



Н.в. Павлов

PAVLOV UNIVERSITY

THE SCIENTIFIC NOTES

of Pavlov University

Uchyonye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo
meditsinskogo universiteta im. akad. I. P. Pavlova

Editor-in-chief
Sergei F. BAGNENKO

Vol. XXIX · № 2 · 2022

SAINT PETERSBURG
2022

ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени академика И. П. ПАВЛОВА

УЧЕНЫЕ ЗАПИСКИ

Санкт-Петербургского государственного
медицинского университета им. акад. И. П. Павлова

Главный редактор
С. Ф. БАГНЕНКО

Том XXIX · № 2 · 2022

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
2022

РЕДКОЛЛЕГИЯ

Главный редактор – Багненко Сергей Фёдорович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ректор ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Заместители главного редактора –

Звартау Эдвин Эдуардович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии, директор института фармакологии им. А. В. Вальдмана, советник при ректорате, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Полушин Юрий Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, проректор по научной работе, руководитель центра анестезиологии-реанимации, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Ответственный секретарь – Хрусталеv Максим Борисович, кандидат медицинских наук, начальник организационно-методического отдела Управления научных исследований, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аль-Шукри Сальман Хасунович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии с курсом урологии с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Баранова Елена Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, директор НИИ сердечно-сосудистых заболеваний научно-клинического исследовательского центра, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Баранцевич Евгений Робертович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии и мануальной медицины ФПО, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Беженарь Виталий Федорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и неонатологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Витрищак Алина Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФПО, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Вишняков Николай Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления здравоохранением, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Власов Тимур Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, декан лечебного факультета, заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, директор научно-образовательного института биомедицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Дулаев Александр Кайсинович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела травматологии, ортопедии и вертебрологии Государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

Захаренко Александр Анатольевич – доктор медицинских наук, заместитель главного врача по онкологии, руководитель отдела абдоминальной онкологии НИИ хирургии и неотложной медицины, профессор кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Илькович Михаил Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, директор научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких научно-клинического исследовательского центра, заведующий кафедрой пульмонологии факультета последипломного образования, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Исаева Елена Рудольфовна – доктор психологических наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической психологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Карпищенко Сергей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Клюковкин Константин Сергеевич – доктор медицинских наук, проректор по послевузовскому образованию, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления здравоохранением, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Корольков Андрей Юрьевич – доктор медицинских наук, доцент, руководитель отдела неотложной хирургии НИИ хирургии и неотложной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Лиюзов Дмитрий Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Мельникова Елена Валентиновна – доктор медицинских наук, заместитель главного врача СПбГБУЗ «Городская больница № 26», руководитель Регионального сосудистого центра, главный внештатный специалист по медицинской реабилитации МЗ РФ в СЗФО, Санкт-Петербург, Россия

Незнов Николай Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, директор СПбНИПНИ им. В. М. Бехтерева, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Петрищев Николай Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент МАН ВШ, руководитель Центра лазерной медицины, профессор кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Потапчук Алла Аскольдовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации и адаптивной физической культуры, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Пчелина Софья Николаевна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник Лаборатории молекулярной генетики человека Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова», заведующий лабораторией медицинской генетики отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий научно-исследовательского центра, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резник Олег Николаевич – доктор медицинских наук, руководитель отдела трансплантологии и органного донорства научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Рыбакова Маргарита Григорьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии с патологоанатомическим отделением, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Семёнов Дмитрий Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии общей с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Смирнов Алексей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой, директор НИИ нефрологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Тец Виктор Вениаминович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Томсон Владимир Викторович – доктор медицинских наук, профессор, директор научно-исследовательского центра, профессор кафедры патологической анатомии с патологоанатомическим отделением, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Толоян Арег Артемович – доктор медицинских наук, академик РАН, директор ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, заведующий кафедрой иммунологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Трофимов Василий Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. академика Черноруцкого с клиникой, директор научно-исследовательского института ревматологии и аллергологии научно-клинического исследовательского центра, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Черебилло Владислав Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нейрохирургии, заслуженный врач России, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Шляхто Евгений Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Яременко Андрей Ильич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Yekaterina Zueva – M. D., Ph. D., D. Sci (Med.), Senior Researcher, Ariel University, Israel

Dr. Igor Jouline – Joint Faculty Professor, Department of Microbiology; Distinguished Scientist, Oak Ridge National Laboratory, University of Tennessee

Э. К. Айламазян – акад. РАН (Санкт-Петербург)

В. Л. Быков – д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург)

А. А. Воробьев – акад. РАН (Москва)

Г. И. Воробьев – акад. РАН (Москва)

А. М. Дыгай – д-р мед. наук, проф. (Томск)

Н. В. Корнилов – чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург)

М. Т. Луценко – д-р мед. наук, проф. (Благовещенск)

Л. В. Поташов – чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург)

М. Р. Сапин – акад. РАН (Москва)

С. Б. Середенин – акад. РАН (Москва)

А. А. Скоромец – акад. РАН (Санкт-Петербург)

М. М. Соловьев – д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург)

А. С. Тиганов – акад. РАН (Москва)

И. С. Фрейдлин – чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург)

Н. А. Яицкий – акад. РАН (Санкт-Петербург)

Г. Г. Лежава – д-р мед. наук, проф. (Тбилиси)

Jan M. van Ree (Нидерланды)

F. De Rosa (Италия)

George E. Woody (США)

James A. Hoxie (США)

Ian Frank (США)

A. Zander (Германия)

Решением Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief –

S. F. Bagnenko, Dr. Sci. (Med.), prof.
Academician, Russian Academy of Sciences

Deputy Editor –

E. E. Zvartau, Dr. Sci. (Med.), prof.

Deputy Editor –

Yu. S. Polushin, Dr. Sci. (Med.), prof.,
Academician, Russian Academy of Sciences

Assistant Editor –

M. B. Khrustalev, Cand. Sci. (Med.)

S. Kh. Al-Shukri – Dr. Sci. (Med.), prof.
E. I. Baranova – Dr. Sci. (Med.), prof.
E. R. Barantsevich – Dr. Sci. (Med.), prof.
V. F. Bezhenar – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. A. Vitrischak – Cand. Sci. (Med.)
N. I. Vishniakov – Dr. Sci. (Med.), prof.
T. D. Vlasov – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. K. Dulaev – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. A. Zakharenko – Dr. Sci. (Med.), prof.
M. M. Ilkovich – Dr. Sci. (Med.), prof.
E. R. Isaeva – Dr. Sci. (Med.), prof.
I. B. Jouline – Cand. Sci. (Biol.)
Ye. E. Zueva – Dr. Sci. (Med.)
S. A. Karpischenko – Dr. Sci. (Med.), prof.
K. S. Klyukovkin – Dr. Sci. (Med.)
A. Yu. Korolkov – Dr. Sci. (Med.)
D. A. Lioznov – Dr. Sci. (Med.), prof.
E. V. Melnikova – Dr. Sci. (Med.)
N. G. Neznanov – Dr. Sci. (Med.), prof.
N. N. Petrishchev – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. A. Potapchuk – Dr. Sci. (Med.), prof.
S. N. Pchelina – Dr. Sci. (Biol.)
O. N. Reznik – Dr. Sci. (Med.)
M. G. Rybakova – Dr. Sci. (Med.), prof.
D. Yu. Semjonov – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. V. Smirnov – Dr. Sci. (Med.), prof.
V. V. Tez – Dr. Sci. (Med.), prof.
V. V. Tomson – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. A. Totolian – Dr. Sci. (Med.), prof.,
Academician, Russian Academy of Sciences
V. I. Trofimov – Dr. Sci. (Med.), prof.
V. U. Cherebillo – Dr. Sci. (Med.), prof.
E. V. Shliakhto – Dr. Sci. (Med.), prof.,
Academician, Russian Academy of Sciences
A. I. Yarjomenko – Dr. Sci. (Med.), prof.

EDITORIAL COUNCIL

E. K. Ailamazyan – Academician, Russian
Academy of Sciences (Saint Petersburg)
V. L. Bykov – prof. (Saint Petersburg)
A. A. Vorobjov – Academician, Russian Academy
of Sciences (Moscow)
G. I. Vorobjov – Academician, Russian Academy
of Sciences (Moscow)
A. M. Dygai – prof. (Tomsk)
N. V. Kornilov – Corresponding Member, Russian
Academy of Sciences (Saint Petersburg)
M. T. Lytsenko – prof. (Blagoveshchensk)
L. V. Potashov – Corresponding Member, Russian
Academy of Sciences (Saint Petersburg)
M. R. Sapin – Academician, Russian Academy
of Sciences (Moscow)
S. B. Seredenin – academician RAS (Moscow)
A. A. Scoromets – academician RAS
(Saint Petersburg)
M. M. Soloujov – prof. (Saint Petersburg)
A. S. Tiganov – Academician, Russian Academy
of Sciences (Moscow)
Academy of Sciences (Saint Petersburg)
I. S. Freidlin – Corresponding Member, Russian
Academy of Sciences (Saint Petersburg)
N. A. Yaitsky – Academician, Russian Academy
of Sciences (Saint Petersburg)
G. G. Lezhava – prof. (Tbilisi)
Jan M. van Ree (Netherlands)
F. De Rosa (Italy)
George E. Woody (USA)
James A. Hoxie (USA)
Ian Frank (USA)
A. Zander (Germany)

In accordance with the resolution of the Supreme Attestation Commission (SAC) of the Ministry of Education and Science the journal «The Scientific Notes of Pavlov University» is included in the list of the leading reviewed scientific journals issued in the Russian Federation and is recommended for publication of the main results of dissertation researches for scientific degree of a Candidat of Science and of a Doctor of Science.

СОДЕРЖАНИЕ

История и современность

Эмануэль Ю. В., Новоженнова Н. Г., Гаджиева А. Р., Хальзова А. К.

ЭТАПНЫЙ ЭПИКРИЗ: АНАЛИЗ НОВАЦИЙ «ПЕРВОГО МЕДА» ГЛАЗАМИ ЕГО ВЫПУСКНИКОВ	9
---	---

Организация здравоохранения

Моисеенко В. Е., Пономарев П. А., Павловский А. В., Гранов Д. А., Кочорова Л. В., Вишняков Н. И.

АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПОЛУЧИВШИХ МЕДИЦИНСКУЮ ПОМОЩЬ В СТАЦИОНАРАХ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА В ПЕРИОД С 2015 ПО 2020 г.	16
---	----

Обзоры и лекции

Никитина Т. О., Попов Д. Н., Корольков А. Ю., Багненко С. Ф.

ОСТРЫЙ БИЛИАРНЫЙ ПАНКРЕАТИТ: ЭВОЛЮЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ (обзор литературы)	24
---	----

Оригинальные работы

Луговая А. В., Эмануэль Ю. В., Артемова А. В., Семенова Е. В., Семенова В. В.

ОЦЕНКА ДИНАМИКИ БИОМАРКЕРОВ АУТОФАГИИ И АПОПТОЗА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА МЕТОДОМ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОМЕТРИИ	32
---	----

Беляева О. Д., Ду Ц., Ионова Ж. И., Каронова Т. Л., Полуничева Е. В., Мирошникова В. В., Драчева К. В.,
Хачикян Т. Т., Пчелина С. Н., Листопад О. В., Беркович О. А.

ТЯЖЕСТЬ ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D И УРОВНЕМ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D	41
---	----

Гапонов А. А., Якимов А. А.

ВАРИАНТНАЯ АНАТОМИЯ ФОРМЫ ПОЛОСТИ И ВНУТРЕННЕГО РЕЛЬЕФА СТЕНОК ЛЕВОГО УШКА СЕРДЦА	52
--	----

Баранова Е. И., Ионин В. А., Близнюк О. И., Павлова В. А., Скуридин Д. С., Колесник О. С., Кацап А. А.

ПРИЧИНЫ ОТКАЗА ОТ НАЗНАЧЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ В СТАЦИОНАРЕ БОЛЬНЫМ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ВЫСОКИМ РИСКОМ ИНСУЛЬТА: КАКОЙ ДОЛЖНА БЫТЬ ОПТИМАЛЬНАЯ ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ЭТИХ ПАЦИЕНТОВ?.....	58
---	----

Кириллов Ю. А., Козлова М. А., Макарецва Л. А., Борисов А. В., Муратова М. В., Арешидзе Д. А.

ЦИРКАДНЫЕ РИТМЫ И НЕКОТОРЫЕ МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ МЕЛАНОМЫ B16	68
---	----

Правила для авторов.....	77
--------------------------	----

CONTENTS

History and present day events

Emanuel Yu. V., Novozhenova N. G., Gadzhieva A. R., Halzova A. K.

STAGE EPICRISIS: ANALYSIS OF INNOVATIONS OF THE PAVLOV UNIVERSITY THROUGH THE EYES OF ITS GRADUATES	9
--	---

Healthcare organization

Moiseenko V. E., Ponomarev P. A., Pavlovsky A. V., Granov D. A., Kochorova L. V., Vishnyakov N. I.

ANALYSIS OF THE CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH MALIGNANT NEOPLASMS OF THE PANCREAS WHO RECEIVED MEDICAL CARE IN HOSPITALS IN SAINT PETERSBURG IN THE PERIOD FROM 2015 TO 2020	16
--	----

Reviews and lectures

Nikitina T. O., Popov D. N., Korolkov A. U., Bagnenko S. F.

ACUTE BILIARY PANCREATITIS: THE EVOLUTION OF SURGICAL TACTICS (review of literature)	24
---	----

Original papers

Lugovaya A. V., Emanuel Yu. V., Artemova A. V., Semenova E. V., Semenova V. V.

ASSESSMENT OF THE DYNAMICS OF AUTOPHAGY AND APOPTOSIS BIOMARKERS IN THE ACUTE PERIOD OF ISCHEMIC STROKE USING FLOW CYTOMETRY	32
---	----

Belyaeva O. D., Du J., Ionova Zh. I., Karonova T. L., Polunicheva E. V., Miroshnikova V. V., Dracheva K. V.,
Khachikyan T. T., Pchelina S. N., Listopad O. V., Berkovich O. A.

THE SEVERITY OF CORONARY ARTERY DEFEAT IN CORONARY HEART DISEASE PATIENTS WITH DIFFERENT VARIANTS OF THE VITAMIN D RECEPTOR GENE AND THE LEVEL OF VITAMIN D SUFFICIENCY	41
---	----

Gaponov A. A., Iakimov A. A.

VARIANT ANATOMY OF THE SHAPE OF THE CAVITY AND THE INTERNAL RELIEF OF THE WALLS OF THE LEFT ATRIAL APPENDAGE	52
---	----

Baranova E. I., Ionin V. A., Bliznyuk O. I., Pavlova V. A., Skuridin D. S., Kolesnik O. S., Katsap A. A.

REASONS FOR NOT PRESCRIBING ANTICOAGULANTS IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION AND HIGH RISK OF STROKE: WHAT SHOULD BE THE OPTIMAL MANAGEMENT TACTICS FOR THESE PATIENTS?.....	58
--	----

Kirillov Yu. A., Kozlova M. A., Makartseva L. A., Borisov A. V., Muratova M. V., Areshidze D. A.

CIRCADIAN RHYTHMS AND SOME MICROMORPHOMETRIC INDICATORS OF B16 MELANOMA	68
--	----

Regulations for authors.....	77
------------------------------	----



© 2022 Коллектив авторов, 2022
УДК 616-93/94 : 378.961 (470.23-2)
DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-2-9-15

Ю. В. Эмануэль, Н. Г. Новоженова*, А. Р. Гаджиева, А. К. Хальзова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ЭТАПНЫЙ ЭПИКРИЗ: АНАЛИЗ НОВАЦИЙ «ПЕРВОГО МЕДА» ГЛАЗАМИ ЕГО ВЫПУСКНИКОВ

Поступила в редакцию 19.03.2022 г.; принята к печати 23.05.2022 г.

Резюме

Представлен обобщенный материал исторического становления лабораторной медицины в ПСПбГМУ им. И. П. Павлова (далее — Университет), основанный на опросе выпускников и сотрудников лабораторной службы Университета. Ректоратом 1-го ЛМИ им. акад. И. П. Павлова 40 лет назад было принято решение о введении учебной дисциплины «Лабораторная диагностика» как вариативной части общей программы подготовки врача-лечебника. Полученные знания студенты демонстрировали на выпускном экзамене при микроскопии препарата крови, выполнении анализа мочи тест-полоской, с последующим обсуждением плана лабораторной диагностики конкретной ситуационной задачи. В дальнейшем была начата и подготовка специалистов для работы в лабораторной службе страны (интернатура, ординатура, аспирантура). Многие поддерживают связь с *Alma mater*, и анализ «обратной связи» с выпускниками нашего вуза позволяет сформулировать краткое историческое эссе и высказать некоторые предложения о дальнейшем развитии этого блока образовательной деятельности Университета.

Ключевые слова: клиническая лабораторная диагностика, метрология, информатика, система менеджмента качества, биофизика, урология, нефрология, кадры

Для цитирования: Эмануэль Ю. В., Новоженова Н. Г., Гаджиева А. Р., Хальзова А. К. Этапный эпикриз: анализ новаций «Первого меда» глазами его выпускников. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2022;29(2):9–15. DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-2-9-15.

* **Автор для связи:** Нателла Георгиевна Новоженова, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: natellang1972@mail.ru.

Yuliya V. Emanuel, Natella G. Novozhenova*, Aysel R. Gadzhieva, Alexandra K. Halzova

Pavlov University, Russia, Saint Petersburg

STAGE EPICRISIS: ANALYSIS OF INNOVATIONS OF THE PAVLOV UNIVERSITY THROUGH THE EYES OF ITS GRADUATES

Received 19.03.2022; accepted 23.05.2022

Summary

The article presents a generalized material of the historical establishment of laboratory medicine at the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (University), based on a survey of graduates and employees of the laboratory service of the University. 40 years ago, the Rector's office of the First Medical Institute of Leningrad named after akad. I. P. Pavlov decided to introduce the academic discipline «laboratory diagnostics» as a variable part of the general training program for a medical doctor. The students demonstrated the gain knowledge at the final examination with microscopy of a blood preparation, performing a urine test strip, followed by a discussion of the plan for laboratory diagnostics of a specific situational task. Further, training of specialists for work in the laboratory service of the country (internship, residency, postgraduate studies) was also started. Many people keep in touch with *Alma mater* and the analysis of the «feedback» with graduates of our University allows to formulate a short historical essay and make some suggestions about the further development of this block of educational activities of the University.

Keywords: clinical laboratory diagnostics, metrology, computer science, quality management system, biophysics, urology, nephrology, personnel

For citation: Emanuel Yu. V., Novozhenova N. G., Gadzhieva A. R., Halzova A. K. Stage epicrisis: analysis of innovations of the Pavlov University through the eyes of its graduates. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2022;29(2):9–15. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-2-9-15.

* **Corresponding author:** Natella G. Novozhenova, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: natellang1972@mail.ru.

Наш вуз с рождения как *первый* Женский медицинский институт неоднократно демонстрировал миссию *Первого*. Это, в частности, касается и специальности «Клиническая лабораторная диагностика». Бурное развитие, трансляция и внедрение фундаментальных знаний биологии, физики, химии, а также прикладных достижений в приборостроении сформировало представление в XX в. о «лабораторной медицине». Прозорливым явилось решение ректора 1-го ЛМИ им. акад. И. П. Павлова В. А. Миняева, принятое 40 лет назад, о создании единой лабораторной службы в системе многочисленных клинических подразделений вуза — Централизованной клинко-диагностической лаборатории, в составе которой была сформирована первая в стране «лаборатории контроля качества и методического развития», — как методической базы реализации научной деятельности преподавателей дисциплины. Тогда, еще до появления международных стандартов (ISO), был проведен перевод пособия Всемирной организации здравоохранения «Система обеспечения качества лабораторных исследований» с последующей бесплатной передачей лабораториям России благодаря международному гранту. Эту трудную и ответственную работу выполнили заведующая лабораторией контроля качества и методического развития Ирина Борисовна Бондаренко и преподаватель курса клинической лабораторной диагностики кафедры госпитальной терапии им. акад. М. В. Черноруцкого Лина Анатольевна Хоровская. В то время кафедрой руководил член-корреспондент Российской академии медицинских наук, заслуженный деятель наук профессор Г. Б. Федосеев, который активно поддерживал данное междисциплинарное направление.

Учитывая, что лабораторный анализ — это объективная оценка состояния здоровья человека, которая должна быть истинной и максимально точной, на кафедре клинической лабораторной диагностики был сформирован курс «Медицинская техника и метрология» с изданием первого для медицинских вузов учебно-методического пособия «Основы медицинской метрологии». Данный прогресс стал возможным благодаря тому, что в нашем городе работает головной Научно-исследовательский институт метрологии им. Д. И. Менделеева.

Не потеряна актуальность метрологической составляющей и сегодня. В «Стратегии обеспечения единства измерений в Российской Федерации до 2025 г.», утвержденной Распоряжением Правительства Российской Федерации № 737-р от 19 апреля 2017 г., констатируется, что здравоохранение является сферой, в которой государство несет ответственность за обеспечение единства измерений, определяя виды измерений и устанавливая к ним метрологические требования, что является условием безопасности применения высокотехнологич-

ных видов деятельности, к которым сегодня относится оказание медицинской помощи [1].

