology Reports. 2020. 22(10). 75. DOI: 10.1007/s11926-020-00941-4

2. Kirilina S.A. Sindrom Kawasaki u detej – aktual'noe [Kawasaki syndrom in children – current] // Paediatrician practice. 2021. 4. 5-11.

3. Rivas M. N., Arditi M. Kawasaki disease: pathophysiology and insights from mouse models // Nature Reviews Rheumatology. 2020. 16(7). 391-405. DOI: 10.1038/s41584-020-0426-0

4. Vaňková L., Bufka J., Křížková V. Pathophysiological and clinical point of view on Kawasaki disease and MIS-C // Pediatrics and Neonatology. 2023. 64(5). 495-504. DOI: 10.1016/j.pedneo.2023.05.002

5. Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S., Tatochenko V. K., Basargina E. N., Bakradze M. D., Vishneva E. A., Selimzianova L. R., Kulichenko T. V., Vashakmadze N. D., Revunenkov G. V., Polyakova A.S., Fyodorova N. V. Obzor klinicheskikh rekomendacij po bolezni/sindromu Kawasaki [Review of Clinical Recommendations for Kawasaki Disease/Syndrom] // Peditricheskaya farmakologiya – Pediatric pharmacology. 2017. 14(2). 87-99. DOI: 10.15690/pf.v14i2.1723

6. Zariankina A. I. Limfadenopatiya u detej (vzglyad peditra) [Lymphadenopathy in children (pediatric view)] // Meditsinskie novosti. 2018. 7. 25-29.

7. Yokota Sh., Nishioka K. Posledniye dostizheniya peditricheskoy revmatologii v Yaponii: provospalitel'nyye tsitokiny kak terapevticheskaya mishen' pri bolezni Kawasaki,

juvenil'nom idiopatcheskom artrite i kripirin-assotsirovannom periodicheskom syndrome [Current Topics of Pediatric Rheumatology in Japan: Proinflammatory Cytokines as Therapeutic Targets for Kawasaki Disease, Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Cryopyrin-associated periodic syndrome] // RMJ. 2017. 5. 380-386.

8. Takahashi K., Oharaseki T., Yokouchi Y., Hiruta N., Naoe S. Kawasaki disease as a systemic vasculitis in childhood // Annals of Vascular Diseases. 2010. 3(3). 173-181. DOI: 10.3400/avd.sasvp01003

9. Hedrich C. M., Schnabel A., Hospach T. Kawasaki Disease // Frontiers in Pediatrics. 2018. 6. 198. DOI: 10.3389/fped.2018.00198

10. Harnden A., Takahashi M., Burgner D. Kawasaki disease // BMJ. 2009. 338, b1514. 1133-1138. DOI: 10.1136/bmj.b1514

11. Liu X., Zhou K., Hua Y., Wu M., Liu L., Shao S., Wang C. Neurological involvement in Kawasaki disease: a retrospective study // Pediatric Rheumatology: online journal. 2020. 18(1). 61. DOI:10.1186/s12969-020-00452-7

12. Shalchi Z., Shirsalimi N., Sedighi I. Aseptic Meningitis, As the First Manifestation of Kawasaki Disease: A Case Report // Journal of Comprehensive Pediatrics. 2020. 11(4). e103101. DOI: 10.5812/commped.103101

13. Peng Y., Yi Q. Incidence and timing of coronary thrombosis in Kawasaki disease patients with giant coronary artery aneurysm // Thrombosis Research. 2023. 221. 30-34. DOI: 10.1016/j.thromres.2022.11.014

14. Shutova E. Acetonemicheskij sindrom u detej: voprosy diagnostiki i terapii [Acetonemic syndrome in children: diagnosis and management] // Modern pediatrics. 2018. 2(90). 114-123. DOI: 10.15574/SP.2018.90.114

Информация об авторах

Оконенко Татьяна Ивановна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0002-7431-3777, Tatyana.Okonenko@novsu.ru

Мосичева Ксения Игоревна – студент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород Россия), ORCID: 0009-0004-7995-4874, s248216@std.novsu.ru

Румянцев Егор Евгеньевич – старший преподаватель, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород Россия), ORCID: 0000-0003-4350-5503, egor.rumyantsev@novsu.ru

Стриканов Игорь Александрович – студент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород Россия), ORCID: 0009-0003-2190-3188, s248215@std.novsu.ru

Курбоналиев Фозил Равшан Угли – студент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород Россия), ORCID: 0009-0005-3249-7220, doctorfozil@mail.ru

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 616.94

DOI: 10.34680/2076-8052.2024.2(136).230-246

ГРНТИ 76.29.50

Специальность ВАК 3.3.3

Научная статья

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ФАКТОРОВ ГЕМОСТАЗА В ПАТОГЕНЕЗЕ И ПРОГНОЗЕ СЕПСИСА (ОБЗОР)

Осиков М. В.^{1, 2}, Телешева Л. Ф.¹, Конашов А. Г.^{1, 3}, Гусев А. В.^{1, 2},
Конашов В. А.^{1, 3}, Зотова М. А.¹

¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск, Россия)

² Челябинская областная клиническая больница (Челябинск, Россия)

³ Городская клиническая больница №8 (Челябинск, Россия)

Аннотация Сепсис – типовая форма патологии, в основе которой лежит реакция организма в виде генерализованного воспаления на инфекцию различной природы, приводящая к остро возникающей полиорганной дисфункции. При сепсисе возникает дисфункция эндотелия, адгезия и агрегация тромбоцитов, гиперкоагуляция, гипокоагуляция, нарастает микротромбогенез, нарушения антикоагулянтной и фибринолитической систем. Лишь в немногих исследованиях оценивалась взаимосвязь однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) факторов гемостаза в прогнозе сепсиса: VWF, EPCR, SELP, SELE, ITGA2, ITGA2b, ITGB3, GP1BA, FGG, FGA, FII, FV, FVII, THBD, PAI-1. Разрозненность результатов SNP подчеркивают необходимость проведения более масштабных исследований в рамках персонифицированного подхода для дополнения теоретической базы патогенеза сепсиса, а также получения новых лабораторных инструментов для совершенствования прогностических шкал, формирования математической модели в зависимости от исхода сепсиса.

Ключевые слова: сепсис, однонуклеотидные генетические полиморфизмы, гемостаз, тромбоциты, эндотелий, коагуляция

Для цитирования: Осиков М. В., Телешева Л. Ф., Конашов А. Г., Гусев А. В., Конашов В. А., Зотова М. А. Роль генетических полиморфизмов факторов гемостаза в патогенезе и прогнозе сепсиса (обзор) // Вестник НовГУ. 2024. 2 (136). 230-246. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.2(136).230-246

Research Article

THE ROLE OF GENETIC POLYMORPHISMS OF HEMOSTASIS FACTORS IN THE PATHOGENESIS AND PROGNOSIS OF SEPSIS (REVIEW)

Osikov M. V.^{1, 2}, Telesheva L. F.¹, Konashov A. G.^{1, 3}, Gusev A. V.^{1, 2},
Konashov V. A.^{1, 3}, Zotova M. A.¹

¹South Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia)

²Chelyabinsk Regional Clinical Hospital (Chelyabinsk, Russia)

³City Clinical Hospital No. 8 (Chelyabinsk, Russia)

Abstract Sepsis is a typical form of pathology, which is based on the body's reaction in the form of generalized inflammation to an infection of various nature, leading to acute multiple organ dysfunction. In sepsis, endothelial dysfunction, platelet adhesion and aggregation, hypercoagulation, hypocoagulation occur, microthrombogenesis, disturbances in the anticoagulant and fibrinolytic systems increase. Only a few studies have assessed the relationship of single nucleotide polymorphisms (SNPs) of hemostatic factors in the prognosis of sepsis: VWF, EPCR, SELP, SELE, ITGA2, ITGA2b, ITGB3, GP1BA, FGG, FGA, FII, FV, FVII, THBD, PAI-1. The disparity of the SNP results highlights the need for larger-scale studies within the framework of a personalized approach to complement the theoretical basis of the pathogenesis of sepsis, as well as to

obtain new laboratory tools to improve prognostic scales, the formation of a mathematical model depending on the outcome of sepsis.

Keywords: *sepsis, single nucleotide genetic polymorphisms, hemostasis, platelets, endothelium, coagulation*

For citation: Osikov M. V., Telesheva L. F., Konashov A. G., Gusev A. V., Konashov V. A., Zotova M. A. The role of genetic polymorphisms of hemostasis factors in the pathogenesis and prognosis of sepsis (review) // Vestnik NovSU. 2024. 2 (136). 230-246. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.2(136).230-246

Введение

Сепсис – типовая форма патологии, в основе которой лежит реакция организма в виде генерализованного (системного) воспаления на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую), приводящая к остро возникающей полиорганной дисфункции [1].

У подавляющего большинства пациентов возникает интенсивная системная воспалительная реакция, которая приводит к нарушению гемостаза, варьирующая от сепсис-индуцированной коагулопатии (SIC), до молниеносного ДВС-синдрома [2]. Гемостазиологические нарушения включают эндотелиальную дисфункцию, активацию тромбоцитов, аутокоид – индуцированную коагуляцию, активацию внешнего пути, угнетение антикоагулянтных процессов, нарушение фибринолиза [3].

Особая роль в прогнозе развития сепсиса отводится генетическим факторам, одно-нуклеотидным полиморфизмам (англ. single-nucleotide polymorphisms или SNPs), связанных с летальностью/выживаемостью, соответственно более глубокое понимание механизмов открывает возможности в разработке новых методов диагностики и лечения [4]. Существует много данных о роли SNPs на иммунный статус пациентов с сепсисом, на генетическую предрасположенность и восприимчивость к нему [5, 6]. Мы полагаем, что некоторые из SNPs факторов гемостаза могут влиять на течение и прогноз сепсиса. Различная степень тяжести и исходов при сепсисе, вызванным одинаковым спектром микроорганизмов и/или локализацией первичного очага, может быть обусловлена индивидуальными особенностями генотипа SNPs.

Цель исследования – провести критический анализ современных данных, представленных в источниках, индексированных в Pubmed, Medline, РИНЦ, посвященных роли генетических компонентов гемостаза в патогенезе и прогнозе при сепсисе.

Основная часть

При проникновении патогена в кровоток активируются два биологических механизма для защиты и поддержания надлежащего гомеостаза организма. Один из них – защитная физиологическая реакция посредством активации врожденной и адаптивной иммунной системы для нейтрализации патогена, а другой – активация системы гемостаза для защиты целостности эндотелия и предотвращения деструктивных реакций, ведущих к сепсису [7].

Однако при сепсисе возникает избыточное высвобождение как провоспалительных, так и противовоспалительных медиаторов, возникает «цитокиновый шторм», который индуцирует адгезию нейтрофилов на эндотелиальных клетках, активирует каскады комплемента и свертывания крови, что приводит к образованию микротромбов [2].

Роль эндотелия в патогенезе сепсиса

Эндотелиальная дисфункция является центральным событием в патогенезе сепсиса [8]. Эндотелий сосудов является первичной антитромботической системой, которая высвобождает оксид азота, простагландин для усиления антикоагулянтного действия в просвете сосудов, но при сепсисе способствует протромботическим реакциям путем экспрессии тканевого фактора (фактор III), молекул адгезии, с высвобождением фактора Виллебранда (VWF), фактора VIII [9]. Гликокаликс покрывает поверхность эндотелия, обеспечивает антитромботические свойства [9], но очень легко повреждается при сепсисе. Следовательно, эндотелиальная дисфункция, нарушение антикоагулянтной системы являются отличительными признаками коагулопатии при септических состояниях [9].

Сепсис приводит к системной эндотелиопатии, микротромбогенезу [7]. Активация комплемента, провоспалительные цитокины (TNF-альфа и ИЛ-6), провоцируют эндотелиопатию, способствуя экзоцитозу ультравысокомолекулярных мультимеров VWF (ULVWF) и активации тромбоцитов, что запускает ULVWF путь гемостаза, развитию микротромбогенеза. ULVWF могут фиксироваться на поверхности эндотелиоцитов при помощи Р-селектина, который секретируется из телец Weibel-Palade одновременно с ULVWF. Сосуды микроциркуляции перекрываются ULVWF, на которых оседают возрастающее количество тромбоцитов, образуя тромбоцитарные тромбы, состоящие из комплексов тромбоцит-ULVWF. При эндотелиопатии, связанной с сепсисом, активируется преимущественно ULVWF-путь гемостаза [7].

Роль активации тромбоцитов при сепсисе

Тромбоциты при сепсисе выполняют несколько различных функций: адгезия, агрегация, секреция и образование тромбоцитарно-лейкоцитарного комплекса. Мегакариоциты произошли от гематоцита, поэтому они не только приобрели гемостатические свойства гематоцитов, но и сохранили некоторые иммунные функции, стали частью врожденной иммунной системы [10].

Образование тромба — сложный процесс, в котором также участвуют клетки врожденной иммунной системы. Их активность приводит к неконтролируемой гиперкоагуляции и воспалению («тромбовоспаление» - thromboinflammation) [11-13].

Тромбоциты обладают рецепторами молекулярного паттерна, такими как Toll-подобные рецепторы (TLRs), который активируется бактериальными эндотоксинами. Повышенный уровень адреналина и серотонина, во время сепсиса также активируют

тромбоциты через специфические рецепторы [10]. Выработка провоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и IL-8, приводит к активации тромбоцитов [10]. Кроме этого, тромбоциты способны подвергаться пироптозу [14, 15]. Суммарно эта активация приводит к усилению адгезии и агрегации.

Бактерии при сепсисе индуцируют агрегацию тромбоцитов через рецепторы, путем прямого взаимодействия между патогеном и тромбоцитами [10]. Например, гликопротеин GPIIb/IIIa представляет собой рецептор фибриногена, VWF, является ключевым рецептором взаимодействия с патогенами. Он связывает многие белки RGD-зависимым образом, фибриноген-специфичный домен (додекапептид γ -цепи). Хотя GPIIb/IIIa в первую очередь является рецептором фибриногена и опосредует взаимодействие FOG через додекапептид γ -цепи, он также представляет собой RGD-связывающий интегрин и способен связывать многие RGD-содержащие белки, в том числе бактериальные, что ведет к активации тромбоцитов [10].

Тромбоциты экспрессируют множество иммунных рецепторов, таких как Fc γ RIIa и TLRs [5]. Fc γ RIIa — единственный FcR на тромбоцитах, где он играет ключевую роль в качестве костимулирующего рецептора для агрегации, индуцированной патогеном [16]. Основная функция Fc γ RIIa — связывание IgG, связанного с патогеном с последующей активацией тромбоцитов. Тромбоцитарный Fc γ RIIa участвует в активации тромбоцитов, но и может быть причиной иммунной тромбоцитопении, при которой антитела к антигенам тромбоцитов запускают разрушение тромбоцитов [10].

Среди TLRs основное значение имеют TLR2 и TLR4 [17, 18]. Конечной точкой этого взаимодействия является активация агрегации тромбоцитов, взаимодействие тромбоцитов и лейкоцитов, индукция пироптоза TLR-4-зависимым образом [19, 20, 14].

Активация тромбоцитов возможна через компоненты комплемента. Связанные с комплементом иммунные комплексы могут взаимодействовать как с Fc γ RIIa, так и с рецепторами комплемента gC1q-R, запуская агрегацию тромбоцитов [10].

Немаловажно, что при сепсисе повышается высвобождение тромбоцитов из костного мозга, это приводит к тромбоцитозу, опосредованному повышением уровня тромбопоэтина и усилением действия цитокинов, таких как IL-6 [10].

Активированные тромбоциты слипаются, образуя тромбы, блокируя микроциркуляторное русло, увеличивается их потребление, развивается полиорганная недостаточность. В ответ на повышенное потребление происходит увеличение производства тромбоцитов, наблюдается тромбоцитоз. Вскоре синтетическая способность истощается, начинает развиваться тромбоцитопения, являющаяся неблагоприятным фактором в прогнозе развития сепсиса [10].

Роль коагуляционного гемостаза при сепсисе

Повреждение эндотелия бактериальными токсинами приводит к усилению образования фактора III, который активирует фактор VII, запуская внешний путь каскада свертывания крови [2]. Путь тканевого фактора является начальным при сепсисе.

Нейтрофилы также играют важную роль в активации каскада свертывания посредством экспрессии тканевого фактора и высвобождения химических медиаторов и белков. Они активируют каскад свертывания крови путем высвобождения нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs) [21, 22]. NETs обладают высокой протромботической активностью, способствуя прокоагулянтному состоянию при инфекции [21, 22]. Взаимодействие между NETs, тромбоцитами и эндотелием важно для формирования имунотромбоза при сепсисе [23, 24]. Полное формирование NETs требует образования комплексов тромбоцитов-нейтрофилов в TLR4-зависимом процессе [10].

Активация коагуляции поддерживается и усиливается при сепсисе за счет высвобождения воспалительных цитокинов и эндотоксинов [2]. Эндотоксины являются мощными стимулами для активации коагуляционного каскада, особенно при грамотрицательных инфекциях, посредством моноцитов, эндотелиальных клеток, что ведет к высвобождению цитокинов, запуску путей тканевого фактора, внешнего пути свертывания [2].

При сепсисе существует перекрестное взаимодействие с внутренним путем посредством активации фактора VIIa фактором IX. Результатом является образование тромбина, что дополнительно приводит к активации тромбоцитов, и наоборот, активированные тромбоциты способствуют образованию тромбина через мембрану и высвобождению прокоагулянтных факторов при дегрануляции. Изначально наблюдается гиперкоагуляция, с повышенным фибриногенезом, микрососудистым тромбозом, по мере прогрессирования сепсиса возникает коагулопатия потребления, а следовательно - гипокоагуляция.

Роль антикоагулянтной системы при сепсисе

Активации свертывания при сепсисе противостоит три антикоагулянтных пути: антитромбин III, протеин С, ингибитор пути тканевого фактора TFPI [2]. При прогрессировании эти механизмы нарушаются, развивается гиперкоагуляция. Уровень антитромбина III, протеина С падает из-за сниженного синтеза и повышенной деградации под действием протеаз и нейтрофильных эластаз [3]. Рецептор эндотелиального протеина С (EPCR) экспрессируется на поверхности эндотелиальных клеток, дополнительно усиливает активацию протеина С, при дисфункции эндотелия количество этих рецепторов может снижаться [2].

Роль фибринолитической системы при сепсисе

При сепсисе фибринолитическая активность зависит от баланса между тканевым активатором плазминогена (t-PA) и ингибитором тканевого активатора плазминогена (PAI-1) [2, 25]. Т-РА облегчает фибринолиз посредством деградации фибрина плазмином, в то время как PAI-1 ингибирует фибринолиз. В ранней стадии сепсиса фибринолиз повышен из-за превращения плазминогена в плазмин под действием усиленного действия t-PA. Далее происходит нарушение фибринолиза по мере увеличения PAI-1, повышения уровня тромбин-активируемого ингибитора фибринолиза (ТАFI) и уровня ядерных продуктов в плазме. Нарушение фибринолиза способствует гиперкоагуляционному состоянию [2, 25].

Роль SNPs факторов гемостаза в патогенезе и лабораторной диагностике сепсиса

Роль SNPs рецепторов эндотелия в патогенезе сепсиса

Роль SNPs эндотелия в патогенезе сепсиса. Механизм эндотелиопатии при сепсисе активируется через воспалительный и микротромботический путь. Запускается избыточное высвобождение ULVWF и фактора VIII в результате эндотелиального экзоцитоза [7]. При наличии относительной недостаточности плазматической металлопротеазы ADAMTS-13 из-за гетерозиготной генной мутации или полиморфизма гена и/или из-за избыточного высвобождения ULVWF активируются тромбоциты, образуются “цепочки микротромбов”, состоящих из комплексов тромбоцит – VWF, причем аффинность ULVWF к тромбоцитам в 10 раз превышает таковую у отдельных субъединиц VWF [7]. Этот процесс называется микротромбогенезом, ведет к диссеминированному микротромботическому заболеванию сосудов, связанному с эндотелиопатией (EA-VMTD) [7]. Однако при исследовании набора SNPs в генах VWF (rs216311, rs216321, rs1063856, rs1800378, rs1800383) и ADAMTS13 (rs2301612, rs28729234, rs34024143) не удалось выявить связи какого-либо полиморфизма с тяжестью и прогнозом сепсиса [26, с. 617].

Сегодня изучены аномалии в функциях EPCR, высокоаффинного рецептора протеина С, экспрессируемый на эндотелиоцитах, который также опосредует противовоспалительные и цитопротекторные эффекты при сепсисе через активированный протеин С [27]. В исследованиях были проанализированы полиморфизмы EPCR rs2069948C/ T и rs867186A / G на предмет их связи с уровнями растворимых рецепторов к протеину С (sEPCR). Результаты показали, что женщины, несущие аллель rs2069948 T и генотип C / T, и мужчины, несущие аллель rs867186 A, имели повышенный риск развития сепсиса [27].

Немаловажную роль играет мембранный Р - селектин. Он образует димеры или олигомеры для усиления связывания лейкоцитов с мембраной, что приводит к воспалительным и тромботическим реакциям [28]. Описано несколько вариантов

гена Р-селектина (SELP), которые влияют на последовательность белка. Один такой вариант T/G SNP (rs 6136), который производит аминокислотную замену треонина (Thr) на пролин (Pro) в 715 позиции (Thr715Pro), стимулирует экспрессию и уровень секреции тромбоцитарного селектина [29]. Выявлено, что Pro715 последовательно ассоциируется с более низкими концентрациями sP - селектина, что имеет протективный эффект, обеспечивая защиту от увеличения концентрации sP-селектина, в основном у гомозигот Thr 715 [29]. В исследованиях отмечено, что A/G SNP (rs3917862) был ассоциирован с вторичными тромбэмболическими осложнениями. Авторы доказали, что гаплотип, содержащий аллель T rs6025 F5 и аллель G rs3917862 SELP, связан с повышенным риском тромбэмболических осложнений по сравнению с гаплотипом TA (rs6025-rs3917862) [29].

Е-селектин также является регулятором образования тромбов, который экспрессируется эндотелием и способствует тромбозу, непосредственно модулируя активность нейтрофилов и моноцитов [28]. Исследования показали, что варианты rs5361 гена Е-селектина (Ser128Arg) были связаны с риском ишемического инсульта (ИИ). Так, SNPs (rs 5361) с заменой аминокислоты серина (Ser) на аргинин (Arg) в 128 позиции (Ser128Arg) связан с широким спектром тромботических нарушений, в том числе и при сепсисе [29].

Роль SNPs рецепторов тромбоцитов в патогенезе сепсиса

Тромбоциты все чаще рассматриваются как терапевтические при сепсисе [30]. Ген интегрин $\alpha 2b$ (ITGA2b) активируется в циркулирующих тромбоцитах и с ним связаны более высокие показатели смертности пациентов с сепсисом и у мышей. Он кодирует интегрин $\alpha 2b$ (CD41), который образует комплекс с интегрином 3, маркером линии мегакариоцитов/тромбоцитов. мРНК ITGA2B активно превращается в новые белки в тромбоцитах во время сепсиса, что сопровождается повышенной активацией интегрин $\alpha IIb\beta 3$ [31]. Китайские исследователи выяснили, что ITGA2B тромбоцитов/мегакариоцитов играют решающую роль в патогенезе сепсиса. ITGA2B имеет несколько SNPs, включая полиморфизм BgIII. A/G SNP в интроне 7 создает сайт рестрикции для фермента BgIII (последовательность AGATCT, BgIII +/-). Этот полиморфизм находится в неравновесном сцеплении, и аллель BgIII (+) связан с аллелем 807T/873A. BgIII (-) связан с аллелем 807C/873G. Аллель BgIII(+) был связан с высоким уровнем ITGA2B, а аллель BgIII (-) был связан с низким [32].

Ген ITGA2 кодирует белок интегрин альфа-2 – мембранный гликопротеин GPIa тромбоцитов. На мембране GPIa образует комплекс с GPIIa, являющимся одним из рецепторов коллагена. Полиморфизм rs1126643 гена ITGA2 обусловлен заменой нуклеотида цитозина (C) на тимин (T), это не меняет аминокислотную последовательность, но обуславливает корреляцию между полиморфизмом и уровнем экспрессии GPIa на мембране тромбоцитов [33]. В случае варианта T/T полиморфизма rs1126643 связь тромбоцитов с коллагеном происходит быстрее,

увеличивается агрегация, тромбообразование. Гетерозиготные индивидуумы с вариантом С/Т демонстрируют меньший уровень экспрессии рецепторов [34].

Ген ITGB3 регулирует синтез мембранного белка интегрин β -3, компонента гликопротеина IIb/IIIa, состоящего из субъединиц α и β [21]. Полиморфизм rs5918 гена ITGB3 вызван заменой нуклеотида тимина (Т) на цитозин (С) в определенном участке ДНК, из-за этого возникает замена аминокислоты лейцин на пролин в 33 положении белковой цепи, нарушается структура рецептора, что приводит к повышению активности тромбоцитов, усилению их тромбогенности [22]. При варианте С/С этого полиморфизма склонность к агрегации тромбоцитов, тромбообразованию, наблюдается только для гомозигот по аллелю С [22].

Тромбоцитарный рецептор GPIIb/IX/V является продуктом четырех генов: ген GP1BA, ген GPIIb β , гены, кодирующие GPIX и GPV. Полиморфизм rs6065 гена GP1BA связанная с заменой цитозина (С) на тимидин (Т), приводит к замене аминокислоты треонин на метионин в участке рецептора, отвечающем за связывание с VWF. В результате, у носителей генотипа С/С концентрация гликопротеина Ib на мембране тромбоцитов выше, чем при других вариантах генотипа. При мутантной гомозиготной форме Т/Т резко повышаются риски тромбообразования. При гетерозиготном варианте С/Т экспрессия рецепторов GPIIb/IX/V на тромбоцитах не так сильно выражена [35, с. 62-67].

Роль SNPs факторов коагуляционного каскада в патогенезе сепсиса

Фактор свертывания VII (FVII) представляет собой витамин К-зависимый зимоген, расщепляющийся до активированной сериновой протеазы FVIIa. FVIIa-фактора III инициирует внешний путь свертывания крови путем активации факторов свертывания IX и X, образуется тромбин, фибриновый сгусток [0]. Исследования выявили, что SNPs FVII, включая вставку -323 декануклеотида (-323 ins10) (rs5742910) и мутацию R353Q (rs6046), важны для концентрации FVIIa в крови. Распространенный полиморфизм в гене рецептора белка С (PROCR) (rs867186), кодирующий замену серина на глицин (Ser219Gly) в рецепторе EPCR, был связан с более высокими уровнями FVIIa и с повышенным риском тромбоза. Влияют ли SNPs, ассоциированные с FVIIa, на прогноз развития сепсиса остается неясным [36].

Полиморфизм rs1799963 гена протромбина (FII) возникает в результате мутаций и комбинативной изменчивости, в результате происходит замена гуанина (G) на аденин (A) в позиции 20210 гена FII. Изменение касается регуляторного участка, поэтому нарушения структуры протромбина не происходит, но у носителей мутантного аллеля А в крови обнаруживается повышенный уровень протромбина за счет избыточной экспрессии гена. Мутация в гене FII наследуется по аутосомно-доминантному типу, поэтому патологический эффект реализуется даже при наличии одной копии поврежденного гена (гетерозиготный генотип GA). Наличие генотипа AA повышает риск венозного тромбоза в 6,7 раз, GA – в 2,8 раза [37]. Носительство

мутаций высокого тромбогенного риска FII (G20210A) является предиктором летального исхода, развития тромбоцитопении, коагулопатии у больных с инфекциями [38].

Фактор V (FV) играет важную роль в свертывании крови, в форме FVa он связывается с активированным фактором X (FXa) и образует протромбиназный комплекс, образование тромбина, фибрина [39]. Одноточечная мутация в положении 1691G/A гена FV приводит к синтезу аномального белка (FV Leiden). Поскольку мутация затрагивает один из трех участков действия APC, инактивация FVa будет происходить медленнее, а инактивация FVIIIa будет нарушена, что приведет к протромботическому состоянию [39]. В исследования выявлено, что мутация Лейдена (генотипы G/A и A/A) в гене проакцелерина FV (rs 6025) приводит к высокому тромбогенному риску при тяжелой инфекции [38].

Роль SNPs факторов противосвертывающей и фибринолитической систем

Тромбомодулин (THBD) представляет собой гликопротеин, экспрессируемый в основном на поверхности эндотелиальных клеток, тромбоцитах, моноцитах, гладкомышечных клетках, кардиомиоцитах. При сепсисе SNPs вызывает изменения в структуре THBD, что ведет к дисбалансу антикоагулянтной и противовоспалительным функции [39]. В гене THBD отмечены SNPs rs1962, rs3176123 и rs1042580 [40]. Исследования ученых показало, что аллель rs1962 C гена THBD, аллель rs3176123 G аллеля и аллель rs1042580 T аллеля были связаны с восприимчивостью к сепсису, повышенным риском септического острого почечного повреждения (ОПП), что послужило факторами высокого риска развития сепсиса и ОПП. Другое исследование показало, что SNPs гена THBD, ассоциированного с коагулопатией, rs2239562, оказал значительное влияние на исход, а также на прогрессирование сепсиса и септического шока [41].

PAI-1 регулируют фибринолиз путем ингибирования как тканевого активатора плазминогена (t-PA), так и активатора плазминогена урокиназного типа (u-PA). При сепсисе экспрессия PAI-1 быстро возрастает. Повышенные уровни PAI-1 были связаны с тяжелыми осложнениями во многих случаях сепсиса [42]. Сегодня изучена связь между сывороточными уровнями PAI-1 и частотой полиморфизмов гена промотора PAI-1 4G / 5G (5G(-675)4G), иммунологическими показателями и клиническими исходами у пациентов с сепсисом. Анализ показал, что высокий уровень PAI-1 в сыворотке крови был связан с rs1799768 SNP PAI-1 (4G / 4G и 4G / 5G) (отношение шансов [OR]: 2.49; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,09, 5,68). Кроме того, высокий уровень PAI-1 в сыворотке крови сильно влиял на 28-дневную смертность (ОШ 3,36; 95% ДИ 1,51, 7,49). Данный SNPs может использоваться в прогнозе развития сепсиса [42].

Заключение

1. Полученные данные продемонстрировали изменения всех звеньев системы гемостаза (эндотелиальной, тромбоцитарной, коагуляционной, противосвертывающей, фибринолитической) у пациентов с сепсисом. Пусковым фактором явился ответ на инфекцию в виде системного воспаления, участником которого является система гемостаза. Развивается дисфункция эндотелия (эндотелиопатия), адгезия, агрегация тромбоцитов, запускаются внешний и внутренний путь свертывания, нарастает микротромбогенез, возникают нарушения антикоагулянтной и фибринолитической системы, кумулятивно приводя к прокоагулянтному состоянию при сепсисе, развитию полиорганной недостаточности.

2. На сегодняшний день лишь в немногих проспективных исследованиях оценивалась взаимосвязь SNPs факторов гемостаза и прогноза сепсиса. В данной статье мы сфокусировались на текущем состоянии исследований связи SNPs факторов гемостаза, в прогнозе развития сепсиса. Прогресс в генотипировании SNPs генов гемостаза – VWF, EPCR, SELP, SELE, ITGA2, ITGA2b, ITGB3, GP1BA, FGG, FGA, FII, FV, FVII, THBD, PAI-1 предоставил ценную информацию о их роли в патогенезе сепсиса и влиянии на клинические исходы. Однако разрозненность результатов, наблюдаемых во многих исследованиях SNPs при сепсисе, подчеркивают необходимость проведения более масштабных будущих исследований с целью выявления ключевых биомаркеров в рамках персонализированного подхода.

3. Изучение биомаркеров системы гемостаза и их SNPs позволит не только дополнить имеющиеся представления о патогенезе сепсиса, но и получить новые лабораторные инструменты для совершенствования прогностических шкал. Такой подход является эффективным инструментом выявления пациентов с риском неблагоприятного прогноза, с последующим формированием математической модели в зависимости от исхода сепсиса.