Важным шагом внедрения системы менеджмента качества в деятельность медицинских организаций явился приказ Минздрава России от 31 июля 2020 г. № 785н «Об утверждении Требований к организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности», согласно которому, «лаборатории должны обеспечивать прослеживаемость результатов». Эта результирующая фраза раскрывает ранее сформулированные требования в реестре нормативно-справочной информации системы здравоохранения, а именно — в «Федеральном справочнике лабораторных исследований» отражены метрологические аспекты выполняемых исследований: п. 7) — аналит, п. 9) — размерность, п. 10) — единица измерения, п. 14) — шкала измерения.

Внедрение высокотехнологичных видов медицинских воздействий сопровождается возрастанием рисков негативных последствий, в том числе из-за ошибок в области *in vitro* диагностики [2]. Однако качество результатов лабораторной диагностики в нашей стране не зафиксировано в лицензионных требованиях. Поэтому не учитываются риски неблагоприятных последствий ошибок, допущенных при лабораторной диагностике пациента. При этом полная ответственность за контроль лабораторного обеспечения медицинской деятельности возложена на Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения.

Мировой опыт обеспечения аналитического качества лабораторной диагностики сформировал JCTLM (Объединенный комитет обеспечения прослеживаемости в лабораторной медицине). Этот комитет является результатом сотрудничества Международного бюро мер и весов (BIPM), Международной Федерации клинической химии и лабораторной медицины (IFCC) и Международной организации по аккредитации лабораторий (ILAC), т. е. специалистов различных специальностей — метрологов и профессионального медицинского сообщества. Лидером по оказанию референтных измерительных услуг выступает Китай (41 %), что связано с деятельностью Китайского объединенного комитета обеспечения прослеживаемости в лабораторной медицине [3, 4].

Накопленный опыт в этой области знаний специалистами продекларированной в 2013 г. Комитетом по науке и высшей школе Правительства Санкт-Петербурга «ведущей научной школы по клинической лабораторной диагностике», основным звеном которой является наш вуз в кооперации с представителями Метрологической академии базе ВНИИ метрологии им. Д. И. Менделеева, позволил разработать и апробировать «Концепцию об обеспечении качества измерений в сфере лабо-

ракторной медицины» в нашей стране [5–7], включая оригинальные решения по управлению качеством лабораторных исследований [8–12].

Дорожная карта модернизации метрологического обеспечения лабораторных исследований в нашей стране должна включать в себя ответы на следующие вопросы:

а) что является ИЗМЕРЕНИЕМ в медицине с ориентацией на «единицы измерений», отражаемые в «Федеральном справочнике лабораторных исследований»? Например, кажется существенной ошибкой ограничивать измерения температуры в здравоохранении диапазоном от 0 °С, поскольку вся инфузионная терапия содержит существенный риск влияния на осмотический гомеостаз, что резко снижает безопасность медицинской деятельности. А измерение осмотической концентрации крови, как и всех иных биологических жидкостей, основано на измерении температуры замедления (ниже 0 °С). До сих пор остается открытым вопрос о признании последовательности нуклеотидов как свойства, по которому возможна аттестация стандартного образца, что крайне важно для развития генетических исследований, лабораторной диагностики бактериальных и вирусных инфекционных агентов. Иначе говоря, важно определить приоритетность видов измерений, имеющих первостепенное значение для обеспечения качества и безопасности медицинской помощи;

б) какая необходима точность измерений с клинических позиций при реализации «Клинических рекомендаций», раскрывающих представление таких характеристик, как общая допустимая ошибка, неопределенность измерений, референтный интервал, cut off, критические значения. Иначе говоря, в диалоге клиницистов со специалистами клинической лабораторной диагностики и метрологов необходимо сформулировать консенсус о клинической потребности к точности измерения и технической возможности ее достижения: измерять нужно точно, но не точнее, чем нужно!;

в) формирование национальной базы стандартных образцов;

г) формирование межведомственной системы обеспечения прослеживаемости измерений при клинических лабораторных исследованиях.

Реализация этой системы предполагает наличие цепи метрологической прослеживаемости лабораториями следующей иерархии:

1) лаборатории референтных измерений, применяющие референтные методики измерений — лаборатории Национальных метрологических институтов, имеющие национальные первичные эталоны и владеющие референтными методиками измерений;

2) экспертные лаборатории с референтными функциями в области лабораторной медицины, выполняющие на наиболее высокодоступном аналитическом уровне измерения состава или свойств биологических жидкостей;

3) клиничко-диагностические лаборатории практического здравоохранения всех форм собственности, обеспечивающие менеджмент качества в соответствии с требованиями ГОСТ Р ИСО 15189-2018 «Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности».

В нашем вузе целый ряд лабораторий, прежде всего научных, могут претендовать на статус «экспертных лабораторий с референтными функциями в области лабораторной медицины». Их аккредитация на соответствие требованиям ISO 15189-2018 явится катализатором реализации Приказа Минэкономразвития России от 26 октября 2020 г. № 707 «Об утверждении критериев аккредитации и перечня документов, подтверждающих соответствие заявителя, аккредитованного лица критериям аккредитации» (Минюст, 16 ноября 2020 г., № 60907), который устанавливает требования к медицинским лабораториям при их аккредитации на соответствие требованиям ГОСТ 15189-2015. Иначе говоря, такие экспертные функции обеспечат метрологическую прослеживаемость результатов измерений, выполняемых в медицинских клиничко-диагностических лабораториях региона или страны в целом по тем или иным видам исследований.

Медико-экономическая эффективность этой системы обусловлена снижением затрат на негативные последствия ошибок IVD в лечебно-диагностическом процессе всех этапов оказания медицинской помощи: уменьшение сроков стационарной помощи, частоты повторных исследований, увеличение эффективности первичного звена. Повышение эффективности лабораторной службы должно привлечь страховые компании регионального и федерального уровней к нашему опыту в сфере медицинской метрологии.

Проявлением трансляционной миссии клинической лабораторной диагностики, основанной на междисциплинарной кооперации, явились оригинальные исследования о механизмах патологического кристаллогенеза, формирующего клиническую картину мочекаменной болезни (МКБ, уролитиаз). Уролитиаз развивается на протяжении жизни примерно у 5 % женщин и 12 % мужчин, что позволяет отнести данный недуг к группе «социально-значимых заболеваний» [13], и особенно тревожной остается ситуация с рецидивным камнеобразованием, составляющим 42–78 % [14–16]. Иначе говоря, современные высокотехнологичные методы лечения, такие как чрескожные вмешательства, контактная и экстракорпоральная литотрипсия, создают впечатление о совершенстве лечения этого заболевания, поскольку до настоящего времени отсутствует информативная технология ранней, донозологической диагностики МКБ.

Наш коллектив объединил усилия биофизиков Петербургского института ядерной физики, урологов и нефрологов Университета в изучении

патологического кристаллогенеза. Такая междисциплинарная кооперация «физиков и лириков» сформулировала новую парадигму патогенеза МКБ: в отличие от традиционного внимания к минеральному составу мочи, мы изучили биофизические свойства различных изоформ основного протеома мочеобразования — уромодулина. Информативность инновационного подхода подтверждена [17]. В рамках госзадания проводится экспериментальная апробация принципиально нового способа фармакологической метафилактики МКБ [18]. Описанный выпускником кафедры М. Г. Залеским «Способ формирования группы риска с заболеваниями почек» (патент РФ № 2402769/2009) является современной моделью феномена *Sedimentum lateritium*, описанного в XVI в. Совместными усилиями кафедры биотехнических систем Санкт-Петербургского государственного электротехнического университета «ЛЭТИ» и нашей кафедры физики и информатики проводятся работы по созданию программно-аппаратного комплекса для скрининга при диспансеризации населения: чувствительность технологии составляет 97,9 %, специфичность — 80,4 %; AUC для данной ROC-кривой [19].

Сотрудники кафедры принимают и принимают участие в совершенствовании лабораторного обеспечения разнообразных сфер клинической медицины, особенно с применением современных методов медицинской информатики [20]. Накоплен опыт подготовки кадров для лабораторной службы страны. Это можно смело утверждать, опираясь на анализ «обратной связи» с выпускниками кафедры, их профессиональной судьбы.

Кадровая политика в лабораторной медицине должна ориентироваться на медицину 5П: профилактика, предсказательность, прецизионность, персонализированность и партисипативность.

Какие предпосылки нужно учесть, чтобы наметить кадровое обеспечение здравоохранения недалекого будущего? Что же происходит в современных условиях? Сейчас начинают активно претворяться в жизнь предвидения отечественного философа, экономиста И. Д. Кондратьева, который предсказал к концу первой четверти XXI в. революцию в биологии и медицине. Методы медицинской информатики (Data maining) и биоинформатики формируют библиотеку информационных образов функционирования систем организма в различных условиях взаимодействия с внешней средой и при возникновении катаклизмов в организме человека.

Такой уровень познания автор первого мирового диплома на открытие в области философии, главный ученый секретарь РАМН (1997), отечественный патологоанатом Донат Семенович Саркисов оценивал следующим высказыванием: «Когда мы увидим „рисунок“ функции, это явится историческим моментом в развитии биологии».

Однако хочется надеяться, что на личностном уровне врач, которому общество предоставляет право вмешиваться в таинства мироздания, будет, прежде всего, осознавать свою гуманистическую миссию. Это становится сегодня важнейшей задачей образовательного процесса и, прежде всего, формирования педагогического корпуса. Роль Учителя в медицине становится все более сложной, поскольку, кроме традиционной «цеховой» формы отношений с учениками, в обществе нарастают противоречия, решение которых нужно искать в равноправном диалоге. Отметим лишь основное противоречие: стремление общества к возможному долголетию не может быть обеспечено расширением высокотехнологичной медицинской помощи. Сегодня основные средства в здравоохранении расходуются на поддержание здоровья человека в последние годы его жизни, как правило, на лечение коморбидной ассоциации «болезней цивилизации». В то же время здоровье популяции определяется врожденным запасом прочности, т. е. генофондом и, главное, — тем, как каждый индивидум сохраняет бесценный дар — здоровье!

Наметить пути решения этих противоречий становится возможным именно сейчас, когда нам предоставлены право и ответственность сформировать «дорожную карту» подготовки врача ближайшего будущего. Наиболее очевидной представляется необходимость так называемого сетевого врача, соответствующего сегодняшним понятиям «врач общей практики» или «семейный врач». На него возлагается, прежде всего, миссионерская функция сохранения здоровья подопечных на основе реализации индивидуальных программ профилактики заболеваний, опирающихся на технологии донозологической верификации патологических состояний и оценку клинической прогностичности информации о составе и свойствах биоматериалов в формате иерархии «омиксов» методами медицинской информатики.

Отрадно заметить, что в России все чаще звучит слово «качество», причем при характеристике медицинской помощи, оказываемой в рядовых медицинских организациях. Хочется надеяться, что сбываются пророческие слова русского философа И. А. Ильина (1928): «Верим и знаем: придет час и Россия восстанет из распада и унижения и начнет эпоху нового расцвета и нового величия. Но возродится она и расцветет лишь после того, как русские люди поймут, что спасение надо искать в качестве». Емко охарактеризовал эффективность такого направления медицины великий Н. И. Пирогов: «Фунт профилактики дороже пуда лечения». Ключевым фактором такого развития здравоохранения становятся расширяющиеся возможности современных лабораторных технологий.

Истинная диагностика, таким образом, всецело будет зависеть от правильно выбранной лабора-

торной технологии. Решение такой простой и в то же время неподъемной для клинициста проблемы лежит в плоскости клинико-лабораторного диалога, т. е. способности клинициста адекватно сформулировать задачу перед лабораторией, и наличия у врача лаборатории необходимых знаний о клинических основах лабораторной медицины. Иначе говоря, персонал лабораторий крайне нуждается в образовательном компоненте НМО «клинические основы лабораторной медицины».

Итак, есть все основания рассчитывать на то, что лабораторная медицина в XXI в. сумеет внести изменения в систему здравоохранения, в истинном ее смысле — обеспечить переход к охране здоровья. Уже сейчас в лабораторной медицине появляются реальные инструменты, позволяющие выявлять в организме человека биологические дефекты, которые потенциально могут привести к нарушению саногенеза и развитию патогенеза, и тем самым констатировать возникновение заболеваний на доклинической стадии. Такие передовые позиции лабораторной диагностики призваны окончательно вывести ее из области параклинической вспомогательной дисциплины. В то же время эти возможности расширяют поле деятельности службы здравоохранения, повышая их реальные возможности.

При этом лабораторная диагностика становится важным звеном доказательной медицины и инициатором научных исследований в различных клинических областях. Потенциал возможностей лабораторной медицины позволяет претендовать на ключевые позиции в стратегии государственной безопасности в части профилактики заболеваний и эффективности системы здравоохранения в целом, например, путем внедрения «Паспорта здоровья».

Рассмотренные вопросы являются и предметом для «эсперанто» между врачом-клиницистом и врачом клинической лабораторной диагностики. Необходимо совместно вырабатывать единую точку зрения, сближая «объектив» — *in vitro* технологии и «окуляр» — *in vivo* диагностику для создания мощного «телескопа», направленного в неисчерпаемую тайну мироздания — Человека.

Формирование здорового образа жизни — государственно важная задача, обусловленная снижением показателей состояния здоровья и уровня культуры здоровья населения. Современная парадигма образования предъявляет особые требования к ведению образовательным учреждением деятельности по сохранению и укреплению здоровья участников образовательного процесса.

Итак, уровень культуры здоровья педагогов является показателем организации образовательного процесса в системе повышения квалификации педагогов по направлению здоровьесбережения в образовательном учреждении. При этом понятие «культура здоровья педагога» представлено на стыке двух основных подходов: личностная составля-

ющая культуры здоровья педагога представляет собой аналог валеологической культуры. В свою очередь, профессиональная составляющая основывается на определении профессионально-педагогической культуры.

Конструирование описанных принципов предполагает подготовку будущего врача IVD в течение шести лет в медицинском вузе на специализированном факультете лабораторной медицины (преобразованные из медико-биологических факультетов). Так, студент получает знания, формирующие основополагающий постулат врачевания: клиническое мышление, но часть учебного времени, в отличие от лечебного факультета, используется для более глубокого изучения генетических основ жизнеобеспечения и молекулярных механизмов патогенеза, за счет уменьшения учебного плана, непосредственного контакта с пациентами, формирования навыков хирургических методов лечения, фармакотерапии.

Далее в течение трех лет в ординатуре проводится дифференцированное обучение по субдисциплинам IVD: морфологическая диагностика, клиническая микробиология, омиксные технологии и т. д. Наконец, в четырехлетней аспирантуре происходит подготовка педагога, включая получение знаний по основным концессиям для доверительного сотрудничества с населением в формировании ответственного отношения индивидуума к своему здоровью.

И, наконец, в порядке стратегической инициативы нужно обсуждать целесообразность введения медицинской и образовательной деятельности в статус государственной службы, поскольку эта деятельность направлена на сохранение самого важного ресурса общества — здоровье нации.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эмануэль В. Л. Метрология в лабораторной медицине — этапный эпикриз // Лаборатор. служба. — 2020. — Т. 9, № 3. — С. 5–7. Doi: <https://doi.org/10.17116/labs202090315>.

2. Иванов Г. А., Бошкович Р., Эмануэль А. В. и др. Внутренние аудиты как управленческий инструмент: от теории к практике // Управление качеством в здравоохранении. – 2015. – № 3. – С. 33–42.
3. Чуновкина А. Г. Оценивание неопределенности измерений при установлении метрологической прослеживаемости результатов клинических исследований биологических проб // Лаборатор. служба. – 2020. – Т. 9, № 3. – С. 33–41. Doi: <https://doi.org/10.17116/labs2020903132>.
4. Вонский М. С., Крылов А. И. Национальные метрологические институты и обеспечение прослеживаемости измерений в лабораторной медицине // Лаборатор. служба. – 2020. – Т. 9, № 3. – С. 42–48. Doi: <https://doi.org/10.17116/labs2020903141>.
5. Эмануэль В. Л., Суворов В. И., Карпищенко А. И. и др. Создание модели референтной системы обеспечения прослеживаемости измерений в клинико-диагностических лабораториях Российской Федерации с включением в международную систему менеджмента качества // Клин. лаборатор. диагностика. – 2015. – Т. 60, № 9. – С. 8–9.
6. Эмануэль В. Л., Суворов В. И., Карпищенко А. И. и др. Создание модели референтной системы для клинико-диагностических лабораторий Российской Федерации с включением в международную систему менеджмента качества // Лаборатор. служба. – 2016. – № 5 (3). – С. 26–27.
7. Хоровская Л. А., Лобачевская Т. В., Иванова Л. И. и др. Verification of instruments using statistical procedures // Clinical Chemistry. – 2008. – Vol. 54, № 56. – P. A49.
8. Эмануэль В. Л., Конопелько Л. А., Кустова В. Н. и др. Лабораторная диагностика в Российской Федерации и международная система менеджмента качества // Контроль качества продукции. – 2018. – № 07. – С. 30–35.
9. Эмануэль В. Л., Иванов И. В., Мишулин Э. Б. Управление качеством в медицинской лаборатории // Менеджмент качества в медицине. – 2019. – № 1. – С. 30–33.
10. Проект по внедрению системы менеджмента качества медицинской лаборатории. Обоснование и план / Г. С. Турковский, В. Л. Эмануэль, Г. А. Иванов, А. В. Эмануэль // Справочник заведующего КДЛ. – 2015. – № 9. – С. 28–43; № 10. – С. 62–68; № 11. – С. 14–24.
11. Эмануэль В. Л., Хоровская Л. А., Каллер А. и др. Методические подходы к реализации ИСО 22870 «Исследования по месту лечения. Требования к качеству и компетентности» // Клин. лаборатор. диагностика. – 2008. – № 9. – С. 30–31.
12. Эмануэль А. В., Иванов Г. А., Эмануэль В. Л. Практические аспекты применения стандартов ИСО в сфере лабораторной медицины // Лаборатор. служба. – 2012. – № 3. – С. 3–10.
13. Заболеваемость всего населения России в 2019 году. Статистические материалы. Часть I / Министерство здравоохранения. URL: <https://mednet.ru/miac/meditsinskaya-statistika> (дата обращения: 20.06.2020).
14. Ситдыкова М. Э., Кузьмина Ф. М. Метафилактика мочекаменной болезни с учетом риска рецидива заболевания // Саратов. науч.-мед. журн. – 2011. – № S2. – С. 85–87.
15. Аполихин О. И., Сивков А. В., Комарова В. А. и др. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации (2005–2016 гг.) // ЭКУ. – 2018. – № 4. – С. 4–14. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/zabolevaemost-mochekamennoy-boleznyu-v-rossiyskoy-federatsii-2005-2016-gody> (дата обращения: 23.05.2020).
16. Метаболические факторы риска и формирование мочевых камней IV: прогнозирование химического состава камня IN VIVO по метаболическим / С. А. Голованов, А. В. Сивков, М. Ю. Просяников, В. В. Дрожжева // ЭКУ. – 2018. – № 4.
17. Патент № 2504786 Российская Федерация МПК G01N33/53, G01N33/68. Способ диагностики уrolитиаза // С.Х. Аль-Шукри [и др.]; заявитель ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. № 2012140658; заявл. 21.09.2012; опубл. 20.01.2014. – 8 с.: ил. 27.
18. Патофизиологическая интерпретация биофизической модуляции патохимических форм основного протеома мочи при уrolитиазе / В. Л. Эмануэль, С. Б. Ланда, Ю. В. Эмануэль, М. Р. Измайлов // Лаборатор. служба. – 2017. – Т. 6, № 2. – С. 21–27.
19. Залеский М. Г. Закономерность проявления свойств олигомерных форм белка Тамма-Хорсфалла в холодовой пробе мочи при заболеваниях почек // Поликлиника. – 2020. – № 1 Спецвып.: Лаборатория ЛПУ. – С. 30–33.
20. Диагностическая чувствительность биофизических лабораторных технологий и обеспечение их специфичности методами медицинской информатики для решения проблем доклинической диагностики / О. Н. Здраевская, В. А. Дюк, В. И. Новик, С. Б. Ланда // Клин. лаборатор. диагностика. – 2006. – № 9. – С. 56.

REFERENCES

1. Emanuel V. L. Metrology in Laboratory Medicine – Stage Epicrisis. Laboratory Service. 2020;9(3):5–7. (In Russ.). Doi: <https://doi.org/10.17116/labs202090315>.
2. Ivanov G. A., Boshkovich R., Emanuel' A. V., Kornoukhova L. A., Berestovskaya V. S., Sommer S. V., Emanuel' V. L. Internal audits as a management tool: from theory to practice // Quality management in health care. 2015;(3):33–42. (In Russ.).
3. Chunovkina A. G. Evaluation of measurement uncertainty at establishing metrological traceability of results of clinical studies of biological samples // Laboratory Service. 2020;9(3):32–40. (In Russ.). Doi: <https://doi.org/10.17116/labs2020903132>.
4. Vonsky M. S., Krylov A. I. National metrological institutes and measurements traceability provision in laboratory medicine // Laboratory Service. 2020;9(3):41–48. (In Russ.). Doi: <https://doi.org/10.17116/labs2020903141>.
5. Emanuel' V. L., Suvorov V. I., Karpishchenko A. I., Emanuel' Yu. V., Koval'chuk Yu. P. Creation of a model of a reference system for ensuring the traceability of measurements in clinical diagnostic laboratories of the Russian Federation with inclusion in the international quality management system // Clinical Laboratory Diagnostics. 2015;60(9):8–9. (In Russ.).
6. Emanuel' V. L., Suvorov V. I., Karpishchenko A. I., Ivanov G. A., Kustova V. N., Chernichuk O. V., Emanuel' A. V. Creation of a reference system model for clinical diagnostic laboratories of the Russian Federation with inclusion in the international quality management system // Laboratory service. 2016;(5(3)):26–27. (In Russ.).
7. Khorovskaya L. A., Lobachevskaya T. V., Ivanova L. I., Emanuel V. L. Verification of instruments using statistical procedures // Klinicheskaya khimiya. 2008;54(56):A49. (In Russ.).
8. Emanuel V. L., Konopelko L. A., Kustova V. N., Suvorov V. I., Emanuel V. S. Laboratory diagnostics in the Russian Federation and the international quality management system // Product quality control. 2018;(07):30 V.S.35. (In Russ.).
9. Emanuel V. L., Ivanov I. V., Minulin E. B. Quality management in a medical laboratory // Quality management in medicine. 2019;(1):30 E.B. 33. (In Russ.).
10. Turkovsky G. S., Emanuel V. L., Ivanov G. A., Emanuel A. V. Project for the implementation of a quality management system for a medical laboratory. Rationale and plan // Handbook of the head of the CDL. 2015;(9):28–43; (10):62–68; (11):14–24. (In Russ.).

11. Emanuel V. L., Khorovskaya L. A., Kallner A., Karya-gina I. Yu., Emanuel Yu. V., Cherednichenko D. W. Methodological approaches to the implementation of ISO 22870 «Research at the place of treatment. Requirements for quality and competence» // Clinical laboratory diagnostics. 2008; (9):30–31. (In Russ.).
12. Emanuel A. V., Ivanov G. A., Emanuel V. L. Practical aspects of the application of ISO standards in the field of laboratory medicine // Laboratory Service. 2012;(3):3–10. (In Russ.).
13. The incidence of the entire population of Russia in 2019. Statistical materials. Part I / Ministry of Health. Available at: <https://mednet.ru/miac/meditsinskaya-statistika> (accessed: 20.06.2020).
14. Sitdykov M. E., Kuz'mina F. M. / Metaphylaxis of urolithiasis taking into account the risk of recurrence of the disease [text] // Saratov Scientific Medical Journal. – 2011. – №52. – P. 85–87. (In Russ.).
15. Apolikhin O. I., Sivkov A. V., Komarova V. A., Prosyannikov M. Yu., Golovanov S. A., Kazachenko A. V., Nikushina A. A., Shaderkina V. A. The incidence of urolithiasis in the Russian Federation (2005–2016) [text] // Experimental and clinical urology. 2018;(4):4–14. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/zabolevaemost-mochekamennoy-boleznyu-v-rossiyskoy-federatsii-2005-2016-gody> (accessed: 23.05.2020).
16. Golovanov S. A., Sivkov A. V., Prosyannikov M. Yu., Drozhzheva V. V. Metabolic Risk Factors and the Formation of Urinary Stones IV: Prediction of Stone Chemistry in vivo from Metabolic // Experimental and clinical urology. 2018;(4):54–63. (In Russ.).
17. Patent No. 2504786 Russian Federation IPC G01N33/53, G01N33/68. Method for diagnosing urolithiasis // S. Kh. Al-Shukri [and others]; applicant PSPbGMU them. I. P. Pavlova. No. 2012140658; dec. 09/21/2012 published on 01/20/2014. 8 p.: ill. 27. (In Russ.).
18. Emanuel V. L., Landa S. B., Emanuel Yu. V., Izmailov M. R. Pathophysiological interpretation of biophysical modulation of pathochemical forms of the main urinary proteome in urolithiasis // Laboratory Service. 2017;6(2):21–27. (In Russ.).
19. Zaleskiy M. G. The pattern of manifestation of the properties of oligomeric forms of the Tamm-Horsfall protein in a cold urine test in kidney diseases // Polyclinic. 2020;(1(1)). Special issue «Laboratory of LPU»:30–33. (In Russ.).
20. Zdraevskaya O. N., Duke V. A., Novik V. I., Landa S. B. Diagnostic sensitivity of biophysical laboratory technologies and ensuring their specificity by medical informatics methods for solving the problems of preclinical diagnostics // Clinical laboratory diagnostics. 2006;(9):56.

Информация об авторах

Эмануэль Юлия Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и мануальной медицины Факультета последипломного образования, врач-невролог клиники, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-5649-6090; **Новоженова Нателла Георгиевна**, магистр общественного здравоохранения, специалист по учебно-методической работе кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6428-2364; **Гаджиева Айсель Руслан кызы**, член СНО кафедры неврологии и мануальной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7115-6174; **Хальзова Александра Константиновна**, член СНО кафедры неврологии и мануальной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8074-2917.

Information about authors

Emanuel Yuliya V., Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology and Manual Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Neurologist of the Clinic of the Neurological Department, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-5649-6090; **Novozhenova Natella G.**, Master of Public Health, Specialist in Educational and Methodological Work of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course of Molecular Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6428-2364; **Gadzhieva Aysel R.**, Member of the SSU of the Department of Neurology and Manual Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7115-6174; **Halzova Alexandra K.**, Member of the SSU of the Department of Neurology and Manual Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8074-2917.



© 2022 Коллектив авторов, 2022

УДК 616.37-006.6-082.4 (470.23-2)

DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-2-16-23

В. Е. Моисеенко^{1,2}, П. А. Пономарев^{1*}, А. В. Павловский¹, Д. А. Гранов^{1,2},
Л. В. Кочорова², Н. И. Вишняков²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ленинградская область, пос. Песочный, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПОЛУЧИВШИХ МЕДИЦИНСКУЮ ПОМОЩЬ В СТАЦИОНАРАХ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА В ПЕРИОД С 2015 ПО 2020 г.

Поступила в редакцию 12.04.2022 г.; принята к печати 23.05.2022 г.

Резюме

Цель — проанализировать основные клинические характеристики, выявленные у пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями поджелудочной железы (ЗНО ПЖ), получивших медицинскую помощь в учреждениях здравоохранения Санкт-Петербурга в период с 2015 по 2020 г.

Методы и материалы. Проведено сплошное исследование клинических и статистических данных пациентов, страдающих ЗНО ПЖ, получивших медицинскую помощь в учреждениях здравоохранения СПб. (федерального и городского подчинения) за период с января 2015 г. по февраль 2020 г. Всего в исследование включены обезличенные карты 2141 больного с диагнозом «ЗНО ПЖ».

Результаты. За изученный период времени более половины пациентов с установленным диагнозом «ЗНО ПЖ» получили медицинскую помощь в специализированных онкологических учреждениях городского подчинения, треть — в федеральных учреждениях, 11,3 % — в многопрофильных городских стационарах. Максимальный удельный вес приходился на пациентов старших возрастных групп. Лица в возрасте 70 лет и старше составили 41,7 %, в том числе 15,4 % — 80 лет и старше. У большей части (39,7 %) первичных пациентов с ЗНО ПЖ, госпитализированных в медицинские учреждения Санкт-Петербурга, была диагностирована IV стадия заболевания. У 29,7 % больных на момент первичной госпитализации заболевание, по данным обследований, было представлено III стадией. У 20 % пациентов ЗНО ПЖ было представлено II стадией. Заболевание на I стадии было зарегистрировано у 4,4 % больных. Стадия 0, или карцинома *in situ*, была установлена при первичном обращении у 4,7 % пациентов. У 1,4 % пациентов стадия заболевания не была определена.

У 64,4 % пациентов опухоль располагалась в головке поджелудочной железы. Наиболее распространенным гистологическим типом ЗНО ПЖ была протоковая аденокарцинома, которая была верифицирована у 72,0 % больных. У 37 % пациентов в анамнезе сопутствующей патологии зарегистрирован сахарный диабет II типа.

Заключение. Результаты проведенного анализа клинических и статистических данных пациентов с ЗНО ПЖ могут стать предпосылкой для проведения исследований по раннему выявлению данной неоплазии.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, клиническая картина, статистические данные, выявление рака поджелудочной железы

Для цитирования: Моисеенко В. Е., Пономарев П. А., Павловский А. В., Гранов Д. А., Кочорова Л. В., Вишняков Н. И. Анализ клинических характеристик пациентов со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы, получивших медицинскую помощь в стационарах Санкт-Петербурга в период с 2015 по 2020 г. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2022;29(2):16–23. DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-2-16-23.

* Автор для связи: Павел Александрович Пономарев, ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А. М. Гранова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, д. 70. E-mail: surgepon@gmail.com.

Vladislav E. Moiseenko^{1,2}, Pavel A. Ponomarev^{1*}, Alexander V. Pavlovsky¹,
Dmitry A. Granov^{1,2}, Larisa V. Kochorova², Nikolay I. Vishnyakov²

¹ Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov, Leningrad Region, Pesochny, Russia

² Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

ANALYSIS OF THE CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH MALIGNANT NEOPLASMS OF THE PANCREAS WHO RECEIVED MEDICAL CARE IN HOSPITALS IN SAINT PETERSBURG IN THE PERIOD FROM 2015 TO 2020

Received 12.04.2022; accepted 23.05.2022

Summary

The **objective** of the study was the analysis of the main clinical characteristics identified in patients with malignant neoplasms of the pancreas, who received medical care in healthcare institutions of St. Petersburg in the period from 2015 to 2020.

Methods and materials. A continuous study of clinical and statistical data of patients with pancreatic cancer receiving medical care in healthcare institutions of St. Petersburg (of federal and city subordination) for the period from 01.2015 to 02.2020 was carried out. In total, the study included depersonalized medical cards of 2141 patients diagnosed with pancreatic cancer.

Results. During the studied period, more than half of the patients diagnosed with cancer of the pancreas received medical care in specialized oncological institutions of city subordination, a third — in federal institutions, 11.3 % — in multidisciplinary city hospitals. The maximum number of cases was in patients of older age groups: 41.7 % — 70 years and over, including 15.4 % — 80 years and over. The majority (39.7 %) of new patients with pancreatic cancer hospitalized in medical institutions of St. Petersburg were diagnosed with stage IV of the disease. The disease, according to examinations, was represented by stage III in 29.7 % of patients at the time of initial hospitalization. The pancreatic cancer was presented with stage III in 20 % of the patients. The disease was registered in 4.4 % of patients at stage I. Stage 0 or carcinoma in situ was diagnosed at initial presentation in 4.7 % of patients. The stage of the disease was not determined in 1.4 % of patients. The tumor was located in the head of the pancreas in 64.4 % of patients. The most common histological type of pancreatic cancer is ductal adenocarcinoma, which was verified in 72.0 % of patients. Type 2 diabetes mellitus was registered in 37 % of patients as concomitant disease.

Conclusion. The results of the analysis of clinical and statistical data of patients with pancreatic cancer may become a background for conducting research on the early detection of this neoplasm.

Keywords: pancreatic cancer, clinical features, statistical data, pancreatic cancer detection

For citation: Moiseenko V. E., Ponomarev P. A., Pavlovsky A. V., Granov D. A., Kochorova L. V., Vishnyakov N. I. Analysis of the clinical characteristics of patients with malignant neoplasms of the pancreas who received medical care in hospitals in Saint Petersburg in the period from 2015 to 2020. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2022;29(2):16–23. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-2-16-23.

* **Corresponding author:** Pavel A. Ponomarev, Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov, 70, Leningradskaya str., Saint Petersburg, 197758, Russia. E-mail: surgepon@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Высокий уровень заболеваемости и летальности от злокачественных новообразований поджелудочной железы (ЗНО ПЖ) является актуальной проблемой практической онкологии. По данным сервиса Всемирной организации здравоохранения «Globocan», в 2019 г. в мире было зарегистрировано 495 773 случая ЗНО данной локализации и 466 003 смерти от нее [1]. В 2019 г. показатель распространенности ЗНО среди населения России составил 13,6 на 100 000 населения, а уровень данного показателя в 2014 г. составил 11,5 на 100 000 населения [2]. Технологии оказания медицинской помощи больным ЗНО ПЖ продолжают совершенствоваться, однако цифры летальности среди населения России по причине этого неопластического заболевания остаются высокими. В 2019 г. в России от ЗНО ПЖ умерли 19 719 человек [3]. В Санкт-Петербурге (СПб.) показатель летальности при ЗНО ПЖ в 2019 г. составил 47,9 %, а годовичная летальность с момента установки диагноза в 2019 г. зарегистрирована на уровне 67,4 % [4]. Учитывая неутешительные клинико-статистические показатели при ЗНО ПЖ, проведение

целенаправленного анализа сведений о больных, страдающих ЗНО ПЖ, госпитализированных в стационары СПб., является важным вектором в поиске путей совершенствования оказания медицинской помощи этому контингенту пациентов. Также немаловажным условием для планирования помощи населению является интенсификация научных исследований в рамках существующей системы сбора статистических данных о заболеваемости ЗНО. Анализ медико-статистических данных о ЗНО ПЖ, а также клинической симптоматики пациентов, страдающих ЗНО ПЖ, может стать основой для разработки алгоритмов и программ раннего выявления этой нозологии.

Цель исследования — проанализировать основные клинические характеристики ЗНО ПЖ, выявленные у пациентов, страдающих ЗНО ПЖ, получивших медицинскую помощь в учреждениях здравоохранения СПб. в период с 2015 по 2020 г.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Проведено сплошное исследование клинических и статистических данных пациентов, страдающих ЗНО ПЖ, получивших медицинскую помощь

в учреждениях здравоохранения СПб. (федерального и городского подчинения) за период с января 2015 г. по февраль 2020 г. В анализ включены как специализированные онкологические учреждения, так и многопрофильные стационары СПб., среди которых три крупнейших федеральных онкологических учреждения Северо-Западного региона (ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации), которые оказывают специализированную, в том числе высокотехнологичную, онкологическую медицинскую помощь жителям различных регионов Российской Федерации; 16 стационаров, оказывающих медицинскую помощь в Санкт-Петербурге, среди которых 6 крупных многопрофильных стационаров (более 1000 коек), в их числе СПбГБУЗ «Мариинская больница», СПбГБУЗ «Александровская больница», СПбГБУЗ «Елизаветинская больница», СПбГБУЗ «Городская больница № 40», СПбГБУЗ «Городская больница № 26», СПб «НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе». Выбор медицинских учреждений, ставших базой настоящего исследования, обусловлен также учетом порядков, утвержденных приказами Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 3 декабря 2009 г. № 944н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи онкологическим больным», приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 915н. Для анализа использованы данные федерального статистического наблюдения (форма № 027/у «Выписка из медицинской карты амбулаторного, стационарного больного»), которые вносились в специально разработанные карты «изучения пациентов, страдающих ЗНО поджелудочной железы». Всего в исследование включены обезличенные карты 2141 больного с диагнозом «ЗНО поджелудочной железы». В исследовании также были использованы данные сборника статистических материалов «Злокачественные новообразования в России (заболеваемость и смертность)», сведения медицинской документации пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

За изученный период времени более половины пациентов с установленным диагнозом «ЗНО ПЖ» получили медицинскую помощь в специализированных онкологических учреждениях городского подчинения, треть — в федеральных учреждениях, 11,3 % — в многопрофильных городских стационарах (рис. 1).

Все пациенты, получившие медицинскую помощь в специализированных онкологических учреждениях, были направлены поликлиниками. В федеральные учреждения пациенты как направлялись поликлиниками, так и обращались самостоятельно. Больные с ЗНО ПЖ, которым помощь была оказана в многопрофильных стационарах, в бóльшем отношении были госпитализированы скорой и неотложной медицинской помощью.

Определенное влияние на результаты медицинской помощи оказывает гендерная и возрастная структура пациентов, поступивших в медицинские учреждения города. Соответственно, нами была проанализирована демографическая структура пациентов с ЗНО ПЖ, направленных и обратившихся в медицинские организации Санкт-Петербурга (табл. 1).

Анализ возрастного состава больных, страдающих ЗНО ПЖ, показал, что максимальный удельный вес приходился на пациентов старших возрастных групп. Лица в возрасте 70 лет и старше составили 41,7 %, в том числе 15,4 % — 80 лет и старше. Почти каждый третий пациент (35,3 %) оказался в возрастной группе 60–69 лет. Значительную часть (17,1 %) составили лица в возрасте 50–59 лет, и наименьшую часть (6,0 %) составили лица в возрасте до 50 лет. Средний возраст пациентов, страдающих ЗНО ПЖ, составил $(67,5 \pm 1,06)$ года. Возрастная структура несколько отличалась у пациентов разного пола. Сравнительный анализ данных показал, что в целом возрастной состав женщин был более старший, чем у мужчин. Удельный вес пациентов 70 лет и старше среди госпитализированных женщин составил 64,2 %, среди мужчин он был достоверно меньше — 35,8 % ($t = 8,2$, $p < 0,001$). При этом удельный вес пациентов до 50 лет был достоверно больше среди мужчин, чем среди женщин, — 69,8 и 30,2 % соответственно ($t = 7,6$, $p < 0,001$). Средний возраст женщин с установленным диагнозом «ЗНО ПЖ», получавших медицинскую помощь, составил $(69,6 \pm 1,7)$ года, мужчин — $(64,7 \pm 1,4)$ года.

Прогноз заболевания и тактика ведения пациентов, поступающих с диагнозом «ЗНО ПЖ», напрямую зависят от стадии заболевания, установленной на момент первичного осмотра в медицинском учреждении. Нами была проанализирована степень распространенности опухолевого процесса поджелудочной железы на момент госпитализации в различные медицинские организации Санкт-Петербурга (рис. 2).

Как видно из рис. 2, у бóльшей части (39,7 %) первичных пациентов с ЗНО ПЖ, госпитализированных в медицинские учреждения СПб., была диагностирована IV стадия заболевания. У 29,7 % больных на момент первичной госпитализации заболевание, по данным обследований, было представлено III стадией. У 20 % пациентов ЗНО ПЖ было представлено II стадией. Заболевание на I ста-



Рис. 1. Распределение пациентов со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы, получивших помощь в медицинских учреждениях Санкт-Петербурга в период с 2015 по 2020 г. ($\Sigma = 2141$ пациент), %

Fig. 1. Distribution of patients with malignant neoplasms of the pancreas who received care in medical institutions of Saint Petersburg in the period from 2015 to 2020 ($\Sigma = 2141$ patients), %

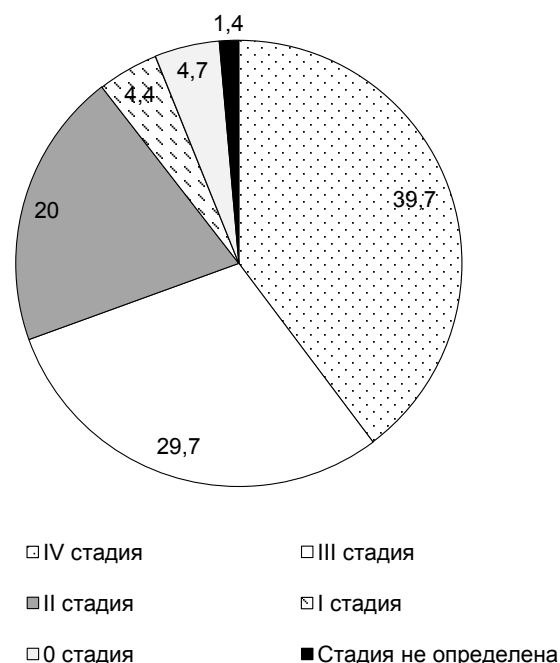


Рис. 2. Структура стадии заболевания у пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями поджелудочной железы, при первичной госпитализации в медицинские учреждения Санкт-Петербурга в период с 2015 по 2020 г. ($\Sigma = 2141$ пациент), %

Fig. 2. The structure of the stage of the disease in patients with malignant neoplasms of the pancreas during primary hospitalization in medical institutions of Saint Petersburg in the period from 2015 to 2020 ($\Sigma = 2141$ patients), %

Таблица 1

Распределение пациентов со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы по полу и возрасту, направленных в медицинские учреждения Санкт-Петербурга в период с 2015 по 2020 г. ($\Sigma = 2141$ пациент)

Table 1

Distribution of patients with malignant neoplasms of the pancreas by sex and age referred to medical institutions of Saint Petersburg in the period from 2015 to 2020 ($\Sigma = 2141$ patients)

Возраст, лет	Пол		%
	мужской	женский	
До 50	69,8	30,2	100,0
50 – 59	55,6	44,4	100,0
60 – 69	47,5	52,2	100,0
70 и более	35,8	64,2	100,0
($M \pm m$)	(64,7 \pm 1,4)	(69,6 \pm 1,7)	

дии было зарегистрировано у 4,4 % больных. Стадия 0, или карцинома *in situ*, была установлена при первичном обращении у 4,7 % пациентов. У 1,4 % пациентов стадия заболевания не была определена.

Распределение пациентов, страдающих ЗНО ПЖ, по возрасту и установленной впервые стадии заболевания при первичном обращении в медицинские организации СПб. отражено в табл. 2.