Список литературы

1. Singer M., Deutschman C. S., Seymour C. W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G. R., Chiche J. D., Coopersmith C. M., Hotchkiss R. S., Levy M. M., Marshall J. C., Martin G. S., Opal S. M., Rubenfeld G. D., van der Poll T., Vincent J. L., Angus D. C. The Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) // Journal of the American Medical Association (JAMA). 2016. 315(8). 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287
2. Giustozzi M., Ehrlicher H., Bongiovanni D., Borovac J. A., Guerreiro R. A., Gąsecka A., Papakonstantinou P. E., Parker W. A. E. Coagulopathy and sepsis: Pathophysiology, clinical manifestations and treatment // Blood Reviews. 2021. 50. 100864. DOI: 10.1016/j.blre.2021.100864
3. Sungurlu S., Kuppy J., Balk R. A. Role of Antithrombin III and Tissue Factor Pathway in the Pathogenesis of Sepsis // Critical Care Clinics. 2020. 36(2). 255-265. DOI: 10.1016/j.ccc.2019.12.002

4. Lu H., Wen D., Wang X., Gan L., Du J., Sun J., Zeng L., Jiang J., Zhang A. Host genetic variants in sepsis risk: A field synopsis and meta-analysis // *Crit Care*. 2019. 26. DOI: 10.1186/s13054-019-2313-0
5. Chen Y., Hu Y., Song Z. The association between interleukin-6 gene -174G/C single nucleotide polymorphism and sepsis: an updated meta-analysis with trial sequential analysis // *BMC Medical Genetics*. 2019. 20(1). 35. DOI: 10.1186/s12881-019-0766-2
6. Georgescu A. M., Banescu C., Azamfirei R., Hutanu A., Moldovan V., Badea I., Voidazan S., Dobreanu M., Chirtes I. R., Azamfirei L. Evaluation of TNF- α genetic polymorphisms as predictors for sepsis susceptibility and progression // *BMC Infectious Diseases*. 2020. 20(1). 221. DOI: 10.1186/s12879-020-4910-6
7. Chang J. C. Sepsis and septic shock: endothelial molecular pathogenesis associated with vascular microthrombotic disease // *Thrombosis Journal*. 2019. 17. 10-29. DOI: 10.1186/s12959-019-0198-4
8. Joffre J., Hellman J., Ince C., Ait-Oufella H. Endothelial Responses in Sepsis // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020. 202(3). 361-370. DOI: 10.1164/rccm.201910-1911TR
9. Neubauer K., Zieger B. Endothelial cells and coagulation // *Cell and Tissue Research*. 2022. 387(3). 391-398. DOI: 10.1007/s00441-021-03471-2
10. Cox D. Sepsis – it is all about the platelets // *Frontiers in Immunology*. 2023. 14. 1210219. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1210219
11. Sharma S., Tyagi T., Antoniak S. Platelet in thrombo-inflammation: unraveling new therapeutic targets // *Frontiers in Immunology*. 2022. 13. 1039843. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1039843
12. Stark K., Massberg S. Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology // *Nature Reviews Cardiology*. 2021. 18(9). 666-682. DOI: 10.1038/s41569-021-00552-1
13. Zaid Y., Merhi Y. Implication of platelets in immuno-thrombosis and thromboinflammation // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022. 9. 863846. DOI: 10.3389/fcvm.2022.863846
14. Su M., Chen C., Li S., Li M., Zeng Z., Zhang Y., Xia L., Li X., Zheng D., Lin Q., Fan X., Wen Y., Liu Y., Chen F., Luo W., Bu Y., Qin J., Guo M., Qiu M., Sun L., Liu R., Wang P., Hwa J., Tang W. H. Gasdermin d-dependent platelet pyroptosis exacerbates NET formation and inflammation in severe sepsis // *Nature Cardiovascular Research*. 2022. 1(8). 732-747. DOI: 10.1038/s44161-022-00108-7
15. Su Y., Zhang T., Qiao R. Pyroptosis in platelets: thrombocytopenia and inflammation // *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2023. 37(4). e24852. DOI: 10.1002/jcla.24852
16. Patel P., Michael J. V., Naik U. P., McKenzie S. E. Platelet Fc γ RIIA in immunity and thrombosis: adaptive immunothrombosis // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2021. 19(5). 1149-1160. DOI: 10.1111/jth.15265
17. Hally K., Fauteux-Daniel S., Hamzeh-Cognasse H., Larsen P., Cognasse F. Revisiting platelets and toll-like receptors (TLRs): At the interface of vascular immunity and thrombosis // *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. 21(17). 6150. DOI: 10.3390/ijms21176150
18. Ebermeyer T., Cognasse F., Berthelot P., Mismetti P., Garraud O., HamzehCognasse H. Platelet innate immune receptors and TLRs: a double-edged sword // *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. 22(15). 7894. DOI: 10.3390/ijms22157894
19. Dib P. R. B., Quirino-Teixeira A. C., Merij L. B., Mendonça Pinheiro M. B., Rozini S. V., Andrade F. B., Hottz E. D. Innate immune receptors in platelets and platelet-

leukocyte interactions // *Journal of Leukocyte Biology*. 2020. 108(4). 1157-1182. DOI: 10.1002/JLB.4MR0620-701R

20. Oyarzún M. C. P., Glembotsky A. C., Goette N. P., Lev P. R., De Luca G., Pietto B. M. C., Moiraghi B., Ríos C. M. A., Vicente A., Marta R. F., Schattner M., Heller P. G. Platelet toll-like receptors mediate thromboinflammatory responses in patients with essential thrombocythemia // *Frontiers in Immunology*. 2020. 11. 705. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00705

21. Huang J., Li X., Shi X., Zhu M., Wang J., Huang S., Huang X., Wang H., Li L., Deng H., Zhou Y., Mao J., Long Z., Ma Z., Ye W., Pan J., Xi X., Jin J. Platelet integrin $\alpha\text{IIb}\beta 3$: signal transduction, regulation, and its therapeutic targeting // *Journal of Hematology and Oncology*. 2019. 12(1). 26. DOI: 10.1186/s13045-019-0709-6

22. Осиков М. В., Антонов В. Н., Зотов С. О., Чулков В. С. Роль полиморфизма генов F2, F5, FGB и PAI-1 в изменении гемостаза у больных с COVID-19-ассоциированным поражением легких // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2023. 67(2). 33-41. DOI: 10.25557/0031-2991.2023.02.33-41

23. Scozzi D., Liao F., Krupnick A. S., Kreisel D., Gelman A. E. The role of neutrophil extracellular traps in acute lung injury // *Frontiers in Immunology*. 2022. 13. 953195. DOI: 10.3389/fimmu.2022.953195

24. Zhang H., Wang Y., Qu M., Li W., Wu D., Cata J. P., Miao C. Neutrophil, neutrophil extracellular traps and endothelial cell dysfunction in sepsis // *Clinical and Translational Medicine*. 2023. 13(1). e1170. DOI: 10.1002/ctm2.1170

25. Iba T., Levy J. H., Raj A., Warkentin T. E. Advance in the management of sepsis induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation // *Journal of Clinical Medicine*. 2019. 8(5). 728. DOI: 10.3390/jcm8050728

26. Elek Z., Losoncz E., Maricza K., Fülep Z., Bánlaki Z., Kovács-Nagy R., Keszler G., Rónai Z. Missense Variants of von Willebrand Factor in the Background of COVID-19 Associated Coagulopathy // *Genes*. 2023. 14(3). 617. DOI: 10.3390/genes14030617

27. Liang Y., Huang X., Jiang Y., Qin Y., Peng D., Huang Y., Li J., Sooranna S. R., Pinhu L. Endothelial protein C receptor polymorphisms and risk of sepsis in a Chinese population // *Journal of International Medical Research (JIMR)*. 2017. 45(2). 504-513. DOI: 10.1177/0300060516686496

28. Purdy M., Obi A., Myers D., Wakefield T. P- and E- selectin in venous thrombosis and non-venous pathologies // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2022. 20(5). 1056-1066. DOI: 10.1111/jth.15689

29. Ding G., Wang J., Liu K., Huang B., Deng W., He T. Association of E-Selectin gene rs5361 polymorphism with ischemic stroke susceptibility: a systematic review and Meta-analysis // *International Journal of Neuroscience*. 2021. 131(5). 511-517. DOI: 10.1080/00207454.2020.1750385

30. Jiang J., Li W., Zhou L., Liu D., Wang Y., An J., Qiao S., Xie Z. Platelet ITGA2B inhibits caspase-8 and Rip3/Mkl-dependent platelet death though PTPN6 during sepsis // *iScience*. 2023. 26(8). 107414. DOI: 10.1016/j.isci.2023.107414

31. Middleton E. A., Rowley J. W., Campbell R. A., Grissom C. K., Brown S. M., Beesley S. J., Schwertz H., Kosaka Y., Manne B. K., Krauel K., Tolley N. D., Eustes A. S., Guo L., Paine R., Harris E. S., Zimmerman G. A., Weyrich A. S., Rondina W. T. Sepsis alters the transcriptional and translational landscape of human and murine platelets // *Blood*. 2019. 134(12). 911-923. DOI: 10.1182/blood.2019000067

32. Teixeira S. A., Burim R. V., Viapiano M. S., Bidinotto L. T., Nagashi Marie S. K., Fleury Malheiros S. M., Oba-Shinjo S. M., Andrade A. F., Carlotti C. G. Alpha2beta1 Integrin Polymorphism in Diffuse Astrocytoma Patients // *Frontiers in Oncology*. 2022. 12. 914156. DOI: 10.3389/fonc.2022.914156

33. Al-Tae H. Z., Alsabti Z. M., Al-Ani L. M. Genetic study of ITGA2 polymorphisms and impact on diabetic retinopathy risk in Al-Anbar population // *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. 40(5). 469-476. DOI: 10.5281/zenodo.5449110
34. Li W., Pi L., Yuan J., Gu X., Wang Z., Liu Y., Deng Q., Wang Y., Huang P., Zhang L., Gu X. Impact of Platelet Glycoprotein Ia/IIa C807T Gene Polymorphisms on Coronary Artery Aneurysms of KD Patients // *Cardiology Research and Practical*. 2021. 10. 1-6. DOI: 10.1155/2021/4895793
35. Анисимова А. В., Гунченко А. С., Иконникова А. И., Галкин С. С., Авдоница М. А., Наседкина Т. В. Клинико-генетический анализ факторов риска развития острой и хронической ишемии головного мозга // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2019. 119(3-2). 62-67. DOI: 10.17116/jnevro201911903262.16
36. Olson N. C., Raffield L. M., Lange L. A., Lange E. M., Longstreth Jr. W. T., Chauhan G., DeBette S., Seshadri S., Reiner A. P., Tracy R. P. Associations of activated coagulation factor VII and factor VIIa-antithrombin levels with genome-wide polymorphisms and cardiovascular disease risk // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2018. 16(1). 19-30. DOI: 10.1111/jth.13899
37. Капуста А. А. Молекулярно-генетические особенности коронавирусной инфекции COVID-19: (литературный обзор) // Новые импульсы развития вопросы научных исследований. 2021. 1. 17-30. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/molekulyarno-geneticheskie-osobennosti-koronavirusnoy-infektsii-covid-19-literaturnyy-obzor> (Дата обращения: 28.02.2024).
38. Мойсова Д. Л., Городин В. Н., Скобликов Н. Э., Зотов С. В., Тихоненко Ю. В. Особенности полиморфизма некоторых генов системы гемостаза у больных COVID-19 // *Медицинский вестник Башкортостана*. 2021. 16(6). 35-40. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-polimorfizma-nekotoryh-genov-sistemy-gemostaza-u-bolnyh-covid-19> (Дата обращения: 27.02.2024)
39. Badescu M. C., Butnariu L. I., Costache A. D., Gheorghe L., Seritean Isac P. N., Chetran A., Leancă S. A., Afrăsânie I., Duca Ș. T., Gorduza E. V., Costache I. I., Rezus C. Acute Myocardial Infarction in Patients with Hereditary Thrombophilia-A Focus on Factor V Leiden and Prothrombin G20210A // *Life (Basel)*. 2023. 13(6). 1371. DOI: 10.3390/life13061371
40. Li Q., Yang W., Zhao K., Sun X., Bao L. Thrombomodulin gene polymorphism and the occurrence and prognostic value of sepsis acute kidney injury // *Medicine (Baltimore)*. 2021. 100(26). e26293. DOI: 10.1097/MD.00000000000026293
41. Watanabe E., Takasu O., Teratake Y., Sakamoto T., Ikeda T., Kotani J., Kitamura N., Ohmori M., Teratani A., Honda G., Hatano M., Mayer B., Schneider E. M., Oda S. A Thrombomodulin Promoter Gene Polymorphism, rs2239562, Influences Both Susceptibility to and Outcome of Sepsis // *Frontiers in Medicine (Lausanne)*. 2022. 8. 762198. DOI: 10.3389/fmed.2021.762198
42. Jiang S., Wang Y., Chen L., Mu H., Meaney C., Fan Y., Pillay J., Wang H., Zhang J., Pan S., Gao C. PAI-1 genetic polymorphisms influence septic patients' outcomes by regulating neutrophil activity // *Chinese Medical Journal (Engl)*. 2023. 136(16). 1959-1966. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002316

References

1. Singer M., Deutschman C. S., Seymour C. W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G. R., Chiche J. D., Coopersmith C. M., Hotchkiss R. S., Levy M. M., Marshall J. C., Martin G. S., Opal S. M., Rubenfeld G. D., van der Poll T., Vincent J. L., Angus D. C. The Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) // *Journal of the American Medical Association (JAMA)*. 2016. 315(8). 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287
2. Giustozzi M., Ehrlicher H., Bongiovanni D., Borovac J. A., Guerreiro R. A., Gasecka A., Papakonstantinou P. E., Parker W. A. E. Coagulopathy and sepsis: Pathophysiology, clinical manifestations and treatment // *Blood Reviews*. 2021. 50. 100864. DOI: 10.1016/j.blre.2021.100864
3. Sungurlu S., Kuppy J., Balk R. A. Role of Antithrombin III and Tissue Factor Pathway in the Pathogenesis of Sepsis // *Critical Care Clinics*. 2020. 36(2). 255-265. DOI: 10.1016/j.ccc.2019.12.002
4. Lu H., Wen D., Wang X., Gan L., Du J., Sun J., Zeng L., Jiang J., Zhang A. Host genetic variants in sepsis risk: A field synopsis and meta-analysis // *Crit Care*. 2019. 26. DOI: 10.1186/s13054-019-2313-0
5. Chen Y., Hu Y., Song Z. The association between interleukin-6 gene -174G/C single nucleotide polymorphism and sepsis: an updated meta-analysis with trial sequential analysis // *BMC Medical Genetics*. 2019. 20(1). 35. DOI: 10.1186/s12881-019-0766-2
6. Georgescu A. M., Banescu C., Azamfirei R., Hutanu A., Moldovan V., Badea I., Voidazan S., Dobreanu M., Chirtes I. R., Azamfirei L. Evaluation of TNF- α genetic polymorphisms as predictors for sepsis susceptibility and progression // *BMC Infectious Diseases*. 2020. 20(1). 221. DOI: 10.1186/s12879-020-4910-6
7. Chang J. C. Sepsis and septic shock: endothelial molecular pathogenesis associated with vascular microthrombotic disease // *Thrombosis Journal*. 2019. 17. 10-29. DOI: 10.1186/s12959-019-0198-4
8. Joffe J., Hellman J., Ince C., Ait-Oufella H. Endothelial Responses in Sepsis // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020. 202(3). 361-370. DOI: 10.1164/rccm.201910-1911TR
9. Neubauer K., Zieger B. Endothelial cells and coagulation // *Cell and Tissue Research*. 2022. 387(3). 391-398. DOI: 10.1007/s00441-021-03471-2
10. Cox D. Sepsis – it is all about the platelets // *Frontiers in Immunology*. 2023. 14. 1210219. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1210219
11. Sharma S., Tyagi T., Antoniak S. Platelet in thrombo-inflammation: unraveling new therapeutic targets // *Frontiers in Immunology*. 2022. 13. 1039843. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1039843
12. Stark K., Massberg S. Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology // *Nature Reviews Cardiology*. 2021. 18(9). 666-682. DOI: 10.1038/s41569-021-00552-1
13. Zaid Y., Merhi Y. Implication of platelets in immuno-thrombosis and thromboinflammation // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022. 9. 863846. DOI: 10.3389/fcvm.2022.863846
14. Su M., Chen C., Li S., Li M., Zeng Z., Zhang Y., Xia L., Li X., Zheng D., Lin Q., Fan X., Wen Y., Liu Y., Chen F., Luo W., Bu Y., Qin J., Guo M., Qiu M., Sun L., Liu R., Wang P., Hwa J., Tang W. H. Gasdermin d-dependent platelet pyroptosis exacerbates NET formation and inflammation in severe sepsis // *Nature Cardiovascular Research*. 2022. 1(8). 732-747. DOI: 10.1038/s44161-022-00108-7

15. Su Y., Zhang T., Qiao R. Pyroptosis in platelets: thrombocytopenia and inflammation // *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2023. 37(4). e24852. DOI: 10.1002/jcla.24852
16. Patel P., Michael J. V., Naik U. P., McKenzie S. E. Platelet FcγRIIA in immunity and thrombosis: adaptive immunothrombosis // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2021. 19(5). 1149-1160. DOI: 10.1111/jth.15265
17. Hally K., Fauteux-Daniel S., Hamzeh-Cognasse H., Larsen P., Cognasse F. Revisiting platelets and toll-like receptors (TLRs): At the interface of vascular immunity and thrombosis // *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. 21(17). 6150. DOI: 10.3390/ijms21176150
18. Ebermeyer T., Cognasse F., Berthelot P., Mismetti P., Garraud O., HamzehCognasse H. Platelet innate immune receptors and TLRs: a double-edged sword // *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. 22(15). 7894. DOI: 10.3390/ijms22157894
19. Dib P. R. B., Quirino-Teixeira A. C., Merij L. B., Mendonça Pinheiro M. B., Rozini S. V., Andrade F. B., Hottz E. D. Innate immune receptors in platelets and platelet-leukocyte interactions // *Journal of Leukocyte Biology*. 2020. 108(4). 1157-1182. DOI: 10.1002/JLB.4MR0620-701R
20. Oyarzún M. C. P., Glembotsky A. C., Goette N. P., Lev P. R., De Luca G., Pietto B. M. C., Moiraghi B., Ríos C. M. A., Vicente A., Marta R. F., Schattner M., Heller P. G. Platelet toll-like receptors mediate thromboinflammatory responses in patients with essential thrombocythemia // *Frontiers in Immunology*. 2020. 11. 705. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00705
21. Huang J., Li X., Shi X., Zhu M., Wang J., Huang S., Huang X., Wang H., Li L., Deng H., Zhou Y., Mao J., Long Z., Ma Z., Ye W., Pan J., Xi X., Jin J. Platelet integrin αIIbβ3: signal transduction, regulation, and its therapeutic targeting // *Journal of Hematology and Oncology*. 2019. 12(1). 26. DOI: 10.1186/s13045-019-0709-6
22. Osikov M. V., Antonov V. N., Zotov S. O., Chulkov V. S. Rol' polimorfizma genov F2, F5, FGB i PAI-1 v izmenenii gemostaza u bol'nykh s COVID-19-assotsirovannykh porazheniyem legkikh [Role of F2, F5, FGB, and PAI-1 gene polymorphisms in changes of hemostasis in patients with COVID-19-associated lung injury] // *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimentalnaya terapiya*. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal). 2023. 67(2). DOI: 10.25557/0031-2991.2023.02.33-41
23. Scozzi D., Liao F., Krupnick A. S., Kreisel D., Gelman A. E. The role of neutrophil extracellular traps in acute lung injury // *Frontiers in Immunology*. 2022. 13. 953195. DOI: 10.3389/fimmu.2022.953195
24. Zhang H., Wang Y., Qu M., Li W., Wu D., Cata J. P., Miao C. Neutrophil, neutrophil extracellular traps and endothelial cell dysfunction in sepsis // *Clinical and Translational Medicine*. 2023. 13(1). e1170. DOI: 10.1002/ctm2.1170
25. Iba T., Levy J. H., Raj A., Warkentin T. E. Advance in the management of sepsis induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation // *Journal of Clinical Medicine*. 2019. 8(5). 728. DOI: 10.3390/jcm8050728
26. Elek Z., Losoncz E., Maricza K., Fülep Z., Bánlaki Z., Kovács-Nagy R., Keszler G., Rónai Z. Missense Variants of von Willebrand Factor in the Background of COVID-19 Associated Coagulopathy // *Genes*. 2023. 14(3). 617. DOI: 10.3390/genes14030617
27. Liang Y., Huang X., Jiang Y., Qin Y., Peng D., Huang Y., Li J., Sooranna S. R., Pinhu L. Endothelial protein C receptor polymorphisms and risk of sepsis in a Chinese population // *Journal of International Medical Research (JIMR)*. 2017. 45(2). 504-513. DOI: 10.1177/0300060516686496

28. Purdy M., Obi A., Myers D., Wakefield T. P- and E- selectin in venous thrombosis and non-venous pathologies // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2022. 20(5). 1056-1066. DOI: 10.1111/jth.15689
29. Ding G., Wang J., Liu K., Huang B., Deng W., He T. Association of E-Selectin gene rs5361 polymorphism with ischemic stroke susceptibility: a systematic review and Meta-analysis // *International Journal of Neuroscience*. 2021. 131(5). 511-517. DOI: 10.1080/00207454.2020.1750385
30. Jiang J., Li W., Zhou L., Liu D., Wang Y., An J., Qiao S., Xie Z. Platelet ITGA2B inhibits caspase-8 and Rip3/Mkl1-dependent platelet death through PTPN6 during sepsis // *iScience*. 2023. 26(8). 107414. DOI: 10.1016/j.isci.2023.107414
31. Middleton E. A., Rowley J. W., Campbell R. A., Grissom C. K., Brown S. M., Beesley S. J., Schwartz H., Kosaka Y., Manne B. K., Krauel K., Tolley N. D., Eustes A. S., Guo L., Paine R., Harris E. S., Zimmerman G. A., Weyrich A. S., Rondina W. T. Sepsis alters the transcriptional and translational landscape of human and murine platelets // *Blood*. 2019. 134(12). 911-923. DOI: 10.1182/blood.2019000067
32. Teixeira S. A., Burim R. V., Viapiano M. S., Bidinotto L. T., Nagashi Marie S. K., Fleury Malheiros S. M., Oba-Shinjo S. M., Andrade A. F., Carlotti C. G. Alpha2beta1 Integrin Polymorphism in Diffuse Astrocytoma Patients // *Frontiers in Oncology*. 2022. 12. 914156. DOI: 10.3389/fonc.2022.914156
33. Al-Taee H. Z., Alsabti Z. M., Al-Ani L. M. Genetic study of ITGA2 polymorphisms and impact on diabetic retinopathy risk in Al-Anbar population // *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. 40(5). 469-476. DOI: 10.5281/zenodo.5449110
34. Li W., Pi L., Yuan J., Gu X., Wang Z., Liu Y., Deng Q., Wang Y., Huang P., Zhang L., Gu X. Impact of Platelet Glycoprotein Ia/IIa C807T Gene Polymorphisms on Coronary Artery Aneurysms of KD Patients // *Cardiology Research and Practical*. 2021. 10. 1-6. DOI: 10.1155/2021/4895793
35. Anisimova A. V., Gunchenko A. S., Ikonnikova A. Yu., Galkin S. S., Avdonina M. A., Nasedkina T. V. Kliniko-geneticheskiy analiz faktorov riska razvitiya ostroy i khronicheskoy ishemii golovnogo mozga [A clinical and genetic analysis of risk factors for the development of acute and chronic cerebral ischemia] // *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019. 119(3-2). 62-67. DOI: 10.17116/jnevro201911903262.16
36. Olson N. C., Raffield L. M., Lange L. A., Lange E. M., Longstreth Jr. W. T., Chauhan G., Debette S., Seshadri S., Reiner A. P., Tracy R. P. Associations of activated coagulation factor VII and factor VIIa-antithrombin levels with genome-wide polymorphisms and cardiovascular disease risk // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2018. 16(1). 19-30. DOI: 10.1111/jth.13899
37. Kapusta A. A. Molekulyarno-geneticheskiye osobennosti koronavirusnoy infektsii COVID-19: (literaturnyy obzor) [Molecular and genetic features of coronavirus infection COVID-19 (literature review)] // *New impulses for development: research questions*, 2021. 1. 17-30. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/molekulyarno-geneticheskiye-osobennosti-koronavirusnoy-infektsii-covid-19-literaturnyy-obzor> (Accessed: 27.02.2024)
38. Moiseva D. L., Gorodin V. N., Skoblikov N. E., Zotov S. V., Tikhonenko Y. V. Osobennosti polimorfizma nekotorykh genov sistemy gemostaza u bol'nykh COVID-19 [Peculiarities of polymorphism of certain genes of the hemostasis system in patients with COVID-19] // *Bashkortostan Medical Journal*. 2021. 16(6). 35-40. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-polimorfizma-nekotorykh-genov-sistemy-gemostaza-u-bolnykh-covid-19> (Accessed: 27.02.2024)
39. Badescu M. C., Butnariu L. I., Costache A. D., Gheorghe L., Seritean Isac P. N., Chetran A., Leancă S. A., Afrăsânie I., Duca Ș. T., Gorduza E. V., Costache I. I.,

Rezus C. Acute Myocardial Infarction in Patients with Hereditary Thrombophilia-A Focus on Factor V Leiden and Prothrombin G20210A // *Life* (Basel). 2023. 13(6). 1371. DOI: 10.3390/life13061371

40. Li Q., Yang W., Zhao K., Sun X., Bao L. Thrombomodulin gene polymorphism and the occurrence and prognostic value of sepsis acute kidney injury // *Medicine* (Baltimore). 2021. 100(26). e26293. DOI: 10.1097/MD.00000000000026293

41. Watanabe E., Takasu O., Teratake Y., Sakamoto T., Ikeda T., Kotani J., Kitamura N., Ohmori M., Teratani A., Honda G., Hatano M., Mayer B., Schneider E. M., Oda S. A Thrombomodulin Promoter Gene Polymorphism, rs2239562, Influences Both Susceptibility to and Outcome of Sepsis // *Frontiers in Medicine* (Lausanne). 2022. 8. 762198. DOI: 10.3389/fmed.2021.762198

42. Jiang S., Wang Y., Chen L., Mu H., Meaney C., Fan Y., Pillay J., Wang H., Zhang J., Pan S., Gao C. PAI-1 genetic polymorphisms influence septic patients' outcomes by regulating neutrophil activity // *Chinese Medical Journal* (Engl). 2023. 136(16). 1959-1966. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002316

Информация об авторах

Осиков Михаил Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, Южно-Уральский государственный медицинский университет; руководитель отдела научной работы, Челябинская областная клиническая больница (Челябинск, Россия), ORCID: 0000-0001-6487-9083, prof.osikov@gmail.com

Телешева Лариса Федоровна – доктор медицинских наук, профессор, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск, Россия), ORCID: 0000-0002-7884-9675, teleshevalarisa@mail.ru

Конашов Алексей Геннадьевич – кандидат медицинских наук, доцент, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск, Россия); заместитель главного врача, Городская клиническая больница №8 (Челябинск, Россия), ORCID: 0000-0002-3275-6721, vladkag5@gmail.com

Гусев Андрей Владимирович – врач анестезиолог-реаниматолог, Челябинская областная клиническая больница (Челябинск, Россия); старший лаборант, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск, Россия); ORCID: 0009-0005-1441-7311, andreigusev1509@gmail.ru

Конашов Владислав Алексеевич – лаборант, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск, Россия); врач приемного отделения, Городская клиническая больница №8 (Челябинск, Россия), ORCID: 0000-0002-1905-9155, konashov74@bk.ru

Зотова Мария Александровна – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск, Россия), ORCID: 0000-0002-2391-7765, zotova.chel@mail.ru

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 61.616-092.19:616.921.8

DOI: 10.34680/2076-8052.2024.2(136).247-255

ГРНТИ 76.03.55+76.29.50

Специальность ВАК 3.3.3

Научная статья

КОКЛЮШ: АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ

Ершевская А. Б., Иванова А. А., Антропова Г. А., Тойиров Ж. А.

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия)

Аннотация Коклюш – острая антропонозная инфекция, протекающая с поражением дыхательного тракта и характеризующаяся приступами спастического кашля. Несмотря на возможность специфической профилактики, остается важной причиной детской заболеваемости и смертности. В статье проведен анализ литературных данных о механизмах патогенеза инфекции, освещены аспекты иммунизации и работы иммунной системы после введения коклюшной вакцины. Приведены примеры собственных наблюдений детей разного возраста с диагнозом коклюш, имеющих разный прививочный анамнез. Получены выводы, что вакцинация не гарантирует полноценность иммунного ответа и риск заражения коклюшем остается даже у привитых детей, но в таких случаях инфекция имеет легкое течение. В то же время отсутствие иммунизации повышает риск заражения инфекцией, способствует ее затяжному течению и формирует риск развития осложнений со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой и нервной систем.

Ключевые слова: коклюш, дети, патогенез, цельноклеточная и бесклеточная вакцина, иммунитет

Для цитирования: Ершевская А. Б., Иванова А. А., Антропова Г. А., Тойиров Ж. А. Коклюш: аспекты патогенеза и поствакцинального иммунитета у детей // Вестник НовГУ. 2024. 2 (136). 247-255. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.2(136).247-255

Research Article

PERTUSSIS: ASPECTS OF PATHOGENESIS AND POST-VACCINATION IMMUNITY IN CHILDREN

Ershevskaya A. B., Ivanova A. A., Antropova G. A., Toyirov Y. A.

Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod, Russia)

Abstract Pertussis is an acute anthroponous infection that occurs with damage to the respiratory tract and it causes attacks of spastic cough. Despite specific prevention, it remains an important cause of childhood illness and mortality. The article analyzes the literature data on the mechanisms of infection pathogenesis, highlights aspects of immunization and the work of the immune system after the introduction of pertussis vaccine. Examples of own observations of children diagnosed with pertussis are given. It was concluded that vaccination does not guarantee the full-fledged immune response and the risk of pertussis infection remains even in vaccinated children, but in such cases, the infection proceeds in an atypical form. At the same time, a child unvaccinated with the anti-pertussis vaccine has a higher risk of contracting the infection with a prolonged course and the possibility of developing complications from the respiratory, cardiovascular and nervous systems.

Keywords: pertussis, children, pathogenesis, whole-cell and acellular vaccine, immunity

For citation: Ershevskaya A. B., Ivanova A. A., Antropova G. A., Toyirov Y. A. Pertussis: aspects of pathogenesis and post-vaccination Immunity in children // Vestnik NovSU. 2024. 2 (136). 247-255. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.2(136).247-255

Введение

К известным факторам, способствующим распространению коклюшной инфекции, относятся: отсутствие трансплацентарного иммунитета у ребенка после рождения, отказ родителей и необоснованные медицинские отводы от вакцинации, длительность поствакцинального иммунитета. Кроме этого, адаптация возбудителя к условиям циркуляции и его изменчивость являются триггерами, провоцирующими рост числа заболевших пациентов, инфицирование резистентными штаммами возбудителя приводит к пролонгированному течению болезни и риску развития тяжёлых осложнений [1]. В Российской Федерации высокая заболеваемость коклюшем регистрируется в крупных городах, где предположительно определяющее значение имеет скученность населения, наличие возможности проведения диагностических манипуляций и настороженность практических врачей в отношении данной инфекции. По данным Роспотребнадзора, при уровне охвата 95% и более своевременными прививками против коклюша подлежащего контингента, с учетом многолетней цикличности эпидемического процесса, заболеваемость коклюшем сохранится на уровне 3-5 на 100 000 населения [2].

Коклюш не является инвазивной инфекцией. Заболевание инициируется действием токсинов палочки Борде-Жонгу (*Bordetella pertussis*, далее *B. pertussis*) на эпителий дыхательных путей. Адгезия возбудителя к эпителиальным клеткам является первым шагом в патогенезе коклюшной инфекции и опосредуется рядом адгезинов. К ним относятся: филаментозный (нитевидный) гемагглютинин, фимбрии трех типов, коклюшный токсин (фактор, способствующий лимфоцитозу), липополисахарид и пертактин. Последний активирует избыточное сцепление с эндотелием. Исследования вакцин указывают на пертактин как на наиболее важный антиген с точки зрения защиты организма [3, 4].

Второму этапу патогенеза способствует коклюшный токсин, который блокирует миграцию лимфоцитов и макрофагов в очаг инфекции. За счет взаимодействия филаментозного гемагглютинаина с рецептором CR3 и галактозосодержащим гликаном, *B. pertussis* взаимодействует с альвеолярными макрофагами, нейтрофилами, моноцитами, натуральными киллерами. Этот патогенетический механизм защищает микробную клетку от распознавания иммунной системой и фагоцитоза [5].

Местное повреждение мерцательного эпителия дыхательных путей опосредуется трахеальным цитотоксином. Его действие угнетает работу реснитчатого аппарата эпителия, нарушая работу мукоцилиарного клиренса, что ведет к накоплению слизи, вследствие чего запускается кашлевой рефлекс [5].

Единственным надежным средством специфической профилактики коклюша является вакцинация. На практике применяются два типа вакцин против коклюшной инфекции – цельноклеточные и бесклеточные. Цельноклеточные вакцины

представляют собой убитые бактерии *B. pertussis*. Они могут иметь разный антигенный состав, в зависимости от использования в производстве антигенных штаммов микроорганизма и методов их обезвреживания. Бесклеточные вакцины содержат очищенные отдельные антигены палочки Борде-Жонгу. Все они ассоциированы с дифтерийным, столбнячным анатоксинами и антигенами других возбудителей.

Поствакцинальный иммунный ответ на цельноклеточные вакцины направлен против массива бактериальных антигенов. Трёхразовая вакцинация детей грудного возраста цельноклеточной вакциной эффективна против коклюшной инфекции до 5 лет жизни [6].

Бесклеточные вакцины содержат один или более очищенных антигенов возбудителя коклюша: коклюшный токсин (РТ), филаментозный гемагглютинин (FHA), пертактин (PRN) и фимбрии (FIM) типов 2 и 3. Вакцины разделяют по числу компонентов: 1 (только РТ), 2 (РТ и FHA), 3 (РТ, FHA и PRN) или 5 (РТ, FHA, PRN, FIM типов 2 и 3), а также по типу бактериального штамма, способа и метода очистки и детоксикации, используемым консервантам и адъювантам [7].

Недостаточная эффективность бесклеточной вакцины считается одной из ведущих причин высокой заболеваемости коклюшем в настоящее время. Исследования J.Leко показали [8], что дети, привитые только бесклеточной вакциной, в сравнении с детьми, которые были вакцинированы хотя бы одной дозой цельноклеточной вакцины, имеют относительный риск заболеть коклюшной инфекцией. При законченном курсе вакцинации и одной ревакцинации цельноклеточной вакцины поствакцинальный иммунитет снижается на половину и более в течение 6 лет. При учете того, что коклюш часто встречается у привитых детей, ряд авторов оценивает эффективность вакцинации ниже 50% [9].

Эффект вакцинации может быть снижен вследствие изменения антигенной структуры *B. pertussis*. Имеются данные о том, что использование вакцин привело к генетическим изменениям со стороны РТ, FIM и PRN. Современная клональная структура штаммов *B. pertussis* отличается от таковой у вакцинных штаммов, что существенно влияет на эффективность вакцинации [10].

Цель работы – проанализировать длительность и особенности течения инфекции у детей разного возраста, имеющих разный прививочный анамнез.

Собственные наблюдения

Приводим собственное наблюдение течения коклюша у подростка 14 лет, получившего вакцинацию против инфекции в соответствии с национальным календарем профилактических прививок и ребенка в возрасте 14 месяцев, не вакцинированного против коклюша.

Клинический пример №1

Ребенок 14 лет поступил на стационарное лечение с жалобами на редкий грубый непродуктивный кашель, не купирующийся в ответ на длительную терапию.

Анамнез жизни: ранний анамнез не отягощен. Привит не полностью по причине отказа родителей, в 14 лет не проведена третья ревакцинация против дифтерии и столбняка, остальные прививки проведены в срок. Наследственность отягощена: у матери бронхиальная астма. Из перенесенных заболеваний: ОРВИ, ОРЗ до 6 раз в год, острый бронхит, кишечные инфекции, ветряная оспа, полиноз.

Анамнез заболевания: в течение 1,5 месяцев, беспокоит частый грубый непродуктивный кашель. Заболел остро, на фоне полного здоровья, отмечалась заложенность носа, грубый, сухой кашель, температура 37,2°C. Выставлен диагноз: ОРВИ, острый трахеит. Получал симптоматическую терапию в течение 14 дней, без положительного эффекта. В динамике заболевания отмечался бронхообструктивный синдром, без явлений дыхательной недостаточности. Начата ингаляционная терапия глюкокортикостероидами, бронхолитики, антигистаминные препараты. На фоне лечения отмечалась умеренная положительная динамика, бронхообструктивный синдром купирован, самочувствие ребенка с улучшением, но приступообразный кашель сохранялся без динамики. Родителям предложено дообследование ребенка на коклюшную инфекцию. Ввиду отсутствия эпидемиологического анамнеза, наличия вакцинации у подростка, родители от обследования отказались. Ребенок направлен на госпитализацию в стационар с целью исключения дебюта аллергической патологии и подбора терапии.

Объективно: общее состояние удовлетворительное, зев умеренно гиперемирован, явления фарингита, в остальном по органам и системам без особенностей, ЧДД 18/мин, ЧСС/89 в минуту. Физиологические отправления в норме.

Данные лабораторных и инструментальных обследований: общий анализ крови: RBC $4,49 \cdot 10^{12}/л$; HCT 132 г/л; Ht 39,3; PLT $336 \cdot 10^9/л$; СОЭ 7 мм/ч; WBC $6,4 \cdot 10^9/л$; BAS 0,5%; EOS 2,2%; Neut 36,4%; LYM 52%; MON 8,9%. Биохимический анализ крови: IgE общий 328,0; глюкоза 5,5 ммоль/л; общий белок 77 г/л; общий билирубин 60 ммоль/л; креатинин 61,3 ммоль/л; холестерин 5,8 ммоль/л; мочевины 5,2 ммоль/л; АСТ 35 ммоль/л; АЛТ 15 ммоль/л; ЩФ 625 МЕ/л; триглицериды 0,5 ммоль/л; кальций общий 3,34 ммоль/л; фосфор 1,35 ммоль/л. Копрограмма, соскоб на энтеробиоз: без патологии. Обнаружены иммуноглобулины G и M к возбудителям коклюша: *B. pertussis*. ФВД: нарушение бронхиальной проходимости не выявлено.

Выставлен клинический диагноз: коклюш, вызванный *B. pertussis*, стертая, легкая форма. Сопутствующая патология: полиноз.

Начата терапия препаратами бутамирата в возрастной дозировке, отвлекающая терапия с положительным эффектом. Длительность кашля у подростка составила 2,5 месяца с последующим полным выздоровлением.

Таким образом, у ребенка имела место стертая, легкая форма коклюша, вызванного *B. pertussis*. Заболевание протекало под маской фарингита и острого трахеита. С учетом отягощенного аллергологического анамнеза и отказом родителей от обследования ребенка по причине отсутствия отягощенного эпидемиологического анамнеза, затяжное течение кашля расценивалось, как проявление иммунопатологического процесса.

У невакцинированных детей коклюш сохраняет все характерные клинические и лабораторные особенности. У детей грудного возраста на фоне коклюша могут развиваться серьезные осложнения по типу пневмонии, сегментарных и долевых ателектазов, легочной гипертензии, энцефалопатии, субдурального и субарахноидального кровоизлияния [11].

Клинический пример №2

Ребенок 14 месяцев, обратился амбулаторно с жалобами на редкий сухой кашель, заложенность носа, температуру 37,2°C.

Из анамнеза известно, что ребенок от 3 беременности, 3 срочных родов, без патологии, с весом 3040 гр, ростом 54 см. Период ранней новорожденности с физиологической желтухой, в остальном без особенностей. Рос и развивался по возрасту. С первых месяцев жизни отмечалась нейтропения $0,86 \times 10^9/\text{л}$, в связи с чем ребенок не привит в соответствии с национальным календарем профилактических прививок. Из перенесенных заболеваний: ОРВИ 2 раза в год. Наследственность отягощена по аллергическому риниту. Ребенок не организован. Эпидемиологический анамнез со слов матери не отягощен.

Анамнез заболевания: заболел остро, получал симптоматическое лечение по поводу ОРВИ. На 7 сутки от начала заболевания отмечалось ухудшение самочувствия, кашель усилился, появилась одышка, беспокойство ребенка. Обратились за медицинской помощью.

Объективно: состояние средней степени тяжести, кожа бледная, чистая, зев гиперемирован, явления фарингита, гипертрофия небных миндалин, отмечались явления дыхательной недостаточности, обструктивный синдром при аускультации легких. ЧДД 40/мин, ЧСС 139/в мин. Аускультативно тоны сердца ритмичные, приглушены, систолический шум. Живот вздут, пальпаторно безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Физиологические отправления в норме.

Начата ингаляционная терапия глюкокортикостероидами и бронхолитиками со слабой положительной динамикой. На 10-12 день заболевания кашель усилился, максимум проявлений в ночное время, ребенок просыпается, беспокоится, кашель сопровождается шумным вдохом, репризой, рвотой. Отмечается до 3-4 приступов кашля в ночное время, до 10 приступов днем. Аускультативно в легких сохраняется бронхообструктивный синдром. Явления ДН купированы.

Данные лабораторных, инструментальных исследований: молекулярная диагностика методом ПЦР мазок из зева: обнаружена ДНК *Bordetella pertussis*; общий анализ крови: RBC $5,0 \cdot 10^{12}/л$; HCT 125 г/л; Ht 40; PLT $280 \cdot 10^9/л$; СОЭ 15 мм/ч; WBC $11 \cdot 10^9/л$; BAS 2%; EOS 2%; Neut 30%; LYM 58%; MON 2%; общий анализ мочи: цвет – соломенно-желтый, прозрачность полная, белок - 0,03 г/л, сахар – отр., удельный вес 1015, pH = 5,0, лейкоциты 0-2 в п.з., эпителий плоский 0-2 в п.з., соли – отр., бактерии - отр., копрограмма, соскоб на энтеробиоз: без патологии. СРБ крови -20,4. Рентгенограмма грудной клетки: в верхнем отделе справа определяется перибронхиальная инфильтрация; легочной рисунок прикорневых отделов усилен, сгущен, в периферических отделах обычной структуры; корни лёгких обычного расположения, справа инфильтрирован, слева перекрыт срединной тенью. Заключение: рентгенологическая картина соответствует правосторонней бронхопневмонии в верхней доле.

Выставлен клинический диагноз: Коклюш, вызванный *B. pertussis*, типичное течение, среднетяжелая форма, осложнения: очаговая пневмония правосторонняя в верхней доле, ДН 1 степени. Получал лечение: антибактериальный препарат группы макролидов курсом 10 дней, далее группа цефалоспоринов 10 дней, ингаляционную терапию глюкокортикостероидами, бронхолитиками курсом 3 недели, препараты бутамирата курсом 14 дней, массаж грудной клетки, отвлекающую терапию, симптоматическое лечение. Продолжительность заболевания у ребенка составила 3 месяца, выписан с выздоровлением.

Таким образом, у ребенка 14 месяцев по причине отсутствия иммунизации против коклюша имело место типичное течение инфекции с развитием осложнений в виде очаговой пневмонии, что требовало длительной терапии и динамического наблюдения ребенка. При этом медицинский отвод от вакцинации у ребенка первого года жизни был необоснованным, т.к. нейтропения средней степени тяжести может являться поводом для отсрочки введения живых вакцин, но не является противопоказанием для введения современных инактивированных вакцин [12].

Заключение

Несмотря на то, что специфический иммунитет к коклюшу после вакцинации не исключает возможности заражения инфекцией, при контакте с *B. pertussis* иммунный ответ обеспечивает защиту организма, благодаря чему имеет место более легкое течение болезни без развития осложнений. Защита детей первого года жизни от коклюша зависит, в основном, от скорости выработки ими поствакцинального иммунитета, а также от циркуляции возбудителя среди окружения семьи, постоянно контактирующего с ребенком, поэтому в этой группе детей жизненно важно проводить вакцинацию своевременно, в соответствии с рекомендациями современного национального календаря профилактических прививок [1].

Список литературы

1. Таточенко В. К. Коклюш – недоуправляемая инфекция // Вопросы современной педиатрии. 2014. 13(2). 78-82. DOI: 10.15690/vsp.v13i2.975
2. Инфекционные болезни: национальное руководство / под редакцией Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгеров. 3-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 1104 с. (Серия «Национальные руководства»). DOI: 10.33029/9704-6122-8-INB-2021-1-1104
3. Литусов Н. В. Возбудители коклюша и паракоклюша: иллюстрированное учебно-методическое пособие. Екатеринбург: Изд-во УГМА, 2013. 32 с.
4. Mattoo S., Cherry J. D. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* subspecies // Clinical Microbiology Reviews. 2005. 18(2). 326-382. DOI: 10.1128/CMR.18.2.326-382.2005
5. Cherry J. D., Heininger U. Pertussis and other *Bordetella* infections // Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases / editors R. D. Feigin, J. D. Cherry, G. J. Demmler-Harrison, S. L. Kaplan. 6th edition. Philadelphia, PA: WB Saunders Co, 2009. P. 1683-1706.
6. Mueller J., Koutangni T., Guiso N., Soarez-Weiser K., Fine P., Henao Restrepo A.M., Rivera Baltos X. Comparative efficacy/effectiveness of schedules in infant immunization against pertussis, diphtheria and tetanus: Systematic review and meta-analysis. Part 2: Whole-cell pertussis vaccine. 2014. 128 p. URL: https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_Docs_Ppt_Apr2015/10_session_pertussis/Apr2015_session10_Part2_whole-cell_pertussis_comparative.pdf (Accessed: 30.03.2024).
7. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of acellular pertussis vaccines. Text: electronic // World Health Organization. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Sixty-third report. Geneva, World Health Organization, 2013. N 979 P. 187-260. URL: <https://media.ellinikahoaxes.gr/uploads/2023/02/WHO.pdf> (Accessed: 30.03.2024).
8. Liko J., Steve G., Robison B.S. Priming with whole-cell versus acellular pertussis vaccine // The New-England Medical Review and Journal. 2013. 368(6). 581-582. DOI: 10.1056/NEJMc1212006
9. Cherry J. D. Why do pertussis vaccines fail? // Pediatrics 2012. 129(5). 968-970. DOI: 10.1542/peds.2011-2594
10. Борисова О. Ю., Мазурова И. К., Ивашинникова Г. А., Гадуа Н. Т., Рудакова И. А., Салова Н. Я., Абасова Ф. М., Требунских И. П., Наретя Н. Д., Алексеева Л. А., Якунина О. Ю., Муи Ф., Алёшкина В. А. Генетическая характеристика штаммов *Bordetella pertussis*, выделенных от больных коклюшем в России // Медицинский альманах. 2012. 2(12). 30-34.
11. Pertussis epidemic - Washington, 2012 // Centers for Disease Control and Prevention (CDC): official website. 2012. 61(28). 517-522. URL: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6128a1.htm> (Accessed: 30.03.2024).
12. Русова Т. В., Ратманова Г. А., Фадеева О. Ю., Козлова О. Б., Частухина Т. В., Коллеров Э. Ю., Заводин М. В., Фокин В. Н., Субботина В. Г. Амбулаторно-поликлиническая помощь детям с нейтропенией // Земский врач. 2012. 5(16). 21-24.

References

1. Tatochenko V. K. Koklyush – nedoupravlyaemaya infekciya. [Pertussis – infection not under complete control] // Current Pediatrics (Voprosy sovremennoj pediatrii) 2014. 13(2). 78-82.
2. Infekcionnye bolezni: nacional'noe rukovodstvo / pod red. N. D. Yushchuka, Yu. Ya. Vengerova [Infectious diseases: national guidance / edited by N. D. Yushchuk, Yu. Ya. Vengerov]. 3rd ed., revised and enlarged. Moscow: GEOTAR-Media, 2023. 1104 p. (Seriya «Nacional'nye rukovodstva»). DOI: 10.33029/9704-6122-8-INB-2021-1-1104
3. Litusov N. V. Vozbuditeli koklyusha i parakoklyusha. Illyustrirovannoe uchebno-metodicheskoe posobie [Pathogens of pertussis and parapertussis: an illustrated educational manual]. Ekaterinburg: Izd-vo UGMA, 2013. 32 p.
4. Mattoo S., Cherry J. D. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to Bordetella pertussis and other Bordetella subspecies // Clinical Microbiology Reviews. 2005. 18(2). 326-382. DOI: 10.1128/CMR.18.2.326-382.2005
5. Cherry J. D., Heininger U. Pertussis and other Bordetella infections // Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases / editors R. D. Feigin, J. D. Cherry, G. J. Demmler-Harrison, S. L. Kaplan. 6th edition. Philadelphia, PA: WB Saunders Co, 2009. P. 1683-1706.
6. Mueller J., Koutangni T., Guiso N., Soarez-Weiser K., Fine P., Henao Restrepo A. M., Rivera Baltos X. Comparative efficacy/effectiveness of schedules in infant immunization against pertussis, diphtheria and tetanus: Systematic review and meta-analysis. Part 2: Whole-cell pertussis vaccine. 2014. 128 p. URL: https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_Docs_Ppt_Apr2015/10_session_pertussis/Apr2015_session10_Part2_whole-cell_pertussis_comparative.pdf (Accessed: 30.03.2024).
7. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of acellular pertussis vaccines. Text: electronic // World Health Organization. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Sixty-third report. Geneva, World Health Organization, 2013. N 979 P. 187-260. URL: <https://media.ellinikahoaxes.gr/uploads/2023/02/WHO.pdf> (Accessed: 30.03.2024).
8. Liko J., Steve G., Robison B.S. Priming with whole-cell versus acellular pertussis vaccine // The New-England Medical Review and Journal. 2013. 368(6). 581-582. DOI: 10.1056/NEJMc1212006
9. Cherry J. D. Why do pertussis vaccines fail? // Pediatrics 2012. 129(5). 968-970. DOI: 10.1542/peds.2011-2594
10. Borisova O. Yu., Mazurova I. K., Ivashinnikova G. A., Ivashinnikova G.A., et al. Geneticheskaya harakteristika shtammov Bordetella pertussis, vydelennyh ot bol'nyh koklyushem v Rossii [The genetic characteristic of the stock Bordetella pertussis, secreted from the Russian patients with whooping cough]. Medicinskij al'manah 2012.2(12). 30-34.
11. Pertussis epidemic - Washington, 2012 // Centers for Disease Control and Prevention (CDC): official website. 2012. 61(28). 517-522. URL: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6128a1.htm> (Accessed: 30.03.2024).
12. Rusova T. V., Ratmanova G. A., Fadeeva O. Yu., Kozlova O. B., Chastuhina T. V. Ambulatorno-poliklinicheskaya pomoshch' detyam s neytropeniyey [Outpatient care for children with neutropenia] // Zemskij vrach. 2012. 5(16). 21-24.

Информация об авторах

Ершевская Александра Болеславовна – кандидат медицинских наук, доцент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0002-0383-1331, aleksandra71@yandex.ru

Иванова Александра Алексеевна – студент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0001-7824-0392, s243974@std.novsu.ru

Антропова Галина Александровна – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0002-1317-7513, ime-farm@yandex.ru

Тойиров Жамолхон Абдуманнон Угли – студент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0007-6720-0639, s245877@std.novsu.ru

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 615.21.26

DOI: 10.34680/2076-8052.2024.2(136).256-264

ГРНТИ 34.45.21

Специальность ВАК 3.3.6

Научная статья

АНАЛИЗ РОЛИ МЕТАСИМПАТИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В БЕЗОПИОИДНОЙ АНАЛЬГЕЗИИ

Глущенко В. В., Иванов И. В.

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия)

Аннотация В статье рассматриваются современные возможности проведения безопиоидной анальгезии с точки зрения фармакодинамики препаратов, воздействующих на разные уровни формирования анальгезии с использованием концепции роли метасимпатической нервной системы в поддержании гомеостаза. Анализ научных исследований при выдвижении гипотезы для дальнейших исследований учитывает предлагаемые варианты разработки новых лекарственных средств с минимально выраженными побочными эффектами с целью их использования в клинической фармакологии. Обосновано, что указанные в приведенном анализе патологические процессы в организме значимы в формировании нежелательных эффектов гемодинамических изменений, что отражается в повышении реактивности сердечно-сосудистой системы. Выдвинута гипотеза для продолжения исследования по разработке новой комбинации лекарственных средств, включающей агониста пуринаргической системы и агониста $\alpha 2$ -адренорецепторов для безопиоидной анальгезии с целью уменьшить выраженность их побочных эффектов, что активизирует использование в клинической фармакологии подобных соединений с продолжением исследований по их фармакокинетике и фармакодинамике в клинической практике. Предполагается, что расширение диапазона лекарственных средств со способностями формирования компенсаторных реакций, необходимых для актуализации ауторегуляции гомеостаза за счет активации синаптических механизмов, управляющих гомеостатическим потенциалом, оптимизирует эффективность лечения, что применимо клиническими фармакологами в учреждениях практического здравоохранения.

Ключевые слова: анальгезия, метасимпатическая нервная система

Для цитирования: Глущенко В. В., Иванов И. В. Анализ роли метасимпатической нервной системы в Безопиоидной анальгезии // Вестник НовГУ. 2024. 2(136). 256-264. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.2(136).256-264

Research Article

ANALYSIS OF THE ROLE OF THE METASYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM IN NON-OPIOID ANALGESIA

Glushchenko V. V., Ivanov I. V.

Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod, Russia)

Abstract. The article discusses the modern possibilities of providing non-opioid analgesia in terms of the pharmacodynamics of drugs affecting different levels of analgesia using the concept of the metasymphathetic nervous system role in maintaining homeostasis. When developing a hypothesis for further research, the analysis of scientific research considers the proposed options for the development of new drugs with minimal side effects for the purpose of their use in clinical pharmacology. It is substantiated that the pathological processes in the body indicated in the above analysis are significant in the formation of undesirable effects of hemodynamic changes, which is reflected in an increase in the reactivity of the cardiovascular system. A hypothesis has been put forward

to continue research on the development of a new combination of drugs, including an agonist of the purinergic system and an $\alpha 2$ -adrenergic receptor agonist for non-opioid analgesia in order to reduce the severity of their side effects, which will activate the use of such compounds in clinical pharmacology with continued research on their pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical practice. It is assumed that expanding the range of drugs with the ability to form compensatory reactions necessary to actualize the autoregulation of homeostasis through the activation of synaptic mechanisms that control the homeostatic potential will optimize the effectiveness of treatment, which is applicable by clinical pharmacologists in practical healthcare institutions.

Keywords: *analgesia, metasympathetic nervous system*

For citation: Glushchenko V. V., Ivanov I. V. Analysis of the role of the metasympathetic nervous system in non-opioid analgesia // Vestnik NovSU. 2024. 2(136). 256-264. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.2(136).256-264

Введение

Современный процесс создания новых препаратов базируется на актуальных данных по использованию как ранее изученных естественных для организма веществ, так и внедрении синтетических аналогов. Цель – создать «идеальное лекарство» – поставлена перед каждой разработкой нового препарата. Активно обсуждаются те критерии, которые описывают проблемы, с которыми сталкиваются и которые стараются преодолеть фармацевтические лаборатории: эффективность, безопасность, минимум побочных эффектов, селективность, достаточная длительность воздействия и желательно возможность применения в виде пероральной формы.

Роль метасимпатической нервной системы в безопиоидной анальгезии

Большое многообразие взаимопересекающихся биохимических процессов, которые протекают в живом организме, постоянно делают поиск оптимальных компонентов лекарственного средства очень сложным. Поэтому, несмотря на присутствующие в литературе оптимистичные оценки нынешней ситуации с разработкой лекарств, поиск более эффективных препаратов не прекращается, благодаря прорывам в молекулярной биологии, геномике, компьютерных технологиях [1]. Так, для профилактики и лечения острого болевого синдрома в хирургические практики в большинстве случаев традиционно используют опиоидные анальгетики, которые продолжают оставаться основным методом обезболивания несмотря на негативные побочные эффекты опиоидов при их использовании во время оперативного лечения. Однако побочные эффекты этих препаратов заставляют задуматься об альтернативных методах анальгезии [2]. Учитывая уникальную физиологическую особенность вегетативной нервной системы человека важным направлением поиска ненаркотических средств анальгезии должно стать использование биомеханизмов регуляции гомеостаза ноцицепции метасимпатической нервной системы. На данный момент в медицинской научной сфере установилась тенденция, при которой метасимпатическую нервную систему не рассматривают как один из значимых компонентов вегетативной нервной системы. Однако, только учитывая интегративный подход к вопросу иннервации,

неразрывно объединенных равноценными по отношению друг к другу парасимпатической, симпатическими и метасимпатической частей вегетативной нервной системы, только тогда формируется взаимосвязанная периферическая нервная система, благодаря которой в организме поддерживается гомеостаз. Указанная тенденция, не соответствующая действительности, препятствует пониманию механизмов ответных реакций внутренних органов на изменение гомеостаза, что тормозит использование перспективных ненаркотических болеутоляющих средств, основанных на нейрохимической особенности состава медиаторов метасимпатической системы. Варианты решения этой проблемы обсуждаются в ряде исследований, в которых указывается, что возможно фармакологическое воздействие на метасимпатическую нервную систему как на орган эффективного динамического поддержания гомеостаза [3]. Наиболее перспективными направлениями следует выделить высвобождения присущих потенциалов (естественным образом работающих на восстановление и поддержание гомеостаза) метасимпатической нервной системы, путем снижения активности контроля над ней двух других отделов автономной нервной системы - симпатической и парасимпатической нервной системы. Аналогично справедливо заключение об использовании присущих для метасимпатической нервной системы синаптических механизмов, регулирующих гомеостаз. Обширная сфера иннервации метасимпатической части автономной нервной системы охватывает не только полые органы, как считалось ранее, но роль данного вида нервной системы доказана и в головном мозге [4]. Нейрохимический состав медиаторов метасимпатической нервной системы отличается значительной вариацией. Основная часть ганглионарных нейронов метасимпатической системы является холинергической. Наряду с холинергическими нейронами, в интрамуральных ганглиях выявлены нейроны, содержащие серотонин, норадреналин, вазоактивный интестинальный полипептид и самое главное аденозинтрифосфат (АТФ), аденозиндифосфат (АДФ) и аденозин, пептидергические медиаторы, к которым относят энкефалин и эндорфин [5]. В фармакологии рассмотренные закономерности использования АТФ как лекарственного препарата и механизмы пуринергической системы достаточно хорошо изучены [6]. Однако нет данных, что изменения в «автономных» органах при использовании указанного препарата неразрывно связаны с метасимпатической системой, бесспорно важной частью которой является пуринергическая сигнальная система, что так необходимо учитывать при возможных побочных эффектах вовремя использовании пуринов как лекарственных препаратов. Установлено, что АТФ выполняет функцию не только энергетическую, но и как медиатор. Клетки во время своей жизнедеятельности активно выбрасывают АТФ в межклеточное пространство, и многие клетки организма проявляют высокую чувствительность именно к внеклеточной АТФ [7]. Освободившаяся в тканевую

жидкость или синаптическую щель АТФ подвергается быстрому распаду мембраносвязанными эктонуклеотидазами, расположенными на поверхности клетки. Эту цепочку в общем виде можно представить так: АТФ → АДФ → АМФ → аденозин → инозин [8] (он же преимущественно накапливается в миокарде, почках, печени и скелетных мышечных волокнах, являясь источником энергии и обеспечивая органопротекцию) [9]. При этом АТФ, и продукты ее гидролиза, взаимодействуя с рядом подтипов большого семейства собственных рецепторов, расположенных как на пресинаптической мембране нервной терминали, так и на постсинаптической мембране [10]. По сути, цепочка описанных процессов необходима для эффективного поддержания динамического равновесия пуринергической системы и самое важное постоянства внутренней среды, то есть гомеостаза.

К наиболее перспективным направлениям использования эффектов пуринергической системы можно отнести пуриновую анальгезию, основанную на внутривенной пролонгированной инфузии аденозинтрифосфата натрия, эффективность данного метода уже успешно доказана. Однако при использовании на практике во время операций указанного соединения, определенного диапазона дозы, были отмечены побочные эффекты и осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, к которым было отнесено изменение частоты сердечных сокращений – брадикардия, за счет появления какого-либо варианта блокады проводящей системы сердца. В части наблюдений инфузия аденозинтрифосфата натрия была прекращена из-за развития значительной брадикардии. Предложенный метод, хоть и продемонстрировал перспективные результаты, но широкого распространения на практике пока что не получил. Причину нежелательного побочного эффекта – брадикардии, объясняют не селективностью агонистов пуриновых рецепторов и широким их распространением на клетках с разной физиологической ролью [11]. Необходимо обратить внимание на то, что самым главным моментом, который упустили при работе с нуклеотидами и нуклеозидами это кардиометасимпатическая регуляция деятельности сердца, которую выделяет А. Д. Ноздрачев [12]. В связи с этим при разработке тактики работы с пуринами важно более детально относиться к нервной регуляции каждого органа, особенно обладающего собственной «автономией» [13]. То есть положительный результат агониста аденозиновых рецепторов АТФ в направлении снижения болевого симптома, воздействуя на аденозиновые рецепторы проводящей системы сердца, вызвал нежелательное нарушение сердечного ритма, являясь эндогенным нуклеозидом, агонистом аденозиновых рецепторов ультракороткого действия [14]. Несмотря на привлекательность механизмов разработки потенциальных лекарственных препаратов, действующих на пуриновые рецепторы, разнообразие мишеней, эффектов, существует ряд проблем, которые необходимо решить, прежде чем такие препараты могут быть

внедрены в клиническую практику. Так, например, использования пуринаргической системы в целях анальгезии острой боли можно рассмотреть через реализацию высвобождения присущих метасимпатической нервной системой потенциалов, что будет приводить к усилению антиноцептивных механизмов со снижением побочных эффектов от использования АТФ. Для этого необходимо ингибирование симпатической и парасимпатической нервной системой, управляющих активностью сигналов метасимпатической системы. Существенную роль в этом играют препараты, оказывающие адрено- и холинолитических фармакодинамических свойств. К указанной группе относят клонидин, который стимулирует α_2 A-рецепторы, чем вызывает седацию и анальгезию [15]. Есть данные, что это позволяет обеспечить сохранность ауторегуляции кровотока, гармоничное пробуждение больного и уменьшение потребности в обезболивающих препаратах в послеоперационном периоде. Все же преобладание центрального симпатолитического эффекта вызывает нежелательное снижение частоты сердечных сокращений и артериальное давление, возникает парасимпатикотония [16]. Совершенно новый препарат дексмедетомидин является агонистом α_2 адренорецепторов обладающий седативным действием, главным эффектом являются симпатолитический, который обусловлен снижением высвобождения норадреналина из окончаний симпатических стволов, обладает выраженным анальгетическим и анальгетиксберегающим действием. Нужно отметить, что эффекты указанного препарата, оказываемые на сердечно-сосудистую систему, носят дозозависимый характер. Так, при низкой скорости инфузии преобладающим является центральный эффект, в результате чего развивается брадикардия и гипотония, однако при введении высоких доз препарата периферическая вазоконстрикция преобладает над дилатацией. В результате периферической вазоконстрикции повышается общее периферическое сопротивление сосудов, развивается гипертония, что усиливает брадикардию [17]. Поэтому стоит обратить внимание на сирдалуд (тизанидин), который относится к производным имидазолина и является также селективным α_2 -адренергическим агонистом, что подавляет высвобождение возбуждающих нейромедиаторов (норадреналина и аспартата) как в спинном, так и в головном мозге. Препарат имеет структурное сходство с клонидином, что обуславливает риск развития гипотензии и брадикардии, однако при использовании тизанидина в определенной дозе эти побочные эффекты выражены слабо и носят преходящий характер. Уменьшение боли под влиянием тизанидина обусловлено не только миорелаксирующим действием, но и анальгетическим эффектом, в основе которого лежит не прямое антиноцептивное действие, осуществляемое через неопиоидную нейрональную систему. Привыкание к анальгетическому действию препарата при длительном применении не развивается. Клонидин и дексмедетомидин представлены

лекарственными формами для парентерального введения, тизанидин доступен только в виде таблеток, что является существенным препятствием в активном использовании указанного препарата с менее выраженным действием на сердечно-сосудистую систему, как анестетик.

Заключение

Ряд выявленных проблем, пусть и с предложенными вариантами решения, делают разработку новых препаратов затруднительной, поэтому перспективное направление требует дополнительных исследований и использования доступных современных технологий. Указанные в приведенном анализе патологические процессы требуют постоянного расширения диапазона лекарственных средств для эффективного лечения. Так, АТФ и препараты, основой механизма действия которых стали мишени данной молекулы и её составных частей, будут биологически схожими с эффектами в здоровом организме. Предсказуемы схемы метаболизма и пути выведения препарата из организма, что при правильном подходе к формированию компонентов лекарственного средства дает хорошие перспективы для приближения к критериям «идеального лекарства».

Таким образом, перспективным является направление использования тизанидина для применения его для без опиоидной анальгезии совместно с пуриновыми анальгетиками, где сочетание позволит снизить дозу, рассматриваемых препаратов, что уменьшит нежелательные эффекты гемодинамических изменений с повышением реактивности сердечно-сосудистой системы и способности формирования компенсаторных реакций. Эта комбинация позволяет одновременно увеличить роль метасимпатической нервной системы в ауторегуляции гомеостаза, используя активацию присущих для нее синаптических механизмов, управляющих гомеостатическим потенциалом органов и тканей.

Список литературы

1. Головкин Ю. С., Ивашкевич О. А., Головкин А. С. Современные методы поиска новых лекарственных средств // Вестник Белорусского государственного университета. Серия 2. Химия. Биология. География. 2012. 1. 7-15.
2. Овечкин А. М., Сокологорский С. В., Политов М. Е. Безопиоидная анестезия и анальгезия – дань моде или веление времени? // Новости хирургии. 2019. 27(6). 700-715. DOI: 10.18484/2305-0047.2019.6.700
3. Ноздрачев А. Д., Сотников О. С. Метасимпатическая система мозга // Доклады Академии наук. 2006. 409 (5). 707-709.
4. Головкин А. С., Асадуллина И. А., Кудрявцев И. В. Пуринаргическая регуляция основных физиологических и патологических процессов // Медицинская иммунология. 2018. 20 (4). 463-476. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-4-463-476
5. Маслюков П. М., Будник А. Ф., Ноздрачев А. Д. Нейрохимические

особенности узлов метасимпатической системы в онтогенезе // Успехи геронтологии. 2017. 30(3). 347-355.

6. Гиниатуллин Р. А. Вторая профессия АТФ // Российская наука: грани творчества на грани веков: сборник научно-популярных статей / Российский фонд фундаментальных исследований. Москва: Научный мир: Природа, 2000. С. 211-218.

7. Зиганшин А. У. Роль рецепторов АТФ (P2-рецепторов) в нервной системе // Неврологическим вестник. 2005. 37(1-2). 45-53.

8. Миронова Т. Ф., Миронов В. А., Обухова Т. Ю., Шмонева О. Г., Мордас Е. Ю., Кудрина К. С., Милованкина Н. О., Милашенко А. И. Вегетативная регуляция сердечного ритма // Уральский медицинский журнал. 2018. 10(165). 90-105. DOI: 10.25694/URMJ.2018.10.28

9. Гиниатуллин, А. Р., Петров А. М. Пуринергический контроль секреции медиатора из двигательного нервного окончания мышцы // Рецепторы и внутриклеточная сигнализация, Серпухов, 20-24 мая 2019 г. / под редакцией В. П. Зинченко, А. В. Бережнова. Т. 1. Серпухов, 2019. С. 229-233.

10. Хрестоматия для анестезиологов-реаниматологов: учебное пособие / под редакцией А. Н. Кондратьева. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2022. 423 с.

11. Лукина Е. В., Колоколов О. В., Колоколова А. М. Болевой синдром: возможности использования миорелаксантов // Российский медицинский журнал. 2013. 21 (16). 852-856.

12. Мищенко Л. А. Роль инозина, L-аргинина и L-карнитина в кардиометаболической терапии // Здоров'я України XXI сторіччя: медична газета. 2018. 11-12(432-433). 21.

13. Ноздрачев А. Д. Краткая ретроспектива отечественной физиологии вегетативной нервной периферии // Вестник Российского фонда фундаментальных исследований. 2017. S1. 139-155.

14. Пономарев Н. А., Кириллова К. А. Дексмететомидин как новый виток клинической фармакологии в анестезиологии // Forcipe. 2021. 4 (S1). 911.

15. Карелов А. Е., Семенов Д. А., Патлай И. В., Федорова Т. Н. Пуриновая анальгезия во время хирургических вмешательств: побочные эффекты и осложнения // Фундаментальные исследования. 2011. 12. 353-363. URL: <http://www.medline.ru/public/art/tom12/art30.html> (Дата обращения 03.03.2024).

16. Румянцева М. В., Ценципер Л. М., Кондратьев А. Н. Гемодинамические реакции в ходе удаления опухолей головного мозга при сочетанном использовании фентанила и альфа2-адреноагониста // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2022. 19(3). 25-32. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-3-25-32

17. Чаулин А. М. Аденозин и его роль в физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, 3(22). 37-45. DOI: 10.24411/2309-1908-2019-13004

References

1. Golovko Y. S., Ivashkevich O. A., Golovko A. S. Sovremennyye metody poiska novykh lekarstvennykh sredstv [Modern methods of searching for new medicines] // Bulletin of the BSU. Series 2: Chemistry. Biology. Geography. 2012. 1. 7-15.

2. Ovechkin A. M., Sokologorsky S. V., Politov M. E. Bezopioidnaya anesteziya i anal'geziya – dan' mode ili veleniye vremeni? [Opioid-Free Anaesthesia and Analgesia - Tribute

to Fashion or the Imperative of Time?] // *Novosti Khirurgii*. 2019. 27(6). 700-715.

3. Nozdrachev A. D., Sotnikov O. S. Metasimiaticheskaya sistema mozga [The metasympathetic system of the brain] // *Reports of the Academy of Sciences*. 2006. 409. 5. 707-709.

4. Golovkin A. S., Asadullina I. A., Kudryavtsev A. V. Purinergicheskaya regulyatsiya osnovnykh fiziologicheskikh i patologicheskikh protsessov [Purinergic regulation of basic physiological and pathological processes] // *Medical Immunology*. 2018. 20(4). 463-476. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-4-463-476

5. Maslyukov P. M., Budnik A. F., Nozdrachev A. D. Neyrokhimicheskiye osobennosti uzlov metasimpaticheskoy sistemy v ontogeneze [Developmental changes of neurotransmitter properties in sympathetic neurons] // *Advances in gerontology*. 2017. 30. 3. 347-355.

6. Giniatullin R. A. Vtoraya professiya ATF [The second profession of ATF] // *Russian science: Facets of creativity on the verge of centuries: A collection of popular science articles / Russian Foundation for Basic Research*. Moscow: Nauchnyy mir: Priroda. 2000. P. 211-218.

7. Ziganshin A. U. Rol' retseptorov ATF (R2-retseptorov) v nervnoy sisteme [Role of ATP (p2-receptors) in a nervous system] // *Neurological bulletin*. 2005. 37(1-2). 45-53.

8. Mironova T. F., Mironov V. A., Obukhova T. Yu., Shmonina O. G., Mordas E. Yu., Kudrina K. S., Milovankina N. O., Milashchenko A. I. Vegetativnaya regulyatsiya serdechnogo ritma [Vegetative regulation of heart rhythm (review)] // *Ural Medical Journal*. 2018. 10 (165). 90-105. DOI: 10.25694/URMJ.2018.10.28

9. Giniatullin A. R., Petrov A. M. Purinergicheskiy kontrol' sekretsii mediatora iz dvigatel'nogo nervnogo okonchaniya myshi [Purinergic control of mediator secretion from the motor nerve end of the mouse] // *Receptors and intracellular signaling, Serpukhov, May 20-24, 2019 / edited by V.P. Zinchenko, A.V. Berezhnova*. V. 1. Serpukhov 2019. P. 229-233.

10. Khrestomatiya dlya anesteziologov-reanimatologov: uchebnoye posobiye [Textbook for anesthesiologists and resuscitators] / edited by prof. A. N. Kondratiev. St. Petersburg: SpetsLit, 2022. 423 p.

11. Lukina E. V., Kolokolov O. V., Kolokolova A. M. Bolevoy sindrom: vozmozhnosti ispol'zovaniya miorelaksantov [Pain syndrome: the possibilities of using muscle relaxants] // *Russian Medicine*. 2013. Vol. 21. No. 16. pp. 852-856.

12. Mishchenko L. A. Rol' inozina, L-arginina i L-karnitina v kardiometabolicheskoy terapii [The role of inosine, L-arginine and L-carnitine in cardiometabolic therapy] // *Health of Ukraine XXI century: medical newspaper*. 2018. 11-12 (432-433). 21.

13. Nozdrachev A. D. Kratkaya retrospektiva otechestvennoy fiziologii vegetativnoy nervnoy periferii [Brief retrospective review of the Russian physiology of the autonomic nervous periphery] // *Russian Foundation for Basic Research Journal*. 2017. S1. 139-155.

14. Ponomarev N. A., Kirillova K. A. Deksmetomidin kak novyy vitok klinicheskoy farmakologii v anesteziologii [Dexmedetomidine as a new round of clinical pharmacology in anesthesiology] // *Forcipe*. 2021. 4. S1. 911.

15. Karelov A. Ye., Semenov D. A., Patlay I. V., Fedorova T. N. Purinovaya anal'geziya vo vremya khirurgicheskikh vmeshatel'stv: pobochnyye efekty i oslozhneniya [Purine analgesia during surgery: adverse effects and complications] // *Fundamental research*. 2011. Vol. 12. pp. 353-363. URL: <http://www.medline.ru/public/art/tom12/art30.html> (Accessed: 03.03.2024).

16. Rumyantseva M.V., Tsentsiper L.M., Kondratiev A.N. Gemodinamicheskiye reaktsii v khode udaleniya opukholey golovnogo mozga pri sochetannom ispol'zovanii fentanila i al'fa2-adrenoagonista [Hemodynamic reactions during the removal of brain tumors with the

combined use of fentanyl and alpha2-adrenoagonist] // Messenger of anesthesiology and resuscitation. 2022. 19(3). 25-32.

17. Chaulin A.M. Adenozin i yego rol' v fiziologii i patologii serdechno-sosudistoy sistemy // Kardiologiya: novosti, mneniya, obucheniye [Adenosine and its role in the physiology and pathology of the cardiovascular system] // Cardiology: News, Opinions, Training. 2019. 7(3). 37-45.