Наибольший удельный вес пациентов с I стадией опухолевого процесса (7,8 %) наблюдался среди лиц до 50 лет, при тенденции к снижению почти в 2 раза (4,4 %) в возрастной группе 70 лет и старше.

Удельный вес остальных стадий распространенности опухолевого процесса отличался в разных возрастных группах менее заметно. Можно отметить незначительную тенденцию к увеличению доли пациентов с III стадией заболевания и возраста (с 27,9 % среди лиц до 50 лет до 30,5 % у лиц 60 – 69 лет и 28,4 % – 70 лет и старше), а также незначительное снижение доли пациентов с IV стадией с увеличением возраста (с 41,1 % в группе лиц до 50 лет до 39,7 % в самой старшей возрастной группе).

Локализация опухолевого процесса в поджелудочной железе имеет важное значение в

Таблица 2

Распределение пациентов по возрасту и стадии опухолевого процесса злокачественного новообразования поджелудочной железы на момент первичного обращения в медицинские учреждения Санкт-Петербурга в период с 2015 по 2020 г. ($\Sigma=2141$ пациент)

Table 2

Distribution of patients by age and stage of the tumor process of a malignant neoplasm of the pancreas at the time of the initial presentation to medical institutions in Saint Petersburg in the period from 2015 to 2020 ($\Sigma=2141$ patients)

Стадия опухолевого процесса	Возраст (лет), %					(M \pm m)
	до 50	50 – 59	60 – 69	70 и старше	всего	
0	3,1	3,6	3,7	6,3	4,7	(71,4 \pm 0,9)
I	7,8	4,9	4,0	4,2	4,4	(65,3 \pm 1,2)
II	19,4	20,3	22,0	18,2	20,0	(66,7 \pm 1,3)
III	27,9	29,6	30,5	29,4	29,8	(67,4 \pm 1,1)
IV	41,1	40,5	39,1	39,8	39,7	(67,7 \pm 1,2)
Стадия не определена	0,8	1,1	0,8	2,1	1,4	(71,7 \pm 0,9)
Итого	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	(67,5 \pm 1,06)

формировании клинической картины заболевания и является критерием для определения оптимальной тактики лечения. Принимая во внимание вышесказанное, нами был проведен анализ расположения опухоли в отделах поджелудочной железы у пациентов на момент первичного обращения в различные медицинские организации СПб. (рис. 3).

Как следует из рис. 3, у большей части (64,6 %) госпитализированных пациентов был установлен диагноз «ЗНО головки поджелудочной железы» (C25.0); почти у каждого 10-го (9,7 %) было выявлено ЗНО тела поджелудочной железы (C25.1); у 6,1 % наблюдалось ЗНО хвоста поджелудочной железы (C25.2); почти каждый 5-й пациент (18,8 %) был госпитализирован с диагнозом «ЗНО поджелудочной железы неуточненное» (C25.9), и 0,8 % госпитализированных больных — с диагнозом (C25.8) «Поражение поджелудочной железы, выходящее за пределы одной и более локализаций». Необходимо отметить, что абсолютное большинство госпитализированных пациентов (98,7 %) были взяты на диспансерный учет с диагнозом, установленным впервые, и 1,3 % — с диагнозом, установленным ранее. При этом 87,8 % пациентов имели одну опухоль, 11,4 % — две опухоли, а 0,8 % — три опухоли в поджелудочной железе.

Проведенный нами сравнительный анализ распределения госпитализированных больных с ЗНО ПЖ в зависимости от локализации опухолевого узла в органе и возраста пациентов выявил зависимость расположения опухоли в органе от возраста (табл. 3).

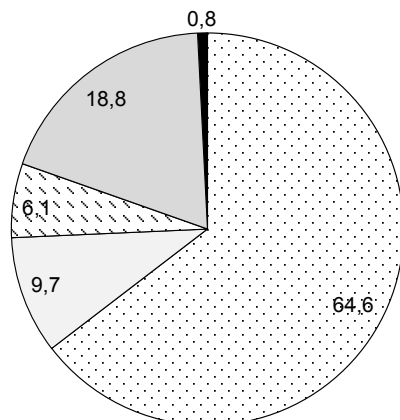
Как следует из данных табл. 3, поражение головки поджелудочной железы встречалось часто у лиц наиболее молодого возраста (до 50 лет). При этом доля таких пациентов возрастает с увеличением возраста с 57,4 до 60,3 % среди лиц 50 – 59 лет, 61,3 % — у лиц 60 – 69 лет до 70,2 % в самой старшей возрастной группе. Различие показателей в самой

молодой и в самой старшей возрастных группах имели достоверные различия: $t = 2,8$, $p < 0,5$. Удельный вес пациентов со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы других и неуточненных локализаций снижается с увеличением возраста госпитализированных.

В ходе проведенного анализа нами установлено, что у пациентов, госпитализированных в различные медицинские организации СПб. в период с 2015 по 2020 г., наиболее распространенным гистологическим типом ЗНО ПЖ является протоковая аденокарцинома, которая была верифицирована у 72,0 % больных, у 25,3 % было диагностировано нейроэндокринное новообразование и у 2,7 % — прочие новообразования, к которым относили ацинарную карциному, цистаденокарциному, метастазы ЗНО других локализаций в поджелудочную железу. Стоит отметить, что диагноз «Нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы» был установлен только в специализированных онкологических стационарах и федеральных центрах, так как верификация данного типа опухоли требовала проведения иммуногистохимического исследования.

В клинической картине ЗНО ПЖ, помимо «общеонкологических синдромов», преобладают синдромы, обусловленные распространением опухоли на расположенные рядом органы и вызванные нарушением нормального функционирования последних. Характеристика ведущей симптоматики пациентов с ЗНО ПЖ, госпитализированных в различные медицинские организации СПб. за период с 2014 по 2020 г., показана на рис. 4.

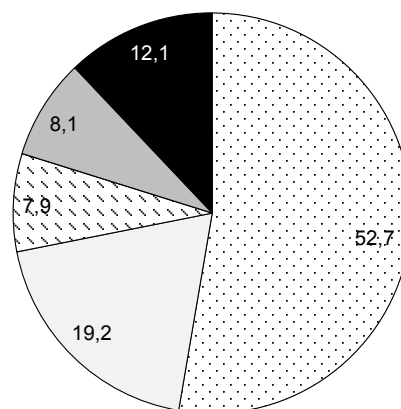
Как видно из рис. 4, при первичном обращении пациентов с ЗНО ПЖ в различные стационары СПб. диагностировали механическую желтуху (52,7 %). Хронический болевой синдром различной степени выраженности беспокоил 19,2 % больных. Клиническая картина кровотечения из



- ЗНО головки поджелудочной железы (C25.0)
- ЗНО тела поджелудочной железы (C 25.1)
- ЗНО хвоста поджелудочной железы (C 25.2)
- ЗНО поджелудочной железы неуточненное (C 25.9)
- ЗНО поджелудочной железы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций (C 25.8)

Рис. 3. Локализация опухолевого процесса в поджелудочной железе у пациентов, госпитализированных в различные стационары Санкт-Петербурга в период с 2015 по 2020 г. ($\Sigma = 2141$ пациент), %

Fig. 3. Localization of the tumor process in the pancreas in patients hospitalized in various hospitals in Saint Petersburg in the period from 2015 to 2020 ($\Sigma = 2141$ patients), %



- Механическая желтуха
- Хронический болевой синдром
- Нарушение проходимости выходного отдела желудка и/или двенадцатиперстной кишки
- Кровотечение из двенадцатиперстной кишки
- Другая симптоматика

Рис. 4. Распределение симптомов на момент первичного обращения у пациентов со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы, госпитализированных в различные медицинские организации Санкт-Петербурга в период с 2015 по 2020 г. ($\Sigma = 2141$ пациент), %

Fig. 4. Distribution of symptoms at the time of initial presentation in patients with malignant neoplasms of the pancreas admitted to various medical organizations in Saint Petersburg in the period from 2015 to 2020 ($\Sigma = 2141$ patients), %

Таблица 3

Распределение пациентов со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы по возрасту и локализации опухоли, госпитализированных в медицинские учреждения Санкт-Петербурга в период с 2014 по 2020 г. ($\Sigma=2141$ пациент)

Table 3

Distribution of patients with malignant neoplasms of the pancreas by age and tumor location, hospitalized in medical institutions of Saint Petersburg in the period from 2014 to 2020 ($\Sigma=2141$ patients)

Диагноз	Возраст, лет				Всего
	до 50	50 – 59	60 – 69	70 и старше	
Головка поджелудочной железы (C 25.0), %	57,4	60,3	61,3	70,2	64,6
Тело поджелудочной железы (C 25.1), %	10,8	12,9	11,1	7,0	9,7
Хвост поджелудочной железы (C 25.2), %	7,0	6,0	8,3	3,9	6,1
ЗНО поджелудочной железы неуточненное (C 25.9), %	24,8	19,5	18,4	18,1	18,8
ЗНО поджелудочной железы, выходящее за пределы одной и более локализаций (C 25.8), %	—	1,4	0,8	0,8	0,8
Итого, %	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

двенадцатиперстной кишки, вызванного инвазией опухоли в стенку органа, диагностирована у 8,1 % пациентов. Симптоматика нарушения эвакуации из желудка и двенадцатиперстной кишки возникла у 7,9 % пациентов. Другая симптоматика, представленная «общей онкологической» симптоматикой, такой как резкое снижение массы тела, анемия, диспепсией, заставила обратиться в стационары города 12,1 % пациентов. Среди «другой симптома-

тики» стоит отдельно отметить наличие у ряда пациентов карциноидного синдрома, характерного для нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и клинически проявляющегося выраженной диареей, чувствами «приливов», а также кардиологической симптоматикой.

Отдельно стоит обратить внимание на наличие в анамнезе у пациентов, госпитализированных в различные медицинские организации

Санкт-Петербурга в период с 2015 по 2020 г., впервые выявленного сахарного диабета II типа. По данным проведенного нами анализа, нарушения метаболизма глюкозы имеют в анамнезе 37 % больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наибольшая часть пациентов, страдающих ЗНО ПЖ и госпитализированных в различные медицинские организации Санкт-Петербурга в период с 2015 по 2020 г., получили помощь в специализированных онкологических учреждениях как городского, так и федерального подчинения, что обусловлено функционированием программ «маршрутизации больных». Наибольшую долю среди заболевших представляют лица в возрасте 51 – 60 лет. У 64,4 % пациентов опухоль располагается в головке поджелудочной железы. Наиболее распространенным гистологическим типом ЗНО ПЖ является протоковая аденокарцинома, которая была верифицирована у 72,0 % больных. Частыми клиническими проявлениями ЗНО ПЖ на момент первичного обращения являются развитие механической желтухи и астенический синдром. Однако данные проявления заболевания нельзя отнести к группе «ранних» симптомов ЗНО ПЖ. У 37 % пациентов в анамнезе сопутствующей патологии зарегистрирован сахарный диабет II типа. Учитывая распространенность нарушений метаболизма глюкозы у больных, страдающих ЗНО ПЖ, данную нозологию можно рассматривать в рамках «другой симптоматики» в качестве одного из проявлений ЗНО ПЖ поджелудочной железы. Стоит особенно отметить «диагностически неясный» хронический болевой синдром у пациентов с ЗНО ПЖ, который нередко является причиной обращения больных за медицинской помощью. Анализ распространенности вышеуказанных медико-статистических и клинических данных может стать предпосылкой для проведения исследований по раннему выявлению данной неоплазии.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получе-

ние информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. Cancer statistics – 2019 // *CA Cancer J. Clin.* – 2019. – № 69. – P. 7–34. Doi: 10.3322/caac.21551.

2. Моисеенко В. Е., Павловский А. В., Гранов Д. А. и др. Показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями поджелудочной железы в Российской Федерации: ретроспективное когортное исследование // *Кубан. науч. мед. вестн.* – 2021. – Т. 28, № 3. С. 97–111. Doi: <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-3-97-111>.

3. Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзодова А. О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. – 252 с.

4. Моисеенко В. Е., Павловский А. В., Гранов Д. А. и др. Анализ статистических показателей населения Санкт-Петербурга, страдающих злокачественными новообразованиями поджелудочной железы // *Вестн. Рос. Военно-мед. акад.* – 2021. – Т. 23, № 2. – С. 155–164. Doi: 10.17816/bmma60343.

REFERENCES

1. Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. Cancer statistics – 2019 // *CA Cancer J Clin.* 2019;(69):7–34. Doi: 10.3322/caac.21551.

2. Moiseenko V. E., Pavlovsky A. V., Granov D. A., Kardanova I. G., Kochorova L. V., Dodonova I. V. Incidence rates of malignant neoplasms of the pancreas in the Russian Federation: a retrospective cohort study // *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2021;28(3):97–111. (In Russ.). Doi: <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-3-97-111>.

3. Kaprin A. D., Starinskiy V. V., Shakhzodova A. O. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Moscow, MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITS radiologii» Minzdrava Rossii, 2021:252. (In Russ.).

4. Moiseenko V. E., Pavlovsky A. V., Granov D. A., Kochorova L. V., Dodonova I. V., Khizha V. V., Yazenok A., Yakovenko T. V. Analysis of statistical indicators of the population of Saint Petersburg with malignant neoplasms of pancreas // *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2021;23(2):155–164. (In Russ.). Doi: 10.17816/bmma60343.

Информация об авторах

Моисеенко Владислав Евгеньевич, кандидат медицинских наук, врач — хирург-онколог отделения хирургии № 2, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова (Санкт-Петербург, Россия), доцент кафедры радиологии и хирургических технологий Факультета последипломного образования, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-5058-8821; **Пономарев Павел Александрович**, врач — хирург-онколог отделения хирургии № 2, аспирант кафедры радиологии, хирургии и онкологии, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-7598-2411; **Павловский Александр Васильевич**, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3994-1329; **Гранов Дмитрий Анатольевич**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова (Санкт-

Петербург, Россия), зав. кафедрой радиологии и хирургических технологий Факультета последипломного образования, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8746-8452; **Кочорова Лариса Валерьяновна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9016-8602; **Вишняков Николай Иванович**, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-9258-4389.

Information about authors

Moiseenko Vladislav E., Cand. of Sci. (Med.), Surgeon, Oncologist of the Department of Surgery № 2, Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov (Saint Petersburg, Russia), Associate Professor of the Department of Radiology and Surgical Technologies of the Faculty of Postgraduate Education, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-5058-8821; **Ponomarev Pavel A.**, Surgeon, Oncologist of the Department of Surgery № 2, Postgraduate Student of the Department of Radiology, Surgery and Oncology, Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-7598-2411; **Pavlovsky Alexander V.**, Dr. of Sci. (Med.), Leading Research Fellow, Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-3994-1329; **Granov Dmitry A.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director, Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov, Head of the Department of Radiology and Surgical Technologies, Faculty of Postgraduate Education, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8746-8452; **Kochorova Larisa V.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Public Health and Healthcare, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-9016-8602, SPIN-5332-1103; **Vishnyakov Nikolay I.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Public Health and Healthcare, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-9258-4389, SPIN-7483-5108.



© 2022 Коллектив авторов, 2022
УДК 616.37-002-036.11-089.019.941
DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-2-24-31

Т. О. Никитина*, Д. Н. Попов, А. Ю. Корольков, С. Ф. Багненко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия.

ОСТРЫЙ БИЛИАРНЫЙ ПАНКРЕАТИТ: ЭВОЛЮЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ (обзор литературы)

Поступила в редакцию 20.04.2022 г.; принята к печати 23.05.2022 г.

Резюме

Хирургическое лечение острого билиарного панкреатита (ОБП) на протяжении последних десятилетий совершенствовалось от выполнения травматичных открытых оперативных вмешательств до применения малоинвазивных технологий. Однако, несмотря на прогресс в лечении данной патологии, остается не решенным вопрос о сроках выполнения холецистэктомии после проведенной эндоскопической папиллосфинктеротомии (ЭПСТ) с литоэкстракцией. В ряде случаев после ЭПСТ возникает рецидив заболевания, а также различные другие билиарные осложнения, такие как острый калькулезный холецистит, холедохолитиаз, холангит, связанные с тем, что остается не устранен основной этиологический фактор — желчнокаменная болезнь, а именно — не выполнена холецистэктомия.

Цель исследования — проанализировать эволюцию хирургической тактики в лечении ОБП при сочетанном холецистохоледохолитиазе.

Ключевые слова: острый билиарный панкреатит, холецистохоледохолитиаз, лапароскопическая холецистэктомия, эндоскопическая папиллосфинктеротомия

Для цитирования: Никитина Т. О., Попов Д. Н., Корольков А. Ю., Багненко С. Ф. Острый билиарный панкреатит: эволюция хирургической тактики (обзор литературы). *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2022;29(2):24–31. DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-2-24-31.

* **Автор для связи:** Татьяна Олеговна Никитина, ФГБОУ ВО СПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: dr.nikitina11@yandex.ru.

Tatiana O. Nikitina*, Dmitrii N. Popov, Andrey U. Korolkov, Sergey F. Bagненко

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

ACUTE BILIARY PANCREATITIS: THE EVOLUTION OF SURGICAL TACTICS (review of literature)

Received 20.04.2022; accepted 23.05.2022

Summary

Surgical treatment of acute biliary pancreatitis over the past decades have been improved from realization of open traumatic surgical interventions to the use of minimally invasive technologies. However, despite the progress in the treatment of this pathology, the question of the timing of cholecystectomy after endoscopic papillosphincterotomy with lithoextraction remains unresolved. In some cases, after the endoscopic papillosphincterotomy, a recurrence of the disease occurs, as well as other various biliary complications, such as: acute calculous cholecystitis, choledocholithiasis, cholangitis, associated with the fact that the main etiological factor — the gallstone disease — has not been eliminated, specifically, cholecystectomy was not performed.

The **objective** of this study was to analyze the evolution of surgical tactics in the treatment of acute biliary pancreatitis with combined cholecystocholedocholithiasis.

Keywords: acute biliary pancreatitis, cholecystocholedocholithiasis, laparoscopic cholecystectomy, endoscopic papillosphincterotomy

For citation: Nikitina T. O., Popov D. N., Korolkov A. U., Bagненко S. F. Acute biliary pancreatitis: the evolution of surgical tactics (review of literature). *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2022;29(2):24–31. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-2-24-31.

* **Corresponding author:** Tatiana O. Nikitina, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: dr.nikitina11@yandex.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Термином «острый билиарный панкреатит» (ОБП) обозначают воспаление поджелудочной железы, в основе которого лежит нарушение оттока панкреатического сока и развитие стойкой внутрипротоковой гипертензии в результате сдавления устья главного панкреатического протока (ГПП) билиарными конкрементами, находящимися во внепеченочных желчных протоках [1, 2].

Выделение ОБП в отдельную этиологическую группу впервые произошло в 1988 г. по решению Всесоюзной научной конференции «Актуальные вопросы хирургии поджелудочной железы», что, в свою очередь, носит практический характер, поскольку именно генез заболевания определяет стратегию и тактику лечения данной категории больных [3].

Билиарный панкреатит занимает лидирующие позиции в структуре острого панкреатита и составляет от 40 до 70 % случаев [4–6]. Большинство случаев ОБП протекает в легкой и среднетяжелой степени тяжести, тем не менее у 10–20 % пациентов развивается тяжелый панкреатит, что сопряжено с высоким уровнем смертности, достигающей 15–35 % [6–8]. Частота развития ОБП у больных желчнокаменной болезнью (ЖКБ) составляет 25–90 % [9–13].

ОБСУЖДЕНИЕ

Главную роль в развитии ОБП играет обструкция внепеченочных желчных протоков билиарными конкрементами, с развитием внутрипротоковой гипертензии. Возможно спонтанное устранение обструкции и выздоровление пациента, однако если причина не устранена, у 20 % больных наблюдается быстрое прогрессирование ОБП с развитием панкреонекроза [14]. Поэтому важное значение в комплексном лечении больных с ОБП имеют создание благоприятных условий оттока панкреатического сока, устранение внутрипротоковой гипертензии, предотвращение прогрессирования воспалительных изменений, а также сохранение неповрежденной паренхимы поджелудочной железы [15, 16]. Одним из эффективных методов, широко применяющихся для решения вышеописанных проблем, является выполнение эндоскопической папиллосфинктеротомии (ЭПСТ) [17, 18].

При ОБП, развившемся на фоне вклиненного конкремента большого дуоденального сосочка (БДС), независимо от степени тяжести панкреатита, показано экстренное оперативное вмешательство. Выполненная в течение 1–2 ч ЭПСТ с литоэкстракцией имеет выраженный положительный эффект в лечении данной категории больных [19]. Однако при этом у пациентов с сочетанным холецистохоледохолитиазом, даже после выполнения ЭПСТ, не устраняется этиологическая причина ОБП — ЖКБ.

Поэтому после купирования первого приступа в 25–61 % случаев возникают рецидив ОБП, а также

различные осложнения ЖКБ, такие как острый калькулезный холецистит, холедохолитиаз, механическая желтуха и холангит, следовательно, окончательным методом лечения ОБП при сочетанном холецистохоледохолитиазе является выполнение холецистэктомии, проводимой, в первую очередь, для предотвращения вышеописанных осложнений [20, 21].

На сегодняшний день предметами продолжающихся дискуссий остаются вопрос о сроках выполнения холецистэктомии и определение возможности выполнить ее у пациентов с клинически разной степенью тяжести ОБП [22].