Информация об авторах

Глуценко Вита Валентиновна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0006-2035-4721, vitaglu@mail.ru

Иванов Илья Витальевич – студент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0004-9450-4206, ivanovilya_9322@mail.ru

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

УДК 616-03:615.2.26

DOI: 10.34680/2076-8052.2024.2(136).265-274

ГРНТИ 76.03.02+34.45.21

Специальность ВАК 3.3.8; 3.1.18

Научная статья

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЛАБОРАТОРНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ УРОВНЯ РЕНИНА В КРОВИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Павлова В. А., Павлова А. А., Вебер В. Р., Жмайлова С. В.

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия)

Аннотация Целью исследования представленного в статье материала послужила оценка диагностической значимости изучения уровня ренина в крови при артериальной гипертензии мужчин и женщин разных возрастных групп. В статье представлены результаты исследования ренина крови при артериальной гипертензии у мужчин и женщин в двух возрастных группах: молодого и среднего возраста. Ренин определялся путем исследования венозной крови методом иммуноферментного анализа. При обследовании группы пациентов, состоящей из 80 человек: 40 женщин и 40 мужчин, было обнаружено, что в молодом возрасте преобладает норморениновый тип артериальной гипертензии: 95% у мужчин и 90% у женщин. В ходе проведенного исследования была выявлена следующая особенность и сделаны выводы, что с возрастом увеличивается частота высокорениновой артериальной гипертензии. У мужчин среднего возраста преобладает высокорениновая артериальная гипертензия (55%), в то время как у женщин среднего возраста преобладает норморениновый тип артериальной гипертензии (60%).

Ключевые слова: ренин, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, артериальная гипертензия, высокорениновая артериальная гипертензия, низкорениновая артериальная гипертензия

Для цитирования: Павлова В. А., Павлова А. А., Вебер В. Р., Жмайлова С. В. Диагностическая значимость лабораторного исследования уровня ренина в крови при артериальной гипертензии // Вестник НовГУ. 2024. 2(136). 265-274. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.2(136).265-274

Research Article

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF LABORATORY STUDY OF RENIN LEVELS IN BLOOD IN PATIENTS WITH HYPERTENSION

Pavlova V. A., Pavlova A. A., Weber V. R., Zhmaylova S. V.

Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod, Russia)

Abstract. The article presents the results of studying blood renin in arterial hypertension in men and women in two age groups: young and middle-aged. Renin was determined by examination of venous blood by enzyme-linked immunosorbent assay. In a study of a group of 80 patients: 40 women and 40 men, it was found that the normorenin type of arterial hypertension predominates at young age: 95% in men and 90% in women. In the course of the study, the following feature was revealed: the incidence of high-renin arterial hypertension increases with age. In middle-aged men, high-renin arterial hypertension predominates (55%), while in middle-aged women, the normorenin type of arterial hypertension predominates (60%).

Keywords: renin, renin-angiotensin-aldosterone system, arterial hypertension, high-renin hypertension, low-renin hypertension.

For citation: Pavlova V. A., Pavlova A. A., Weber V. R., Zhmaylova S. V. Diagnostic significance of laboratory study of renin levels in blood in patients with hypertension // Vestnik NovSU. 2024. 2 (136). 265-274. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.2(136).265-274

Введение

Во всем мире сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной высокого уровня смертности. Повышенное артериальное давление (АД) приводит к 7,5 миллионам смертей в мире [1].

Одним из основных механизмов развития АГ считается повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [2], сопровождаемое ростом уровня ангиотензина II, развитию и поддержанию АГ и ассоциированных клинических состояний [3].

Установлено, что компоненты РААС синтезируются не только юкстагломерулярными клетками, находящимися в артериолах клубочков почек, но и миокардом, клетками сосудистой стенки [4]. Ведущая роль в активации РААС принадлежит клубочковым подоцитам: их дисфункция, апоптоз и механическое повреждение. В результате происходит синтез компонентов РААС, таких как: ренин, ангиотензиноген, ангиотензинпревращающий фермент, ряд других ферментов, альдостерон [5].

Активирование РААС в конечном итоге вызывает вазоконстрикцию, задержку жидкости, способствуя повышению АД [6]. Доказанной является возможность развития ремоделирования сердца, сосудов и почек в ответ на повышение активности РААС, что является предиктором возникновения сердечно-сосудистых осложнений [7].

Изучение активности РААС было изначально сосредоточено на исследовании ее роли в регуляции сердечно-сосудистой функции и связанных с ней патологий. Исходя из этого были разработаны фармакологические стратегии лечения основных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [8].

Результаты исследований РААС в последние годы показали, что ее роль в патогенезе ССЗ намного сложнее и остается не до конца изученной [9]. Известно, что с возрастом количество нефронов уменьшается, следовательно, синтез ренина снижается и может привести к возникновению низкорениновой формы АГ [10]. С другой стороны, патологическая активация РААС приводит к структурно-функциональной перестройке почек [11]. Поэтому назначение блокаторов РААС способствует сохранению функционирующих нефронов и является основой патогенетической нефропротективной терапии [12].

В настоящее время иммуноферментный анализ (ИФА) является одной из самых доступных лабораторных методик благодаря возможности использования небольшого объема исследуемой крови и относительно низкой стоимости [13].

Определение уровня ренина венозной крови методом ИФА не входит в стандарты обследования больных АГ [14], но его использование может способствовать уточнению роли основного звена патогенеза АГ, и впоследствии позволит провести оценку эффективности проводимой антигипертензивной терапии.

Показано, что повышение содержания активного ренина и альдостерона при резистентной АГ сопровождается поражением органов-мишеней, а степень активации РААС у пациентов с резистентной АГ выше, чем у пациентов с контролируемой АГ [15].

При тяжелой АГ у беременных обнаружено повышение продукции ангиотензина II на фоне недостаточного повышения продукции ангиотензина. При этом существенных различий в концентрации ренина в плазме крови исследуемых не было выявлено [16].

Необходимо отметить, что максимальные значения ренина, альдостерона и ангиотензина I были получены у больных вазоренальной нефрогенной гипертензией [17]. По мере прогрессирования вазоренальной гипертензии, основной причиной которой является атеросклероз почечных артерий, возрастает активация РААС с последующим фиброзом почек и развитием резистентной АГ [18].

Ингибирование РААС считается золотым стандартом лечения АГ и сердечной недостаточности [19, 20]. Однако важно отметить, что несмотря на широкое применение блокаторов РААС в клинической практике, целевых уровней АД достигают далеко не у всех пациентов [21].

Цель настоящего исследования – оценка диагностической значимости изучения уровня ренина в крови при артериальной гипертензии мужчин и женщин разных возрастных групп.

Материалы и методы

Исследование проводилось с 2023 по 2024 годы. В ходе данного исследования было обследовано 80 человек, страдающих АГ, в возрасте от 25 до 59 лет (40 мужчин и 40 женщин). Исследуемые пациенты были разделены на 2 группы: лица молодого возраста (25-44 года) и среднего возраста (45-59 лет). Условием включения в исследование служило отсутствие сопутствующей патологии, способной оказать влияние на активность РААС (сердечная недостаточность, опухоли гипофиза и надпочечников, хроническая болезнь почек и др.)

С целью определения типа АГ: норморениновый или гиперрениновый, исследовался уровень ренина венозной крови путем иммуноферментного анализа (референсные интервалы 2,13-58,78 пг/мл). Исследование было проведено на фоне отсутствия антигипертензивной терапии и приема других лекарственных средств, способных оказать влияние на содержание ренина в крови.

Результаты исследования

Результаты исследования показали, что уровень ренина в крови у пациентов с АГ, как у мужчин, так и у женщин, был достоверно выше в возрастной группе 45-59 лет. Различий между мужчинами и женщинами в каждой возрастной группе выявлено не было (таблица1).

Таблица 1. Содержание ренина в крови у лиц разного пола и возраста

Группы	Молодой возраст	Средний возраст	<i>p</i>
женщины	24,50±3,3	41,14±6,7	<i>p</i> <0,05
мужчины	21,59±3,6	52,65±6,7	<i>p</i> <0,05
<i>p</i>	<i>p</i> >0,05	<i>p</i> >0,05	

Анализ частоты формы АГ по уровню ренина в крови показал, что у пациентов молодого возраста в целом по группе в 92% случаев встречается норморениновая форма гипертензии (рисунок 1), причем как у мужчин, так и у женщин, (90% и 95%, соответственно). Частота гиперрениновой АГ была у мужчин в два раза выше (10%), чем у женщин (5%).



Рисунок 1. Распределение типов АГ у пациентов молодого возраста

Среди пациентов среднего возраста гиперрениновая форма АГ выявлена уже у 48% пациентов (рисунок 2), причем она была преобладающей в группе мужчин (у 55%), тогда как у женщин отмечалась в 40% случаев.



Рисунок 2. Распределение типов АГ у пациентов среднего возраста

Рост числа пациентов старшей возрастной группы с высокорениновой формой АГ как у мужчин (рисунок 3), так и у женщин (рисунок 4) не совсем понятен. Известно, что с возрастом количество нефронов уменьшается, и синтез ренина снижается, что должно приводить к возникновению низкорениновой формы АГ. Исходя из этого и назначаются блокаторы РААС, способствующие сохранению функционирующих нефронов [12].

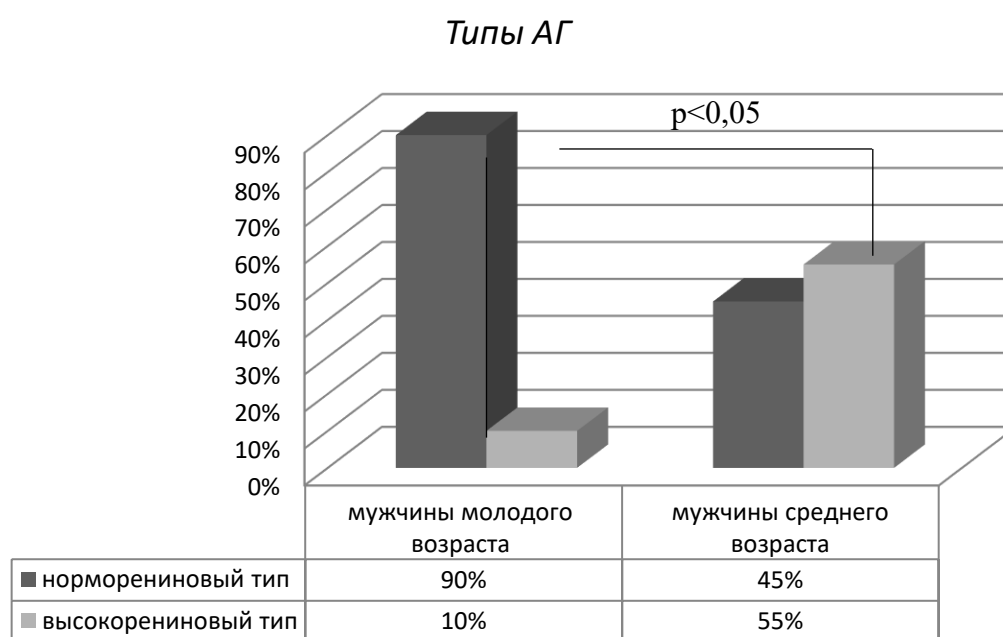


Рисунок 3. Распределение типов АГ в зависимости от уровня ренина у мужчин

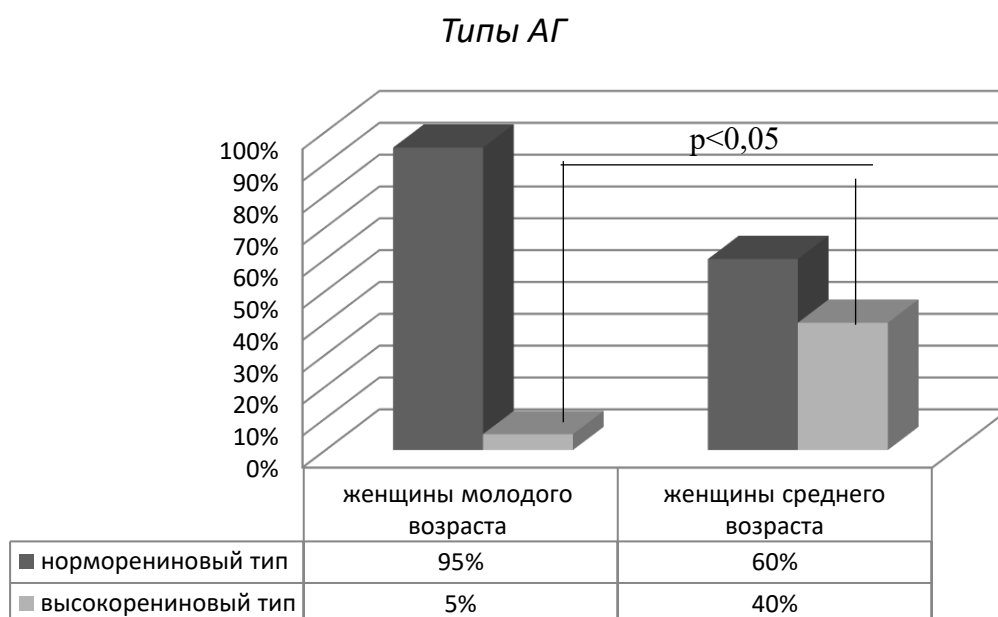


Рисунок 4. Распределение типов АГ в зависимости от уровня ренина у женщин

Кобалава Ж. Д. с соавторами, при исследовании концентрации прямого ренина в сыворотке крови у лиц старше 55 лет с неконтролируемой АГ, высокорениновую форму выявили лишь у 2%, норморениновую АГ у 43%, а низкорениновую форма АГ у 55% пациентов [22].

Поэтому значительный интерес представляет изучение концентрации ренина в крови в более старших возрастных группах, выявление причин ее изменения, связи с возрастной динамикой концентрации ангиотензина, альдостерона, половых гормонов и состояния симпатико-адреналовой системы, эффективности и безопасности применения антигипертензивных препаратов с различным механизмом действия.

Определение уровня ренина крови может помочь в подборе индивидуальной эффективной гипотензивной терапии у пациентов, страдающих артериальной гипертензией, с учетом активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, пола и возраста.

Выводы

1. У пациентов с АГ молодого возраста преобладает норморениновая форма гипертензии.
2. У больных АГ среднего возраста отмечается значительный рост частоты высокоренинового типа АГ, более выраженный в группе мужчин.

Список литературы

1. Никифорова Т. И., Нувахова М. Б. Стратегии повышения эффективности лечения пациентов с артериальной гипертензией // Российский кардиологический журнал. 2022. 27 (6S). 66-67.
2. Шерзод Б. М., Давлатшох У. Н. Эффективность монотерапии кандесартаном в лечении неосложненной артериальной гипертензии // Science and Education. 2023. 4(6). 254-262.
3. Логаткина А. В., Никифоров В. С., Бондарь С. С., Терехов И. В., Парфенюк В. К. Взаимосвязь экспрессии рецепторов 1-го типа к ангиотензину II и вазоактивных регуляторов при артериальной гипертензии // CardioСоматика. 2020. 11(3). 16-21. DOI: 10.26442/22217185.2020.3.200408
4. Крутиков Е. С., Цветков В. А., Чистякова С. И. Влияние уровня альдостерона крови на ремоделирование сердца и сосудов у больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией // Таврический медико-биологический вестник. 2020. 23(3). 52-60. DOI: 10.37279/2070-8092-2020-23-3-52-60
5. Гиёсова Н. Взаимодействие сердечно-почечного континуума в развитии нефропатии // Oriental renaissance: Innovative, educational, natural and social sciences. 2022. 2(5). 597-606.
6. Максимов М. Л., Дралова О. В., Кургузова Д. О., Шикалева А. А., Ермолаева А. С., Мочкин И. А. Стародубцев А. К. Лекарственные средства, модулирующие активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: учебное пособие по клинической фармакологии. Казань, 2020. 160 с.
7. Редько Ю. П., Гладких Н. Н., Ягода А. В. Ремоделирование левого желудочка у больных артериальной гипертензией с добавочными почечными

артериями: ассоциации с уровнем ренина и скоростью клубочковой фильтрации // Лечащий врач. 2019. 7. 24-27.

8. Vargas R. A., Millán J. M. V., Bonilla E. F. Renin-angiotensin system: Basic and clinical aspects-A general perspective // Endocrinologia, diabetes y nutricion. 2021. 69(1). 52-62. DOI: 10.1016/j.endien.2022.01.005

9. Shams E., Kamalumpundi V., Peterson J., Gismondi R.A., Oigman W., de Gusmão Correia M. L. Highlights of mechanisms and treatment of obesity-related hypertension // Journal of human hypertension. 2020. 36(9). 785-793. DOI: 10.1038/s41371-021-00644-y

10. Маркель А. Л. Генетика и патофизиология низкорениновой артериальной гипертензии // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2018. 22(8). 1000-1008. DOI: 10.18699/VJ18.443

11. Филипец Н. Д., Иванов Д. Д., Гоженко А. И. Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы как основное патогенетическое направление медикаментозной нефропротекции // Почки. 2019. 8(1). 34-39. DOI: 10.22141/2307-1257.8.1.2019.157794

12. Banerjee D., Winocour P., Chowdhury T. A., De P., Wahba M., Montero R., Fogarty D., Frankel A. H., Karalliedde J., Mark P. B., Patel D. C., Pokrajac A., Sharif A., Zac-Varghese S., Bain S., Dasgupta I. Management of hypertension and renin-angiotensin-aldosterone system blockade in adults with diabetic kidney disease: Association of British Clinical Diabetologists and the Renal Association UK guideline update 2021 // BMC Nephrology. 2022. 23(1). 9. DOI: 10.1186/s12882-021-02587-5

13. Москалец О. В. Иммуноферментный анализ в практике клинициста // Клинический разбор в общей медицине. 2022. 3(6). 19-23. DOI: 10.47407/kr2022.3.6.00171

14. Чихладзе Н. М. Современные тенденции применения препаратов, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему при реноваскулярной артериальной гипертензии // Системные гипертензии. 2022. 19(1). 49-54. DOI: 10.38109/2075-082X-2022-1-49-54

15. Баранова Е. И., Кацап А. А., Колесник О. С., Лебедева Е. В. Гипертоническая болезнь у женщин в пери- и постменопаузе – патофизиологические механизмы и подходы к лечению // Российский кардиологический журнал. 2023. 28(5). 99-107. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5439

16. Обертинская О. Г. Состояние ренин-альдостероновой системы у пациентов с резистентной артериальной гипертензией // Запорожский медицинский журнал. 2019. 21(3). 290-294. DOI: 10.14739/2310-1210.2019.3.168951

17. Хлестова Г. В., Низяева Н. В., Романов А. Ю., Баев О. Р., Иванец Т. Ю., Лапшина И. И., Муллабаева С. М., Шуклина Д. А. Динамика изменений ренина, ангиотензина (1-7) и ангиотензина II при тяжелой и умеренной преэклампсии // Акушерство и гинекология. 2019. 1. 62-66. DOI: 10.18565/aig.2019.1.62-66

18. Макарова Т. П., Садыкова Д. И., Мельникова Ю. С. Нефрогенная гипертензия у детей и подростков // Российский кардиологический журнал. 2019. 24(52). 5-6.

19. Касаева Э. А., Мамаев С. Н. Полиморфизм ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при хронической сердечной недостаточности // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. 20(S1). 40-41.

20. Поветкин С.В., Корнилов А.А. Применение фиксированных комбинаций лекарственных средств как способ комплексной оптимизации антигипертензивной терапии: фокус на сочетание амлодипина, индапамида, периндоприла // Артериальная гипертензия. 2022. 28(1). 17-26. DOI: 10.18705/1607-419X-2022-28-1-17-26

21. Sukumaran V., Gurusamy N., Yalcin H. C., Venkatesh S. Understanding diabetes-induced cardiomyopathy from the perspective of renin angiotensin aldosterone system // *Pflügers Archiv European Journal of Physiology*. 2021. 474(1). 63-81. DOI: 10.1007/s00424-021-02651-x

22. Кобалава Ж. Д., Шаварова Е. К., Хомова И. А., Горева Л. А., Карапетян Л. В. Фиксированная комбинация амлодипина и индапамида-ретард в лечении неконтролируемой артериальной гипертензии у лиц старше 55 лет // *Артериальная Гипертензия*. 2018. 24(5). 586-595. DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-5-586-595

References

1. Nikiforova T. I., Nuvakhova M. B. Strategii povysheniya effektivnosti lecheniya patsiyentov s arterial'noy gipertoniyei [Strategies for improving the effectiveness of treatment of patients with arterial hypertension] // *Russian Journal of Cardiology*. 2022. 27 (S6). 66-67.

2. Sherzod B. M., Davlatshokh U. N. Effektivnost' monoterapii kandesartanom v lechenii neoslozhnennoy arterial'noy gipertenzii [Efficacy of candesartan monotherapy in the treatment of uncomplicated arterial hypertension] // *Science and Education*. 2023. 6. 254-262.

3. Logatkina A. V., Nikiforov V. S., Bondar S. S., Terekhov I. V., Parfenyuk V. K. Vzaimosvyaz' ekspressii retseptorov 1-go tipa k angiotenzinu II i vazoaktivnykh regulyatorov pri arterial'noy gipertenzii [Relationship between the expression of angiotensin II receptors type and vasoactive regulators in arterial hypertension] // *CardioSomatika*. 2020. 11 (3). 16-21. DOI: 10.26442/22217185.2020.3.200408

4. Krutikov E. S., Tsvetkov V. A., Chistyakova S. I. Vliyaniye urovnya al'dosterona krovi na remodelirovaniye serdtsa i sosudov u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa i arterial'noy gipertenziyei [Aldosterone blood level influence on the remodeling of heart and vessels in patients with type 2 diabetes and arterial hypertension] // *Tavricheskiy mediko-biologicheskiy vestnik*. 2020. 3. 52-60. DOI: 10.37279/2070-8092-2020-23-3-52-60

5. Giyosova N. Vzaimodeystvie serdichesko-pochennogo kontinum v razvitiya nephropathy [Interaction of the cardio-kidney continuum in the development of nephropathy] // *Oriental renaissance: Innovative, educational, natural and social sciences*. 2022. 5. 597-606.

6. Maksimov M. L., Dralova O. V., Kurguzova D. O., Starodubtsev A. K., Shikaleva A. A. Lekarstvennyye sredstva, moduliruyushchiye aktivnost' renin-angiotenzin-al'dosteronovoy sistemy: uchebnoye posobiye po klinicheskoy farmakologii [Medicines modulating the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system. Textbook on clinical pharmacology]. Kazan, 2020. 160 p.

7. Redko Yu. P., Gladkikh N. N., Yagoda A. V. Remodelirovaniye levogo zheludochka u bol'nykh arterial'noy gipertenziyei s dobavochnymi pochechnymi arteriyami: assotsiatsii s urovnem renina i skorost'yu klubochkovoy fil'tratsii [Remodeling of the left ventricle in patients with arterial hypertension with additional renal arteries: associations with renin levels and glomerular filtration rate] // *Lechaschi Vrach*. 2019. 7. 24-27.

8. Rafael A.V., Jesús M.V., Esperanza F.B. Renin-angiotensin system: Basic and clinical aspects-A general perspective // *Endocrinologia, diabetes y nutricion*. 2021. 69 (1). 52-62. DOI: 10.1016/j.endien.2022.01.005

9. Elham S., Vijayvardhan K., Joshua P. et al. Highlights of mechanisms and treatment of obesity-related hypertension // *Journal of human hypertension*. 2020. 36 (9). 785-793. DOI: 10.1038/s41371-021-00644-y

10. Markel A. L. Genetika i patofiziologiya nizkoreninovoy arterial'noy gipertonii [Genetics and pathophysiology of low-renin arterial hypertension] // *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2018. 22(8). 1000-1008. DOI: 10.18699/VJ18.443

11. Filipets N. D., Ivanov D. D., Gozhenko A. I. Blokatory renin-angiotenzin-al'dosteronovoy sistemy kak osnovnoye patogeneticheskoye napravleniye medikamentoznoy nefroproteksii [Renin-angiotensin-aldosterone system blockers as the main pathogenetic approach of drug nephroprotection] // Journal of Kidney. 2019. 8 (1). 34-39. DOI: 10.22141/2307-1257.8.1.2019.157794
12. Banerjee D., Winocour P., Chowdhury T. A., De P., Wahba M., Montero R., Fogarty D., Frankel A. H., Karalliedde J., Mark P. B., Patel D. C., Pokrajac A., Sharif A., Zaccarelli S., Bain S., Dasgupta I. Management of hypertension and renin-angiotensin-aldosterone system blockade in adults with diabetic kidney disease: Association of British Clinical Diabetologists and the Renal Association UK guideline update 2021 // BMC Nephrology. 2022. 23(1). 9. DOI: 10.1186/s12882-021-02587-5
13. Moskalets O. V. Immunofermentnyy analiz v praktike klinitsista // Klinicheskiy razbor v obshchey meditsine [Enzyme immunoassay in the practice of a physician] // Clinical review for general practice. 2022. 6. 19-23. DOI: 10.47407/kr2022.3.6.00171
14. Chikhladze N. M. Chikhladze N. M. Sovremennyye tendentsii primeneniya preparatov, blokiruyushchikh renin-angiotenzinovuyu sistemu pri renovaskulyarnoy arterial'noy gipertonii [Current trends in the use of the renin-angiotensin system blocking drugs in renovascular arterial hypertension] // Systemic Hypertension. 2022. 1. 49-54. DOI: 10.38109/2075-082X-2022-1-49-54
15. Baranova E. I., Katsap A. A., Kolesnik O. S., Lebedeva E. V. Gipertonicheskaya bolezni u zhenshchin v peri- i postmenopauze – patofiziologicheskiye mekhanizmy i podkhody k lecheniyu [Hypertension in peri- and postmenopausal women — pathophysiological mechanisms and approaches to treatment] // Russian Journal of Cardiology. 2023. 28(5). 99-107. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5439
16. Obertinskaya O. G. Sostoyaniye renin-al'dosteronovoy sistemy u patsiyentov s rezistentnoy arterial'noy gipertenziyey [The state of the renin-aldosterone system in patients with resistant arterial hypertension] // Zaporozhye Medical Journal. 2019. 21 (3). 290-294. DOI: 10.14739/2310-1210.2019.3.168951
17. Khlestova G. V., Nizyaeva N. V., Romanov A. Yu., Baev O. R., Ivanets T. Y. u., Lapshina I. I., Mullabaeva S. M., Shuklina D. A. Dinamika izmeneniy renina, angiotenzina (1-7) i angiotenzina II pri tyazheloy i umerennoy preeklampsii // Akusherstvo i ginekologiya [The dynamics of renin, angiotensin (1-7) and angiotensin ii in severe and moderate preeclampsia] // Journal Obstetrics and Gynecology. 2019. 1. 62-66. DOI: 10.18565/aig.2019.1.62-66
18. Makarova T. P., Sadykova D. I., Melnikova Y. S. Nefrogennaya gipertenziya u detey i podrostkov [Nephrogenic hypertension in children and adolescents] // Russian Journal of Cardiology. 2019. 24. 5-6.
19. Kasaeva E. A., Mamaev S. N. Polimorfizm renin-angiotenzin-al'dosteronovoy sistemy pri khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti [Polymorphism of the renin-angiotensin-aldosterone system in chronic heart failure] // Cardiovascular therapy and prevention. 2021. 20(1S). 40-41.
20. Povetkin S. V., Kornilov A. A. Primneniye fiksirovannykh kombinatsiy lekarstvennykh sredstv kak sposob kompleksnoy optimizatsii antigipertenzivnoy terapii: fokus na sochetaniye amlodipina, indapamida, perindoprila [Fixed drug combinations as a way of complex antihypertensive therapy optimization: focus on the combination of amlodipine, indapamide, perindopril] // Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension). 2022. 1. 17-26. DOI: 10.18705/1607-419X-2022-28-1-17-26
21. Vijayakumar S., Narasimman G., Huseyin C. Y., Sundararajan V. Understanding diabetes-induced cardiomyopathy from the perspective of renin angiotensin

aldosterone system // Pflugers Archiv European journal of physiologi. 2021. 474 (1). 63-81. DOI: 10.1007/s00424-021-02651-x

22. Kobalava J. D., Shavarova E. K., Khomova I. A., Goreva L. A., Karapetyan L. V. Fiksirovannaya kombinatsiya amlodipina i indapamida-retard v lechenii nekontroliruyemoy arterial'noy gipertonii u lits starshe 55 let [Fixed combination of amlodipine/indapamide-retard in the treatment of uncontrolled hypertension in subjects over 55 years old] // Arterial Hypertension. 2018. 24 (5). 586-595. DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-5-586-595

Информация об авторах

Павлова Вероника Алексеевна – аспирант, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0001-9462-1622, nika-nika-pavlova@mail.ru

Павлова Александра Алексеевна – аспирант, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0001-1349-0788, alexandra1996.05@yandex.ru

Вебер Виктор Робертович – доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой, научный руководитель института, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 000-0001-7854-0849, viktor.veber@novsu.ru

Жмайлова Светлана Викторовна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 000-0002-7754-5338, Svetlana.Zhmaylova@novsu.ru

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

УДК 612.017.1:612.112.3

DOI: 10.34680/2076-8052.2024.2(136).275-283

ГРНТИ 34.43.35+34.39.27

Специальность ВАК 3.3.8

Научная статья

ИММУНОДИСПЕРСИОННЫЙ АНАЛИЗ ФАГОЦИТАРНОЙ ГРУППЫ ИММУНОГРАММЫ

Костарев С. Н.^{1, 2}, Середа Т. Г.¹

¹ Пермский государственный аграрно-технологический университет
имени академика Д. Н. Прянишникова (Пермь, Россия)

² Пермский институт ФСИН России (Пермь, Россия)

Аннотация Последствия коронавирусной инфекции на генотип людей еще недостаточно изучены. Некоторые пациенты жалуются на ослабление памяти, некоторые замечают редение волос и т.д. В последнее время медицинских специалистов также привлекает внимание исследование изменений в иммунной системе от коронавирусной инфекции. Проведен анализ иммунограмм жителей Пермского края среднего возраста в период пандемии. Иммунограммы поделены на две категории от состояния болезни пациентов. Интерес представляли Иммунограммы пациентов в состоянии болезни, которое оценивалось по отклонению иммуноглобулинов ИГ А, ИГ М от референтного интервала и выздоровевших пациентов по иммуноглобулину ИГ G. Пациенты были сгруппированы на три возрастные группы в возрасте от 19 до 50 лет. У людей в состоянии болезни наблюдались небольшие превышения абсолютного значения фагоцитоза и фагоцитарного числа. Понижения абсолютного значения фагоцитоза, фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса наблюдались у средней группы при повышенном уровне иммуноглобулинов.

Ключевые слова: иммунный ответ, иммунограмма, фагоцитарная группа

Для цитирования: Костарев С. Н., Середа Т. Г. Иммунодисперсионный анализ фагоцитарной группы иммунограммы // Вестник НовГУ. 2024. 2 (136). 275-283. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.2(136).275-283

Research Article

IMMUNODISPERSION ANALYSIS OF THE PHAGOCYtic GROUP OF THE IMMUNOGRAM

Kostarev S. N.¹, Sereda T. G.²

¹ Perm State Agro-Technological University named after Academician D.N. Pryanishnikov (Perm, Russia)

² Perm Institute of the FPS of Russia (Perm, Russia)

Abstract The effects of coronavirus infection on the human genotype are still poorly understood. Some patients complain of memory impairment, some notice hair thinning, etc. Recently, medical specialists have also attracted attention to the study of the human immune system against coronavirus. The immunograms of middle-aged residents of Perm Krai during the pandemic have been analyzed. Immunograms were divided into two categories according to the patients' disease state. The immunograms of patients in the state of illness, which was evaluated by the deviation of immunoglobulins IgA, IgM from the reference interval and recovered patients, were of interest. Patients were grouped into three age groups ranging from 19 to 50 years. Small excesses in the absolute value of phagocytosis and phagocytic count were observed in those in the disease state. Decreases in the absolute value of phagocytosis, phagocytic number and phagocytic index were observed in the middle group with increased immunoglobulin levels.

Keywords: immune response, immunogram, phagocytic group

For citation: Kostarev S. N., Sereda T. G. Immunodispersion analysis of the phagocytic group of the immunogram // Vestnik NovSU. 2024. 2 (136). 275-283. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.2(136).275-283

Введение

Основы иммунологии были поставлены в научной школе Французского ученого Louis Pasteur, которые в дальнейшем были сформулированы его учеником, русским ученым и Лауреатом Нобелевской премии Ильей Мечниковым. Изучению состояния иммунной системы человека посвящено множество обзорных работ, но особую обеспокоенность вызывает возможное ухудшение иммунных показателей, вызванных новой коронавирусной инфекцией [1, 2]. Поствакцинальный и постинфекционный гуморальный иммунный ответ на инфекцию SARS-CoV-2 изучался в работе [3, 4]. Также у исследователей представлял интерес изучение иммунного ответа при осложнениях, вызываемых другими факторами [5-7]. Предварительно было проведено математическое моделирование вирусной опасности для человека [8-10]. Проведено исследование параметров фагоцитарной группы иммунного статуса иммунограмм пациентов Пермского края. Интерес представляли иммунограммы пациентов в состоянии болезни (СБ), которое оценивалось по отклонению иммуноглобулинов ИГ А, ИГ М от референтного интервала и выздоровевших пациентов (СЗ). Для исследования были выбраны показатели Иммунного статуса: Абсолютное значение фагоцитоза – ф1; фагоцитарное число – ф2; фагоцитарный индекс – ф3 у трех исследуемых возрастных групп, проживающих в Пермском крае во время пандемии 2020-2021 годов.

Материалы и методы

Исследования проведены на базе медицинского центра «Философия красоты и здоровья», г. Пермь. Для исследований было отобрано 206 иммунограмм жителей Пермского края в среднем возрасте. Для анализа проб и построения иммунограмм использовался прибор Илаб Таурис. Иммунный статус (ИС) включал определения фагоцитарных показателей: абсолютного значения фагоцитоза, фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса. Первоначально полученные данные были разбиты на три возрастные интервала пациентов. Иммунограммы по отклонению иммуноглобулинов отсортированы на два массива: в состоянии болезни и выздоровевшие пациенты. В каждой категории по отношению к иммуноглобулинам было выделено три массива по состоянию иммуноглобулинов: в референтном интервале, пониженным или повышенным показателям, где определялось процентное отношение повышения (понижения) показателей фагоцитарной группы.

Обсуждение результатов

Методика проведения эксперимента

Исследование было выполнено на анализе иммуноглобулинов иммунограмм, по которым определялось состояние болезни. Выделено две стадии болезни,

активная и стадия выздоровления пациента, при которых изучались отклонения параметров фагоцитоза от референтного интервала. Обозначено множество массивов системы «Состояние болезни – Иммунограмма», участвующих в эксперименте (таблица 1).

Таблица 1. Элементы системы «Состояние болезни – Иммунограмма»

Массив	Обозначение	Примечание
$\Phi = \{\phi_1, \phi_2, \phi_3\}$	Множество элементов фагоцитоза	-
$ИГ = \{ИГА, ИГМ, ИГГ\}$	Множество элементов иммуноглобулинов	-
$C = \{СБ, СЗ\}$	Множество категорий состояний болезни: СБ – стадия болезни	Иммуноглобулины ИГ А и ИГ М, не входят в референтный диапазон
	СЗ – выздоровевший пациент	Иммуноглобулин ИГ Г вышел за границы референтного интервала

Для упрощения описания параметров иммунограммы, задана также система идентификаторов. Для формирования модели трансформации иммунограммы были взяты три параметра иммунного статуса (таблица 2).