Рассматривая вопрос об исторических подходах к хирургическому лечению ОБП тяжелой степени, обращает на себя внимание тот факт, что еще до широкого внедрения малоинвазивных технологий, таких как ЭПСТ, в период 1960–1980-х гг., с целью санации и дренирования билиарного тракта пациентам выполняли сложные, травматичные, открытые оперативные вмешательства в виде лапаротомии с холедохолитотомией, дренированием холедоха, которые, в свою очередь, дополняли одномоментной холецистэктомией, проводимой с целью профилактики рецидивов ОБП [23–26].

Помимо этого, по показаниям выполняли трансдуоденальную сфинктеротомию с септопластикой, а при невозможности визуализации и доступа к гепатодуоденальной связке, в связи с развитием выраженного инфильтративно-воспалительного процесса в данной области, оперативное вмешательство заканчивали наложением холецистостомы [27, 28].

Стоит отметить, что вышеописанная тактика сопровождалась высоким процентом летальных исходов ввиду ее травматичности, объема и продолжительности оперативных вмешательств [27–32].

Так, D. S. Kelly и T. R. Wagner [29] в своем исследовании отметили, что летальность при данных хирургических вмешательствах составила 48 %. Сопоставимые данные были получены в исследовании J. H. Rancon et al. [30], согласно которым, уровень летальности достигал 23 %.

Уже в период 1980–2000-х гг. в практическую деятельность активно стала внедряться методика эндоскопической санации билиарного тракта, которая в настоящее время является «золотым стандартом» в лечении ОБП. Данная тактика обладает меньшей травматичностью, существенно снижает сроки госпитализации, а также уровень летальности у данной категории больных, в отличие от традиционных открытых методов хирургического лечения [33].

В 1988 г. опубликовано исследование J. P. Neoptolemos et al. [34], в котором сравнивались результаты лечения пациентов с тяжелым ОБП. Было установлено, что при проведении ЭПСТ, по сравнению с традиционными открытыми методами лечения, значительно снизился уровень летальности (1,7 против 17,9 %), а также длительность пребывания пациентов в стационаре.

Стоит отметить, что выполнение холецистэктомии, ввиду широкого применения малоинвазивных эндоскопических методик, отошло на второй план и перестало быть обязательным компонентом лечения тяжелого ОБП [35].

Однако в последующем стали появляться публикации, в которых отмечено, что, несмотря на выполнение ЭПСТ у пациентов с тяжелым ОБП, существует повышенный риск рецидива заболевания в период ожидания плановой холецистэктомии [36].

Большое обсервационное исследование Y. El-Dhuwaib et al. [36], включающее в себя 5454 пациента, показало, что больные с тяжелым ОБП, которым выполнялась ЭПСТ без холецистэктомии, имели повышенный риск рецидива ОБП с частотой повторных госпитализаций 4 % в течение 2 недель после выписки, 7,7 % в течение 6 недель и 12,8 % в течение 52 недель.

Несмотря на этот факт, холецистэктомия в течение одной госпитализации у пациентов с тяжелым ОБП не выполняется.

На сегодняшний день существуют четко установленные критерии сроков выполнения холецистэктомии у данной категории больных. Согласно международным гайдлайнам по лечению острого панкреатита IAP, у пациентов с тяжелым ОБП выполнение холецистэктомии противопоказано и откладывается на срок не ранее чем через 6 недель после выписки пациентов из стационара. Данная тактика обусловлена наличием органной дисфункции, отеком, выраженной инфильтрацией парапанкреатической клетчатки и гепатодуоденальной связки, а также высоким риском развития интраоперационных осложнений [37].

В отличие от ОБП тяжелой степени, для которого существуют четко установленные критерии выполнения холецистэктомии, спорным остается вопрос о сроках ее выполнения у пациентов с легкой и средней степени тяжести ОБП [38].

Согласно данным отечественной и зарубежной литературы, временной интервал безопасно выполненной холецистэктомии у данной группы больных находится в пределах от 2 до 30 суток [39].

Причина такого разброса во времени объясняется тем, что многие авторы опасаются развития интраоперационных осложнений, связанных с отеком в области гепатодуоденальной зоны, и откладывают выполнение оперативного вмешательства на более длительный срок. Однако, в свою очередь, сталкиваются с повторными госпитализациями пациентов, у которых в период ожидания плановой холецистэктомии возникает рецидив панкреатита, а также осложнения, связанные с ЖКБ [20, 21].

Ранее считалось, что выполнять холецистэктомию целесообразно после купирования явлений ОБП, выполнения ЭПСТ и нормализации клинико-лабораторных данных. Так, согласно данным публикаций за период 1980–2000 гг., большинство авторов придерживаются тактики двухэтапных

оперативных вмешательств, согласно которой, первым этапом выполняется декомпрессия билиарного тракта, путем наружного дренирования или, при наличии технических возможностей, путем ЭПСТ. Вторым этапом, не ранее чем через 4–6 недель, выполняется отсроченная холецистэктомия [40].

По мере развития и совершенствования методик малоинвазивных вмешательств сроки выполнения холецистэктомии постепенно стали сокращаться. Уже в 2000–2010-х гг. холецистэктомию выполняли не позднее 2–4 недель после проведения ЭПСТ с литоэкстракцией и выписки больных из стационара [41, 42].

Наряду с этим, стали появляться публикации, в которых отмечался повышенный риск рецидива острого панкреатита и развития осложнений, связанных с ЖКБ, в период ожидания плановой холецистэктомии [43–44].

Так, K. Ito et al. [45] отметили, что существует повышенный риск рецидива ОБП в течение 2–4 недель после выписки. По данным исследования, процент возникновения рецидива ОБП составил 13,4 %. В общей сложности 12,5 % рецидивов произошли в течение 1-й недели, 31,3 % возникли в течение 2 недель, и половина из них — в течение 4 недель после выписки.

В исследовании, проведенном M. Vethrus [46], выявлено, что вероятность рецидива ОБП без выполнения холецистэктомии составляет 33 %.

M. Johnstone [47] в своей работе сделал акцент на структуру осложнений, которые возникали в период ожидания повторной госпитализации с целью выполнения плановой холецистэктомии. Так, было установлено, что у 22 % пациентов возникли осложнения, которые потребовали повторной госпитализации и оперативного лечения. Из них у 12 % пациентов возник рецидив ОБП, у 7 % — острый калькулезный холецистит, у 2 % пациентов — холедохолитиаз с развитием механической желтухи.

Учитывая эти данные, с целью уменьшения риска развития вышеописанных осложнений уже в 2010–2020-е гг. сроки выполнения холецистэктомии сократились до 48–72 ч от момента выполнения ЭПСТ. При этом многие авторы [48, 49] отметили, что не было выявлено никакой разницы в сложности выполнения оперативного вмешательства, технических трудностей и конверсии на открытый доступ.

В метаанализе, выполненном N. Moody [48], который включал в себя 5 рандомизированных исследований, было выявлено, что холецистэктомия, которая выполнялась в течение 48–72 ч, не только не увеличивает риск интраоперационных или послеоперационных осложнений, но и снижает частоту повторных госпитализаций по поводу рецидивирующих билиарных событий.

В исследовании V. Hernandez et al. [49] указывается, что выполнение холецистэктомии в одну госпитализацию по поводу ОБП снижает риск таких

осложнений, как рецидив ОБП, холедохолитиаза, холангита.

Так, в одном из наиболее крупных рандомизированных исследований, проведенных Shir Li Jee, B. Razman Jarmin [21], выявлено, что холецистэктомия, выполненная в течение 48 – 72 ч, у пациентов с легким ОБП статистически значимо уменьшает число осложнений в виде острого холецистита, ОБП, желчной колики, холедохолитиаза, холангита, которые встречаются в 44 % случаев у пациентов, которым выполнялась отсроченная холецистэктомия. Также уменьшаются сроки общей продолжительности пребывания в стационаре. При этом между группами пациентов не выявлено никаких различий в отношении интраоперационных осложнений, технических сложностей в выполнении оперативного вмешательства, степени конверсии на открытую операцию и ее продолжительность.

Учитывая преимущества сокращения сроков выполнения холецистэктомии — уменьшение сроков госпитализации, снижение экономических затрат на лечение, рецидивирующих билиарных событий — и, наряду с этим, отсутствие технических сложностей и развития интраоперационных осложнений, многими авторами активно стала применяться тактика лечения, направленная на минимизацию сроков выполнения оперативного вмешательства [50, 51].

Так, E. Taylor, C. Wong [50] сократили сроки выполнения холецистэктомии до 48 ч от момента госпитализации больных в стационар. В своем исследовании авторы сравнивали выполнение ранней (в срок до 48 ч) и отсроченной холецистэктомии при легком билиарном панкреатите. В первой группе пациентов холецистэктомия выполнялась отсроченно при нормализации уровня амилазы и на фоне купирования болевого синдрома, а во второй группе оперативное вмешательство было выполнено до 48 ч от момента поступления пациентов в стационар. Было установлено, что нет никаких различий по частоте интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений, однако холецистэктомия, выполненная в течение 48 ч от момента госпитализации, позволила сократить сроки госпитализации в среднем до 3,5 дня.

S. D. Larson et al. [51], а также в исследовании Armen Abouljian установили, что ранняя холецистэктомия, выполненная в течение 48 ч от момента поступления, при ОБП легкой степени тяжести сокращает сроки госпитализации и эффективно снижает риск развития осложнений, связанных с ЖКБ.

David W. da Costa, Stefan A. Bouwense [52] в своем исследовании выявили, что выполнение холецистэктомии в срок до 48 ч от момента поступления пациента в стационар по поводу ОБП при сочетанном холецистохоледохолитиазе достоверно снижает частоту возникновения рецидивирующих билиарных событий, которые в 17 % случаев возникали в группе отсроченных оперативных вме-

шательств, однако полностью не исключает возможности возникновения острого калькулезного холецистита, печеночной колики, холедохолитиаза после выполненной ЭПСТ в период ожидания плановой холецистэктомии.

Обзор литературы показал, что хирургическая тактика в лечении ОБП легкой степени тяжести при сочетанном холецистохоледохолитиазе представляет собой выполнение двухэтапных оперативных вмешательств, при этом сроки выполнения холецистэктомии остаются не определены.

Согласно данным Международного гайдлайна по лечению острого панкреатита (IAP) 2013 г., определено, что холецистэктомия необходимо выполнять в период одной госпитализации, однако не оговариваются точные сроки ее выполнения [37].

Следует заметить, что, несмотря на международные рекомендации, выводы и данные литературы, холецистэктомия в течение одной и той же госпитализации обычно не практикуется, о чем свидетельствуют различные публикации [53, 54].

Исследование G. G. David et al., в которое были включены более 25 000 пациентов с ОБП, показало, что только 14,7 % пациентам была выполнена холецистэктомия в течение одной госпитализации.

G. C. Nguyen et al. [53] в США показали, что только половине пациентов была выполнена холецистэктомия в течение одной и той же госпитализации. Аналогичные данные представлены в исследованиях, проведенных в Нидерландах [54].

Большинство специалистов не выполняют холецистэктомии в период одной госпитализации из-за неопределенности в отношении ее безопасности. Способствуют этому отсутствие доказательств от рандомизированных контролируемых исследований, ограничение больничных и финансовых ресурсов, что в совокупности может способствовать несоблюдению рекомендаций по сокращению сроков выполнения холецистэктомии.

Однако, даже несмотря на явные вышеописанные преимущества сокращения сроков выполнения холецистэктомии, всегда остается риск развития билиарных осложнений даже в короткий промежуток времени, обусловленный периодом ожидания оперативного вмешательства, у пациентов как с легким, так и с тяжелым ОБП.

Очевидным и единственным вариантом решения данной проблемы у пациентов с клинически легким ОБП является «ликвидация» периода ожидания планового оперативного вмешательства, возможно, путем выполнения одноэтапных оперативных вмешательств — ЭПСТ + ЛХЭ.

Следует отметить, что одномоментные операции с успехом выполняются при сочетанном холецистохоледохолитиазе, как по неотложным показаниям, так и в плановом порядке [55]. Хотя очень долгое время использовалась двухэтапная тактика, данный факт предполагает возможность применения тактики одноэтапных операций при

ОБП легкой степени в сочетании с холецистохоледохолитиазом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературы показывает, что сокращение сроков ожидания плановой холецистэктомии после выполнения ЭПСТ у пациентов с ОБП легкой степени приводит к значительному снижению длительности койко-дня и сокращает экономические затраты на лечение. При этом данная тактика не влияет на уровень интраоперационных осложнений и возникновение технических трудностей в момент выполнения оперативного вмешательства. Также она способна снизить риски развития рецидива ОБП и других билиарных событий, связанных с ЖКБ, однако полностью не исключает возможности их возникновения. Для достижения максимально возможного успеха в лечении данной категории больных и полного предотвращения развития билиарных осложнений, возможно, необходимо придерживаться тактики одноэтапных хирургических вмешательств.

Из-за высокого риска развития интраоперационных осложнений у пациентов с тяжелым ОБП, ввиду выраженного отека, инфильтрации паранкретической клетчатки и гепатодуоденальной связки, холецистэктомия выполняется не ранее, чем через 6 недель после выписки пациентов из стационара. Однако у данной категории больных в период ожидания планового оперативного вмешательства также не исключено развитие билиарных осложнений.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kaw M., Antably Y. A., Kaw P. Management of gallstone pancreatitis: cholecystectomy or ERCP and endoscopic sphincterotomy // *Gastrointest. Endosc.* – 2002. – Vol. 56, № 1. – P. 61–65.
2. Паршиков В. В., Фирсова В. Г., Градусов В. П. и др. Диагностика и лечение острого билиарного панкреатита. Точка зрения хирурга // *Мед. альманах.* – 2011. – Т. 15, № 2. – С. 71–75.
3. Актуальные вопросы хирургии поджелудочной железы: Тезисы докл. Всесоюз. науч. конф. – Киев, 1988. – 142 с.
4. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis / S. Tenner, J. Baillie, J. DeWitt, S. S. Vege // *Am. J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 9, № 108. – P. 1400–1416.
5. Gullo L., Famularo G., Pozzessere C. et al. Acute pancreatitis is unlikely after morphine administration // *Dig. Liver Dis.* – 2000. – Vol. 1, № 32. – P. 74.
6. Yadav D., Lowenfels A. B. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer // *Gastroenterology.* – 2013. – Vol. 6, № 144. – P. 1252–1261.
7. Banks P. A., Freeman M. L. Practice parameters Committee of the American College of G: practice guidelines in acute pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 10, № 101. – P. 2379–2400.
8. Ильченко А. А. Болезни желчного пузыря и желчных путей: рук. для врачей. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Мед. информ. аг-во, 2011. – 880 с.
9. Данилов С. А., Коханенко Н. Ю., Иванов А. Л. Современные тенденции в лечении холецистохоледохолитиаза // *Вестн. СПбГУ.* – 2011. – № 3. – С. 52–60.
10. Селезнева Э. Я., Быстровская Е. В., Орлова Ю. Н. Алгоритм диагностики и лечения желчнокаменной болезни // *Рос. мед. журн.* – 2015. – № 13. – С. 1–16.
11. Gulla N. Minimally invasive treatment of cholelithiasis in the elderly // *Minerva Chir.* – 2001. – Vol. 3, № 56. – P. 223–228.
12. Ильченко А. А. Билиарный панкреатит: клинические аспекты проблемы // *Мед. совет.* – 2011. – № 11–12. – С. 62–66.
13. George G., Manil C., Gavin J. Practical guide to the management of acute pancreatitis // *Frontline Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 3, № 10. – P. 292–299.
14. Кондратенко П. Г., Стукало А. А. Мини-инвазивные технологии у пациентов с острым блоком терминального отдела холедоха // *Украин. журн. хир.* – 2013. – Т. 22, № 3. – С. 80–83.
15. Tse F., Yuan Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012. – Vol. 5, № 16. – P. 77–79.
16. Venneman N. G., Buskens E., Besselink M. G. et al. Small gallstones are associated with increased risk of acute pancreatitis: potential benefits of prophylactic cholecystectomy? // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 100, № 11. – P. 2540–2450.
17. George G., Manil C., Gavin J. Practical guide to the management of acute pancreatitis // *Frontline Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 3, № 10. – P. 292–299.
18. Ashley J., Jordan S. Clinical Guideline Highlights for the Hospitalist: Initial Management of Acute Pancreatitis in the Hospitalized Adult // *J. Hosp. Med.* – 2019. – Vol. 12, № 14. – P. 764–765.
19. Назаренко П. М., Назаренко Д. П. и др. Хирургическая тактика при остром билиарном панкреатите // *Анналы хир. гепатол.* – 2011. – Т. 16, № 4. – С. 71–76.
20. van Geenen E. J., van der Peet D. L. et al. Recurrent acute biliary pancreatitis: the protective role of cholecystectomy and endoscopic sphincterotomy // *Surg. Endosc.* – 2009. – Vol. 23, № 5. – P. 950–956.
21. Outcomes of early versus delayed cholecystectomy in patients with mild to moderate acute biliary pancreatitis: A randomized prospective study / L. J. Shir, J. Razman, F. L. Kin, R. Krishnan // *Asian J Surg.* – 2018. – Vol. 1, № 41. – P. 47–54.

22. Endoscopic sphincterotomy permits interval laparoscopic cholecystectomy in patients with moderately severe gallstone pancreatitis / T. R. Heider, A. Brown, I. S. Grimm, K. E. Behrns // *J. Gastrointest. Surg.* – 2006. – Vol. 10, № 1. – P. 1–5.
23. Kelly T. R., Swaney P. E. Gallstone pancreatitis: The second time around // *Surgery.* – 1982. – № 92. – P. 571–575.
24. Ranson J. H. C., Rifkind K. M., Roses D. F. et al. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1974. – № 193. – P. 69–81.
25. Paloyan D., Simonowitz D., Skinner D. The timing of biliary tract operations in patients with pancreatitis associated with gallstones // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1975. – № 141. – P. 737–739.
26. Ranson J. H. C. The timing of biliary surgery in acute pancreatitis // *Ann. Surg.* – 1979. – № 189. – P. 654–662.
27. Acosta J. M., Rossi R., Galli O. M. R. et al. Early surgery for acute gallstone pancreatitis: evaluation of a systematic approach // *Surg.* – 1978. – № 83. – P. 367–370.
28. Transduodenal sphincteroplasty / P. Stefanini, M. Carboni, G. De Bernardinis, P. Negro // *Int. Surg.* – 1977. – Vol. 62, № 8. – P. 414–417.
29. Kelly T. R., Wagner D. S. Gallstone pancreatitis: A prospective randomized trial of the timing of surgery // *Surgery.* – 1988. – Vol. 104, № 1. – P. 600–605.
30. Ranson J. H. The timing of biliary surgery in acute pancreatitis // *Ann. Surg.* – 1979. – Vol. 185, № 5. – P. 654–663.
31. Howard J. M., Edward W. E. Gallstone pancreatitis: A clinical entity // *Surgery.* – 1962. – № 51. – P. 177–184.
32. Kelly T. R. Gallstone pancreatitis // *Arch. Surg.* – 1974. – № 109. – P. 294–297.
33. Welbourne C. R. B., Beckley D. E., Eyre-Brook I. A. Endoscopic sphincterotomy without cholecystectomy for gallstone pancreatitis // *Gut.* – 1995. – Vol. 37, № 1. – P. 119–120.
34. Neoptolemos J. P., Carr-Locke D., London N. J. et al. Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones // *Lancet.* – 1988. – Vol. 2, № 8618. – P. 979–983.
35. Hammarstrom L. E., Stridbeck H., Ihse I. Effect of endoscopic sphincterotomy and interval cholecystectomy on late outcome after gallstone pancreatitis // *Br. J. Surg.* – 1998. – Vol. 85, № 3. – P. 333–336.
36. El-Dhuwaib Y., Deakin M., David G. G. et al. Definitive management of gallstone pancreatitis in England // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* – 2012. – Vol. 94, № 6. – P. 402–406.
37. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines // IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. – 2013. – Vol. 13, № 4. – P. 565–573.
38. DEP: timing of cholecystectomy in acute biliary pancreatitis: is it still reasonable to wait? / D. Borreca, A. Bona, M. P. Bellomo, A. P. Borasi // *Minerva Chir.* – 2016. – Vol. 71, № 1. – P. 31–37.
39. Fu-Ping Zhong. The timing of laparoscopic cholecystectomy in patients with mild gallstone pancreatitis // *Medicine.* – 2019. – № 98. – P. 40–49.
40. Corfield A. P., Cooper M. J., Williamson R. C. Acute pancreatitis: a lethal disease of increasing incidence // *Gut.* – 1985. – № 26. – P. 724–729.
41. UK Working Party on Acute Pancreatitis. UK guidelines for the management of acute pancreatitis // *Gut.* – 2005. – № 54. – P. 1–9.
42. UK guidelines for the management of acute pancreatitis // *Gut.* – 2005. – Vol. 3, № 54. – P. 1–9.
43. Min Y., Yu G. Epidemiologic study of gallstone in Chinese minority groups // *Zhongguo Chuji Weishengbaojian.* – 2009. – № 23. – P. 80–81.
44. Pain persists in many patients five years after removal of the gallbladder: observations from two randomized controlled trials of symptomatic, noncomplicated gallstone disease and acute cholecystitis / M. Vettrhus, T. Berhane, O. Soreide, K. Sondenaa // *J. Gastrointest. Surg.* – 2005. – Vol. 9, № 6. – P. 826–831.
45. Ito K., Ito H., Whang E. E. Timing of cholecystectomy for biliary pancreatitis: do the data support current guidelines? // *J. Gastrointest. Surg.* – 2008. – Vol. 12, № 1. – P. 2164–2170.
46. Pain persists in many patients five years after removal of the gallbladder: observations from two randomized controlled trials of symptomatic, noncomplicated gallstone disease and acute cholecystitis / M. Vettrhus, T. Berhane, O. Soreide, K. Sondenaa // *J. Gastrointest. Surg.* – 2005. – Vol. 9, № 6. – P. 826–831.
47. Johnstone M., Marriott P. The impact of timing of cholecystectomy following gallstone pancreatitis // *Surgeon.* – 2014. – Vol. 12, № 3. – P. 134–140.
48. Moody N. Meta-analysis of randomized clinical trials of early versus delayed cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis // *Br. J. Surg.* – 2019. – Vol. 11, № 106. – P. 1442–1451.
49. Hernandez V., Pascual I., Almela P. et al. Recurrence of acute gallstone pancreatitis and relationship with cholecystectomy or endoscopic sphincterotomy // *Am. J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 99, № 132. – P. 2417–2423.
50. Taylor E., Wong C. The optimal timing of laparoscopic cholecystectomy in mild gallstone pancreatitis // *Am. Surg.* – 2004. – Vol. 70, № 11. – P. 971–975.
51. Larson S. D., Nealon W. H., Evers B. M. Management of gallstone pancreatitis // *Adv. Surg.* – 2006. – № 40. – P. 265–284.
52. David W. da Costa, Stefan A. Bouwense. Same-admission versus interval cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis (PONCHO): a multicentre randomised controlled trial // *Lancet.* – 2015. – Vol. 386, № 26. – P. 1261–1268.
53. Nguyen G. C., Boudreau H., Jagannath S. B. Hospital volume as a predictor for undergoing cholecystectomy after admission for acute biliary pancreatitis // *Pancreas.* – 2010. – Vol. 39, № 1. – P. 42–47.
54. Bakker O. J., van Santvoort H. C., Hagenaars J. C. et al. timing of cholecystectomy for biliary pancreatitis // *Br. J. Surg.* – 2011. – Vol. 98, № 10. – P. 1446–1454.
55. Mattilla A., Johanna M., Ilmeo K. Cost-analysis and effectiveness of one-stage laparoscopic versus two-stage endolaparoscopic management of cholecystocholedocholithiasis: a retrospective cohort study // *BMC Surgery.* – 2017. – Vol. 17, № 71. – P. 79.