Таблица 2. Мнемоника показателей

Входные сигналы индикаторов	Размерность	Мнемоника
Иммуноглобулин А	г/л	ИГ А
Иммуноглобулин М	г/л	ИГ М
Иммуноглобулин G	г/л	ИГ G
Абсолютное значение фагоцитоза	$10^9/\text{л}$	ф1
Фагоцитарное число	-	ф2
Фагоцитарный индекс	-	ф3

Общая схема проведения эксперимента показана на рисунке 1.

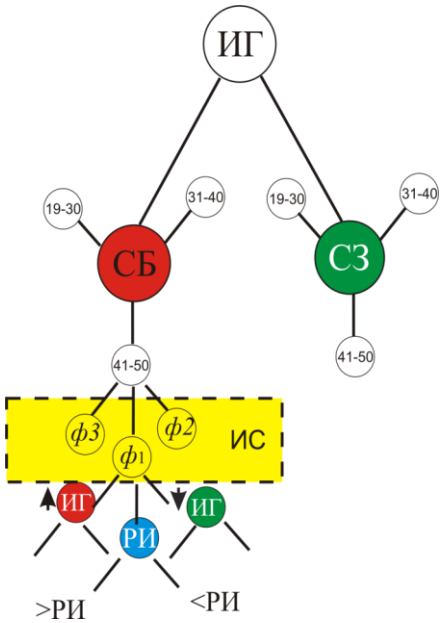


Рисунок 1. Общая схема проведения эксперимента (для упрощения рисунка показаны не все ветви)

Изучение показателей иммунного статуса

Изучались иммунограммы пациентов в диапазоне возраста от 19 до 50 лет. Параметры проточной фотометрии иммунограмм пациентов до 18 лет ранее были рассмотрены в работах [11-12].

Составлены интервальные диапазоны по трем группам: 19-30, 31-40, 41-50 лет. Исследования по анализу параметров иммунного статуса иммунограмм были сгруппированы по отклонениям иммуноглобулинов ИГ А, ИГ М и ИГ G от референтного интервала. Всего обследовано 206 иммунограмм (таблица 3).

Таблица 3. Количественный состав иммунограмм пациентов по возрастной категории с учетом состояния болезни

Возрастной диапазон, лет	Состояние				Итого
	СБ		СЗ		
	↓*	↑	↓	↑	
19–30	12	26	11	13	62
	38		24		
31–40	16	19	10	21	66
	35		31		
41–50	25	14	12	27	78
	39		39		
Всего	53	59	33	61	206
Итого	112		94		206

* – отклонение иммуноглобулинов в меньшую ↓, большую ↑ стороны

Анализ иммунного статуса иммунограмм состояний иммунной системы СБ, СЗ представлен в таблицах 4 и 5.

Таблица 4. Анализ иммунограмм для состояния иммунной системы СБ

Показатель	Условия	Возрастные диапазоны					
		19-30		31-40		41-50	
		<*	>	<	>	<	>
φ1	РИ	20	72	0	0	37,89	17,79
	↑	5	0	17	0	20,5	15,9
	↓	3	0	0	83	0	7,92
φ2	РИ	35	42,5	20	0	46	16
	↑	7	7,5	12	14	17	15
	↓	8	0	0	54	6	0
φ3	РИ	10	15	12	14	15	10
	↑	7,5	5	0	0	10	0
	↓	0	62,5	8	66	31	34

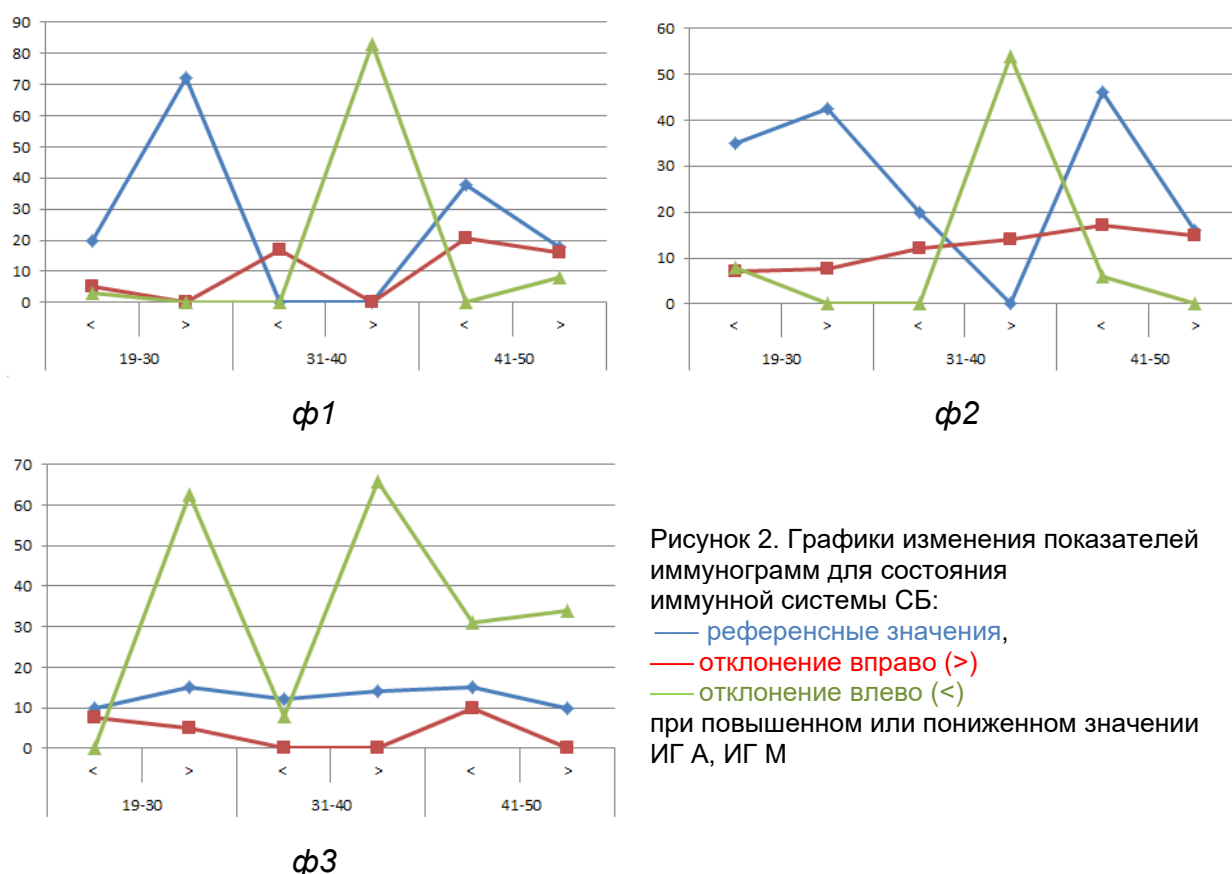
* – изменения показателей иммунограмм (< >) в процентах для состояния иммунной системы при повышенном (↑) или пониженном (↓) состоянии иммуноглобулинов ИГ А, ИГ М

Таблица 5. Анализ иммунограмм для состояния иммунной системы СЗ

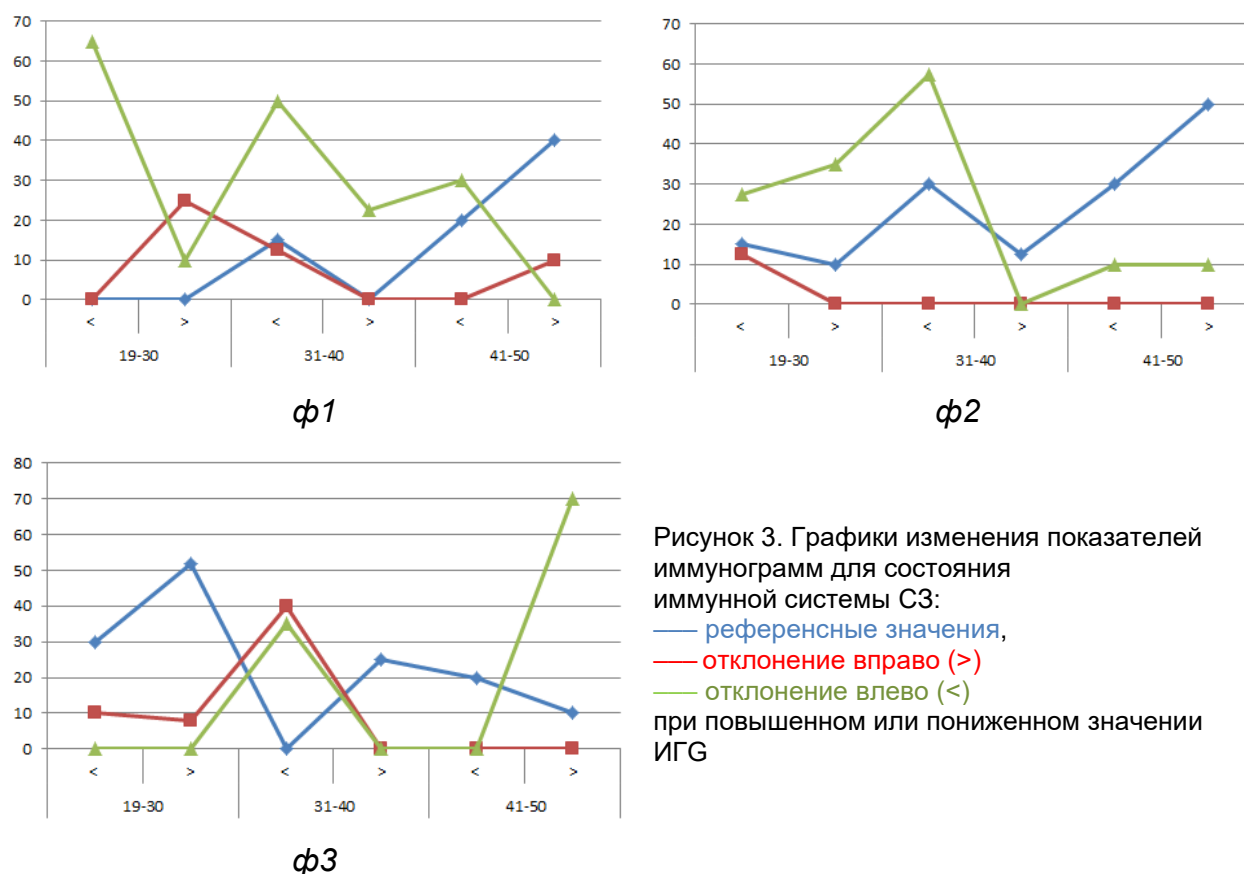
Показатель	Условия	Возрастные диапазоны					
		19-30		31-40		41-50	
		<*	>	<	>	<	>
$\phi 1$	РИ	0	0	15	0	20	40
	↑	0	25	12,5	0	0	10
	↓	65	10	50	22,5	30	0
$\phi 2$	РИ	15	10	30	12,5	30	50
	↑	12,5	0	0	0	0	0
	↓	27,5	35	57,5	0	10	10
$\phi 3$	РИ	30	52	0	25	20	10
	↑	10	8	40	0	0	0
	↓	0	0	35	0	0	70

* – изменения показателей иммунограмм (< >) в процентах для состояния иммунной системы при повышенном (↑) или пониженном (↓) состоянии иммуноглобулина ИГ G

На рисунке 2 представлены полигоны показателей в процентах для состояния иммунной системы СБ.



На рисунке 3 представлены полигоны показателей в процентах для состояния иммунной системы СЗ.



Исследование отклонений иммунного статуса от референтного интервала

При состоянии болезни:

- абсолютное значение фагоцитоза (φ1) имело небольшое превышение у 2 и 3 группы при пониженном значении иммуноглобулинов. Пиковое понижение наблюдалось у 2 группы до 80% при повышении иммуноглобулинов;
- фагоцитарное число (φ2) имело небольшое линейное повышение также у 2 и 3 группы. Пики понижения наблюдались у 2 группы при повышении иммуноглобулинов;
- фагоцитарный индекс (φ3) понизился до 60% для 1 и 2 групп при повышении иммуноглобулинов. Превышение референтного интервала было незначительным, наблюдались небольшие колебания.

У переболевших пациентов:

- абсолютное значение фагоцитоза (φ1) имело пониженные всплески у всех 3 групп от 60 до 30% при пониженном значении иммуноглобулинов.
- фагоцитарное число (φ2) имело линейное понижение до 60% у 2 группы при понижении иммуноглобулинов;
- фагоцитарный индекс (φ3) имел одновременно понижающий и повышающий пики до 40% у второй группы при понижении иммуноглобулинов.

Выводы

Проведено изучение изменения иммунного статуса иммунограмм пациентов в возрасте от 19 до 50 лет на примере Пермского края. Пациенты были сгруппированы на три возрастные группы. У людей в состоянии болезни наблюдались небольшие превышения абсолютного значения фагоцитоза и фагоцитарного числа. Понижения абсолютного значения фагоцитоза, фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса наблюдались у средней группы при повышенном уровне иммуноглобулинов.

Благодарности

Авторы выражают благодарность менеджеру медицинского центра «Философия красоты и здоровья» Комягиной Оксане Владимировне.

Список литературы

1. Валов С. Л., Саляхутдинов Р. Р., Тетерина А. Д., Чеглакова Ю. А. Обоснование необходимости изучения особенностей иммунного ответа организма человека при SARS-CoV-2 // Молодежь и медицинская наука в XXI веке : материалы XXII Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием, посвященной 90-летию со дня рождения профессора В. А. Журавлева, Киров, 15 февраля 2021 г. Киров: Кировский государственный медицинский университет 2021. С. 236-239.
2. Михайлова Ю. В., Тюкина Л. Ю., Ишбулдина А. М., Гильмутдинов Р. Г., Обрядина А. П., Жибурт Е. Б. Особенности развития гуморального иммунного ответа у лиц, инфицированных SARS-CoV-2 // Материалы научно-практических конференций в рамках VII Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2021): сборник тезисов, Москва, 19–21 октября 2021 г. Москва, 2021. С. 165.
3. Андреев И. В., Нечай К. О., Андреев А. И., Зубарев А. П., Есаулова Д. Р., Алёнова А. М., Николаева И. А., Чернявская О. П., Ломоносов К. С., Шульженко А. Е., Курбачев О. М., Латышева Е. А., Шартанова Е. В., Назарова Е. В., Романова Л. В., Черченко Н. Г., Смирнов В. В., Аверков О. В., Мартынов А. И., Вечорко В. И., Гудима Г. О., Кудлай Д. А., Хаитов М. Р., Хаитов Р. М. Поствакцинальный и постинфекционный гуморальный иммунный ответ на инфекцию SARS-CoV-2 // Иммунология. 2022. 43(1). 18-32. DOI: 10.33029/0206-4952-2022-43-1-18-32
4. Джумагазиев А. А., Костинов М. П., Безрукова Д. А., Усаева О. В., Безруков Т. Д. Специфика иммунного ответа на вакцинацию SARS-CoV-2 при ожирении // Астраханский медицинский журнал. 2021. 16(2). 18-26. DOI: 10.17021/2021.16.2.18.26
5. Русина В. В., Бобрукевич Д. В., Пилютин О. Ю., Владыко А. С., Григорьева Е. Е., Фомина Е. Г. Характеристика иммунного ответа к спектру вирусных антигенов SARS-CoV-2 в динамике // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. 2022. 11(4). 393-403. DOI: 10.34883/PI.2022.11.4.001
6. Погодина Е. А., Лобов А. В., Иванова П. И., Казей В. И., Шубина И. Ж. Индукция иммунного ответа на SARS-CoV-2 при иммуносупрессивных состояниях // Российский биотерапевтический журнал. 2021. 20(4). 18-25. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-20-4-18-25
7. Медицина труда и промышленная экология: ежемесячный научно-практический журнал: официальный сайт / Министерство здравоохранения РФ, ГУ

НИИ медицины труда РАМН. 2015. 8. URL: <https://www.journal-irioh.ru/jour/issue/view/43/showToc> (Дата обращения: 24.03.2024)

8. Костарев С. Н., Файзрахманов Р. А., Татарникова Н. А., Новикова О. В., Середа Т. Г. Системный анализ и математическое моделирование инфекционной безопасности заболевания, вызываемого штаммами коронавируса COVID-19 // Известия Юго-Западного государственного университета. Серия Управление, вычислительная техника, информатика. Медицинское приборостроение. 2023. 13(2). 76-94. DOI: 10.21869/2223-1536-2023-13-2-76-94

9. Kostarev S. N., Kochetova O. V., Tatarnikova N. A., Sereda T. G. Study of the human infectious safety model under the influence of SARS-CoV-2 on the example of the Perm Krai of the Russian Federation // E3S Web of Conferences. 2021. 282. 06005. DOI: 10.1051/e3sconf/202128202005

10. Sereda T. G., Kostarev S. N., Kochinov Y. A., Kochinova T. V. Building a tool model for the study of the ecosystem «Coronavirus - vector - human - environment» // IOP Conference Series: Earth and Environmental Science. 2020. 548. 42030. DOI: 10.1088/1755-1315/548/4/042030

11. Костарев С. Н., Середа Т. Г. Исследование параметров иммунитета у детей в период 2020-2021 гг. // Российский иммунологический журнал. 2023. 26(2). 161-172. DOI: 10.46235/1028-7221-1212-SOI

12. Kostarev S., Sereda T. Study of immune system response to coronavirus infection // BIO Web of Conferences. 2024. 84(20). 03008. DOI: 10.1051/bioconf/20248403008

References

1. Valov S. L., Salakhutdinov R. R., Teterina A. D., Cheglakova Yu. A. Obosnovaniye neobkhodimosti izucheniya osobennostey immunnogo otveta organizma cheloveka pri SARS-Cov-2 [Substantiation of the need to study the features of the immune response of the human body in SARS-Cov-2] // Youth and medical science in the XXI century: materials of the XXII All-Russian scientific conference of students and young scientists with international participation, dedicated to the 90th anniversary of the birth of the professor V.A. Zhuravleva, Kirov, February 15, 2021. Kirov: Kirov State Medical University, 2021. P. 236-239.

2. Mikhailova Yu. V., Tyukina L. Yu., Ishbuldina A. M., Gilmutdinov R. G., Obryadina A. P., Zhiburt E. B. Osobennosti razvitiya gumoral'nogo immunnogo otveta u lits, infitsirovannykh SARS-CoV-2 [Features of the development of the humoral immune response in persons infected with SARS-CoV-2] // Materials of scientific and practical conferences within the framework of the VII Russian Congress of Laboratory Medicine (RCLM 2021): collection of abstracts, Moscow, October 19-21, 2021. Moscow, 2021. P. 165.

3. Andreev I. V., Nechai K. O., Andreev A. I., Zubarev A. P., Esaulova D. R., Alyonova A. M., Nikolaeva I. A., Chernyavskaya O. P., Lomonosov K. S., Shulzhenko A. E., Kurbachev O. M., Latysheva E. A., Shartanova E. V., Nazarova E. V., Romanova L. V., Cherchenko N. G., Smirnov V. V., Averkov O. V., Martynov A. I., Vechorko V. I., Gudima G. O., Kudlay D. A., Khaitov M. R., Khaitov R. M. Postvaksinal'nyy i postinfektsionnyy gumoral'nyy immunnyy otvet na infektsiyu SARS-CoV-2 [Postvaccinal and postinfectious humoral immune response to SARS-CoV-2 infection] // Immunology. 2022. 43(1). 18-32. DOI: 10.33029/0206-4952-2022-43-1-18-32

4. Dzhumagaziev A. A., Kostinov M. P., Bezrukova D. A., Usacheva O. V., Bezrukov T. D. Spetsifika immunnogo otveta na vaksinatseyu SARS-CoV-2 pri ozhireniy [Specificity of immune response to vaccination SARS-CoV-2 in obesity] // Astrakhan Medical Journal. 2021. 16(2). 18-26. DOI: 10.17021/2021.16.2.18.26

5. Rusina V. V., Bobrukevich D. V., Pilyugina O. Yu., Vladyko A. S., Grigorieva E. E., Fomina E. G. *Kharakteristika immunnogo otveta k spektru virusnykh antigenov SARS-CoV-2 v dinamike* [Characteristics of the immune response to the spectrum of SARS-CoV-2 viral antigens in dynamics] // *Laboratory diagnostics. Eastern Europe*. 2022. 11(4). 393-40. DOI: 10.34883/PI.2022.11.4.001
6. Pogodina E. A., Lobov A. V., Ivanova P. I., Kazey V. I., Shubina I. J. *Induktsiya immunnogo otveta na SARS-CoV-2 pri immunosuppressivnykh sostoyaniyakh* [Induction of anti-SARS-CoV-2 immune reactions in immune compromised patients] // *Russian Journal of Biotherapy*. 2021. 20(4). 18-25. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-20-4-18-25
7. Occupational Medicine and Industrial Ecology: monthly scientific and practical journal: official website / Ministry of Health of the Russian Federation, State Research Institute of Occupational Medicine of the Russian Academy of Sciences. 2015. 8. URL: <https://www.journal-irioh.ru/jour/issue/view/43/showToc> (Accessed: 24.03.2024).
8. Kostarev S. N., Fayzrakhmanov R. A., Tatarnikova N. A., Novikova O. V., Sereda T. G. *System analysis and mathematical modeling of infection safety human caused by COVID-19 coronavirus strains* // *Proceedings of the Southwest State University. Series: IT Management, Computer Science, Computer Engineering. Medical Equipment Engineering*. 2023. 13(2). 76-94. DOI: 10.21869/2223-1536-2023-13-2-76-94
9. Kostarev S. N., Kochetova O. V., Tatarnikova N. A., Sereda T. G. *Study of the human infectious safety model under the influence of SARS-CoV-2 on the example of the Perm Krai of the Russian Federation* // *E3S Web of Conferences*. 2021. 282. 06005. DOI: 10.1051/e3sconf/202128202005
10. Sereda T. G., Kostarev S. N., Kochinov Y. A., Kochinova T. V. *Building a tool model for the study of the ecosystem «Coronavirus - vector - human - environment»* // *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. 2020. 548. 42030. DOI: 10.1088/1755-1315/548/4/042030
11. Kostarev S. N., Sereda T. G. *Issledovaniye parametrov immuniteta u detey v period 2020-2021 gg.* [Studies of immune parameters in adolescents over the period of 2020-2021] // *Russian Journal of Immunology*. 2023. 26(2). 161-172. DOI: 10.46235/1028-7221-1212-SOI
12. Kostarev S., Sereda T. *Study of immune system response to coronavirus infection* // *BIO Web of Conferences*. 2024. 84(20). 03008. DOI: 10.1051/bioconf/20248403008

Информация об авторах

Костарев Сергей Николаевич – доктор технических наук, доцент, профессор, Пермский государственный аграрно-технологический университет имени академика Д. Н. Прянишникова; профессор, Пермский институт ФСИН России (Пермь, Россия), ORCID: 0000-0002-3097-7037, iums@dom.raid.ru

Середа Татьяна Геннадьевна – доктор технических наук, доцент, профессор, Пермский государственный аграрно-технологический университет имени академика Д. Н. Прянишникова (Пермь, Россия), ORCID: 0009-0003-3994-165X, iumsstg@mail.ru

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

УДК 616.381-072.1:616.681-007.43

DOI: 10.34680/2076-8052.2024.2(136).284-303

ГРНТИ 76.29.39+76.29.43

Специальность ВАК 3.3.8, 3.1.9

Научная статья

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ПРЕДБРЮШИННОЙ ПЛАСТИКИ ПАХОВЫХ ГРЫЖ И ГЕРНИОПЛАСТИКИ ПО ЛИХТЕНШТЕЙНУ

Уханов А. П.^{1, 2}, Захаров Д. В.^{1, 2}, Жилин С. А.^{1, 2}, Большаков С. В.¹, Муминов К. Д.¹,
Асельдеров Ю. А.¹, Леонов А. И.^{1, 2}

¹ Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия)

² Центральная городская клиническая больница (Великий Новгород, Россия)

Аннотация Цель исследования – сравнительный анализ результатов трансабдоминальной предбрюшинной лапароскопической пластики и паховой герниопластики по Лихтенштейну. В Клинике № 2 Центральной городской клинической больницы Великого Новгорода в период с 2017 по 2023 годы оперировано 695 больных с паховыми грыжами из них у 322 (46,3%) хирургическое вмешательство выполнено эндовидеохирургическим методом и 373 (63,7%) оперировано открытым методом по Лихтенштейну.

При лапароскопической герниопластике конверсия на открытый доступ произведена у 4 (1,2%) больных. Сравнительный анализ результатов показывает, что лапароскопическая предбрюшинная пластика паховых грыж имеет определенные преимущества перед открытыми вмешательствами, в частности отмечается статистически достоверное снижение времени оперативного вмешательства (54,7 мин и 63,8 мин соответственно), сокращение периода купирования послеоперационного болевого синдрома и назначения анальгетиков (1,3 дней и 2,6 дней), уменьшение числа послеоперационных осложнений (5,0 % и 8,6 %) и сроков пребывания в стационаре (3,6 дней и 5,2 дней соответственно). Лапароскопическая предбрюшинная герниопластика, если проведена со строгим применением стандартизированной техники и опытными руками, является отличным подходом для лечения паховой грыжи по сравнению с пластикой по Лихтенштейну, независимо применялась ли она при односторонних или двусторонних, первичных или рецидивирующих паховых грыжах и характеризуется меньшим количеством послеоперационных осложнений и рецидивов со всеми преимуществами лапароскопической хирургии, такими как уменьшение послеоперационной боли, ранняя активизация и выписка из стационара.

Ключевые слова: паховая грыжа, лапароскопическая предбрюшинная герниопластика, операция Лихтенштейна

Для цитирования: Уханов А. П., Захаров Д. В., Жилин С. А., Большаков С. В., Муминов К. Д., Асельдеров Ю. А., Леонов А. И. Сравнительный анализ результатов лапароскопической предбрюшинной пластики паховых грыж и герниопластики по Лихтенштейну // Вестник НовГУ. 2024. 2(136). 284-303. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.2(136).284-303

COMPARATIVE ANALYSIS OF LAPAROSCOPIC PREPERITONEAL REPAIR OF INGUINAL HERNIAS AND LICHTENSTEIN HERNIOPLASTY

Ukhanov A. P.^{1, 2}, Zakharov D. V.^{1, 2}, Zhilin S. A.^{1, 2}, Bolshakov S. V.¹, Muminov K. D.¹, Aselderov Yu. A.¹, Leonov A. I.¹

¹ Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod, Russia)

² Central City Clinical Hospital (Veliky Novgorod, Russia)

Abstract The purpose of the study is a comparative analysis of the results of transabdominal preperitoneal laparoscopic surgery and inguinal hernioplasty according to Lichtenstein. From 2017 to 2023, 695 patients with inguinal hernias were operated on in Clinic 2 of the Central City Clinical Hospital of Veliky Novgorod. 322 (46.3%) patients had surgery performed by endovideosurgical method and 373 (63.7%) had open surgery according to Lichtenstein.

Conversion to open surgery was performed in 4 (1.2%) patients. A comparative analysis of the results shows that laparoscopic preperitoneal repair of inguinal hernias has certain advantages over open interventions, in particular, there is a statistically significant reduction in the time of surgical intervention (54.7 minutes and 63.8 minutes, respectively), a reduction in the period of relief of postoperative pain syndrome and the prescription of analgesics (1.3 days and 2.6 days), a decrease in the number of postoperative complications (5.0% and 8.6%) and length of hospital stay (3.6 days and 5.2 days, respectively). Laparoscopic preperitoneal hernia repair, performed with strict application of a standardized technique and by an experienced surgeon, is an excellent approach for treating the inguinal hernias compared with Lichtenstein surgery, regardless of whether it was used for unilateral or bilateral, primary or recurrent inguinal hernias, and is characterized by fewer postoperative complications and relapses with all the advantages of laparoscopic surgery, such as reduced postoperative pain, early mobilization and short stay in the hospital.

Keywords: *inguinal hernia, laparoscopic preperitoneal hernioplasty, Lichtenstein operation*

For citation: Ukhanov A. P., Zakharov D. V., Zhilin S. A., Bolshakov S. V., Muminov K. D., Aselderov Yu. A., Leonov A. I. Development of the theoretical annealing model for two-component systems // Vestnik NovSU. 2024. 2(136). 284-303. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.2(136).284-303

Введение

Оперативное лечение паховой грыжи является актуальной проблемой абдоминальной хирургии. Грыжи брюшной стенки наблюдаются у 4-5% населения, при этом грыжи паховой локализации встречаются не менее чем у 70% от общего числа грыженосителей [1-7]. Ежегодно в мире проводится до 20 миллионов паховых герниопластик [8, 9]. Распространенность паховых грыж увеличивается с возрастом [10, 11]. По данным 2017 года, совокупная распространенность паховых грыж у мужчин в возрасте от 25 до 34 лет – 5%; от 35 до 44 лет – 10%; от 45 до 54 лет – 18%; от 55 до 64 лет – 24%; от 65 до 74 лет – 31%; и 75 лет и старше – 45%. Заболеваемость паховой грыжей у мужчин в 8 раз выше, чем у женщин, и 90% пациентов подвергаются пластике паховой грыжи [12].

Начиная с конца 19 века, операция грыжесечения претерпела многочисленные усовершенствования с единственной целью уменьшить рецидивы [13]. Рецидив грыжи после пластики местными тканями наблюдается у 5 до 20% больных [2, 6, 14]. Риск рецидива заболевания составляет 27% для мужчин и 3% для женщин [15].

И. Лихтенштейн и соавторы указывают [16], что все модификации и хирургические техники герниорафии, начиная с выполненной более 100 лет назад

Bassini, имели общий недостаток. Основным этиологическим фактором большинства неудачных операций при герниопластике является сшивание под натяжением структур, которые в норме не находятся в противостоянии. И. Лихтенштейн ввел термин «герниопластика без натяжения» и указывал, что использование современного сетчатого протезирования позволяет производить пластику паховых грыж без нарушения нормальной анатомии и натяжения швов. Результаты применения операции Лихтенштейна показали достаточно низкую частоту рецидивов от 0,7 до 2% [1, 6, 17-19].

Широкое распространение получает лапароскопическая герниопластика, которая используется с 90-х годов прошлого века [20-22]. В англоязычной литературе широко используется аббревиатура TAPP (transabdominal preperitoneal) или трансабдоминальная преперитонеальная герниопластика, целью которой является лапароскопическая установка в предбрюшинном пространстве полимерной сетки, которая закрывает миопектинеальное отверстие и препятствует выходу паховой грыжи. В директивах Европейского общества герниологов (2009) указывается, что лапароскопическая герниопластика более предпочтительна, чем открытые методы и связана с более ранней реабилитацией, сниженным риском развития инфекции и ранней выпиской из стационара [23].

В Российской Федерации, по данным главного хирурга, академика РАН А. Ш. Ревещвили, в 2020 году произведено 95894 плановых операций по поводу паховых грыж, из них у 16481 (17,19%) больного использована лапароскопическая техника [24].

Однако, несмотря на большое количество клинических исследований, проведенных в последние годы, по разным причинам, не было достигнуто консенсуса относительно хирургической техники пластики паховых грыж. Одни авторы считают, что их собственные, предпочтительно открытые, методы имеют минимально возможный уровень рецидивов и осложнений. Они склонны приписывать любые отрицательные результаты неправильным действиям хирурга, а не самой технике операции [25].

Сторонники лапароскопической паховой герниопластики заявляют ряд преимуществ перед открытыми вмешательствами, в частности уменьшение послеоперационной боли, ранняя активизация и сокращение пребывания в стационаре, уменьшение числа раневых осложнений и улучшенный косметический эффект [26, 27].

Кроме того, лапароскопическая технология эффективна при устранении рецидивных паховых грыж после ранее перенесенных открытых пластик, так как операция проходит вне зоны рубцовых тканей. И еще одно преимущество эндовидеохирургических вмешательств это одномоментное устранение двусторонних паховых грыж без дополнительных разрезов и расширения кожного доступа [28].

Несмотря на опубликованные преимущества, лапароскопическая пластика паховой грыжи до настоящего времени не была однозначно принята всем хирургическим сообществом, в основном потому, что это требует дорогостоящей аппаратуры и инструментария, повышенных мануальных навыков и более длительного обучения, чем при выполнении открытых вмешательств.

Для выполнения лапароскопической герниопластики необходимы эндотрахеальный наркоз и наложение напряженного карбоксиперитонеума, что значительно повышает риск развития послеоперационных и тромбозмболических осложнений, особенно у лиц старших возрастных групп с коморбидной сердечно-сосудистой и дыхательной патологией [1, 7].

Кроме того, лапароскопическая технология предрасполагает к возникновению висцеральных или сосудистых повреждений, спаечной кишечной непроходимости, которые практически не наблюдаются при открытом доступе [29]. Еще один недостаток лапароскопического метода, по сообщениям некоторых авторов, является хроническая паховая боль в отдаленные сроки после операции [30].

Целью данного исследования было изучение ранних и отдаленных результатов после трансабдоминальной предбрюшинной лапароскопической пластики (TAPP) и паховой герниопластики по Лихтенштейну (ГЛ).

Материалы и методы

В Клинике № 2 Центральной городской клинической больницы Великого Новгорода в период с 2017 по 2023 годы оперировано 695 больных с паховыми грыжами из них у 322 (46,3%) больных операция выполнена эндовидеохирургическим методом и 373 (63,7%) оперировано открытым методом.

Средний возраст в группе TAPP составил 55,6 лет, ГЛ – 64,2 лет. В группе TAPP мужчин было – 282 (87,6%), женщин – 12,4 %, в группе ГЛ – мужчин – 328 (88,0%), женщин – 45 (12,0%).

По локализации грыжи среди больных, которым выполнена TAPP, правостороннее расположение было у 166 больных (51,6%), левостороннее – у 156 (48,4 %), прямая грыжа отмечена у 66 (20,5%), косая – у 256 (79,0%), у 26 (8,0%) пациентов имелась двухсторонняя грыжа и у 16 больных (5,0%) отмечено сочетание паховой и пупочной грыжи.

В группе больных, которым произведена ГЛ правостороннее расположение наблюдалось у 235 (63,0 %), левостороннее у 138 (37,0%) пациентов, прямая грыжа была у 149 (40,0%), косая у 224 (60,0%), у 32 больных (8,6%) имелась двухсторонняя грыжа и в 33 случаях (8,8%) наряду с паховой имелась пупочная грыжа.

Показаниями к лапароскопической TAPP герниопластике являлись наличие паховой грыжи (прямые и косые, канальные, канатиковые) с размерами грыжевых ворот не более 5-7 см, двухсторонние паховые грыжи таких же размеров, рецидив грыжи после открытой герниопластики. Что касается больших пахово-мошоночных грыж, то, как показал

практический опыт, лапароскопическая коррекция их сопряжена со значительными техническими трудностями и высокой вероятностью повреждения элементов семенного канатика при выделении грыжевого мешка. Поэтому при хирургическом лечении таких грыж предпочтение отдавали традиционной открытой технике.

Противопоказания к использованию TAPP считаем возраст старше 80 лет, низкие функциональные показатели, обусловленные серьезной коморбидной сердечно-легочной патологией, когда противопоказана общая анестезия, наличие в анамнезе лапаротомных операций на нижних отделах брюшной полости, в частности радикальной простатэктомии, хотя в ряде случаев возраст и наличие предшествующих операций на органах брюшной полости в качестве противопоказаний носили относительный характер.

При выполнении лапароскопической герниопластики придерживались следующих ключевых моментов: 1) положение на спине с отведенными руками; 2) введение первого 10 мм троакара через поперечный разрез выше пупка; 3) использование техники Хассона для входа в брюшную полость при подозрении на внутрибрюшные спайки после предыдущей операции; 4) использование угловой (30°) оптики; 5) после наложения пневмоперитонеума перевод больного в положение Тренделенбурга с поднятием зоны операции под углом 10°-20° для улучшения визуализации, особенно у тучных больных; 6) введение двух рабочих 5 мм троакаров на уровне пупка по обеим средне-ключичным линиям; 7) широкая париетализация брюшинного мешка медиально до лобкового симфиза, латерально до середины поясничной мышцы; 8) имплантация сетки размером, не менее 10 см × 15 см; 9) фиксация сетки клипсой к связке Купера, к прямой мышце и латеральнее эпигастральных сосудов, высоко над подвздошно-лобковым трактом; 10) закрытие брюшины непрерывным швом; 11) если грыжа двусторонняя, та же процедура выполняется на противоположной стороне с использованием второй сетки; 12) по завершении лапароскопического этапа операции и десуффляции ушивание апоневроза на месте оптического порта и наложение швов на кожу.

При сочетании паховой и пупочной грыжи и выполнении TAPP вначале производили удаление пупочного грыжевого мешка, затем вводили троакар для лапароскопа. После окончания лапароскопической герниопластики осуществляли пластику апоневроза в области пупочного кольца.

Результаты и обсуждение

Конверсия на открытый доступ при TAPP произведена у 4 (1,2%) больных, причинами перехода явились повреждение тонкой кишки – у 1 больного, кровотечение из нижних эпигастральных сосудов – у 1, выраженный спаечный процесс в нижнем этаже брюшной полости у 2 больных.

По литературным данным причинами перехода на открытый доступ при выполнении TAPP чаще всего являлись трудности визуализации

миопектинеального грыжевого отверстия из-за выраженного спаечного процесса, обусловленного предыдущими операциями, либо возникшие висцеральные или сосудистые повреждения при выделении грыжевого мешка, которые не удалось купировать эндохирургическим доступом. Показатель конверсии при лапароскопической предбрюшинной герниопластике варьирует в пределах 0,75%-2,7%, при этом указывается, что частота перехода на открытый доступ во многом зависит от опыта хирурга и кривой его обучения [29, 31-35].

В период внедрения лапароскопической герниопластики опыт и навыки хирургов были ниже по сравнению с существующим опытом открытой герниопластики. По мере развития и усовершенствования эндовидеохирургической техники и лапароскопических инструментов, визуализация операционного поля значительно улучшилась, диссекция грыжевого мешка, остановка кровотечения и фиксация сетки стали проще и быстрее. Все эти факторы во многом помогли уменьшить время операции, количество серьезных интраоперационных осложнений и соответственно снизить показатель конверсии на открытый доступ при выполнении TAPP [29].

Кровотечения в брюшную полость отмечены у 8 (2,5%) больных (из нижней надчревной артерии у 3 и сосудов семенного канатика у 5). У 7 больных кровотечения купированы эндохирургически, в одном случае, как указано выше, произведена конверсия на открытый доступ.

Послеоперационные осложнения отмечены у 16 (5,0%) больных. Отхождение верхнего края сетки за счет прорезывания клипс и развитие раннего рецидива грыжи отмечено у 1 (0,3%) больного на 3 сутки после операции. Больному выполнена пластика по Лихтенштейну. Повреждение мочевого пузыря отмечено в 1 (0,3%) случае. Осложнение распознано на 2 сутки после операции, больному выполнена релапароскопия, ушивание разрыва мочевого пузыря с последующим благоприятным исходом. Серомы, гематомы мошонки наблюдались у 8 больных (2,5%), воспаление семенного канатика у 6 (1,9%). Сравнительный характер осложнений после операций TAPP и ГЛ представлен в таблице 1.

Таблица 1. Количество осложнений после операций лапароскопической герниопластики (TAPP) и открытых операций (ГЛ) при паховых грыжах

Вид осложнения	TAPP (322 больных)	ГЛ (373 больных)
Висцеральные осложнения	2 (0,6 %)	-
Инфильтрат послеоперационной раны	-	6 (1,6 %)
Серома послеоперационной раны	-	5 (1,3 %)
Серома, гематома мошонки	8 (2,5 %)	10 (2,7 %)
Нагноение послеоперационной раны	-	3 (0,8 %)
Фуникулит	6 (1,9 %)	8 (2,1 %)
Всего	7 (5,0±0,6 %)	30 (8,4±1,2%) P<0,05

Как видно из таблицы 1, отмечается статистически достоверное уменьшение количества осложнений в группе TAPP по сравнению с ГЛ. Литературные данные показывают, что количество послеоперационных осложнений – важный критерий качества оказания хирургической помощи.

Ф. Мошалла и соавторы приводят анализ 1208 операций по поводу паховых грыж, выполненных у 952 больных, из которых 98,02 % были оперированы лапароскопически и у 1,98 % операция была проведена открытым способом [7]. В группе больных, оперированных лапароскопически осложнения встретились у 2,8 %, причем имелись 4 случая повреждения кишечника. У всех больных с таким повреждением был выраженный спаечный процесс, вследствие ранее перенесенных операций на органах брюшной полости.

Д. Пирони и соавторы оперировали 584 пациента, из них 532 мужчины и 52 женщины, в возрасте от 19 до 86 лет [36]. У 332 (56,8%) проведена открытая пластика сеткой и у 252 (43,2%) лапароскопическая TAPP-пластика паховой грыжи. Интраоперационных осложнений не наблюдалось. Частота послеоперационных осложнений составила 4,5% в открытой группе пациентов и 3% в группе TAPP.

Следует отметить, что количество осложнений в приводимых анализах результатов использования лапароскопической технологии значительно разнится в зависимости от количества выполненных операций. Так в достаточно репрезентативном исследовании, включающем 12 678 лапароскопических герниопластик, выполненных в специализированном центре, показатель послеоперационных осложнений составил 2,9 % [27]. В то же время в другом исследовании при изучении анализе результатов 384 аналогичных операций этот показатель составил 7,9 % [26].

В проспективном рандомизированном исследовании [37] сообщается о сравнительных результатах лапароскопической TAPP (61 больной) и открытой, по Лихтенштейну, герниопластики (73 больных) при двухсторонних паховых грыжах, выполненных в период с 2013 по 2015 годы. Авторы отмечают статистически достоверное снижение случаев ранней послеоперационной боли, уменьшение числа послеоперационных осложнений и раннюю активизацию больных после TAPP.

В других рандомизированных сравнительных исследованиях приведены сходные показатели послеоперационных осложнений после лапароскопической и открытой паховой герниопластики, однако авторы отмечают значительное снижение болевого синдрома и отсутствие необходимости назначения сильных обезболивающих препаратов после эндовидеохирургических вмешательств [38, 39].

Кровоизлияния, отек, возникновение сером паховой области или мошонки представляет собой серьезную проблему и встречается у пациентов при больших пахово-мошоночных грыжах, либо при операциях по поводу устранения рецидивных паховых грыж.

Однако авторы, которые использовали TAPP, отмечают, что вероятность их возникновения менее часта по сравнению с открытыми вмешательствами, так как не было рассечения мягких тканей мошонки, диссекция грыжевого мешка проводилась в предбрюшинном пространстве с небольшим количеством жировой ткани, выполнялась тупым способом или с минимальным использованием электрохирургии и даже если серома или гематома образовывались, они более быстро рассасывались в забрюшинной клетчатке, вызывая более быстрое уменьшение болей и более раннее возвращение к нормальной деятельности [38-43].

Сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов TAPP и ГЛ представлен в таблице 2.

Таблица 2. Непосредственные и отдаленные результаты лапароскопической и открытой пластики паховых грыж

Показатели	TAPP (n=322)	ГЛ (n=373)	P
Продолжительность операции	54,7±9,2	63,8±12,4	<0,05
Применение анальгетиков (дни)	1,3±0,5	2,6±1,6	<0,05
Послеоперационные осложнения	7 (5,0±0,6 %)	30 (8,4±1,2%)	<0,05
Послеоперационный койко-день (дни)	3,6±1,6	5,2±0,5	<0,05
Рецидивы грыжи	1,9±0,1 %	2,5±0,2 %	>0,05

Как видно из таблицы лапароскопическая предбрюшинная пластика паховых грыж имеет определенные преимущества перед открытыми вмешательствами, в частности отмечается статистически достоверное снижение времени оперативного вмешательства, сокращение периода купирования послеоперационного болевого синдрома и назначения анальгетиков, уменьшение числа послеоперационных осложнений и сроков пребывания в стационаре.

Отдаленные результаты, в частности наличие рецидива грыжи оценены у 106 больных после TAPP и 118 больных после ГЛ в сроки от 6 месяцев до 4 лет. Показатель рецидива при лапароскопической герниопластике был ниже (1,9%) чем при операции по Лихтенштейну (2,5%), но разница в показателях была статистически недостоверна (>0,05).

Один из главных аргументов в выборе методике герниопластики – лапароскопической или открытой – это продолжительность оперативного вмешательства. Данные литературы на этот счет дают противоречивые результаты.

Так, М. Барам провел сравнительный анализ результатов лечения 300 больных с паховой грыжей, которые были разделены на две группы [31]. Группа I, включала 150 пациентов, находящихся под наблюдением после TAPP, а в группу II собраны 150 больных после герниопластики по Лихтенштейну. Исследование показало, что время операции было значительно ниже при выполнении TAPP (50±18.98 мин), нежели при ГЛ (75±24.54 мин), независимо проводилась ли односторонняя или двусторонняя пластика паховой грыжи. Этот результат подтверждается выводами других исследований, где также сообщается о более коротком времени операции при TAPP

[27, 29, 30, 44-46]. С другой стороны, имеются сообщения, где приводятся данные, что оперативное время выполнения односторонней лапароскопической герниопластики было более длительным по сравнению с открытым вмешательством [36, 40, 47, 48].

Сокращение периода купирования послеоперационного болевого синдрома и назначения анальгетиков является немаловажным фактором сравнительной оценки метода герниопластики. Представляет интерес исследование [49], в котором проведен сравнительный анализ интенсивности болевых ощущений после операций TAPP и ГЛ. 176 больных были разделены на две группы: группы А – 88 больных, которым выполнена TAPP (85 мужчин и 3 женщины, средний возраст $38,64 \pm 9,04$ года) и группа В – 88 пациентов, которым произведена ГЛ (84 мужчины и 4 женщины, средний возраст $8,32 \pm 13,40$ лет).

Послеоперационную боль измеряли с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) и классифицировали как отсутствие боли или какого-либо дискомфорта (ВАШ = 0), незначительная боль, периодический дискомфорт, не влияющий на качество жизни (ВАШ 1 – 3), умеренная боль или острая боль, снижающая качество жизни пациента, включая невозможность занятий спортом (ВАШ 4 – 7), сильная боль, изнуряющая пациента, нарушающая повседневную жизнь (ВАШ 8 – 10). Сроки наблюдения один и шесть месяцев после операции. Исследования показали, что через месяц после операции 57 (64,8%), больных, оперированных лапароскопически, не испытывали боли в зоне операции, по сравнению с 30 (34,1%) пациентами, прооперированных с пластикой по Лихтенштейну. Соотношение боли легкой и средней степени тяжести также было в пользу операции TAPP (9 % и 0 % против 26 % и 9,1%). Сильная боль через месяц после лапароскопической герниопластики была в 4 раза реже, чем после открытой операции (2,3% и 9,1% соответственно). Аналогичная динамика отмечена и через полгода после операции. Сильные боли после лапароскопии отмечены лишь у одного больного, что было более чем в три раза меньше, чем в группе открытых вмешательств (1% и 3,5% соответственно [49]. Аналогичные результаты опубликованы в других исследованиях, где показатель паховой боли по ВАШ был существенно меньше при TAPP по сравнению с ГЛ [45, 50-52].

Значительное уменьшение операционной травмы, за счет отсутствия больших разрезов, незначительный болевой синдром и, как следствие этого, ранняя активизация больных приводят к резкому сокращению стационарного пребывания больных после лапароскопической герниопластики, которая как правило у большинства авторов составляла 1–2 суток [27, 29, 30, 44, 53].

Показатель рецидива является наиболее важным критерием эффективности хирургического лечения грыж брюшной стенки. Изучение литературы показывает, что имеются разноречивые мнения об отдаленных результатах лапароскопической герниопластики и пластики по Лихтенштейну.

В исследовании [31] частота рецидива при TAPP составила 4,2% и 2,0% при ГЛ, но статистической разницы в результатах не отмечено, вероятно за счет малого числа наблюдений. Аналогичная тенденция прослеживается и в других исследованиях, где эти показатели соответственно составили 4,3% и 2,3% [54], 2,9% и 2,3% [38].

В ретроспективном долгосрочном исследовании [55] проведена оценка отдаленных результатов у 896 больных, которым выполнена лапароскопическая предбрюшинная пластика. Частота рецидивов в сроки от 2 до 17 лет, составила 1,8%, при этом в течение первых 2 лет наблюдался 1 рецидив после 265 герниопластик – 0,4%, в сроки до 7 лет отмечено 8 рецидивов у 337 обследованных больных (2,4%), по истечении 12 лет наблюдалось 4 рецидива у 302 обследованных (1%), и через 17 лет, после операции этот показатель возрос до 4,3 % (4 рецидива у 94 обследованных больных). Автор подчеркивает, что для достоверной оценки количественных данных о частоте рецидивов грыж необходимы послеоперационные наблюдения длительностью более 10 лет.

В большом клиническом исследовании с участием 2164 пациентов из 14 центров обнаружено, что частота рецидивов была выше в лапароскопической группе, чем в открытой группе (10,1% против 4,1% соответственно) [44]. Однако, при изучении составляющих факторов, авторы указывают, что у опытных хирургов этот показатель составил всего 5%, что показывает роль кривой обучения, влияющей на отдаленные результаты лапароскопической герниопластики. В других исследованиях с оценкой отдаленных результатов TAPP в сроки от 1 до 10 лет частота рецидива составляет от 0,4 до 2,3% [7, 26, 36, 39]. В специализированной герниологической клинике с большим ежегодным объемом лапароскопических герниопластик показатель рецидива после TAPP составляет 0,7% [27].

Причины рецидива грыжи после TAPP может быть недостаточный размер сетки, неправильное размещение ее, смещение ее за счет недостаточной фиксации или деформация при образовании окологрешечной серомы или гематомы [43]. Рекомендуется использовать сетку размером 15x10 см, чтобы уменьшить частота рецидивов, проводить обширную экспозицию предбрюшинного пространства для правильного размещения сетки, чтобы охватывать все миопектиналильное отверстие [31].

Динамика частоты использования эндовидеохирургической технологии лечения паховых грыж в сравнении с герниопластикой по Лихтенштейну по годам работы представлена на графике (рисунок 1). На графике отсутствуют данные 2021 года, в связи с тем, что Клиника 2 на период пандемии COVID 19 была перепрофилирована в инфекционный госпиталь, и хирургическое отделение в этот период не функционировало.

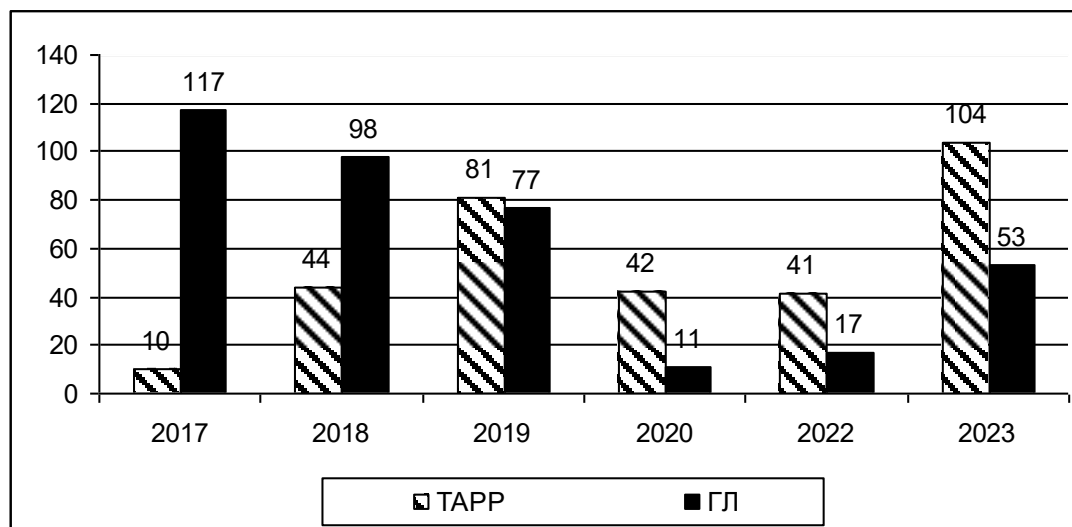


Рисунок 1. Динамика соотношения лапароскопических и открытых вмешательств при паховых грыжах

Как видно из графика вектор оказания хирургической помощи сместился в сторону использования малоинвазивных вмешательств и в последние три года TAPP при пластике паховых грыж используется в два раза чаще чем открытые вмешательства.

Выводы

Герниопластика TAPP, если проведена со строгим применением стандартизированной техники и опытными руками, является отличным подходом для лечения паховой грыжи по сравнению с пластикой по Лихтенштейну, независимо применялась ли она при односторонних или двусторонних, первичных или рецидивирующих паховых грыжах и характеризуется меньшим количеством послеоперационных осложнений и рецидивов со всеми преимуществами лапароскопической хирургии, такими как уменьшение послеоперационной боли, ранняя активизация и возвращение к повседневной деятельности.

Оба метода – TAPP и Лихтенштейн – являются безопасными и эффективными, однако TAPP более предпочтительна из-за меньшего болевого синдрома, более короткого периода пребывания в стационаре и срока нетрудоспособности и лучшего косметического результата. Для достижения хороших отдаленных результатов и снижения числа рецидивов заболевания необходим тщательный подход к выбору хирургической операции и выполнение ее с использованием необходимых технических средств.

Лапароскопический трансабдоминальный предбрюшинный доступ при пластике паховой грыжи является превосходной альтернативой традиционной хирургии, при этом авторы подчеркивают, что безопасность и эффективность TAPP, сокращение времени операции, осложнений и рецидивов коррелирует с опытом и квалификацией хирурга.

Список литературы

1. Шабунин А. В., Багателья З. А., Греков Д. Н., Эминов М. З., Шакиров Х. А., Гугнин А. В. Сравнительный анализ результатов пластики пахового канала по Лихтенштейну и лапароскопической герниопластики у больных паховыми грыжами // Московский хирургический журнал. 2018. 5. 22-27. DOI: 10.17238/issn2072-3180.2018.5.22-27
2. Егиев В. Н. Современное состояние и перспективы герниологии // Герниология. 2006. 2(10). 5-10.
3. Жебровский В. В. Хирургия грыж живота. Москва: Мед. Информ. Агентство, 2005. 384 с.
4. Калантаров Т. К., Новосельцев А. Е., Ледин А. В., Медведев А. Ю. Паховая грыжа: учебное пособие / под редакцией Т. К. Каландарова. Тверь: Триада, 2008. 80 с.
5. Тимошин А. Д., Юрасов А. В., Шестаков А. Л., Федоров Д. А. Современные подходы к лечению паховых грыж // Анналы хирургии. 2000. 5. 13-16.
6. Amid P. K., Shulman A. G., Lichtenstein I. L. Laparoscopic or open inguinal herniorrhaphy? // Archives of Surgery. 1995. 130(4). 448. DOI: 10.1001/archsurg.1995.01430040110026
7. Muschalla F., Schwarz J., Bittner R. Effectivity of laparoscopic inguinal hernia repair (TAPP) in daily clinical practice: early and long-term result // Surgical Endoscopy. 2016. 30(11). 4985-4994. DOI: 10.1007/s00464-016-4843-8
8. Bay-Nielsen M., Kehlet H., Strand L., Malmstrom J., Andersen F.H., Wara P., Juul P., Callesen T. Quality assessment of 26,304 herniorrhaphies in Denmark: a prospective nationwide study / Danish Hernia Database Collaboration // The Lancet. 2001. 358(9288). 1124-1128. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06251-1
9. Hernia Surge Group. International guidelines for groin hernia management // Hernia. 2018. 22(1). 1-165. DOI: 10.1007/s10029-017-1668-x
10. Simons M. P., Aufenacker T., Bay-Nielsen M., Bouillot J. L., Campanelli G., Conze J., de Lange D., Fortelny R., Heikkinen T., Kingsnorth A., Kukleta J., Morales-Conde S., Nordin P., Schumpelick V., Smedberg S., Smietanski M., Weber G., Miserez M. European Hernia Society guidelines on the treatment of inguinal hernia in adult patients // Hernia. 2009. 13. 343-403. DOI: 10.1007/s10029-009-0529-7
11. Berney C. R. Guidelines for laparoscopic (TAPP) and endoscopic (TEP) treatment of inguinal hernia // Surgical Endoscopy. 2012. 26. 3350-3351. DOI: 10.1007/s00464-012-2293-5
12. Jensen K. K., Henriksen N. A., Jorgensen L. N. Inguinal hernia epidemiology // Textbook of Hernia / Editors: William W. Hope, William S. Cobb, Gina L. Adrales. Springer: Cham, 2017. 23-27. DOI: 10.1007/978-3-319-43045-4_4
13. Holzheimer R.G. Low recurrence rate in hernia repair results in 300 patients with open mesh repair of primary inguinal hernia // European Journal of Medical Research. 2007. 12. 1-5.
14. Подолужный В. И., Павленко В. В., Старченков С. Б., Десяткин В. Б. Результаты лечения больных с паховыми грыжами различными способами герниопластики в сравнительном аспекте // Сибирский медицинский журнал. 2007. 22(2). 105-107.
15. Kingsnorth A., LeBlanc K. Hernias: inguinal and incisional // The Lancet. 2003. 362(9395). 1561-1571. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14746-0

16. Lichtenstein I. L., Shulman A. G., Amid P. K., Montlor M. M. The tension-free hernioplasty // *American Journal of Surgery*. 1989. 157 (2). 188-193. DOI: 10.1016/0002-9610(89)90526-6
17. Шулутко А. М., Данилов А. И., Эль-Саид А. Х., Мацатурян Р. М. Результаты пластики «без натяжения» по методике Лихтенштейна у больных с паховыми грыжами // *Анналы хирургии*. 2003. 2. 74-77.
18. Delikoukos S., Tzovaras G., Liakou P., Mantzos F., Hatzitheofilou C. Late-onset deep mesh infection after inguinal hernia repair // *Hernia*. 2007. 11. 15-17. DOI: 10.1007/s10029-006-0131-1
19. Farooq O., Batool Z, Bashir-ur-Rehman. Prolene darn: safe and effective method for primary inguinal hernia repair // *Journal of the College of Physicians and Surgeons-Pakistan: JCPSP*. 2005. 15(6). 358-361.
20. Dulucq J. L. Traitement des hernies de L'aine par mis em place d'un patch protéthique souspéritoneale em rétroperitonéoscopie. Voi totalement extraperitoneale // *Cah Chir*. 1991. 79. 15-16. (In French).
21. McKernan J. B., Laws H. L. Laparoscopic repair of inguinal hernias using a totally extraperitoneal prosthetic approach // *Surgical Endoscopy*. 1993. 7(1). 26-28. DOI: 10.1007/BF00591232
22. Phillips E. H., Carroll B. J., Fallas M. J. Laparoscopic preperitoneal inguinal hernia repair without peritoneal incision. Technique and early clinical results // *Surgical Endoscopy*. 1993. 7(3). 159-162. DOI: 10.1007/BF00594098
23. Simons M. P., Aufenacker T., Bay-Nielsen M., Bouillot J. L., Campanelli G., Conze J., de Lange D., Fortelny R., Heikkinen T., Kingsnorth A., Kukleta J., Morales-Conde S., Nordin P., Schumpelick V., Smedberg S., Smietanski M., Weber G., Miserez M. European Hernia Society guidelines on the treatment of inguinal hernia in adult patients // *Hernia*. 2009. 13(4). 343-403. DOI: 10.1007/s10029-009-0529-7
24. Хирургическая помощь в Российской Федерации: информационно-аналитический сборник за 2021 год. URL: <https://anyflip.com/nvzse/mktk/> (Дата обращения: 03.03.2024).
25. Fegade S. Laparoscopic versus open repair of inguinal hernia // *World Journal Laparoscopic Surgeny*. 2008. 1(1). 41-48. DOI: 10.5005/jp-journals-10007-1046
26. Mcguire C. I., Baigrie R. J., Theunissen D., Fernandes N. L., Chapman L. R. Outcome of laparoscopic inguinal hernia repair in a South African private practice setting // *South African journal of surgery*. 2012. 50(4). 115-118. DOI: 10.7196/sajs.1170
27. Bittner R., Leibl B. J., Jäger C., Kraft B., Ulrich M., Schwarz J. TAPP – stuttgart technique and result of a large single center series // *Journal Minimal Access Surgery*. 2006. 2(3). 155-159. DOI: 10.4103/0972-9941.27730
28. Fingerhut A., Millat B., Veyrie V., Chouillard E., Dziri C. Inguinal hernia repair – update 2006 // *EAES Guidelines for Endoscopic Surgery / Editors: T. A. M. Neugebauer, S. Sauerland, A. Fingerhut, B. Millat, G. Buess. Berlin: Springer, Heidelberg, 2006. P. 297-309.*
29. Ridings P., Evans D. S. The transabdominal pre-peritoneal (TAPP) inguinal hernia repair: a trip along the learning curve // *Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh*. 2000. 45(1). 29-32.
30. Schopf S., Ahnen T. V., Ahnen M. V., Schardey H. Chronic pain after laparoscopic transabdominal preperitoneal hernia repair: a randomized comparison of light and extra-light titanized polypropylene mesh // *World Journal of Surgery*. 2011. 35(2). 302-310. DOI: 10.1007/s00268-010-0850-4

31. Bahram M. A. L. Early and late outcomes of trans-abdominal pre-peritoneal and Lichtenstein repair for inguinal hernia, a comparative study // *International Surgery Journal*. 2017. 4(2). 459-464. DOI: 10.18203/2349-2902.isj20170191
32. Peitsch W. K. J. Laparoscopic transperitoneal inguinal hernioplasty (TAPP) after radical open retropubic prostatectomy: special features and clinical outcomes // *Hernia*. 2019. 23(2). 281-286. DOI: 10.1007/s10029-018-1846-5
33. Bracale U., Melillo P., Pignata G., di Salvo E., Rovani M., Merola G., Pecchia L. Which is the best laparoscopic approach for inguinal hernia repair: TEP or TAPP? A systematic review of the literature with a network meta-analysis // *Surgical Endoscopy*. 2012. 26. 3355-3366. DOI: 10.1007/s00464-012-2382-5
34. Picchio M., Lombardi A., Zolovkins A., Mihelons M., La Torre G. Tension-free laparoscopic and open hernia repair: randomized controlled trial of early results // *World Journal of Surgery*. 1999. 23. 1004-1007. DOI: 10.1007/s002689900615
35. McCormack K., Scott N. W., Go P. M., Ross S., Grant A. M. Laparoscopic techniques versus open techniques for inguinal hernia repair / EU Hernia Trialists Collaboration // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003. 1. CD001785. DOI: 10.1002/14651858.CD001785
36. Pironi D., Palazzini G., Panarese A., La Gioia G., Vendettuoli M., Romani A.M., Filippini A. Tecnica open versus TAPP nel trattamento dell'ernia inguinale. Nostra esperienza [Open mesh technique versus laparoscopic transabdominal preperitoneal (TAPP) approach in inguinal hernia repair. Our experience] // *Giornale di Chirurgia*. 2008. 29(11-12). 497-504. (In Italian.)
37. Ielpo B., Duran H., Diaz E., Fabra I., Caruso R., Malavé L., Ferri V., Lazzaro S., Kalivaci D., Quijano Y., Vicente E. A prospective randomized study comparing laparoscopic transabdominal preperitoneal (TAPP) versus Lichtenstein repair for bilateral inguinal hernias // *The American Journal of Surgery*. 2018. 216(1). 78-83. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2017.07.016
38. Juul P., Christensen K. Randomized clinical trial of laparoscopic versus open inguinal hernia repair // *British Journal of Surgery*. 1999. 86(3). 316-319. DOI: 10.1046/j.1365-2168.1999.01053.x
39. Yang B., Zhou S., Li Y., Tan J., Chen S., Han F. A Comparison of Outcomes between Lichtenstein and Laparoscopic Transabdominal Preperitoneal Hernioplasty for Recurrent Inguinal Hernia // *American Journal of Surgery*. 2018. 84(11). 1774-1780. DOI: 10.1177/000313481808401134
40. Elwan A. M., Abomera A. M., Makarem M. A., Alhamed A., Mohammedain H. Laparoscopic transabdominal preperitoneal repair versus open preperitoneal mesh repair for inguinal hernia // *Journal of The Arab Society for Medical Research*. 2013. 8. 38-42. DOI: 10.7123/01.JASMR.0000429088.65848.1c
41. Millikan K. W., Kosik M. L., Doolas A. A prospective comparison of trans-abdominal preperitoneal laparoscopic hernia repair versus traditional open hernia repair in a university setting // *Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques*. 1994. 4(4). 247-253.
42. Brooks D. C. A prospective comparison of laparoscopic and tension-free open herniorrhaphy // *Archives of Surgery*. 1994. 129(4). 361-366. DOI: 10.1001/archsurg.1994.01420280031004
43. Stoker D., Speigelhalter D. J., Singh R., Wellwood J. M. Laparoscopic versus open inguinal hernia repair: randomised prospective trial // *The Lancet*. 1994. 343. 1243-1245. DOI: 10.1016/S0140-6736(94)92148-2

44. Neumayer L., Hurder G. A., Jonasson O., Fitzgibbons R., Dunlop D., Gibbs J., Reda D., Henderson W. Open mesh versus laparoscopic mesh repair of inguinal hernia / Veterans Affairs Cooperative Studies Program 456 Investigators // The New-England Medical Review and Journal. 2004. 350(18). 1819-1827. DOI: 10.1056/NEJMoa040093
45. Mahon D., Decadt B., Rhodes M. Prospective randomized trial of laparoscopic (transabdominal preperitoneal) vs open (mesh) repair for bilateral and recurrent inguinal hernia // Surgical Endoscopy. 2003. 17(9). 1386-1390. DOI: 10.1007/s00464-002-9223-x
46. Heikkinen T. J., Haukipuro K., Hulkko A. A cost and outcome comparison between laparoscopic and Lichtenstein hernia operations in a day-case unit: a randomized prospective study // Surgical Endoscopy. 1998. 12. 1199-1203. DOI: 10.1007/s004649900820
47. Kumar S., Wilson R. G., Nixon S. J., Macintyre I. M. Chronic pain after laparoscopic and open mesh repair of groin hernia // British Journal of Surgery. 2002. 89(11). 1476-1479. DOI: 10.1046/j.1365-2168.2002.02260.x
48. Takayama Y., Kaneoka Y., Maeda A., Takahashi T., Uji M. Laparoscopic transabdominal preperitoneal repair versus open mesh plug repair for bilateral primary inguinal hernia // Annals of gastroenterological surgery. 2020. 4(2). 156-162. DOI: 10.1002/ags3.12314
49. Ghani A., Khalil J., Khan M. I., Khan H. Laparoscopic transabdominal preperitoneal versus lichtenstein tension free repair for inguinal hernia // Pakistan Journal of Surgery. 2012. 28(1). 6-11.
50. Anadol Z. A., Ersoy E., Taneri F., Tekin E. Outcome and cost comparison of laparoscopic transabdominal preperitoneal hernia repair versus Open Lichtenstein technique // Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques. 2004. 14(3). 159-163. DOI: 10.1089/1092642041255414
51. Hamza Y., Gabr E., Hammadi H., Khalil R. Four-arm randomized trial comparing laparoscopic and open hernia repairs // International Journal of Surgery. 2010. 8(1). 25-28. DOI: 10.1016/j.ijssu.2009.09.010
52. Salma U., Ahmed I., Ishtiaq S. A comparison of post-operative pain and hospital stay between Lichtenstein's repair and Laparoscopic Transabdominal Preperitoneal (TAPP) repair of inguinal hernia: a randomized controlled trial // Pakistan Journal of Medical Sciences Online. 2015. 31(5). 1062-1066. DOI: 10.12669/pjms.315.4811
53. Erhan Y., Erhan E., Aydede H., Mercan M., Tok D. Chronic pain after lichtenstein and preperitoneal (posterior) hernia repair // Canadian Journal of Surgery. 2008. 51(5). 383-387.
54. Tolba M., Khairi A., Eldin O. N., Salem M., Awad A. Tension-free mesh inguinal hernia repair; laparoscopic or open? // Journal of Minimally Invasive Surgical Sciences. 2012. 1(4). 149-153. DOI: 10.5812/jmiss.7633
55. Peitsch W. K. A modified laparoscopic hernioplasty (TAPP) is the standard procedure for inguinal and femoral hernias: a retrospective 17-year analysis with 1,123 hernia repairs // Surgical Endoscopy. 2014. 28(2). 671-682. DOI: 10.1007/s00464-013-3208-9

References

1. Shabunin A. V., Bagatelia Z. A., Grekov D. N., Eminov M. Z., Shakirov Kh. A., Gugnin A. V. Sravnitel'nyy analiz rezul'tatov plastiki pakhovogo kanala po Likhtenshteynu i laparoskopicheskoy gernioplastiki u bol'nykh pakhovymi gryzhami [Comparative analysis of the outcomes of treatment with inguinal canal repair according to the Lichtenstein technique

- and laparoscopic hernioplasty (TAPP) in patients with an inguinal hernia]. *Moscow Surgical Journal*. 2018. 5. 22-27. DOI: 10.17238/issn2072-3180.2018.5.22-27
2. Egiev V. N. Sovremennoye sostoyaniye i perspektivy gerniologii [Current state and prospects of herniology] // *Gerniologiya*. 2006. 2(10). 5-10.
3. Zhebrovsky V. V. *Khirurgiya gryzh zhivota* [Surgery of abdominal hernias]. Moscow: Medical Informational Agency Publishers, 2005. 384 p.
4. Kalantarov T. K., Novoseltsev A. E., Ledin A. V., Medvedev A. Yu. *Pakhovaya gryzha: uchebnoye posobiye* [Inguinal hernia: a textbook] / edited by T. K. Kalandarov. Tver: Triada, 2008. 80 p.
5. Timoshin A. D., Yurasov A. V., Shestakov A. L., Fedorov D. A. Sovremennyye podkhody k lecheniyu pakhovykh gryzh [Modern approach to inguinal hernias treatment] // *Annals of Surgery*. 2000. 5. 13-16.
6. Amid P. K., Shulman A. G., Lichtenstein I. L. Laparoscopic or open inguinal herniorrhaphy? // *Archives of Surgery*. 1995. 130(4). 448. DOI: 10.1001/archsurg.1995.01430040110026
7. Muschalla F., Schwarz J., Bittner R. Effectivity of laparoscopic inguinal hernia repair (TAPP) in daily clinical practice: early and long-term result // *Surgical Endoscopy*. 2016. 30(11). 4985-4994. DOI: 10.1007/s00464-016-4843-8
8. Bay-Nielsen M., Kehlet H., Strand L., Malmstrom J., Andersen F.H., Wara P., Juul P., Callesen T. Quality assessment of 26,304 herniorrhaphies in Denmark: a prospective nationwide study / Danish Hernia Database Collaboration // *The Lancet*. 2001. 358(9288). 1124-1128. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06251-1
9. Hernia Surge Group. International guidelines for groin hernia management // *Hernia*. 2018. 22(1). 1-165. DOI: 10.1007/s10029-017-1668-x
10. Simons M. P., Aufenacker T., Bay-Nielsen M., Bouillot J. L., Campanelli G., Conze J., de Lange D., Fortelny R., Heikkinen T., Kingsnorth A., Kukleta J., Morales-Conde S., Nordin P., Schumpelick V., Smedberg S., Smietanski M., Weber G., Miserez M. European Hernia Society guidelines on the treatment of inguinal hernia in adult patients // *Hernia*. 2009. 13. 343-403. DOI: 10.1007/s10029-009-0529-7
11. Berney C. R. Guidelines for laparoscopic (TAPP) and endoscopic (TEP) treatment of inguinal hernia // *Surgical Endoscopy*. 2012. 26. 3350-3351. DOI: 10.1007/s00464-012-2293-5
12. Jensen K. K., Henriksen N. A., Jorgensen L. N. Inguinal hernia epidemiology // *Textbook of Hernia* / Editors: William W. Hope, William S. Cobb, Gina L. Adrales. Springer: Cham, 2017. 23-27. DOI: 10.1007/978-3-319-43045-4_4
13. Holzheimer R.G. Low recurrence rate in hernia repair results in 300 patients with open mesh repair of primary inguinal hernia // *European Journal of Medical Research*. 2007. 12. 1-5.
14. Podoluzhny V. I., Pavlenko V. V., Starchenkov S. B., Desyatkin V. B. Rezul'taty lecheniya bol'nykh s pakhovymi gryzhami razlichnymi sposobami gernioplastiki v sravnitel'nom aspekte [Comparative results of inguinal hernia patients treatment using several hernioplasty ways] // *Siberian Scientific Medical Journal*. 2007. 22(2). 105-107.
15. Kingsnorth A., LeBlanc K. Hernias: inguinal and incisional // *The Lancet*. 2003. 362(9395). 1561-1571. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14746-0
16. Lichtenstein I. L., Shulman A. G., Amid P. K., Montlor M. M. The tension-free hernioplasty // *American Journal of Surgery*. 1989. 157 (2). 188-193. DOI: 10.1016/0002-9610(89)90526-6
17. Shulutko A. M., Danilov A. I., El-Said A. Kh., Matsaturyan R. M. Rezul'taty plastiki «bez natyazheniya» po metodike Likhtenshteyna u bol'nykh s pakhovymi gryzhami

[Results of "tension-free" plastic surgery using the Lichtenstein method in patients with inguinal hernias] // *Annals of Surgery*. 2003. 2. 74-77.