REFERENCES

1. Kaw M., Antably Y. A., Kaw P. Management of gallstone pancreatitis: cholecystectomy or ERCP and endoscopic sphincterotomy // *Gastrointest. Endosc.* 2002;56(1):61–65.
2. Parshikov V. V., Firsova V. G., Gradusov V. P. i dr. Diagnostika i lechenie ostrogo biliarnogo pankreatita. Tochka zreniya khirurga // *Medicinskij al'manakh.* 2011;15(2):71–75. (In Russ.).
3. Aktual'ny'e voprosy` khirurgii podzheludochnoj zhelezy`: tez. Dokl. Vsesoyuznoj. Nauchnoj konferenczii. Kiev, 1988:142. (In Russ.).
4. Tenner S., Baillie J., DeWitt J., Vege S. S. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.* 2013; 9(108):1400–1416.

5. Gullo L., Famularo G., Pozzessere C. et al. Acute pancreatitis is unlikely after morphine administration // *Dig. Liver Dis.* 2000;1(32):74.
6. Yadav D., Lowenfels A. B. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer // *Gastroenterology.* 2013; 6(144):1252–1261.
7. Banks P. A., Freeman M. L. Practice parameters Committee of the American College of G: practice guidelines in acute pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.* 2006;10(101):2379–2400.
8. Anatolij A. Ilchenko, Bolezni zhelchnogo puzыrya i zhelchnykh putej: rukovodstvo dlya vrachej. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow, Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2011:880. (In Russ.).
9. Danilov S. A., Kohanenko N. Yu., Ivanov A. L. Current trends in the treatment of cholecystocholedocholithiasis // *Vestnik SPbGU.* 2011;(3):52–60. (In Russ.).
10. Selezneva E. Ya., By'strovskaya E. V., Orlova Yu. N. Algoritм diagnostiki i lecheniya zhelchnokamennой болезни // *Rossijskij medicinskij zhurnal.* 2015;(13):1–16. (In Russ.).
11. Gulla N. Minimally invasive treatment of cholelithiasis in the elderly // *Minerva Chir.* 2001; 3(56):223–228.
12. Il'chenko A. A. Biliarny'j pankreatit: klinicheskie aspekty' problemy' // *Medicinskij sovet.* 2011;(11–12):62–66. (In Russ.).
13. George G., Manil C., Gavin J. Practical guide to the management of acute pancreatitis // *Frontline Gastroenterol.* 2019;3(10):292–299.
14. Kondratenko P. G., Stukalo A. A. Mini-invazivny'e tekhnologii u paczientov s ostrы'm blokom terminal'nogo otdela kholodokha // *Ukrainskij zhurnal khirurgii.* 2013; 22(3):80–83.
15. Tse F., Yuan Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis // *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;5(16):77–79.
16. Venneman N. G., Buskens E., Besselink M. G., Stads S., Go P. M., Bosscha K. et al. Small gallstones are associated with increased risk of acute pancreatitis: potential benefits of prophylactic cholecystectomy? // *Am J Gastroenterol.* 2005;100(11):2540–2550.
17. George G., Manil C., Gavin J. Practical guide to the management of acute pancreatitis // *Frontline Gastroenterol.* 2019;3(10):292–299.
18. Ashley J., Jordan S. Clinical Guideline Highlights for the Hospitalist: Initial Management of Acute Pancreatitis in the Hospitalized Adult // *J Hosp Med.* 2019;12(14):764–765.
19. Nazarenko P. M., Nazarenko D. P. i dr. Khirurgicheskaya taktika pri ostrom biliarnom pankreatite // *Annaly' khir. gepatol.* 2011;16(4):71–76. (In Russ.).
20. van Geenen E. J., van der Peet D. L. et al. Recurrent acute biliary pancreatitis: the protective role of cholecystectomy and endoscopic sphincterotomy // *Surg. Endosc.* 2009; 23(5):950–956.
21. Shir L. J., Razman J., Kin F. L., Krishnan R. Outcomes of early versus delayed cholecystectomy in patients with mild to moderate acute biliary pancreatitis: A randomized prospective study // *Asian J Surg.* 2018;1(41):47–54.
22. Heider T. R., Brown A., Grimm I. S., Behrns K. E. Endoscopic sphincterotomy permits interval laparoscopic cholecystectomy in patients with moderately severe gallstone pancreatitis // *J Gastrointest Surg.* 2006;10(1):1–5.
23. Kelly T. R., Swaney P. E. Gallstone pancreatitis: The second time around // *Surgery.* 1982;(92):571–575.
24. Ranson J. H. C., Rifkind K. M., Roses D. F., Fink S. D., Eng K., Spencer F. C. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis // *Surg. Gynecol. Obstet.* 1974; (193):69–81.
25. Paloyan D., Simonowitz D., Skinner D. The timing of biliary tract operations in patients with pancreatitis associated with gallstones // *Surg Gynecol Obstet.* 1975;(141):737–739.
26. Ranson J. H. C. The timing of biliary surgery in acute pancreatitis // *Ann Surg.* 1979;(189):654–662.
27. Acosta J. M., Rossi R., Galli O. M. R., Pellegrini C. A., Skinner D. B. Early surgery for acute gallstone pancreatitis: evaluation of a systematic approach // *Surg.* 1978;(83): 367–370.
28. Stefanini P., Carboni M., De Bernardinis G., Negro P. Transduodenal sphincteroplasty // *Int Surg.* 1977;62(8): 414–417.
29. Kelly T. R., Wagner D. S. Gallstone pancreatitis: A prospective randomized trial of the timing of surgery // *Surgery.* 1988;104(1):600–605.
30. Ranson J. H. The timing of biliary surgery in acute pancreatitis // *Ann Surg.* 1979;185(5):654–663.
31. Howard J. M., Edward W. E. Gallstone pancreatitis: A clinical entity // *Surgery.* 1962;(51):177–184.
32. Kelly T. R. Gallstone pancreatitis // *Arch Surg.* 1974;(109):294–297.
33. Welbourne C. R. B., Beckley D. E., Eyre-Brook I. A. Endoscopic sphincterotomy without cholecystectomy for gallstone pancreatitis // *Gut.* 1995;37(1):119–120.
34. Neoptolemos J. P., Carr-Locke D., London N. J., Bailey I. A., Fossard D. P. Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones // *Lancet* 1988;2(8618):979–983.
35. Hammarström L. E., Stridbeck H., Ihse I. Effect of endoscopic sphincterotomy and interval cholecystectomy on late outcome after gallstone pancreatitis // *Br J Surg.* 1998; 85(3):333–336.
36. El-Dhuwaib Y., Deakin M., David G. G., Durkin D., Corless D. J., Slavin J. P. Definitive management of gallstone pancreatitis in England // *Ann R Coll Surg Engl.* 2012; 94(6):402–406.
37. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines // IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. 2013;13(4):565–573.
38. Borreca D., Bona A., Bellomo M. P., Borasi A. PDEP: timing of cholecystectomy in acute biliary pancreatitis: is it still reasonable to wait? // *Minerva Chir.* 2016;71(1):31–37.
39. Fu-Ping Zhong. The timing of laparoscopic cholecystectomy in patients with mild gallstone pancreatitis // *Medicine.* 2019;(98):40–49.
40. Corfield A. P., Cooper M. J., Williamson R. C. Acute pancreatitis: a lethal disease of increasing incidence // *Gut.* 1985;(26):724–729.
41. UK Working Party on Acute Pancreatitis. UK guidelines for the management of acute pancreatitis // *Gut.* 2005;(54):1–9.
42. UK guidelines for the management of acute pancreatitis // *Gut.* 2005;3(54):1–9.
43. Min Y., Yu G. Epidemiologic study of gallstone in Chinese minority groups // *Zhongguo Chuji Weishengbaojian.* 2009;(23):80–81.
44. Vetthrus M., Berhane T., Soreide O., Sondenaa K. Pain persists in many patients five years after removal of the gallbladder: observations from two randomized controlled trials of symptomatic, noncomplicated gallstone disease and acute cholecystitis // *J Gastrointest Surg.* 2005;9(6):826–831.
45. Ito K., Ito H., Whang E. E. Timing of cholecystectomy for biliary pancreatitis: do the data support current guidelines? // *J Gastrointest Surg.* 2008;12(1):2164–2170.
46. Vetthrus M., Berhane T., Soreide O., Sondenaa K. Pain persists in many patients five years after removal of

the gallbladder: observations from two randomized controlled trials of symptomatic, noncomplicated gallstone disease and acute cholecystitis // *J Gastrointest Surg.* 2005;9(6):826–831.

47. Johnstone M., Marriott P. The impact of timing of cholecystectomy following gallstone pancreatitis // *Surgeon.* 2014;12(3):134–140.

48. Moody N. Meta-analysis of randomized clinical trials of early versus delayed cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis // *Br J Surg.* 2019;11(106):1442–1451.

49. Hernandez V., Pascual I., Almela P., Anon R., Herberos B., Sanchiz V., Minguez M., Benages A. Recurrence of acute gallstone pancreatitis and relationship with cholecystectomy or endoscopic sphincterotomy // *Am J Gastroenterol.* 2014;99(132):2417–2423.

50. Taylor E., Wong C. The optimal timing of laparoscopic cholecystectomy in mild gallstone pancreatitis // *Am Surg.* 2004;70(11):971–975.

51. Larson S. D., Nealon W. H., Evers B. M. Management of gallstone pancreatitis // *Adv Surg.* 2006;(40):265–284.

52. David W. da Costa, Stefan A. Bouwense. Same-admission versus interval cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis (PONCHO): a multicentre randomised controlled trial // *Lancet.* 2015;386(26):1261–1268.

53. Nguyen G. C., Boudreau H., Jagannath S. B. Hospital volume as a predictor for undergoing cholecystectomy after admission for acute biliary pancreatitis // *Pancreas.* 2010;39(1):42–47.

54. Bakker O. J., van Santvoort H. C., Hagenaars J. C. et al. timing of cholecystectomy for biliary pancreatitis // *Br J Surg.* 2011;98(10):1446–1454.

55. Mattilla A., Johanna M., Ilmeo K. Cost-analysis and effectiveness of one-stage laparoscopic versus two-stage endolaparoscopic management of cholecystocholedocholithiasis: a retrospective cohort study // *BMC Surgery.* 2017; 17(71):79.

Информация об авторах

Никитина Татьяна Олеговна, врач-хирург хирургического отделения № 4 (неотложной хирургии), Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2743-7128; **Попов Дмитрий Николаевич**, врач-хирург хирургического отделения № 4 (неотложной хирургии), Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Корольков Андрей Юрьевич**, доктор медицинских наук, руководитель отдела общей и неотложной хирургии, НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7449-6908; **Багненко Сергей Фёдорович**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ректор, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6380-137X.

Information about authors

Nikitina Tatiana O., Surgeon of Surgical Department № 4 (Emergency Surgery), Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2743-7128; **Popov Dmitrii N.**, Surgeon of Surgical Department № 4 (Emergency Surgery), Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Korolkov Andrey U.**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of General and Emergency Surgery, Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7449-6908; **Bagnenko Sergey F.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Rector, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6380-137X.



© 2022 Коллектив авторов, 2022

УДК [616.831-005.1 : 611.018.1]-076.5

DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-2-32-40

А. В. Луговая*, Ю. В. Эмануэль, А. В. Артемова, Е. В. Семенова, В. В. Семенова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ОЦЕНКА ДИНАМИКИ БИОМАРКЕРОВ АУТОФАГИИ И АПОПТОЗА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА МЕТОДОМ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОМЕТРИИ

Поступила в редакцию 11.03.2022 г.; принята к печати 23.05.2022 г.

Резюме

Цель — провести сравнительный анализ динамики биомаркеров апоптоза и аутофагии в периферической крови пациентов в остром периоде ишемического инсульта (ИИ) и сопоставить с динамикой тяжести неврологического дефицита по шкале NIHSS (шкала инсульта Национального института здоровья) и объемом очага поражения головного мозга по результатам магнитно-резонансной томографии. Оценить роль изучаемых показателей в прогнозе исхода острого периода заболевания.

Методы и материалы. Обследованы 56 пациентов в остром периоде впервые развившегося атеротромботического ИИ. Контрольную группу составили 29 здоровых доноров. Пациентам проводили динамическое клинико-неврологическое обследование в 1-е, 7-е и 14-е сутки от начала заболевания. В эти же временные интервалы оценивали динамику экспрессии биомаркеров апоптоза и аутофагии в периферической крови методом проточной цитометрии и сопоставляли с показателями неврологического статуса в 1-е, 7-е и 14-е сутки соответственно с помощью корреляционного анализа.

Результаты. Статистически достоверное повышение экспрессии аннексина V и каспазы-3, по сравнению с группой контроля, отмечалось на протяжении всего исследования во всех популяциях лейкоцитов с максимальным повышением показателей в первые 24 ч. Повышенные уровни экспрессии аннексина V и каспазы-3 положительно коррелировали с тяжестью неврологического дефицита и объемом повреждения головного мозга в 1-е и 7-е сутки. Выявлена прямая корреляционная зависимость между повышенными значениями биомаркеров аутофагии LC3, Cyto-ID, объемом повреждения головного мозга и тяжестью неврологического дефицита на 7-е сутки.

Заключение. Статистически значимое повышение биомаркеров апоптоза и аутофагии в периферической крови в остром периоде ИИ коррелирует с тяжестью клинико-неврологических показателей. Роль значительного повышения каспазы-3 как предиктора неблагоприятного исхода заболевания требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: апоптоз, аутофагия, аутофагосома, острый ишемический инсульт, биомаркеры аутофагии, биомаркеры апоптоза, LC3, p62, аннексин V, каспаза-3, проточная цитометрия, клиническая лабораторная диагностика

Для цитирования: Луговая А. В., Эмануэль Ю. В., Артемова А. В., Семенова Е. В., Семенова В. В. Оценка динамики биомаркеров аутофагии и апоптоза в остром периоде ишемического инсульта методом проточной цитометрии. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2022;29(2):32–40. DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-2-32-40.

* Автор для связи: Анна Владимировна Луговая, ФГБОУ ВО СПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: lugovaya2710spb@icloud.com.

Anna V. Lugovaya*, Yuliya V. Emanuel, Anastasia V. Artemova, Ekaterina V. Semenova, Varvara V. Semenova

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

ASSESSMENT OF THE DYNAMICS OF AUTOPHAGY AND APOPTOSIS BIOMARKERS IN THE ACUTE PERIOD OF ISCHEMIC STROKE USING FLOW CYTOMETRY

Received 11.03.2022; accepted 23.05.2022

Summary

The objective was to conduct a comparative analysis of the dynamics of biomarkers of apoptosis and autophagy in the peripheral blood of patients in the acute period of ischemic stroke (IS) and compare it with the dynamics of the severity of

neurological deficit according to the NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) and the volume of the brain lesion according to the results of magnetic resonance imaging (MRI). To assess the role of the studied parameters in the prognosis of the outcome of the acute period of the disease.

Methods and material. We examined 56 patients in the acute period of newly developed atherothrombotic IS. The control group consisted of 29 healthy donors. Patients underwent a dynamic clinical and neurological examination on the 1st, 7th and 14th days from the onset of the disease. At the same time intervals, the dynamics of the expression of biomarkers of apoptosis and autophagy in peripheral blood was evaluated by flow cytometry and compared with neurological status indicators on the 1st, 7th, and 14th days, respectively, using correlation analysis.

Results. A statistically significant increase in the expression of annexin V and caspase-3 compared with the control group was observed throughout the study in all populations of leukocytes with a maximum increase in the first 24 hours. Increased expression levels of annexin V and caspase-3 positively correlated with the severity of neurological deficit and the amount of brain damage on the 1st and 7th days. A direct correlation was found between increased values of autophagy biomarkers LC3, Cyto-ID, the amount of brain damage, and the severity of neurological deficit on the 7th day.

Conclusion. A statistically significant increase in biomarkers of apoptosis and autophagy in the peripheral blood in the acute period of IS correlates with the severity of clinical and neurological parameters. The role of a significant increase in caspase-3 as a predictor of adverse disease outcome requires further study.

Keywords: apoptosis, autophagy, acute ischemic stroke, autophagy biomarkers, apoptosis biomarkers, LC3, p62, annexin V, caspase-3, flow cytometry, clinical laboratory diagnostics

For citation: Lugovaya A. V., Emanuel Yu. V., Artemova A. V., Semenova E. V., Semenova V. V. Assessment of the dynamics of autophagy and apoptosis biomarkers in the acute period of ischemic stroke using flow cytometry. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2022;29(2):32–40. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-2-32-40.

* **Corresponding author:** Anna V. Lugovaya, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: lugovaya2710spb@icloud.com.

ВВЕДЕНИЕ

Острый ишемический инсульт (ИИ) является актуальной медицинской и социальной проблемой. Высокая смертность и инвалидизация, сопровождающие острый ИИ, диктуют необходимость создания новых алгоритмов профилактики, диагностики и прогноза исхода заболевания. Помочь в этом могут надежные биологические маркеры и высокотехнологичные методы лабораторной диагностики [1–3].

Результаты новейших исследований свидетельствуют о том, что апоптоз, аутофагия и некроз являются основными механизмами гибели нейронов при остром ИИ [4, 5]. Тем не менее до конца не ясно, какой из этих процессов преобладает на конкретном этапе ишемического каскада и в большей степени влияет на исход заболевания.

В экспериментах установлено, что аутофагия, как и апоптоз, активируется в пенумбре [4, 6, 7]. По мнению ряда авторов [8–10], выяснение путей, которые лежат в основе патогенетических механизмов, действующих в пенумбре и, как было показано, влияющих на распространение аутоиммунного постишемического воспаления, имеет большой клинический интерес для разработки новых терапевтических стратегий. Считается, что поврежденные апоптозом и аутофагией нейроны в зоне пенумбры можно восстановить, в отличие от нейронов, погибших по механизму некроза, локализующихся в зоне ишемического ядра и не подлежащих регенерации [11, 12].

Исследования в области нейроиммунологии позволили установить сигнальные белки, инициирующие как апоптотическую, так и аутофагическую гибель клеток головного мозга при остром ИИ [13, 14]. Эти белки действуют либо синергично за счет создания общих модулей, либо альтернативно, в качестве переключателей с одной клеточной про-

граммы на другую. По мнению ученых [7, 11], исследование перекрестных взаимодействий между апоптозом и аутофагией и их отдельными медиаторами в патогенезе острого ИИ представляет большой интерес. Сравнительная оценка динамики концентрации биомаркеров аутофагии и апоптоза в периферической крови пациентов с острым ИИ в сопоставлении с динамикой тяжести неврологического дефицита и объемом поражения головного мозга поможет глубже понять перекрестные взаимодействия между этими процессами на разных этапах острого периода ишемического инсульта.