18. Delikoukos S., Tzovaras G., Liakou P., Mantzos F., Hatzitheofilou C. Late-onset deep mesh infection after inguinal hernia repair // *Hernia*. 2007. 11. 15-17. DOI: 10.1007/s10029-006-0131-1

19. Farooq O., Batool Z., Bashir-ur-Rehman. Prolene darn: safe and effective method for primary inguinal hernia repair // *Journal of the College of Physicians and Surgeons-Pakistan: JCPSP*. 2005. 15(6). 358-361.

20. Dulucq J. L. Traitement des hernies de L'aine par mis en place d'un patch prothétique souspéritoneale em rétroperitonéoscopie. Voi totalement extraperitoneale // *Cah Chir*. 1991. 79. 15-16. (In French).

21. McKernan J. B., Laws H. L. Laparoscopic repair of inguinal hernias using a totally extraperitoneal prosthetic approach // *Surgical Endoscopy*. 1993. 7(1). 26-28. DOI: 10.1007/BF00591232

22. Phillips E. H., Carroll B. J., Fallas M. J. Laparoscopic preperitoneal inguinal hernia repair without peritoneal incision. Technique and early clinical results // *Surgical Endoscopy*. 1993. 7(3). 159-162. DOI: 10.1007/BF00594098

23. Simons M. P., Aufenacker T., Bay-Nielsen M., Bouillot J. L., Campanelli G., Conze J., de Lange D., Fortelny R., Heikkinen T., Kingsnorth A., Kukleta J., Morales-Conde S., Nordin P., Schumpelick V., Smedberg S., Smietanski M., Weber G., Miserez M. European Hernia Society guidelines on the treatment of inguinal hernia in adult patients // *Hernia*. 2009. 13(4). 343- 403. DOI: 10.1007/s10029-009-0529-7

24. Surgical care in the Russian Federation: information and analytical collection for 2021. URL: <https://anyflip.com/nvzse/mktk/> (Accessed: 03.03.2024)

25. Fegade S. Laparoscopic versus open repair of inguinal hernia // *World Journal Laparoscopic Surgeny*. 2008. 1(1). 41-48. DOI: 10.5005/jp-journals-10007-1046

26. Mcguire C. I., Baigrie R. J., Theunissen D., Fernandes N. L., Chapman L. R. Outcome of laparoscopic inguinal hernia repair in a South African private practice setting // *South African journal of surgery*. 2012. 50(4). 115-118. DOI: 10.7196/sajs.1170

27. Bittner R., Leibl B. J., Jäger C., Kraft B., Ulrich M., Schwarz J. TAPP – stuttgart technique and result of a large single center series // *Journal Minimal Access Surgery*. 2006. 2(3). 155-159. DOI: 10.4103/0972-9941.27730

28. Fingerhut A., Millat B., Veyrie V., Chouillard E., Dziri C. Inguinal hernia repair – update 2006 // *EAES Guidelines for Endoscopic Surgery / Editors: T. A. M. Neugebauer, S. Sauerland, A. Fingerhut, B. Millat, G. Buess. Berlin: Springer, Heidelberg, 2006. P. 297-309.*

29. Ridings P., Evans D. S. The transabdominal pre-peritoneal (TAPP) inguinal hernia repair: a trip along the learning curve // *Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh*. 2000. 45(1). 29-32.

30. Schopf S., Ahnen T. V., Ahnen M. V., Schardey H. Chronic pain after laparoscopic transabdominal preperitoneal hernia repair: a randomized comparison of light and extra-light titanized polypropylene mesh // *World Journal of Surgery*. 2011. 35(2). 302-310. DOI: 10.1007/s00268-010-0850-4

31. Bahram M. A. L. Early and late outcomes of trans-abdominal pre-peritoneal and Lichtenstein repair for inguinal hernia, a comparative study // *International Surgery Journal*. 2017. 4(2). 459-464. DOI: 10.18203/2349-2902.isj20170191

32. Peitsch W. K. J. Laparoscopic transperitoneal inguinal hernioplasty (TAPP) after radical open retropubic prostatectomy: special features and clinical outcomes // *Hernia*. 2019. 23(2). 281-286. DOI: 10.1007/s10029-018-1846-5

33. Bracale U., Melillo P., Pignata G., di Salvo E., Rovani M., Merola G., Pecchia L. Which is the best laparoscopic approach for inguinal hernia repair: TEP or TAPP? A systematic review of the literature with a network meta-analysis // *Surgical Endoscopy*. 2012. 26. 3355-3366. DOI: 10.1007/s00464-012-2382-5
34. Picchio M., Lombardi A., Zolovkins A., Mihelons M., La Torre G. Tension-free laparoscopic and open hernia repair: randomized controlled trial of early results // *World Journal of Surgery*. 1999. 23. 1004-1007. DOI: 10.1007/s002689900615
35. McCormack K., Scott N. W., Go P. M., Ross S., Grant A. M. Laparoscopic techniques versus open techniques for inguinal hernia repair / EU Hernia Trialists Collaboration // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003. 1. CD001785. DOI: 10.1002/14651858.CD001785
36. Pironi D., Palazzini G., Panarese A., La Gioia G., Vendettuoli M., Romani A.M., Filippini A. Tecnica open versus TAPP nel trattamento dell'ernia inguinale. Nostra esperienza [Open mesh technique versus laparoscopic transabdominal preperitoneal (TAPP) approach in inguinal hernia repair. Our experience] // *Giornale di Chirurgia*. 2008. 29(11-12). 497-504. (In Italian.)
37. Ielpo B., Duran H., Diaz E., Fabra I., Caruso R., Malavé L., Ferri V., Lazzaro S., Kalivaci D., Quijano Y., Vicente E. A prospective randomized study comparing laparoscopic transabdominal preperitoneal (TAPP) versus Lichtenstein repair for bilateral inguinal hernias // *The American Journal of Surgery*. 2018. 216(1). 78-83. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2017.07.016
38. Juul P., Christensen K. Randomized clinical trial of laparoscopic versus open inguinal hernia repair // *British Journal of Surgery*. 1999. 86(3). 316-319. DOI: 10.1046/j.1365-2168.1999.01053.x
39. Yang B., Zhou S., Li Y., Tan J., Chen S., Han F. A Comparison of Outcomes between Lichtenstein and Laparoscopic Transabdominal Preperitoneal Hernioplasty for Recurrent Inguinal Hernia // *American Journal of Surgery*. 2018. 84(11). 1774-1780. DOI: 10.1177/000313481808401134
40. Elwan A. M., Abomera A. M., Makarem M. A., Alhamed A., Mohammedain H. Laparoscopic transabdominal preperitoneal repair versus open preperitoneal mesh repair for inguinal hernia // *Journal of The Arab Society for Medical Research*. 2013. 8. 38-42. DOI: 10.7123/01.JASMR.0000429088.65848.1c
41. Millikan K. W., Kosik M. L., Doolas A. A prospective comparison of trans-abdominal preperitoneal laparoscopic hernia repair versus traditional open hernia repair in a university setting // *Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques*. 1994. 4(4). 247-253.
42. Brooks D. C. A prospective comparison of laparoscopic and tension-free open herniorraphy // *Archives of Surgery*. 1994. 129(4). 361-366. DOI: 10.1001/archsurg.1994.01420280031004
43. Stoker D., Speilgelhalter D. J., Singh R., Wellwood J. M. Laparoscopic versus open inguinal hernia repair: randomised prospective trial // *The Lancet*. 1994. 343. 1243-1245. DOI: 10.1016/S0140-6736(94)92148-2
44. Neumayer L., Hurder G. A., Jonasson O., Fitzgibbons R., Dunlop D., Gibbs J., Reda D., Henderson W. Open mesh versus laparoscopic mesh repair of inguinal hernia / Veterans Affairs Cooperative Studies Program 456 Investigators // *The New-England Medical Review and Journal*. 2004. 350(18). 1819-1827. DOI: 10.1056/NEJMoa040093
45. Mahon D., Decadt B., Rhodes M. Prospective randomized trial of laparoscopic (transabdominal preperitoneal) vs open (mesh) repair for bilateral and recurrent inguinal hernia // *Surgical Endoscopy*. 2003. 17(9). 1386-1390. DOI: 10.1007/s00464-002-9223-x

46. Heikkinen T. J., Haukipuro K., Hulkko A. A cost and outcome comparison between laparoscopic and Lichtenstein hernia operations in a day-case unit: arandomized prospective study // Surgical Endoscopy. 1998. 12. 1199-1203. DOI: 10.1007/s004649900820
47. Kumar S., Wilson R. G., Nixon S. J., Macintyre I. M. Chronic pain after laparoscopic and open mesh repair of groin hernia // British Journal of Surgery. 2002. 89(11). 1476-1479. DOI: 10.1046/j.1365-2168.2002.02260.x
48. Takayama Y., Kaneoka Y., Maeda A., Takahashi T., Uji M. Laparoscopic transabdominal preperitoneal repair versus open mesh plug repair for bilateral primary inguinal hernia // Annals of gastroenterological surgery. 2020. 4(2). 156-162. DOI: 10.1002/ags3.12314
49. Ghani A., Khalil J., Khan M. I., Khan H. Laparoscopic transabdominal preperitoneal versus lichtenstein tension free repair for inguinal hernia // Pakistan Journal of Surgery. 2012. 28(1). 6-11.
50. Anadol Z. A., Ersoy E., Taneri F., Tekin E. Outcome and cost comparison of laparoscopic transabdominal preperitoneal hernia repair versus Open Lichtenstein technique // Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques. 2004. 14(3). 159-163. DOI: 10.1089/1092642041255414
51. Hamza Y., Gabr E., Hammadi H., Khalil R. Four-arm randomized trial comparing laparoscopic and open hernia repairs // International Journal of Surgery. 2010. 8(1). 25-28. DOI: 10.1016/j.ijsu.2009.09.010
52. Salma U., Ahmed I., Ishtiaq S. A comparison of post-operative pain and hospital stay between Lichtenstein's repair and Laparoscopic Transabdominal Preperitoneal (TAPP) repair of inguinal hernia: a randomized controlled trial // Pakistan Journal of Medical Sciences Online. 2015. 31(5). 1062-1066. DOI: 10.12669/pjms.315.4811
53. Erhan Y., Erhan E., Aydede H., Mercan M., Tok D. Chronic pain after lichtenstein and preperitoneal (posterior) hernia repair // Canadian Journal of Surgery. 2008. 51(5). 383-387.
54. Tolba M., Khairi A., Eldin O. N., Salem M., Awad A. Tension- free mesh inguinal hernia repair; laparoscopic or open? // Journal of Minimally Invasive Surgical Sciences. 2012. 1(4). 149-153. DOI: 10.5812/jmiss.7633
55. Peitsch W. K. A modified laparoscopic hernioplasty (TAPP) is the standard procedure for inguinal and femoral hernias: a retrospective 17-year analysis with 1,123 hernia repairs // Surgical Endoscopy. 2014. 28(2). 671-682. DOI: 10.1007/s00464-013-3208-9

Информация об авторах

Уханов Александр Павлович – доктор медицинских наук, профессор, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого; заведующий хирургическим отделением, Центральная городская клиническая больница (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0001-5322-4858, ukhanov1953@mail.ru

Захаров Дмитрий Васильевич – кандидат медицинских наук, доцент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого; заведующий хирургическим отделением, Центральная городская клиническая больница (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0001-6884-9949, Dmitry.Zakharov@novsu.ru

Жилин Сергей Алексеевич – преподаватель, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого; хирург, Центральная городская клиническая больница (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0002-9691-6720, s166773@std.novsu.ru

Большаков Сергей Владимирович – хирург, Центральная городская клиническая больница (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0003-2394-0225, ukhanov1953@mail.ru

Муминов Кобилджон Давронджонович – хирург, Центральная городская клиническая больница (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0002-5657-4906, ukhanov1953@mail.ru

Асельдеров Юсуп Асельдерович – хирург, Центральная городская клиническая больница (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0002-7410-2558, ukhanov1953@mail.ru

Леонов Александр Игоревич – преподаватель, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, хирург, Центральная городская клиническая больница (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0003-1444-027X, Alexandr.Leonov@novsu.ru

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

УДК 616-007-055.9

DOI: 10.34680/2076-8052.2024.2(136).304-310

ГРНТИ 76.29.43

Специальность ВАК 3.3.8

Научная статья

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО ДАННЫМ МРТ У ПАЦИЕНТА С СИНДРОМом ТЕСТИКУЛЯРНОЙ ФЕМИНИЗАЦИИ. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Цветкова Н. В.¹, Случанко Е. И.²

¹ Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н. П. Напалкова (Псков, Россия)

² Псковский государственный университет (Псков, Россия)

Аннотация В статье представлен клинический случай пациента с синдромом тестикулярной феминизации неполного типа, проявившемся в виде врожденного нарушения формирования наружных половых органов при наличии мужского кариотипа XY, а также моноорхизмом, мошоночной гипоспазией, аплазией предстательной железы и наличием рудиментарного влагалища. Для воссоздания привычного вида половых органов и оптимального функционирования мочевыделительной системы пациент с годовалого возраста перенес большое количество пластических операций. Обзор данных литературы показывает, что терапия данного синдрома характеризуется множественными пластическими операциями с последующей коррекцией гормонального фона.

Пациент был направлен в СПб ГБУЗ «Елизаветинскую больницу» для выполнения МРТ с целью оценки состояния органов малого таза после многочисленных оперативных вмешательств. В данной статье описаны результаты оперативных вмешательств и особенности анатомии пациента, которые были проанализированы по данным МРТ.

Ключевые слова: синдром тестикулярной феминизации, псевдогермафродитизм

Для цитирования: Цветкова Н. В., Случанко Е. И. Оценка состояния органов малого таза после оперативных вмешательств по данным МРТ у пациента с синдромом тестикулярной феминизации. Описание клинического случая // Вестник НовГУ. 2024. 2(136). 304-310. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.2(136).304-310

Research Article

ASSESSMENT OF THE CONDITION OF THE PELVIC ORGANS AFTER SURGERY INTERVENTIONS ACCORDING TO MRI DATA IN A PATIENT WITH TESTICULAR FEMINIZATION SYNDROME. DESCRIPTION OF A CLINICAL CASE

Tsvetkova N. V.¹, Sluchanko Ye. I.²

¹ Saint-Petersburg clinical scientific and practical center for special types of medical care (oncology-oriented) (Pskov, Russia)

² Pskov State University (Pskov, Russia)

Abstract The article presents a clinical case of a patient with testicular feminization syndrome of incomplete type, manifested in the form of a congenital disorder of the external genitalia formation in the presence of a male XY karyotype, as well as monorchidism, scrotal hypospadias, prostatic aplasia and the presence of a rudimentary vagina. To recreate the usual appearance of the genital organs and optimal functioning of the urinary system, the patient has undergone a large number of plastic surgeries since the age of one. A review of the literature shows that therapy for this syndrome is characterized by multiple plastic surgeries followed by correction of hormonal levels.

The patient was referred to the hospital for an MRI to evaluate the condition of the pelvic organs after multiple surgical interventions. This article describes the results of surgical interventions and the features of the patient's anatomy, which were analyzed using MRI data.

Keywords: *testicular feminization syndrome, pseudohermaphroditism*

For citation: Tsvetkova N. V., Sluchanko Ye. I. Assessment of the condition of the pelvic organs after surgery interventions according to mri data in a patient with testicular feminization syndrome. Description of a clinical case // Vestnik NovSU. 2024. 2(136). 304-310. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.2(136).304-310

Введение

Синдром тестикулярной феминизации – генетическое заболевание, поражающее лиц с мужским кариотипом и приводящее к развитию у них разнообразных по выраженности женских половых признаков вплоть до полной феминизации. Данное заболевание впервые описал американский гинеколог Джон Моррис в 1953 году. Он изучил известных на тот момент (более 80) пациентов с мужским псевдогермафродитизмом и выявил ряд семейных случаев, что позволило ему определить синдром тестикулярной феминизации как X-сцепленное рецессивное наследственное заболевание.

В настоящий момент установлено, что встречаемость синдрома тестикулярной феминизации составляет примерно один случай на 20-60 тысяч новорожденных мужского пола. Данное заболевание является причиной почти 20% случаев мужского псевдогермафродитизма [1].

Исследования в области современной генетики позволили выявить молекулярно-генетические механизмы синдрома тестикулярной феминизации – таковыми оказались мутации гена AR, локализованного на X-хромосоме. Продуктом экспрессии данного гена является белок-рецептор к тестостерону и его метаболитам (в основном, дигидротестостерону), наличие которого и обеспечивает реакцию организма на мужские половые гормоны. На сегодняшний день выявлено более 300 различных типов мутаций гена AR, приводящих к синдрому тестикулярной феминизации. Все они имеют рецессивный характер, поэтому женщины (по кариотипу), имеющие гомологичную X-хромосому, могут выступать только в качестве носителя и передавать это заболевание своим сыновьям с вероятностью 50%.

Из-за нарушений в структуре гена AR кодируемый им белок-рецептор получается дефектным, в зависимости от типа мутаций его реакция на воздействие тестостерона и сходных с ним соединений изменяется. При наиболее тяжелом течении синдрома тестикулярной феминизации рецептор становится совсем неспособным взаимодействовать с мужскими половыми гормонами, поэтому клетки организма теряют к ним чувствительность, сохраняя ее к эстрогенам (в основном, к эстрадиолу). Это приводит к развитию организма полностью по женскому типу при наличии и функционировании яичек. Некоторые другие типы синдрома тестикулярной феминизации обусловлены сохранением чувствительности к тестостерону, но на крайне низком уровне, что становится причиной широкого спектра клинических проявлений.

Активность клеток Сертоли, выделяющих тестостерон, при любой форме синдрома тестикулярной феминизации сохраняется и, может быть, даже несколько повышена.

Крайняя форма синдрома тестикулярной феминизации имеет следующий патогенез – еще на этапе эмбрионального развития из-за отсутствия влияния тестостерона по причине нечувствительности к нему организма происходит формирование женских половых органов. Образуется «слепое» влагалище, расщепленная мошонка становится большими половыми губами, зачатки фаллоса – клитором. На этапе полового созревания также полностью отсутствует реакция клеток на тестостерон, поэтому при синдроме тестикулярной феминизации (полный тип) ткани организма испытывают влияние только женских половых гормонов. Данное обстоятельство приводит к формированию выраженных вторичных половых признаков – пышной груди, «модельных» форм, распределению жировой клетчатки по женскому типу, тонкому голосу. Однако менструации и, тем более, возможность беременности в этом случае полностью исключены, так как у больных отсутствует матка и необходимые для менструального цикла гормональные факторы.

Цель работы – оценка состояния и морфологических особенностей органов малого таза после многочисленных оперативных вмешательств по данным МРТ.

Описание клинического случая

Пациент В., 20 лет (2004 года рождения) с врожденным нарушением формирования пола (кариотип мужской XY), а также монорхизмом и мошоночной гипоспадией в июне 2023 года был направлен СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» для выполнения МРТ с целью оценки состояния органов малого таза после многочисленных оперативных вмешательств.

Перенесенные операции:

- 12.10.2005 г. произведена ревизия правого пахового канала и брюшной полости (зачатков правого яичка не обнаружено), удаление вагинального отростка брюшины;
- 06.02.2007 г. произведена лапароскопия (семявыносящего протока справа не обнаружено, левое яичко в брюшной полости), низведение левого яичка с фиксацией по Петривальскому. В процессе низведения яичка выявлено, что семявыносящий проток заканчивается слепо в оболочках яичка. С учетом выраженных морфологических изменений проведена биопсия яичка. Гистологическое заключение – ткань яичка;
- 06.11.2007 г. выполнена хордэктомия, выпрямление полового члена;
- 11.05.2008 г. произведена пластика уретры по Дюплею до члено-мошоночного угла;
- 16.02.2009 г. выполнена пластика уретры до венечной борозды по Цецилию;
- 16.10.2009 г. выполнена пластика мошонки и полового члена по Цецилию (2 этап);

- 24.02.2011 г. выполнена ревизия левого пахового канала, удаление парамезонефральной кисты, пластика члено-мошоночного угла;
- 08.10.2018 г. произведена пластика уретры по Мэтью, гланулопластика, иссечение водянки по Бергману слева, кожная фаллопластика;
- 30.11.18 г. выполнена расширенная меатомия, букальная пластика уретры (операция Брака 1 этап, ранее сформированный тубулярный лоскут дистальной уретры в виду фиброзного перерождения полностью иссечен);
- 11.07.2019 г. произведена букальная пластика уретры (операция Брака 2 этап) и протезирование правого яичка.

Также из анамнеза известно, что пациент является ребенком от 5-ой беременности, протекавшей с угрозой выкидыша на фоне анемии и многоводия. С рождения помимо нарушения формирования наружных половых органов также была выявлена перинатальная энцефалопатия и плоско-вальгусная деформация стоп.

По результатам МРТ определяется агенезия правого яичка, семенных пузырьков, а также предстательной железы. В правой половине мошонки визуализируется протез яичка.

Позади мочевого пузыря отмечается вытянутая продолговатая структура (сформированное влагалище), распространяющаяся в дальнейшем типично левому семявыносящему протоку, слепо заканчиваясь на уровне пахового канала (ассоциация левого семявыносящего протока со стенкой влагалища с наличием Вольфова протока). Структура имеет выражено утолщенные стенки до 8 мм, в просвете жидкостное содержимое (хронические воспалительные изменения левого семявыносящего протока). Также данная структура (сформированное влагалище) впадает в мочеиспускательный канал (урогенитальный синус) (рисунки 1, 2).

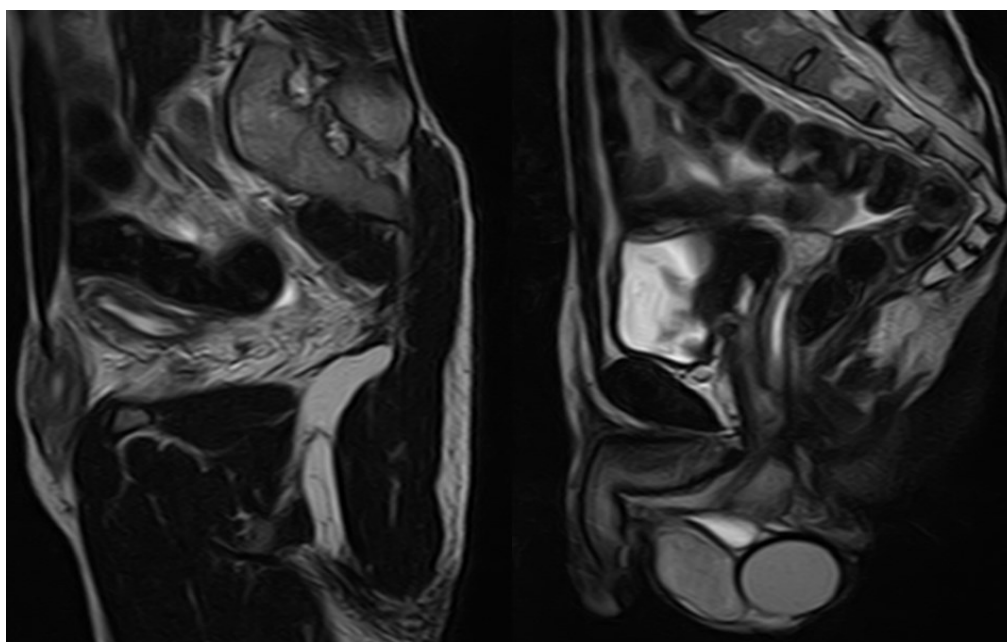


Рисунок 1. МРТ. Режим Т2 ВИ. Саггитальная проекция

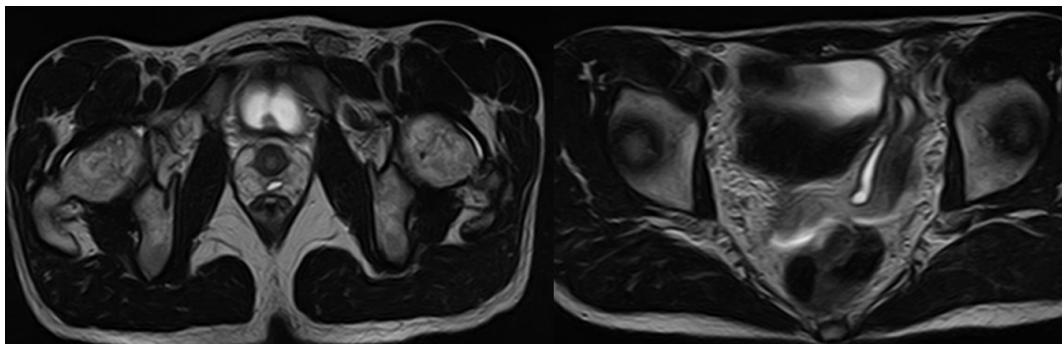


Рисунок 2. МРТ. Режим T2 ВИ. Аксиальная проекция

Урогенитальный синус – эмбриональное образование каудального отдела зародыша, возникающее из вентральной части, делящейся на два отдела клоаки. У человека разделение на мочеполовой синус и прямую кишку происходит на пятой неделе развития зародыша. Продолжением мочеполового синуса является мочевого мешок [1]. В мочеполовой синус впадают мюллеров и вольфов протоки [2].

Из мочеполового синуса развивается мочевого пузырь и уретра. В него впадают первичные мочеточники и протоки средней почки. С середины 2-го месяца развития отверстия протоков средней почки перемещаются каудально и у зародышей мужского пола превращаются в выводные отверстия семявыбрасывающих протоков. По мере увеличения размеров мочевого пузыря из мочеполового синуса обособляется половой бугорок (зачаток полового члена) и мочеиспускательный канал [3, 4].

При нарушении эмбрионального развития у девочек протоки уретры и влагалища не разделяются. Такая аномалия называется персистирующий урогенитальный синус и встречается в 0,6 случаях из 10 000 [5, 6].

Заключение

Научная новизна данного исследования состоит в ранее не проводившимся комплексном анализе морфологических особенностей развития органов малого таза у пациентов с синдромом тестикулярной феминизации по данным МРТ.

Основными методами диагностики этого состояния являются гинекологический или урологический осмотр, ультразвуковое исследование, изучение наследственного анамнеза, молекулярно-генетический анализ и определение уровня половых гормонов. Раньше всего удастся диагностировать неполные формы синдрома тестикулярной феминизации 2-5 степеней, так как нарушения в строении половых органов заметны уже при рождении ребенка. При осмотре врач-неонатолог может заподозрить наличие генетического заболевания и назначить дополнительные уточняющие исследования. Сочетание таких пороков развития с нормальным или даже повышенным уровнем тестостерона в крови и крипторхизмом говорит в пользу наличия синдрома тестикулярной феминизации [7].

Неполная форма заболевания 1 степени и полный тип патологии в большинстве случаев определяются намного позднее. Поводом для обращения мужчин (по своим фенотипическим признакам) с синдромом тестикулярной феминизации к специалистам часто служит подозрение на бесплодие. Анализ спермы при этом выявляет азоосперию, в анамнезе больного присутствует крипторхизм (нередко устраненный оперативным путем), паховые грыжи. Подтвердить наличие синдрома тестикулярной феминизации в этом случае возможно только при помощи генетической диагностики. Полная форма заболевания чаще всего диагностируется в 14-15 лет, когда девушки обращаются к специалисту из-за отсутствия менструаций. При гинекологическом осмотре у них определяется «слепое», закрытое в верхней трети влагалище, ультразвуковые исследования обнаруживают отсутствие матки и ее придатков. При этом могут выявляться семенники, находящиеся на различных этапах спуска в мошонку – располагающиеся в пределах брюшной полости, пахового канала, изредка в половых губах [7].

Концентрация тестостерона при синдроме тестикулярной феминизации соответствует уровню здорового мужчины или даже несколько превышает его. При этом количество эстрогенов не достигает нижней отметки нормы для девушек аналогичного возраста. Изучение наследственного анамнеза может обнаружить признаки Х-сцепленной передачи заболевания. Молекулярно-генетическая диагностика синдрома тестикулярной феминизации производится врачом-генетиком при помощи автоматического секвенирования последовательности гена AR или других методик. Возможно также выявление носительства патологической формы гена у здоровых женщин и пренатальная диагностика этого заболевания.

Терапия синдрома тестикулярной феминизации неполного типа характеризуется большим количеством пластических операций для воссоздания привычного вида половых органов, оптимального функционирования мочевыделительной системы. Больные с любой формой этого заболевания бесплодны.

Прогноз синдрома тестикулярной феминизации относительно выживаемости больных благоприятный. При полной форме патологии больные могут прожить нормальную жизнь женщины, обладая при этом мужским кариотипом. Неполные формы при правильно проведенной хирургической коррекции нарушений и пороков развития зачастую также не приводят к тяжелым и жизнеугрожающим осложнениям [7].

Профилактика синдрома тестикулярной феминизации производится посредством генетического выявления носительства патологического гена при отягощенном наследственном анамнезе и в случае подтверждения – пренатальной диагностикой этой патологии [7].

Список литературы

1. Агаджанова Е. М., Айрапетян Э. М. Неполная форма синдрома тестикулярной феминизации (описание случая и обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2007. 13 (5). 68-73.

2. Литвинов В. В. Синдром тестикулярной феминизации: 12 лет наблюдений // Таврический медико-биологический вестник. 2011. 14 (3-2). 145-147.
3. Литвинов В. В., Сулма А. Н. 18-летний катамнез пациентки с синдромом тестикулярной феминизации (описание случая) // Проблемы репродукции. 2015. 21 (4). 43-47. DOI: 10.17116/repro201521443-47
4. Гурова О., Козлов В., Цехмистренко Т. Спланхнология: учебное пособие для студентов медицинских вузов. Москва: Практическая медицина, 2020. 273 с.
5. Singh S., Singh P., Singh R. J. Persistent Urogenital Sinus // Journal of Anatomical Society of India. 2010. 59 (2). 242-244. DOI: 10.1016/S0003-2778(10)80034-6
6. Данилов Р., Боровая Т. Общая и медицинская эмбриология: учебник для медицинских вузов. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2017. 233 с.
7. Павлов В. Н., Папоян А. О., Давыдович М. Г., Лысанова Г. Х., Максимов С. Ю. клинический случай семейного варианта полной формы ложного мужского гермафродитизма (синдром тестикулярной феминизации), выявленного в пожилом возрасте // Медицинский вестник Башкортостана. 2021. Т. 16, 3(93). 72-76.

Reference

1. Agadzhanova E. M., Airapetyan E. M. Nepolnaya forma sindroma testikulyarnoy feminizatsii (opisaniye sluchaya i obzor literatury) [Incomplete form of testicular feminization syndrome (case description and literature review)] // Russian Journal of Human Reproduction. 2007. 13 (5). 68-73.
2. Litvinov V. V. Sindrom testikulyarnoy feminizatsii: 12 let nablyudeniy [Testicular feminization syndrome: 12 years of observations] // Tavricheskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik. 2011. 14 (3-2). 145-147.
3. Litvinov V.V., Sulima A.N. 18-letniy katamnez patsiyentki s sindromom testikulyarnoy feminizatsii (opisaniye sluchaya) [Testicular feminization syndrome (Morris syndrome): 18 years of follow-up] // Russian Journal of Human Reproduction. 2015. 21 (4). 43-47. DOI: 10.17116/repro201521443-47
4. Gurova O., Kozlov V., Tsekhmistrenko T. Splankhnologiya: uchebnoye posobiye dlya studentov meditsinskikh vuzov [Splanchnology: a textbook for students of medical universities]. Moscow: Practical medicine, 2020. 273 p.
5. Singh S., Singh P., Singh R. J. Persistent Urogenital Sinus // Journal of Anatomical Society of India. 2010. 59 (2). 242-244. DOI: 10.1016/S0003-2778(10)80034-6
6. Danilov R., Borovaya T. Obshchaya i meditsinskaya embriologiya: uchebnik dlya meditsinskikh vuzov [General and medical embryology: a textbook for medical universities]. Saint-Petersburg: SpetsLit, 2017. 233 p.
7. Pavlov V. N., Papoyan A. O., Davydovich M. G., Lysanova G. Kh., Maksimov S. Yu. klinicheskiy sluchay semeynogo varianta polnoy formy lozhnogo muzhskogo germafroditizma (sindrom testikulyarnoy feminizatsii), vyyavlennogo v pozhilom vozraste [A clinical case of the family variant of the full form of false male hermaphroditism (testicular feminization syndrome) revealed in old age] // Bashkortostan Medical Journal. 2021. V. 16, 3(93). 72-76.