Таким образом, апоптоз и аутофагия представляют собой перспективные задачи для исследования с целью разработки принципиально новых методов диагностики и прогноза исхода острого ИИ.

Цель исследования — оценить динамику экспрессии биомаркеров апоптоза и аутофагии на лейкоцитах периферической крови пациентов в остром периоде ишемического инсульта и сопоставить с динамикой тяжести неврологического дефицита по шкале NIHSS и объемом очага поражения головного мозга по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) в 1-е, 7-е и 14-е сутки от начала заболевания соответственно. Оценить значение изучаемых показателей в прогнозе исхода острого периода заболевания.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

В соответствии с поставленной целью были обследованы 56 пациентов (42 мужчины и 14 женщин) в возрасте от 45 до 60 лет (средний возраст — $(54,1 \pm 4,5)$ года) в остром периоде впервые развившегося ИИ (атеротромботический патогенетический вариант). Пациенты были включены в исследование в первые 24 ч от начала заболевания и составили основную группу. В качестве контрольной группы были обследованы 29 здоровых

лиц по полу и возрасту, сопоставимые с больными острым ИИ.

Исследованием предусмотрены следующие критерии включения: возраст от 45 до 60 лет; верифицированный с помощью МРТ впервые выявленный острый ИИ в системе внутренней сонной артерии (атеротромботический патогенетический вариант); пол пациентов — мужской, женский; не более 24 ч от начала развития заболевания; неврологическая симптоматика не более 13 баллов по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale — шкала инсульта Национального института здоровья).

Основные критерии исключения: возраст менее 45 или более 60 лет; повторный инсульт; геморрагический инсульт либо спонтанное субарахноидальное кровоизлияние; наличие сахарного диабета в анамнезе.

Пациентам проводили динамическое клинико-неврологическое обследование с оценкой выраженности неврологического дефицита по шкале NIHSS, исследование объема очага поражения методом МРТ головного мозга, тестирование по модифицированной шкале Рэнкина в 1-е, 7-е и 14-е сутки от начала заболевания.

Динамику экспрессии биомаркеров апоптоза и аутофагии на лейкоцитах периферической крови (ПК) оценивали в первые 24 ч от начала заболевания, на 7-е и 14-е сутки (начало периода реабилитации) методом проточной цитометрии. Для анализа каждой пробы использовали цельную кровь. Для оценки аутофагии проводили пермеабиллизацию мембраны с последующим окрашиванием исследуемых образцов моноклональными антителами (МКАТ) к основным показателям аутофагии — LC3 и p62 (*Biorbyt Explore Bioreagents*, UK).

Для количественного определения аутофагосом в циркулирующих клетках ПК применяли набор для детекции аутофагии (CYTO-ID® Autophagy detection kit 2.0), содержащий индикаторный краситель Cyto-ID, конъюгированный с флуорохромом FITC (флуоресцеин-5-изотиоцианат). Этот катионный амфифильный зонд специфически распознает аутофагические вакуоли на всех стадиях аутофагии: преаутофагосомы → аутофагосомы → аутофаголизосомы.

Пробоподготовку анализируемых образцов осуществляли в соответствии с инструкциями поставляемых наборов реагентов. Затем опытные пробы и контрольные образцы анализировали на проточном цитометре MoFlo TM Astrios EQ (*Beckman Coulter*, USA).

Интенсивность экспрессии биомаркеров апоптоза и аутофагии оценивали как в общей, так и в каждой отдельной популяции лейкоцитов — лимфоцитарной, моноцитарной и гранулоцитарной.

Уровень апоптоза лейкоцитов ПК анализировали по количеству аннексина V и каспаза-

3-«позитивных» клеток с помощью коммерческих наборов для проточной цитометрии «Annexin-V-FITC Apoptosis Detecton Kit» (*Abcam*, UK) и «Caspase-3, Active Form, mAb Apoptosis Kit: FITC» (*Beckman Coulter*, USA) соответственно.

Внутриклеточную экспрессию биомаркеров аутофагии оценивали по количеству LC3- и p62-«позитивных» клеток в каждой отдельной исследуемой популяции (лимфоциты, моноциты, гранулоциты) и в общей популяции лейкоцитов.

Количество активных аутофагосом оценивали по средней интенсивности флуоресценции (MFI — mean fluorescence intensity) красителя Cyto-ID.

Все исследуемые показатели (биомаркеры апоптоза и аутофагии, уровень неврологического дефицита, объем очага поражения) оценивали одновременно — в 1-е, 7-е и 14-е сутки от начала заболевания. В указанные дни всем пациентам осуществляли забор венозной крови, рассчитывали баллы по шкале NIHSS, проводили МРТ головного мозга. С целью сравнительного анализа динамики биомаркеров апоптоза и аутофагии в сопоставлении с динамикой тяжести неврологического статуса проводили корреляционный анализ между средними значениями биомаркеров апоптоза, аутофагии и средними значениями показателей неврологического дефицита и объема поражения головного мозга в 1-е, 7-е и 14-е сутки соответственно.

Для статистической обработки полученных данных использовали непараметрический критерий Вилкоксона — Манна — Уитни для сравнения средних, корреляционный анализ по Спирману. Обработка материала проведена с использованием пакета программ «Statistica 11.0» (*StatSoft*, USA, Windows 10). Критический уровень достоверности нулевой гипотезы (об отсутствии значимых различий) принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

За период наблюдения (14 дней) у 44 (78,6 %) пациентов наблюдалась положительная динамика общего состояния и регресс общемозговых симптомов. У 10 (17,8 %) пациентов состояние осталось неизменным, 2 (3,6 %) пациента умерли на 26-е и 31-е сутки от начала заболевания.

При анализе динамики неврологического статуса пациентов по шкале NIHSS выявлено, что неврологический дефицит в 1-е сутки ИИ варьировал от 6 до 13 баллов (в среднем $10,9 \pm 2,4$ балла). На 7-е сутки острого периода ИИ у 78,6 % пациентов выраженность неврологического дефицита была достоверно ниже, чем в 1-е сутки ($p < 0,05$) и составляла в среднем $7,9 \pm 2,9$ балла. На 14-е сутки отмечалась уменьшение среднего показателя неврологического дефицита до $5,3 \pm 3,3$ балла.

Объем повреждения вещества головного мозга, выявленный при МРТ в 1-е сутки от начала забо-

Таблица 1

**Динамика биомаркеров апоптоза в периферической крови пациентов
в остром периоде ишемического инсульта**

Table 1

**Dynamics of apoptosis biomarkers in the peripheral blood of patients
in the acute period of ischemic stroke**

Показатель	Исследуемые популяции лейкоцитов								
I группа									
Биомаркеры апоптоза	гранулоциты			моноциты			лимфоциты		
Аннексин V, % позитивных клеток	1-е сутки	7-е сутки	14-е сутки	1-е сутки	7-е сутки	14-е сутки	1-е сутки	7-е сутки	14-е сутки
	2,2	1,6	1,3	1,5	2,1	1,9	1,8	1,4	1,1
Каспаза-3, % позитивных клеток	0,08	0,09	0,07	0,09	0,06	0,08	0,06	0,04	0,05
II группа									
Биомаркеры апоптоза	гранулоциты			моноциты			лимфоциты		
Аннексин V, % позитивных клеток	1-е сутки	7-е сутки	14-е сутки	1-е сутки	7-е сутки	14-е сутки	1-е сутки	7-е сутки	14-е сутки
	64,5***	26,8**	15,1**	38,9***	18,5**	10,1*	27,9**	10,9*	5,3*
Каспаза-3, % позитивных клеток	10,4**	5,3*	2,6*	8,9**	3,8*	2,1*	5,4*	2,2*	1,9*

Примечание: I группа — группа контроля (n=29); II группа (основная) — пациенты с острым ИИ (n=56); * — различия по изучаемому показателю с контрольной группой статистически достоверны (p<0,05); ** — различия по изучаемому показателю с контрольной группой статистически достоверны (p<0,01); *** — различия по изучаемому показателю с контрольной группой статистически достоверны (p<0,001).

левания, варьировал от 10 до 315 см³ (в среднем (105,6±8,4) см³). За 14 дней исследования статистически значимых изменений размера очага повреждения не отмечалось.

Результаты оценки динамики биомаркеров апоптоза в остром периоде ИИ приведены в табл. 1.

Статистически достоверное повышение содержания аннексин V- и каспаза-3-«позитивных» клеток, по сравнению с группой контроля, отмечалось на протяжении всего исследования во всех популяциях лейкоцитов с максимальным повышением показателей в первые 24 ч от начала заболевания. Полученные результаты подтверждаются данными литературы об усилении спонтанного апоптоза клеток периферической крови у пациентов в остром периоде ИИ [3]. Самые высокие значения биомаркеров апоптоза выявлены в популяции гранулоцитов. Наблюдается отчетливая тенденция к снижению интенсивности апоптоза лейкоцитов к 14-м суткам, что, вероятно, свидетельствует о включении компенсаторных противоапоптотических механизмов и согласуется с результатами нашего предыдущего исследования, показавшего повышение концентрации белка ингибитора апоптоза Bcl-2 в сыворотке пациентов с острым ИИ с 11-го по 14-й день от начала заболевания [15]. Как известно, семейство Bcl-2 включает в себя как противоапоптотические белки Bcl-2 и Bcl-xL, так и проапоптотические белки Bax, Bim, Bik и Bak [9, 16]. Согласно данным литературы [4, 9], избыток

противоапоптотических белков семейства Bcl-2 защищает ткань мозга от ишемии.

Самые низкие показатели апоптоза выявлены в популяции лимфоцитов, что свидетельствует об их ускользании от апоптоза, приводящему к проникновению через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), где они принимают активное участие в иммуноопосредованной деструкции пораженного участка мозговой ткани. [17].

Выраженная прямая корреляционная связь между повышенным уровнем экспрессии аннексина V в общей популяции лейкоцитов и тяжестью неврологического дефицита по шкале NIHSS, а также объемом повреждения головного мозга выявлена в 1-е и 7-е сутки от начала заболевания (r=0,73; p<0,01 и r=0,68; p<0,05 соответственно).

Повышенный уровень экспрессии каспазы-3 положительно коррелировал с тяжестью неврологического дефицита (NIHSS>10) и объемом повреждения головного мозга (>50 см³) уже в 1-й день после дебюта ИИ (r=0,71; p<0,05 и r=0,75; p<0,01 соответственно) и в течение последующих 7 дней. Следует подчеркнуть, что максимальные значения экспрессии каспазы-3 (>20 %) были выявлены у 12 пациентов, 2 из которых умерли на 26-е и 31-е сутки от начала заболевания, а у 10 клинично-неврологический статус остался без изменения. У каждого из этих пациентов объем повреждения ткани мозга составлял >50 см³, и отмечались исходно высокие баллы неврологического дефицита.

Таблица 2

Сравнительная оценка динамики биомаркеров аутофагии в периферической крови пациентов в остром периоде ишемического инсульта в зависимости от объема поражения паренхимы головного мозга

Table 2

Comparative assessment of the dynamics of autophagy biomarkers in the peripheral blood of patients in the acute period of ischemic stroke, depending on the volume of damage to the brain parenchyma

Показатель	Исследуемые популяции лейкоцитов								
IIa группа									
Биомаркеры аутофагии	гранулоциты			моноциты			лимфоциты		
LC3, % позитивных клеток	1-е сутки	7-е сутки	14-е сутки	1-е сутки	7-е сутки	14-е сутки	1-е сутки	7-е сутки	14-е сутки
	2,9	9,6	1,5	1,8	13,1	2,3	1,8	10,6	1,1
p62, % позитивных клеток	6,4	3,1	2,3	1,6	2,5	1,1	2,1	4,5	3,3
Cyto-ID (СИФ)	4,1	14,4	3,1	2,9	15,9	1,8	5,3	13,9	2,1
IIб группа									
Биомаркеры аутофагии	гранулоциты			моноциты			лимфоциты		
LC3, % позитивных клеток	1-е сутки	7-е сутки	14-е сутки	1-е сутки	7-е сутки	14-е сутки	1-е сутки	7-е сутки	14-е сутки
	6,5*	10,4	11,1**	4,9*	9,5	8,9*	8,9**	10,9	8,3**
p62, % позитивных клеток	8,4	2,3	2,5	9,1**	2,8	2,1*	4,4*	2,2*	1,9
Cyto-ID (СИФ)	10,3*	12,5	12,1**	7,8*	11,5	10,9**	10,1	8,9	9,6**

Примечание: СИФ — средняя интенсивность флюоресценции (приведены медианные значения); IIa группа — пациенты с острым ИИ с объемом поражения вещества головного мозга менее 50 см³ и (n = 35); IIб группа — пациенты с острым ИИ с объемом поражения вещества головного мозга более 50 см³ (n = 21); LC3 — показатель активации аутофагии; p62 — показатель ингибирования аутофагии; Cyto-ID — краситель, встраивающийся в активные аутофагосомы при активации аутофагии; * — различия по изучаемому показателю с группой сравнения статистически достоверны (p < 0,05); ** — различия по изучаемому показателю с группой сравнения статистически достоверны (p < 0,01).

Результаты оценки динамики биомаркеров аутофагии приведены в табл. 2.

При анализе экспрессии биомаркеров аутофагии была выявлена сильная прямая корреляционная зависимость между повышенными значениями LC3, интенсивностью флюоресценции Cyto-ID и объемом повреждения головного мозга на 7-е сутки исследования ($r = 0,78$; $p < 0,01$ и $r = 0,83$; $p < 0,01$ соответственно). В связи с тем, что в периферической крови здоровых лиц экспрессия биомаркеров аутофагии не определяется, основная группа пациентов была разделена на две подгруппы (IIa и IIб): с объемом поражения паренхимы головного мозга менее 50 см³ и более 50 см³ соответственно (табл. 2).

Как видно из данных табл. 2, у пациентов IIб группы отмечалось статистически значимое достоверное повышение экспрессии белка LC3 и средней интенсивности флюоресценции красителя Cyto-ID, по сравнению со IIa группой, в 1-е и 14-е сутки во всех исследуемых популяциях лейкоцитов на протяжении всего исследования. При этом во всех популяциях лейкоцитов выявлены высокие значения белка p62 в 1-е сутки с последующим снижением.

Белок LC3, являющийся убиквитин-подобным белком, представляет собой надежный маркер аутофагии, так как его содержание в исследуемом

биологическом материале положительно коррелирует с количеством активных аутофагосом — важнейших компонентов процесса аутофагии [5, 6]. Интенсивность флюоресценции красителя Cyto-ID также отражает интенсивность аутофагии [18].

В отличие от этих показателей, содержание p62 в исследуемом биологическом материале обратно коррелирует с интенсивностью аутофагии [13, 18].

В группе IIб высокий уровень аутофагии сохранялся на протяжении всего исследования и положительно коррелировал с объемом повреждения паренхимы мозга.

В группе IIa максимальные значения биомаркеров аутофагии наблюдались на 7-е сутки и снижались к 14-му дню во всех популяциях лейкоцитов. Полученные результаты согласуются с данными литературы [19] о повышении концентрации аутофагических белков LC3 и Beclin-1 в сыворотке и спинномозговой жидкости (СМЖ) у пациентов в остром периоде ИИ, а также с данными нашего предыдущего исследования [15], показавшего нарастание уровня этих биомаркеров в сыворотке пациентов с 1-го по 7-й день от начала заболевания с последующим их снижением.

Таким образом, исследованием установлено, что у пациентов в остром периоде ИИ выявляется

усиление активации апоптоза и аутофагии клеток периферической крови, о чем свидетельствует статистически значимое, по сравнению с группой контроля, повышение экспрессии ключевых биомаркеров апоптоза и аутофагии в общей популяции лейкоцитов. Полученные результаты подтверждаются данными литературы об усилении спонтанного апоптоза мононуклеаров периферической крови [3] и повышении ключевых биомаркеров аутофагии LC3 и Beclin-1 в сыворотке крови и СМЖ [19] пациентов в остром периоде ИИ.

Представленные нами результаты могут быть объяснены тем, что в ответ на острую ишемию развиваются иммунный ответ, нейровоспаление и каскад патохимических реакций (в том числе апоптоз и аутофагия) как в очаге поражения, так и системно [3]. Показано, что в остром периоде ИИ наблюдается дисбаланс цитокинового статуса с дефицитом противовоспалительных цитокинов и повышением триады провоспалительных цитокинов — TNF α (фактор некроза опухоли- α), IL-1 β (интерлейкин-1 β) и IL-6 (интерлейкин-6), которые продуцируются как клетками микроглии, так и иммунокомпетентными клетками периферической крови, о чем свидетельствует повышение концентрации этих цитокинов в сыворотке больных в остром периоде ИИ [20, 21]. Известно, что TNF α является плеiotропным цитокином, который играет ключевую роль во многих физиологических и патологических клеточных процессах, включая роль индуктора активационного апоптоза и аутофагии [3, 22].

Апоптоз и аутофагия являются сложными многоуровневыми процессами, в регуляции которых принимают участие многие факторы, в том числе содержащиеся в периферической крови [3, 4, 18, 23]. Таким образом, сигнал на активацию апоптоза и аутофагии клетки периферической крови могут получать от целого ряда медиаторов иммунного ответа и нейровоспаления, усиление продукции которых в ответ на ишемическое повреждение происходит не только в очаге поражения, но и в периферической крови. Согласно данным литературы [3, 23], медиаторами, индуцирующими активацию апоптоза клеток периферической крови, являются TNF α , IL-1 β , sFasL (растворимая форма Fas-лиганда — soluble Fas ligand), белки теплового шока-70 (HSP-70 — Heat shock proteins). Показано, что в крови пациентов с атеротромботическим вариантом острого ИИ регистрируется статистически значимое повышение этих показателей [3, 20, 21].

В последние годы представлены многочисленные доказательства участия аутофагии в регуляции продукции провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-17, IL-18, IL-23) и хемокинов (CXCL1) [18, 20]. Показано, что взаимодействие между аутофагией и воспалением осуществляется по принципу обратной связи. В частности, TNF- α и IL-6 стимулируют активацию аутофагии так же, как и аутофагия

способствует секреции этих провоспалительных цитокинов [18, 23]. Выявлена прямая взаимосвязь между повышенными концентрациями цитокинов TNF- α , IL-6 и высоким уровнем биомаркеров аутофагии лейкоцитов периферической крови у больных ревматоидным артритом [18]. Таким образом, полученные нами результаты об активации аутофагии лейкоцитов периферической крови могут объясняться данными литературы о повышении концентрации индукторов активационной аутофагии TNF- α , IL-1 β и IL-6 в крови пациентов в остром периоде ИИ [3, 20, 21].

В результате проведенного исследования были выявлены прямые корреляционные связи между повышенными уровнями биомаркеров апоптоза, аутофагии в клетках периферической крови и показателями неврологического статуса (выраженностью неврологического дефицита и объемом поражения головного мозга) в 1-е, 7-е и 14-е сутки от начала острого ИИ. В совокупности с данными литературы полученные результаты позволяют высказать предположение, что активность апоптоза и аутофагии клеток периферической крови отражает активность этих процессов в очаге поражения на разных стадиях острого периода ИИ. Для подтверждения этой гипотезы требуются дальнейшие исследования в этом направлении.

ВЫВОДЫ

1. В остром периоде ИИ выявлено статистически значимое, по сравнению с группой контроля, повышение экспрессии ключевых биомаркеров апоптоза и аутофагии. Повышенные уровни экспрессии аннексина V и каспазы-3 положительно коррелируют с тяжестью неврологического дефицита по шкале NIHSS и объемом повреждения головного мозга в 1-е и 7-е сутки от начала заболевания.

2. Выявлена сильная прямая корреляционная связь между ключевыми биомаркерами аутофагии (LC3 и Cyto-ID), объемом повреждения головного мозга и тяжестью неврологического дефицита на 7-е сутки острого периода ИИ ($r=0,78$; $p<0,01$ и $r=0,83$; $p<0,01$ соответственно).

3. У пациентов в остром периоде ИИ с объемом поражения паренхимы головного мозга более 50 см³ отмечается статистически значимое повышение биомаркеров апоптоза и аутофагии на протяжении всего периода исследования, свидетельствующее об усилении активационного апоптоза и активационной аутофагии клеток периферической крови при обширном очаге поражения мозговой ткани. Апоптоз и аутофагия являются сложными многоуровневыми процессами, в регуляции которых принимают участие многие факторы, в том числе содержащиеся в периферической крови [3, 18, 23]. Учитывая полученные нами результаты, а также данные литературы о повышении концентрации сывороточных биомаркеров апоптоза [4]

и аутофагии [19] в остром периоде ИИ, можно предположить, что активность апоптоза и аутофагии клеток периферической крови отражает активность этих процессов в очаге поражения у пациентов в остром периоде ИИ.

Благодарности

Авторы выражают благодарность заведующему кафедрой клинической биохимии и лабораторной диагностики Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Андрею Михайловичу Иванову и сотрудникам кафедры за предоставление базы для проведения исследований.