Информация об авторах

Цветкова Надежда Васильевна – врач-рентгенолог, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н. П. Напалкова (Псков, Россия), ORCID: 0000-0002-9571-3163, nadya.cvetkova@mail.ru

Случанко Евгения Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, Псковский государственный университет (Псков, Россия), ORCID: 0000-0002-9571-3163, evgenija-sluchanko@rambler.ru

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.66-009.7

ГРНТИ 76.29.43

DOI: 10.34680/2076-8052.2024.2(136).311-321

Специальность ВАК 3.1.10

Научная статья

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПУЛЬСОВОЙ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕВРОПАТИЕЙ ПОЛОВЫХ НЕРВОВ

Степанов И. А.^{1, 2}, Белобородов В. А.¹

¹ Иркутский государственный медицинский университет (Иркутск, Россия)

² Харлампиевская клиника (Иркутск, Россия)

Аннотация В исследование включены медицинские карты 25 пациентов (17 респондентов (68%) женского пола, 8 (32%) – мужского пола, возраст пациентов варьировал от 28 до 80 лет, средний возраст составил $54,5 \pm 13,7$ лет) с подтвержденным диагнозом невропатии половых нервов (НПН), которым выполнена процедура пульсовой радиочастотной абляции (ПРА) половых нервов. Анализ степени выраженности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в сроки 3, 6, 9, 12 и 24 месяца после выполнения процедуры ПРА продемонстрировал достоверное снижение указанного показателя ($p < 0,001$). В раннем послеоперационном периоде (первые 7 суток после выполнения операции) отмечено статистически значимое улучшение уровня дееспособности пациентов по Oswestry Disability Index (ODI) на 10-15% у 72% ($p = 0,042$). В отдаленном периоде послеоперационного наблюдения за респондентами нами также отмечено достоверное улучшение уровня дееспособности по ODI ($p < 0,001$). Изучение времени пребывания в сидячем положении респондентов показало статистически значимое увеличение данного показателя с 29 ± 13 мин до 83 ± 37 мин спустя 3 месяца от момента выполнения процедуры ПРА половых нервов и до 86 ± 41 мин спустя 12 месяцев ($p < 0,001$). Значимых нежелательных клинических явлений в изучаемой группе пациентов не отмечено. Процедура ПРА половых нервов является эффективным и безопасным методом малоинвазивного хирургического лечения пациентов с НПН. Клиническая эффективность ПРА половых нервов при долгосрочном периоде послеоперационного наблюдения за пациентами составила 92%.

Ключевые слова: невропатия половых нервов, хронический нейропатический болевой синдром, пульсовая радиочастотная абляция, клиническая эффективность, нежелательные явления

Для цитирования: Степанов И. А., Белобородов В. А. Отдаленные результаты применения пульсовой радиочастотной абляции у пациентов с невропатией половых нервов // Вестник НовГУ. 2024. 2 (136). 311-321. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.2(136).311-321

Research Article

LONG-TERM OUTCOMES OF APPLYING PULSED RADIOFREQUENCY ABLATION IN PATIENTS WITH PUDENDAL NEUROPATHY

Stepanov I. A.^{1, 2}, Beloborodov V. A.¹,

¹ Irkutsk State Medical University (Irkutsk, Russia)

² Kharlampiev Clinic (Irkutsk, Russia)

Abstract The study includes medical records of patients with pudendal neuropathy (PN) who underwent the pulsed radiofrequency ablation (PRA) procedure. Clinical parameters and adverse events were studied during the entire perioperative period. The follow-up period for the respondents was at least 24 months. The study includes medical records of 25 patients (17 (68%) female respondents, 8 (32%) male respondents, the age of patients ranged from 28 to 80 years, the average age was 54.5 ± 13.7 years) with a confirmed PN diagnosis, who underwent the PRA procedure of the pudendal nerves. Analysis of the severity of pain syndrome according to visual analogue scale (VAS) at 3, 6, 9, 12 and 24 months after the PRA procedure showed a

significant decrease in this indicator ($p<0.001$). In the early postoperative period (the first 7 days after the operation), there was a statistically significant improvement in the level of patients' capacity according to Oswestry Disability Index (ODI) by 10–15% in 72% ($p=0.042$). In the late period of the respondents' postoperative observation, we also noted a significant improvement in the level of capacity by ODI ($p<0.001$). The study of the time spent in the respondents' sitting position showed a statistically significant increase in this indicator from 29 ± 13 minutes to 83 ± 37 minutes 3 months after the PRA procedure of the pudendal nerves and up to 86 ± 41 minutes after 12 months ($p<0.001$). There were no significant adverse clinical events in the study group of patients. PRA procedure of pudendal nerves is an effective and safe method of minimally invasive surgical treatment of patients with PN. The clinical efficacy of PRA of the pudendal nerves in the long-term period of patients' postoperative follow-up was 92%.

Keywords: *pudendal neuropathy, chronic neuropathic pain syndrome, pulsed radiofrequency ablation, clinical efficacy, adverse events*

Для цитирования: Stepanov I. A., Beloborodov V. A. Long-term outcomes of applying pulsed radiofrequency ablation in patients with pudendal neuropathy // Vestnik NovSU. 2024. 2 (136). 311-321. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.2(136).311-321

Введение

Как известно, невропатия полового нерва (НПН) характеризуется болью в надлобковой области, паховой области, половых органах, промежности, прямой кишке, усиливающейся в положении сидя, регрессирующей в положении стоя или лежа и значительно регрессирующей при сидении на туалетном кресле или кольце [1-3]. Органные дисфункции при НПН включают нарушение функции мочевого пузыря, кишечника, а также эректильную дисфункцию [4]. НПН также принято называть синдромом натяжения полового нерва, синдромом канала Алькока. К сожалению, несмотря на распространенность данной нозологической формы подавляющее большинство медицинских специалистов недостаточно осведомлены о методах лечения НПН [5].

Лечение НПН основано на строгом мультидисциплинарном подходе и включает в себя как методы лекарственной терапии, так и различные типы хирургических манипуляций и вмешательств [6, 7]. Так, все большую популярность среди хирургических методов коррекции клинко-неврологических проявлений НПН набирает методика пульсовой радиочастотной абляции (ПРА) половых нервов. Методика зарекомендовала себя как эффективный и безопасный метод хирургического лечения данной группы пациентов [8-10]. Однако отдаленные результаты использования ПРА у пациентов с НПН являются неоднозначными и во многом противоречивыми, что и явилось побудительным моментом проведению настоящего исследования.

Цель исследования – оценить отдаленные результаты применения методики пульсовой радиочастотной абляции у пациентов с невропатией половых нервов.

Материалы и методы

Выполнено ретроспективное наблюдательное одноцентровое исследование в соответствии с международными рекомендациям по проведению и представлению

результатов наблюдательных исследований (The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology, STROBE) [11].

В исследование включены медицинские карты пациентов с НПН, которым выполнена процедура ПРА. Критериями включения в исследование являлись: (1) возраст респондентов от 25 и до 70 лет, (2) наличие основных (обязательных) и (3) дополнительных критериев диагностики НПН согласно Нантским соглашениям [12], (4) неэффективность проводимой лекарственной терапии в течение не менее 4-6 недель, а также (5) клиническая эффективность выполненной лечебно-диагностической блокады полового нерва. К критериям исключения медицинских карт из исследования относились: (1) заболевания органов малого таза, потенциально являющиеся причиной НПН, (2) наличие активного инфекционного процесса, (3) подтвержденное онкологическое заболевание, (4) беременность, а также (5) отсутствие полного спектра клинико-инструментальных данных пациентов.

Лечебно-диагностическая блокада и процедура ПРА полового нерва выполнялась по общепринятой методике с помощью УЗС-навигации аппаратом GE Logic E (GE Healthcare, США). Наружным анатомическим ориентиром при обнаружении полового нерва выступало место пальпации седалищного бугра. Исходной позицией датчика с поперечным его расположением являлось расстояние примерно одного пальца краниальнее верхнего края седалищного бугра. К внутренним анатомическим ориентирам относились внутренняя запирающая мышца, седалищная кость и внутренняя половая артерия. Точка оптимальной видимости полового нерва располагалась по медиальному краю внутренней запирающей мышцы. Важно отметить, что обнаружение места бифуркации полового нерва осуществлялось в точке проксимальнее полового канала (канал Алькока). Дополнительная навигация внутренней половой артерии осуществлялась цветовым доплеровским картированием. После верификации полового нерва осуществлялась пункция биопсийной иглой 22 G 5 мм Chiba Complete (Strylab, Италия) в проекции последнего под контролем УЗИ-навигации. Следующим этапом осуществлялась собственно процедура ПРА полового нерва с помощью аппарата Cool-tip (Covidien, Ирландия) в следующем режиме: температура 35⁰C, частота стимуляции 2 Гц, ширина импульса составила 20 мс, продолжительность воздействия не превышала 250 с. Интенсивность воздействия составила 45 В. После завершения процедуры с целью анальгезии в проекции полового нерва вводился раствор (25 мг + 5 мг)/мл гидрокортизон + лидокаин в объеме 5 мл и раствор (20 мг+0,005 мг)/мл артикаин + эпинефрин в объеме 2 мл (рисунок 1).

В послеоперационном периоде всем пациентам назначался курс лекарственной терапии, включающей монотерапию или комбинацию следующих препаратов под контролем врача-невролога: (1) дулоксетин 60 мг (1 раз в сутки [утром] в течение 1 месяца), (2) венлафаксин 75 мг (1 раз в сутки [утром] в течение 1 месяца),

прегабалин 75 мг (1 раз в сутки [вечером] в течение 1 месяца) и трамадол 100 мг (1 раз в сутки [вечером] в течение 1 месяца).

Оценивались следующие клинические и инструментальные параметры: (1) пол, (2) возраст пациентов, (3) продолжительность заболевания, (4) период послеоперационного наблюдения, (5) выраженность болевого синдрома в области иннервации полового нерва по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), (5) степень нарушения дееспособности пациентов по Oswestry Disability Index (ODI), (6) время пребывания в сидячем положении, (7) локализация болевого синдрома, а также (9) виды и частота встречаемости нежелательных клинических явлений.

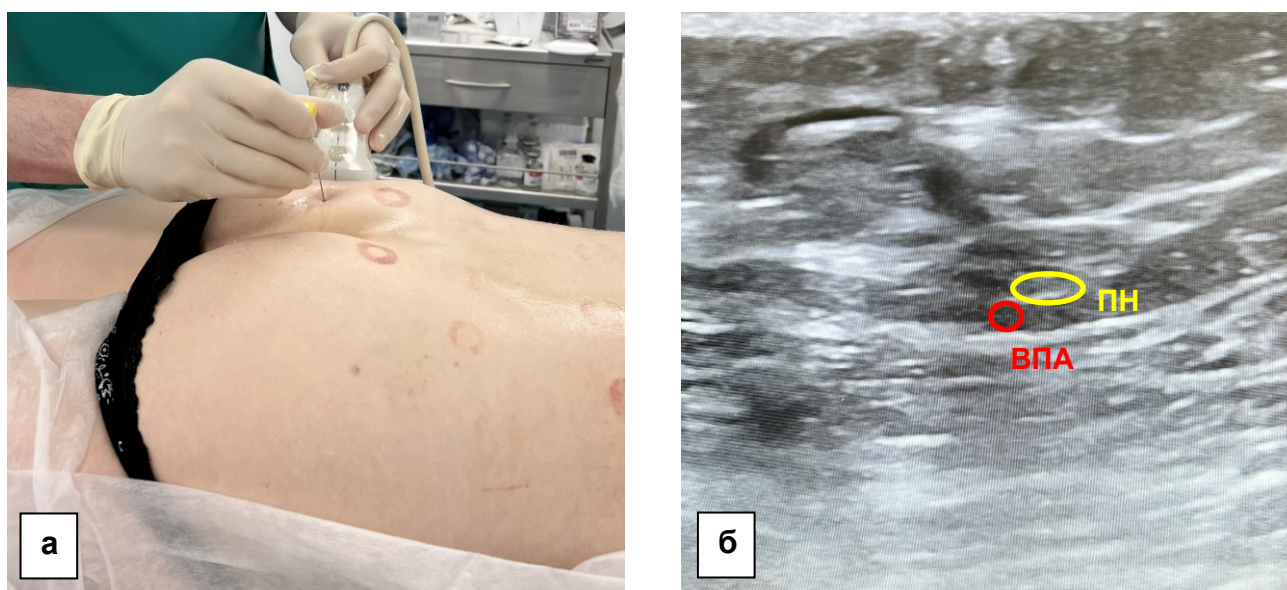


Рисунок 1. Этапы выполнения процедуры ПРА левого полового нерва по поводу НПН у пациентки 43 лет с ранее перенесенным оперативным вмешательством на матке: а – положение УЗ-датчика и биопсийной иглы в области манипуляционного поля, б – УЗ-картина с визуализацией левого полового нерва (ПН) и левой внутренней половой артерии (ВПА).

Все пациенты, включенные в настоящее исследование, предоставили письменные добровольные информированные согласия на выполнение медицинского вмешательства. Протокол исследования одобрен этическим комитетом, что соответствует основным положениям Хельсинской декларации [13].

Непрерывные переменные представлены в виде средних значений (М) и их стандартных отклонений (SD), категориальные переменные – в виде их количества (n) и частоты встречаемости (%). С целью выявления нескорректированной связи между анализируемыми параметрами пациентов и риском миграции костного цемента проведен однофакторный анализ. Межгрупповое сравнение категориальных переменных выполнено с помощью точного критерия Фишера, непрерывных переменных – с помощью t-критерия Стьюдента. Статистическую обработку данных проводили с помощью программных обеспечений Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corp., США) и SPSS 22.0 (IBM Corp., США). Порог значимости p выбран равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Согласно критериям соответствия, в ретроспективное наблюдательное одноцентровое клиническое исследование включены медицинские карты 25 пациентов (17 (68%) респондентов женского пола, 8 (2%) – мужского пола, возраст пациентов варьировал от 28 до 80 лет, средний возраст составил $54,5 \pm 13,7$ лет) с подтвержденным диагнозом НПН, которым выполнена процедура ПРА половых нервов. Общая характеристика пациентов, включенных в настоящее исследование, представлена в таблице 1.

Таблица 1. Общая характеристика респондентов, включенных в исследование

Параметры	Значение
Общее количество пациентов	25 (100)
Пол	
Мужской, n (%)	8 (32)
Женский, n (%)	17 (68)
Возраст, лет	$54,5 \pm 13,7$
Локализация болевого синдрома, n (%)	
Область ануса	7 (28)
Половой член/влагалище	8 (32)
Промежность	4 (16)
Распространенный характер боли	6 (24)
Латерализация болевого синдрома, n (%)	
Унилатеральный	16 (64)
Билатеральный	9 (36)
Выраженность болевого синдрома по ВАШ, см	$7,1 \pm 1,2$
Степень нарушения дееспособности по ODI, %	73 ± 15
Время пребывания в сидячем положении, мин	29 ± 13
Характеристика болевого синдрома, n (%)	
Жгучая боль	9 (36)
Режущая боль	6 (24)
Ноющая боль	8 (32)
Пульсирующая боль	2 (8)

При оценке степени выраженности болевого синдрома в области иннервации половых нервов по ВАШ получены следующие данные. Выраженность болевого синдрома до выполнения процедуры ПРА составила $7,2 \pm 1,1$ см. В раннем послеоперационном периоде у подавляющего большинства пациентов (84%) отмечен частичный регресс болевого синдрома уже на 1-е сутки после выполнения оперативного вмешательства. Ни у одного пациента не верифицировано усиления болевого синдрома. Анализ степени выраженности болевого синдрома по ВАШ в сроки 3, 6, 9, 12 и 24 месяца после выполнения процедуры ПРА продемонстрировал достоверное снижение указанного показателя ($p < 0,001$).

Анализ степени нарушения дееспособности пациентов по ODI перед выполнением ПРА продемонстрировал следующие результаты. Показатель дееспособности по ODI 70% и более отмечен у 76% пациентов. В раннем послеоперационном периоде (первые 7 суток после выполнения операции) отмечено статистически значимое улучшение уровня дееспособности пациентов по ODI на 10-15% у 72 % ($p=0,042$). В отдаленном периоде послеоперационного наблюдения за респондентами нами также отмечено достоверное улучшение уровня дееспособности по ODI ($p<0,001$).

Изучение времени пребывания в сидячем положении респондентов показало статистически значимое увеличение данного показателя с 29 ± 13 мин до 83 ± 37 мин спустя 3 месяца от момента выполнения процедуры ПРА половых нервов и до 86 ± 41 мин спустя 12 месяцев ($p<0,001$). После достижения отметки в 12 месяцев от момента выполнения ПРА половых нервов достоверных различий в значениях изучаемого показателя не выявлено ($p=0,082$).

Значимых нежелательных клинических явлений в изучаемой группе пациентов не отмечено. Тем не менее, у 2 пациентов (8%) спустя 12 месяцев от момента выполнения ПРА верифицировано обострение болевого синдрома. У 8 (32%) респондентов отмечено усиление болевого синдрома в месте прокола кожи, что успешно купировалось приемом нестероидных противовоспалительных лекарственных средств. В 1 случае (4%) отмечены герпетические высыпания на коже в области промежности (таблица 2).

ПРА половых нервов – это современная малоинвазивная хирургическая процедура, направленная на купирование болевого синдрома в области иннервации указанных нервных стволов. ПРА имеет принципиальное отличие от непрерывного радиочастотного воздействия на периферические нервы. Так, при непрерывной радиочастотной абляции нервов происходит практически полное их разрушение с необратимой утратой функций. В свою очередь, ПРА не обладает разрушительным действием на нервные стволы, воздействуя на них небольшими температурами (не более 45°C) с сохранением сенсомоторной функции [14-17].

Таблица 2. Виды и частота встречаемости нежелательных клинических явлений у изучаемой группы пациентов

Нежелательные явления	Значение
Обострение болевого синдрома (спустя 12 месяцев после ПРА), n (%)	2 (8)
Усиление болевого синдрома в месте прокола кожи (на 1-е сутки после ПРА), n (%)	8 (32)
Герпетические высыпания на коже (спустя 7 дней после ПРА), n (%)	1 (4)
Сексуальная дисфункция, n (%)	0 (0)
Нарушение актов дефекации и/или мочеиспускания, n (%)	0 (0)
Венозные тромбозмболические осложнения, n (%)	0 (0)
Инфекции области хирургического вмешательства, n (%)	0 (0)

Механизм действия ПРА при нейропатических болевых синдромах изучен недостаточно. Так, Rhome и соавторы [18] считают, что механизм действия ПРА основан на регуляции передачи болевых импульсов по нервному волокну. Другие исследователи пришли к заключению, что ПРА способствует блокированию передачи болевых импульсов по нерву, активирует нейроиммунные защитные реакции и ограничивает хроническое воспаление в оболочках нервного ствола [19]. В работах Teixeira и соавторов [20] и Cahana и соавторов [21] отмечено, что противоболевое действие ПРА основано на изменении электрической проводимости нервного волокна, в том числе и для болевых сигналов.

Клиническая эффективность и безопасность процедуры ПРА при НПН наглядно продемонстрирована в нескольких работах. Так, в проспективном рандомизированном контролируемом исследовании Fang и соавторов [22] показано, что в послеоперационном периоде наблюдения (не менее 3 месяцев), эффективность ПРА отмечена у 92,1% пациентов. При этом авторы не выявили клинически значимых осложнений у изучаемой группы респондентов [22]. Ozkan и соавторы показали, что процедура ПРА половых нервов позволяет достигнуть клинической эффективности при среднем периоде послеоперационного наблюдения за пациентами не менее 6 месяцев в 88,9% случаев и также при отсутствии клинически значимых осложнений у анализируемой группы респондентов [23]. Аналогичные результаты получены в сообщении Krijnen и соавторов, где показатель эффективности выполненной процедуры ПРА половых нервов составил 89% [9]. Полученные нами результаты всецело согласуются с данными предыдущих исследований и подтверждают эффективность и безопасность методики ПРА половых нервов у пациентов с НПН.

Важно отметить, что эффективность применения ПРА половых нервов, в первую очередь, зависит от правильной и своевременной диагностики НПН. На сегодняшний день диагностика НПН проводится на основании Нантских критериев [12], которые включают в себя четыре блока: (1) основные или обязательные критерии (боль в зоне иннервации полового нерва (от ануса до пениса/клитора); боль ощущается преимущественно в положении сидя; боль не вызывает ночных пробуждений; боль с отсутствием объективного сенсорного нарушения; боль купируется блокадой полового нерва), (2) дополнительные диагностические критерии (боль жгучая, стреляющая, колющая, может сопровождаться онемением; аллодиния или гиперпатия; ощущение инородного тела в прямой кишке или влагалище (симпаталгия); обострение боли в течение дня; боль преимущественно односторонняя; боль провоцируется дефекацией; резкая пальпаторная болезненность седалищной ости; данные нейрофизиологических исследований), (3) критерии исключения (исключительно копчиковая, ягодичная, лобковая или гипогастральная боль, т.е. боль не соответствует топографо-анатомической иннервации полового нерва); зуд, который в основном указывает на

дерматовенерологическое заболевание; исключительно пароксизмальная боль; результаты топографического исследования, которые способствуют объяснению боли), (4) сопутствующие признаки, не исключающие диагноз НПН (ягодичная боль в положении сидя; ишиалгия; отраженная боль в медиальные отделы бедра, надлобковая боль; учащенное мочеиспускание и/или боль при наполненном мочевом пузыре; боль после эякуляции; эректильная дисфункция; диспареуния; нормальные результаты нейрофизиологических методов исследований). Комплексный мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению НПН с участием врача-невролога, врача-нейрохирурга и врача функциональной диагностики, бесспорно, является залогом эффективного контроля течения заболевания с последующей коррекцией возникающих нежелательных клинических явлений.

Заключение

Проведенное исследование наглядно показало, что процедура ПРА половых нервов является эффективным и безопасным методом малоинвазивного хирургического лечения пациентов с НПН. Клиническая эффективность ПРА половых нервов при долгосрочном периоде послеоперационного наблюдения за пациентами составила 92%. При этом, значимых нежелательных клинических явлений в изучаемой группе пациентов не выявлено. Безусловно, для более объективной оценки эффективности и безопасности методики ПРА половых нервов у пациентов с НПН необходимо проведение крупных мультицентровых рандомизированных контролируемых исследований, результаты которых уже в ближайшем будущем послужат основой для систематических обзоров и метаанализов.

Список литературы

1. Khoder W., Hale D. Pudendal neuralgia // *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2014. 41(3). 443-452. DOI: 10.1016/j.ogc.2014.04.002
2. Hibner M., Desai N., Robertson L. J., Nour M. Pudendal neuralgia // *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2010. 17(2). 148-153. DOI: 10.1016/j.jmig.2009.11.003
3. Spinosa J.-P., de Bisschop E., Laurençon J., Kuhn G., Dubuisson J. B., Riederer B. M. Les réflexes sacrés etagés dans l'étude de la névralgie pudendale: validation anatomique [Sacral staged reflexes to localize the pudendal compression: an anatomical validation of the concept] // *Revue Medicale Suisse*. 2006. 2(84). 2416-2421.
4. Извозчиков С. Б. Тазовая боль в практике врача-невролога // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2018. 118(4). 94-99. DOI: 10.17116/jnevro20181184194-99
5. Извозчиков С. Б. Механизмы формирования и диагностика туннельных пудендотейропатий // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2019. 119(11). 98-102. DOI: 10.17116/jnevro201911911198
6. Pérez-López F. R., Hita-Contreras F. Management of pudendal neuralgia // *Climacteric*. 2014. 17(6). 654-656. DOI: 10.3109/13697137.2014.912263
7. Luesma M. J., Galé I., Fernando J. Diagnostic and therapeutic algorithm for pudendal nerve entrapment syndrome // *Medicina Clínica (English Edition)*. 2021. 157(2). 71-78. DOI: 10.1016/j.medcli.2021.02.002

8. Chang M. C. Efficacy of Pulsed Radiofrequency Stimulation in Patients with Peripheral Neuropathic Pain: A Narrative Review // *Pain Physician*. 2018. 21(3). E225-E234. DOI: 10.36076/ppj.2018.3.E225
9. Krijnen E. A., Schweitzer K. J., van Wijck A. J. M., Withagen M. I. J. Pulsed Radiofrequency of Pudendal Nerve for Treatment in Patients with Pudendal Neuralgia. A Case Series with Long-Term Follow-Up // *Pain Practice*. 2021. 21(6). 703-707. DOI: 10.1111/papr.12999
10. Petrov-Kondratov V., Chhabra A., Jones S. Pulsed Radiofrequency Ablation of Pudendal Nerve for Treatment of a Case of Refractory Pelvic Pain // *Pain Physician*. 2017. 20(3). E451-E454.
11. Vandembroucke J. P., von Elm E., Altman D. G., Gøtzsche P. C., Mulrow C. D., Pocock S. J., Poole C., Schlesselman J. J., Egger M. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration // *PLoS Medicine*. 2007. 4(10). e297. DOI: 10.1371/journal.pmed.0040297
12. Labat J. J., Riant T., Robert R., Amarenco G., Lefaucheur J. P., Rigaud J. Diagnostic criteria for pudendal neuralgia by pudendal nerve entrapment (Nantes criteria) // *Neurourology and Urodynamics*. 2008. 27(4). 306-310. DOI: 10.1002/nau.20505
13. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects // *Journal of the American Medical Association (JAMA)*. 2013. 310(20). 2191-2194. DOI: 10.1001/jama.2013.281053
14. Robert R., Labat J. J., Bensignor M., Glemain P., Deschamps C., Raoul S., Hamel O. Decompression and transposition of the pudendal nerve in pudendal neuralgia: a randomized controlled trial and long-term evaluation // *European Urology*. 2005. 47(3). 403-408. DOI: 10.1016/j.eururo.2004.09.003
15. Ploteau S., Perrouin-Verbe M. A., Labat J. J., Riant T., Levesque A., Robert R. Anatomical Variants of the Pudendal Nerve Observed during a Transgluteal Surgical Approach in a Population of Patients with Pudendal Neuralgia // *Pain Physician*. 2017. 20(1). E137-E143. DOI: 10.36076/2017.1.E137
16. Péliissié M., Fischbach E., Lecointre L., Faller E., Akladios C. Pudendal Neurolysis by Laparoscopy // *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2021. 28(5). 938. DOI: 10.1016/j.jmig.2020.11.003
17. Waxweiler C., Dobos S., Thill V., Bruyninx L. Selection criteria for surgical treatment of pudendal neuralgia // *Neurourology and Urodynamics*. 2017. 36(3). 663-666. DOI: 10.1002/nau.22988
18. Rhame E. E., Levey K. A., Gharibo C. G. Successful treatment of refractory pudendal neuralgia with pulsed radiofrequency // *Pain Physician*. 2009. 12(3). 633-638. DOI: 10.36076/ppj.2009/12/633
19. Chang M. C. Efficacy of Pulsed Radiofrequency Stimulation in Patients with Peripheral Neuropathic Pain: A Narrative Review // *Pain Physician*. 2018. 21(3). E225-E234. DOI: 10.36076/ppj.2018.3.E225
20. Teixeira A., Sluijter M. E. Intradiscal high-voltage, long-duration pulsed radiofrequency for discogenic pain: a preliminary report // *Pain Medicine*. 2006. 7(5). 424-428. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2006.00148.x
21. Cahana A., Van Zundert J., Macrea L., van Kleef M., Sluijter M. Pulsed radiofrequency: current clinical and biological literature available // *Pain Medicine*. 2006. 7(5). 411-423. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2006.00148.x

22. Fang H., Zhang J., Yang Y., Ye L., Wang X. Clinical effect and safety of pulsed radiofrequency treatment for pudendal neuralgia: a prospective, randomized controlled clinical trial // *Journal of Pain Research*. 2018. 11. 2367-2374. DOI: 10.2147/JPR.S167866
23. Ozkan D., Akkaya T., Yildiz S., Comert A. Ultrasound-guided pulsed radiofrequency treatment of the pudendal nerve in chronic pelvic pain // *Der Anaesthesist*. 2016. 65(2). 134-136. DOI: 10.1007/s00101-015-0133-4

References

1. Khoder W., Hale D. Pudendal neuralgia // *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2014. 41(3). 443-452. DOI: 10.1016/j.ogc.2014.04.002
2. Hibner M., Desai N., Robertson L. J., Nour M. Pudendal neuralgia // *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2010. 17(2). 148-153. DOI: 10.1016/j.jmig.2009.11.003
3. Spinosa J.-P., de Bisschop E., Laurençon J., Kuhn G., Dubuisson J. B., Riederer B. M. Les réflexes sacrés etagés dans l'étude de la névralgie pudendale: validation anatomique [Sacral staged reflexes to localize the pudendal compression: an anatomical validation of the concept] // *Revue Medicale Suisse*. 2006. 2(84). 2416-2421.
4. Izvozchikov S. B. Tazovaya bol' v praktike vracha-nevrologa [Pelvic pain in neurological practice] // *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018. 118(4). 94-99. DOI: 10.17116/jnevro20181184194-99
5. Izvozchikov S. B. Mekhanizmy formirovaniya i diagnostika tunnel'nykh pudendoneuropatiy [Mechanisms of formation and diagnosis of tunnel pudendal neuropathy] // *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019. 119(11). 98-102. DOI: 10.17116/jnevro201911911198
6. Pérez-López F. R., Hita-Contreras F. Management of pudendal neuralgia // *Climacteric*. 2014. 17(6). 654-656. DOI: 10.3109/13697137.2014.912263
7. Luesma M. J., Galé I., Fernando J. Diagnostic and therapeutic algorithm for pudendal nerve entrapment syndrome // *Medicina Clínica (English Edition)*. 2021. 157(2). 71-78. DOI: 10.1016/j.medcli.2021.02.002
8. Chang M. C. Efficacy of Pulsed Radiofrequency Stimulation in Patients with Peripheral Neuropathic Pain: A Narrative Review // *Pain Physician*. 2018. 21(3). E225-E234. DOI: 10.36076/ppj.2018.3.E225
9. Krijnen E. A., Schweitzer K. J., van Wijck A. J. M., Withagen M. I. J. Pulsed Radiofrequency of Pudendal Nerve for Treatment in Patients with Pudendal Neuralgia. A Case Series with Long-Term Follow-Up // *Pain Practice*. 2021. 21(6). 703-707. DOI: 10.1111/papr.12999
10. Petrov-Kondratov V., Chhabra A., Jones S. Pulsed Radiofrequency Ablation of Pudendal Nerve for Treatment of a Case of Refractory Pelvic Pain // *Pain Physician*. 2017. 20(3). E451-E454.
11. Vandenbroucke J. P., von Elm E., Altman D. G., Gøtzsche P. C., Mulrow C. D., Pocock S. J., Poole C., Schlesselman J. J., Egger M. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration // *PLoS Medicine*. 2007. 4(10). e297. DOI: 10.1371/journal.pmed.0040297
12. Labat J. J., Riant T., Robert R., Amarenco G., Lefaucheur J. P., Rigaud J. Diagnostic criteria for pudendal neuralgia by pudendal nerve entrapment (Nantes criteria) // *Neurourology and Urodynamics*. 2008. 27(4). 306-310. DOI: 10.1002/nau.20505
13. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects // *Journal of the American Medical Association (JAMA)*. 2013. 310(20). 2191-2194. DOI: 10.1001/jama.2013.281053

14. Robert R., Labat J. J., Bensignor M., Glemain P., Deschamps C., Raoul S., Hamel O. Decompression and transposition of the pudendal nerve in pudendal neuralgia: a randomized controlled trial and long-term evaluation // *European Urology*. 2005. 47(3). 403-408. DOI: 10.1016/j.eururo.2004.09.003
15. Ploteau S., Perrouin-Verbe M. A., Labat J. J., Riant T., Levesque A., Robert R. Anatomical Variants of the Pudendal Nerve Observed during a Transgluteal Surgical Approach in a Population of Patients with Pudendal Neuralgia // *Pain Physician*. 2017. 20(1). E137-E143. DOI: 10.36076/2017.1.E137
16. Péliissié M., Fischbach E., Lecointre L., Faller E., Akladios C. Pudendal Neurolysis by Laparoscopy // *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2021. 28(5). 938. DOI: 10.1016/j.jmig.2020.11.003
17. Waxweiler C., Dobos S., Thill V., Bruyninx L. Selection criteria for surgical treatment of pudendal neuralgia // *Neurourology and Urodynamics*. 2017. 36(3). 663-666. DOI: 10.1002/nau.22988
18. Rhame E. E., Levey K. A., Gharibo C. G. Successful treatment of refractory pudendal neuralgia with pulsed radiofrequency // *Pain Physician*. 2009. 12(3). 633-638. DOI: 10.36076/ppj.2009/12/633
19. Chang M. C. Efficacy of Pulsed Radiofrequency Stimulation in Patients with Peripheral Neuropathic Pain: A Narrative Review // *Pain Physician*. 2018. 21(3). E225-E234. DOI: 10.36076/ppj.2018.3.E225
20. Teixeira A., Sluijter M. E. Intradiscal high-voltage, long-duration pulsed radiofrequency for discogenic pain: a preliminary report // *Pain Medicine*. 2006. 7(5). 424-428. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2006.00148.x
21. Cahana A., Van Zundert J., Macrea L., van Kleef M., Sluijter M. Pulsed radiofrequency: current clinical and biological literature available // *Pain Medicine*. 2006. 7(5). 411-423. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2006.00148.x
22. Fang H., Zhang J., Yang Y., Ye L., Wang X. Clinical effect and safety of pulsed radiofrequency treatment for pudendal neuralgia: a prospective, randomized controlled clinical trial // *Journal of Pain Research*. 2018. 11. 2367-2374. DOI: 10.2147/JPR.S167866
23. Ozkan D., Akkaya T., Yildiz S., Comert A. Ultrasound-guided pulsed radiofrequency treatment of the pudendal nerve in chronic pelvic pain // *Der Anaesthesist*. 2016. 65(2). 134-136. DOI: 10.1007/s00101-015-0133-4

Информация об авторах

Степанов Иван Андреевич – ассистент кафедры, Иркутский государственный медицинский университет; Харлампиевская клиника (Иркутск, Россия), ORCID: 0000-0001-9039-9147, edmoilers@mail.ru

Белобородов Владимир Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, Иркутский государственный медицинский университет (Иркутск, Россия), ORCID: 0000-0002-3299-1924, BVA555@yandex.ru

ТРЕБОВАНИЯ К ПУБЛИКАЦИИ СТАТЕЙ В НАУЧНОМ ЖУРНАЛЕ «ВЕСТНИК НОВГУ»

Рукопись статьи должна быть тщательно вычитана автором (-ами) перед предоставлением в редакцию журнала.

К рассмотрению принимается только полный комплект документов:

- 1) статья, оформленная строго в соответствии с требованиями;
- 2) лицензионный договор от каждого соавтора статьи;
- 3) экспертное заключение о возможности опубликования (экспортный контроль);
- 4) заключение о возможности открытого опубликования (государственная тайна).

Автор подписывает *Лицензионный договор о предоставлении права использования произведения* на русском языке (для зарубежных авторов – его *английскую версию*). Если у статьи несколько соавторов, лицензионный договор составляется *на каждого из них в отдельности*. При возникновении затруднений воспользуйтесь "Памяткой по заполнению лицензионного договора", высылаемой редакцией по запросу.

В экспертных заключениях *обязательно* должны быть: подпись эксперта (-ов), руководителя экспертной группы или руководителя организации; гербовая печать / печать организации, дата. Отсканированная копия экспертного заключения, лицензионный договор и электронный вариант статьи отправляются в редакцию журнала по адресу электронной почты vestnik@novsu.ru.

Комплект документов считается принятым к рассмотрению *после официального подтверждения*, поступившего ответным письмом с электронной почты журнала. Если у статьи несколько соавторов, необходимо указать, кто является корреспондирующим автором.

Все полученные статьи после рассмотрения по формальным признакам подвергаются обязательному рецензированию. Качество публикуемых статей контролируется редколлегией, в состав которой входят ведущие ученые российских и зарубежных вузов и академических институтов.

Плата с авторов за публикацию не взимается, гонорары не выплачиваются, поступившие в редакцию материалы не возвращаются.

Напоминаем нашим авторам, что научный журнал «Вестник НовГУ» включен в Перечень ВАК с 2010 г., с 2022 г. в ранжированном списке ему присвоена категория K2. Все вопросы, связанные с публикацией, сроками, оформлением сопроводительных документов следует направлять на электронную почту редакции vestnik@novsu.ru.

С уважением, редакция журнала



**Журнал «Вестник Новгородского государственного университета»
входит в перечень ведущих научных журналов и изданий России,
рекомендуемых ВАК РФ для публикации трудов соискателей
ученых степеней, включен в базу «Российского индекса
научного цитирования» (РИНЦ)**