Acknowledgements

The authors are grateful to the Head of the Department of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics of the Military Medical Academy named after S. M. Kirov Andrei Mikhailovich Ivanov and staff of the department for providing a base for research.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Becker K. Autoimmune Responses to Brain Following Stroke // *Translational Stroke research*. – 2012. – Vol. 3, № 3. – P. 310–317. Doi: 10.1007/s12975-012-0154-0.
2. Lopes-Pinheiro M. A., Kooij G., Mizee M. R. et al. Immune cell trafficking across the barriers of the central nervous system in multiple sclerosis and stroke // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2016. – Vol. 1862, № 3. – P. 461–467. Doi: 10.1016/j.bbdis.2015.10.018.
3. Константинова Е. В., Кочетов А. Г., Шостак Н. А. и др. Особенности иммунного ответа и воспалительной реакции при атеротромботическом инсульте и инфаркте миокарда // *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. – 2015. – Т. 115, № 12. С. 48–53. Doi: 10.17116/jnevro201511512248-53.
4. Ключник Т. П., Отман И. Н., Чуканова А. С. и др. Динамика маркеров апоптоза в остром периоде ишемического инсульта // *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. – 2018. – Т. 118, № 9. – С. 26–31. Doi: 10.17116/jnevro201811809226.
5. The critical roles of mitophagy in cerebral ischemia / Y. C. Tang, H. X. Tian, T. Yi, H. B. Chen // *Protein Cell*. – 2016. – Vol. 7, № 10. – P. 699–713. Doi: 10.1007/s13238-016-0307-0.
6. Gabryel B., Kost A., Kasprowska D. Neuronal autophagy in cerebral ischemia – a potential target for neuroprotective strategies? // *Pharmacological Reports*. – 2013. – Vol. 64, № 1. – P. 1–15. Doi: 10.1016/S1734-1140(12)70725-9.
7. Gong Z., Pan J., Shen Q. et al. Mitochondrial dysfunction induces NLRP3 inflammasome activation during cerebral ischemia/reperfusion injury // *Journal of Neuroinflammation*. – 2018. – Vol. 15, № 242. – P. 1–17. Doi: 10.1186/s12974-018-1282-6.
8. Gao B., Zhang X., Han R. et al. The endoplasmic reticulum stress inhibitor salubrinal inhibits the activation of autophagy and neuroprotection induced by brain ischemic preconditioning // *Acta Pharmacologica Sinica*. – 2013. – Vol. 34, № 5. – P. 657–666. Doi: 10.1038/aps.2013.34.
9. Guan R., Zou W., Dai X. et al. Mitophagy, a potential therapeutic target for stroke // *Journal of Biomedical Science*. – 2018. – Vol. 25, № 87. – P. 1–16. Doi: 10.1186/s12929-018-0487-4.
10. Revolution in acute ischemic stroke care: a practical guide to mechanical thrombectomy / R. B. Matthew, P. White, P. Cowley, D. J. Werring // *Practical neurology*. – 2017. – Vol. 17, № 4. – P. 252–265. Doi: 10.1136/practneurol-2017-001685.
11. Modulating autophagy in mesenchymal stem cells effectively protects against hypoxia- or ischemia-induced injury / C. Hu, L. Zhao, D. Wu, L. Li // *Stem Cell Research & Therapy*. – 2019. – Vol. 10, № 1. – P. 1–13. Doi: 10.1186/s13287-019-1225-x.
12. Клеточная терапия при ишемическом инсульте / В. Н. Александров, Т. А. Камилова, Б. В. Мартынов, Л. И. Калюжная // *Вестн. Рос. Военно-мед. акад.* – 2013. – Т. 3, № 3. – С. 199–205.
13. Jungverdorben J., Till A., Brüstle O. Induced pluripotent stem cell-based modeling of neurodegenerative diseases: a focus on autophagy // *Journal of Molecular Medicine*. – 2017. – Vol. 95, № 7. – P. 705–718. Doi: 10.1007/s00109-017-1533-5.
14. Steliga A., Kowiański P., Czuba E. et al. Neurovascular Unit as a Source of Ischemic Stroke Biomarkers—Limitations of Experimental Studies and Perspectives for Clinical Application // *Translational Stroke Research*. – 2020. – Vol. 11. – P. 553–579. Doi: 10.1007/s12975-019-00744-5.
15. Apoptosis and autophagy, as inherent components of autoimmunity in the acute period of ischemic stroke / A. V. Lugovaya, N. M. Kalinina, E. R. Barancevich, A. V. Artemova // *Вестн. Санкт-Петербург. ун-та: Медицина*. – 2019. – Т. 14, № 4. – С. 295–298. Doi: 10.21638/spbu11.2019.409.
16. Zhang W., Meng A. MicroRNA-124 expression in the brains of rats during early cerebral ischemia and reperfusion injury is associated with cell apoptosis involving STAT3 // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2019. – Vol. 17, № 4. – P. 2870–2876. Doi: 10.3892/etm.2019.7220.
17. Jin W. N., Gonzales R., Feng Y. et al. Brain Ischemia Induces Diversified Neuroantigen-Specific T-Cell Responses That Exacerbate Brain Injury // *Stroke*. – 2018. – Vol. 49, № 6. – P. 1471–1478. Doi: 10.1161/STROKEA-HA.118.020203.
18. Chen Y., Chang C., Chen H. et al. Association between autophagy and inflammation in patients with rheumatoid arthritis receiving biologic therapy // *Arthritis Research & Therapy*. – 2018. – Vol. 20, № 268. – P. 1–11. Doi: 10.1186/s13075-018-1763-0.
19. Li H., Qiu S., Li X. et al. Autophagy biomarkers in CSF correlates with infarct size, clinical severity and neurological outcome in AIS patients // *Journal of Translational Medicine*. – 2015. – Vol. 13, № 359. – P. 1–8. Doi: 10.1186/s12967-015-0726-3.

20. Баранова Е. В. Маркеры воспаления у больных с различными типами мозговых инсультов // *Международ. невролог. журн.* – 2014. – Т. 5, № 67. – С. 45–48.

21. Кулеш А. А., Дробаха В. Е., Некрасова И. В. и др. Нейровоспалительные, нейродегенеративные и структурные церебральные маркеры основных клинических вариантов постинсультных когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта // *Вестн. РАМН.* – 2016. – Т. 71, № 4. – С. 304–312.

22. Баринов Э. Ф., Евтушенко С. К., Максименко Т. Л. и др. Механизмы регуляции воспаления в ишемизированном мозге (научный обзор) // *Международ. невролог. журн.* – 2013. – Т. 8, № 62. – С. 13–21.

23. Tsygan N. V., Trashkov A. P., Litvinenko I. V. et al. Autoimmunity in acute ischemic stroke and the role of blood-brain barrier: the dark side or the light one? // *Frontiers of Medicine.* – 2019. – Vol. 13, № 4. – P. 420–426. Doi: 10.1007/s11684-019-0688-6.

REFERENCES

1. Becker K. Autoimmune Responses to Brain Following Stroke // *Translational Stroke research.* 2012;3(3):310–317. Doi: 10.1007/s12975-012-0154-0.

2. Lopes-Pinheiro M. A., Kooij G., Mizze M. R., Kamermans A., Enzmann G., Lyck R. et al. Immune cell trafficking across the barriers of the central nervous system in multiple sclerosis and stroke // *Biochimica et Biophysica Acta.* 2016;1862(3):461–467. Doi: 10.1016/j.bbdis.2015.10.018.

3. Konstantinova E. V., Kochetov A. G., Shostak N. A., Shurdumova M. Kh., Eremin I. I., Lyang O. V., Skvortsova V. I. Characteristics of immune response and inflammatory reaction in atherothrombotic stroke and myocardial infarction // *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova.* 2015;115(12):48–53. (In Russ.). Doi: 10.17116/jnevro201511512248-53.

4. Klushnik. T. P., Otman I. N., Chukanova A. S., Nadareishvili G. G., Guliyeva M. S., Gusev E. I. The dynamics of markers of apoptosis in the acute period of ischemic stroke // *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova.* 2018;118(9):26–31. (In Russ.). Doi: 10.17116/jnevro201811809226.

5. Tang Y. C., Tian H. X., Yi T., Chen H. B. The critical roles of mitophagy in cerebral ischemia // *Protein Cell.* 2016;7(10):699–713. Doi: 10.1007/s13238-016-0307-0.

6. Gabryel B., Kost A., Kasprowska D. Neuronal autophagy in cerebral ischemia – a potential target for neuroprotective strategies? // *Pharmacological Reports.* 2013;64(1):1–15. Doi: 10.1016/S1734-1140(12)70725-9.

7. Gong Z., Pan J., Shen Q., Li M. and Peng Y. Mitochondrial dysfunction induces NLRP3 inflammasome activation during cerebral ischemia/reperfusion injury // *Journal of Neuroinflammation.* 2018;15(242):1–17. Doi: 10.1186/s12974-018-1282-6.

8. Gao B., Zhang X., Han R., Zhang T., Chen C., Qin Z. et al. The endoplasmic reticulum stress inhibitor salubrinal inhibits the activation of autophagy and neuroprotection induced by brain ischemic preconditioning // *Acta Pharmacologica Sinica.* 2013;34(5):657–666. Doi: 10.1038/aps.2013.34.

9. Guan R., Zou W., Dai X., Yu X., Liu H., Chen O. et al. Mitophagy, a potential therapeutic target for stroke // *Journal of Biomedical Science.* 2018;25(87):1–16. Doi: 10.1186/s12929-018-0487-4.

10. Matthew R. B., White P., Cowley P., Werring D. J. Revolution in acute ischemic stroke care: a practical

guide to mechanical thrombectomy // *Practical neurology.* 2017;17(4):252–265. Doi: 10.1136/practneurol-2017-001685.

11. Hu C., Zhao L., Wu D., Li L. Modulating autophagy in mesenchymal stem cells effectively protects against hypoxia- or ischemia-induced injury // *Stem Cell Research & Therapy.* 2019;10(1):1–13. Doi: 10.1186/s13287-019-1225-x.

12. Alexandrov V. N., Kamilova T. A., Martynov B. V., Kalyuzhnaya L. I. Cell therapy in ischemic stroke // *Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii.* 2013;3(43):199–205. (In Russ.).

13. Jungverdorben J., Till A., Brüstle O. Induced pluripotent stem cell-based modeling of neurodegenerative diseases: a focus on autophagy // *Journal of Molecular Medicine.* 2017;95(7):705–718. Doi: 10.1007/s00109-017-1533-5.

14. Steliga A., Kowiański P., Czuba E., Waśkow M., Morys J., Lietzau G. Neurovascular Unit as a Source of Ischemic Stroke Biomarkers—Limitations of Experimental Studies and Perspectives for Clinical Application // *Translational Stroke Research.* 2020;11(5):553–579. Doi: 10.1007/s12975-019-00744-5.

15. Lugovaya A. V., Kalinina N. M., Barancevich E. R., Artemova A. V. Apoptosis and autophagy, as inherent components of autoimmunity in the acute period of ischemic stroke // *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina.* 2019;14(4):295–298. (In Russ.). Doi: 10.21638/spbu11.2019.409.

16. Jin W. N., Gonzales R., Feng Y., Wood K., Chai Z., Dong J. F. et al. Brain Ischemia Induces Diversified Neuroantigen-Specific T-Cell Responses That Exacerbate Brain Injury // *Stroke.* 2018;49(6):1471–1478. Doi: 10.1161/STROKEAHA.118.020203.

17. Zhang W., Meng A. MicroRNA-124 expression in the brains of rats during early cerebral ischemia and reperfusion injury is associated with cell apoptosis involving STAT3 // *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2019;17(4):2870–2876. Doi: 10.3892/etm.2019.7220.

18. Chen Y., Chang C., Chen H., Hsieh C. W., Tang K. T., Yang M. C., Lan J. L., Chen D. Y. Association between autophagy and inflammation in patients with rheumatoid arthritis receiving biologic therapy // *Arthritis Research & Therapy.* 2018;20(268):1–11. Doi: 10.1186/s13075-018-1763-0.

19. Li H., Qiu S., Li X., Li M., Peng Y. Autophagy biomarkers in CSF correlates with infarct size, clinical severity and neurological outcome in AIS patients // *Journal of Translational Medicine.* 2015;13(359):1–8. Doi: 10.1186/s12967-015-0726-3.

20. Baranova Ye. V. Markers of inflammation in patients with different types of cerebral strokes. *Mezhdunarodnyy nevrologicheskiy zhurnal.* 2014;5(67):45–48. (In Russ.).

21. Kulesh A. A., Drobakha V. E., Nekrasova I. V., Kuklina E. M., Shestakov V. V. Neuroinflammatory, Neurodegenerative and Structural Brain Biomarkers of the Main Types of Post-Stroke Cognitive Impairment in Acute Period of Ischemic Stroke // *Vestnik RAMN.* 2016;71(4):304–312. (In Russ.).

22. Barinov E. F., Yevtushenko S. K., Maksimenko T. L., Barinova M. E., Tverdokhleba T. A., Yevtushenko I. S. Mechanisms of regulation of inflammation in the ischemic brain (scientific review) // *Mezhdunarodnyy nevrologicheskiy zhurnal.* 2013;8(62):13–21. (In Russ.).

23. Tsygan N. V., Trashkov A. P., Litvinenko I. V., Yakovleva V. A., Ryabtsev A. V., Andrey G. et al. Autoimmunity in acute ischemic stroke and the role of blood-brain barrier: the dark side or the light one? // *Frontiers of Medicine.* 2019;13(4):420–426. Doi: 10.1007/s11684-019-0688-6.

Информация об авторах

Луговая Анна Владимировна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, врач клинической лабораторной диагностики отделения лабораторной диагностики клиники, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-7690-9064; **Эмануэль Юлия Владимировна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и мануальной медицины Факультета последипломного образования, врач-невролог клиники, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-5649-6090; **Артемova Анастасия Витальевна**, ассистент кафедры неврологии и мануальной медицины Факультета последипломного образования, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-1793-3240; **Семенова Екатерина Валерьевна**, клинический ординатор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-1086-3304; **Семенова Варвара Владимировна**, клинический ординатор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-4465-3778.

Information about authors

Lugovaya Anna V., Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course in Molecular Medicine, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Clinic of the Department of Laboratory Diagnostics, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-7690-9064; **Emanuel Yuliya V.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology and Manual Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Neurologist of the Clinic of the Neurological Department, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-5649-6090; **Artemova Anastasia V.**, Assistant of the Department of Neurology and Manual Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-1793-3240; **Semenova V. Ekaterina**, Clinical Resident of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course of Molecular Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-1086-3304; **Semenova V. Varvara**, Clinical Resident of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course of Molecular Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-4465-3778.



© CC Коллектив авторов, 2022
УДК [616.12-005.4 : 616.12-092] : 577.161.2
DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-2-41-51

О. Д. Беляева, Ц. Ду, Ж. И. Ионова*, Т. Л. Каронова, Е. В. Полуничева,
В. В. Мирошникова, К. В. Драчева, Т. Т. Хачикян, С. Н. Пчелина, О. В. Листопад,
О. А. Беркович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ТЯЖЕСТЬ ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D И УРОВНЕМ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D

Поступила в редакцию 02.03.2022 г.; принята к печати 23.05.2022 г.

Резюме

Введение. Дефицит витамина D может быть независимым предиктором ишемической болезни сердца (ИБС) и тяжести коронарного атеросклероза. Результаты исследований связи различных полиморфизмов гена рецептора витамина D (VDR) с риском и тяжестью ИБС противоречивы, что обуславливает необходимость изучения генетических вариантов гена VDR и особенностей клинического течения ИБС в российской популяции.

Цель — определить распределения генотипов *TaqI*, *BsmI* и *ApaI* полиморфных вариантов гена рецептора витамина D и уровня обеспеченности витамином D у больных ИБС с различной тяжестью поражения коронарных артерий, жителей Санкт-Петербурга.

Методы и материалы. В исследование включены 407 больных ИБС и 318 обследованных без клинических признаков ИБС, сопоставимого возраста ($p > 0,05$). Всем больным ИБС была выполнена коронарография. Типирование вариантов гена VDR проводили методом полимеразной цепной реакции и последующего рестрикционного анализа. Определение уровня 25(ОН)D сыворотки крови проводили иммуноферментным методом.

Результаты. У 82 % больных ИБС выявлен дефицит витамина D, содержание 25(ОН)D сыворотки крови было ниже у больных ИБС, перенесших два и более инфаркта миокарда (ИМ), чем у перенесших один ИМ ($p = 0,03$). Дефицит витамина D ассоциируется с повышением риска многососудистого поражения в 3,6 раза ($p = 0,01$). Наличие *aa*-генотипа и *a*-аллеля (*ApaI*), *bb*-генотипа и *b*-аллеля гена VDR (*BsmI*) ассоциируется с повышением риска ИБС и с тяжестью атеросклеротического поражения коронарных артерий.

Заключение. Дефицит витамина D характерен для больных ИБС и ассоциируется с тяжестью коронарного атеросклероза. Наличие *aa*-генотипа и *a*-аллеля (*ApaI*-полиморфизм), *bb*-генотипа и *b*-аллеля гена VDR (*BsmI*-полиморфизм) ассоциируется с повышением риска ИБС и с тяжестью атеросклеротического поражения коронарных артерий. *TaqI*-полиморфизм гена VDR не ассоциирован с риском ИБС.

Ключевые слова: витамин D, ишемическая болезнь сердца, дефицит витамина D, ген рецептора витамина D

Для цитирования: Беляева О. Д., Ду Ц., Ионова Ж. И., Каронова Т. Л., Полуничева Е. В., Мирошникова В. В., Драчева К. В., Хачикян Т. Т., Пчелина С. Н., Листопад О. В., Беркович О. А. Тяжесть поражения коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца с различными вариантами гена рецептора витамина D и уровнем обеспеченности витамином D. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2022;29(2):41 – 51. DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-2-41-51.

* Автор для связи: Жанна Игоревна Ионова, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: zhanna@ncmed.me.

Olga D. Belyaeva, J. Du, Zhanna I. Ionova*, Tatyana L. Karonova, Ekaterina V. Polunicheva, Valentina V. Miroshnikova, Kseniia V. Dracheva, Tatevik T. Khachikyan, Sofiya N. Pchelina, Olga V. Listopad, Olga A. Berkovich

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

THE SEVERITY OF CORONARY ARTERY DEFEAT IN CORONARY HEART DISEASE PATIENTS WITH DIFFERENT VARIANTS OF THE VITAMIN D RECEPTOR GENE AND THE LEVEL OF VITAMIN D SUFFICIENCY

Received 02.03.2022; accepted 23.05.2022

Summary

Introduction. Vitamin D deficiency may be an independent predictor of coronary heart disease (CHD) and the severity of coronary atherosclerosis. The results of studies of the association of various polymorphisms of the vitamin D receptor (VDR) gene with the risk and severity of CHD are contradictory, which necessitates the study of genetic variants of the VDR gene and the characteristics of the clinical course of CHD in the Russian population.

The **objective** was to determine the distribution of genotypes of *TaqI*, *BsmI* and *Apal* of polymorphic variants of the VDR gene and the level of vitamin D sufficiency in CHD patients with varying severity of CHD, residents of St. Petersburg.

Methods and materials. The study included 407 CHD patients and 318 patients without clinical signs of CHD of comparable age ($p > 0.05$). All CHD patients underwent coronary angiography. Typing of the VDR gene variants was performed by polymerase chain reaction and subsequent restriction analysis. Determination of the level of 25(OH)D blood serum was carried out by enzyme immunoassay.

Results. Vitamin D deficiency was detected in 82 % of CHD patients, the content of 25(OH)D in blood serum was lower in CHD patients who had 2 or more myocardial infarctions (MI) than in those who had one MI ($p = 0.03$). Vitamin D deficiency is associated with a 3.6-fold increased risk of multivessel disease ($p = 0.01$). The presence of the *aa* genotype and the *a* allele (*Apal*), the *bb* genotype and the *b* allele of the VDR gene (*BsmI*) is associated with an increased risk of CHD and the severity of atherosclerotic lesions of the coronary arteries.

Conclusion. Vitamin D deficiency is typical for CHD patients and is associated with the severity of coronary atherosclerosis. The presence of *aa* genotype and *a* allele (*Apal* polymorphism), *bb* genotype and *b* allele of the VDR gene (*BsmI* polymorphism) is associated with an increased risk of CHD and the severity of atherosclerotic lesions of the coronary arteries. *TaqI* polymorphism of the VDR gene is not associated with the risk of CHD.

Keywords: vitamin D, coronary heart disease, vitamin D deficiency, vitamin D receptor gene

For citation: Belyaeva O. D., Du J., Ionova Zh. I., Karonova T. L., Polunicheva E. V., Miroshnikova V. V., Dracheva K. V., Khachikyan T. T., Pchelina S. N., Listopad O. V., Berkovich O. A. The severity of coronary artery defeat in coronary heart disease patients with different variants of the vitamin D receptor gene and the level of vitamin D sufficiency. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2022;29(2):41–51. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-2-41-51.

* **Corresponding author:** Zhanna I. Ionova, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: zhanna@ncmed.me.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одним из ведущих заболеваний, несмотря на все профилактические меры [1]. Хотя роль традиционных факторов риска ИБС хорошо известна, доказано, что они не могут в полной мере объяснить развитие этого заболевания, что обуславливает непрерывный поиск новых факторов риска для оптимизации стратегии профилактики ИБС [2, 3]. Высказывается предположение о том, что дефицит витамина D может быть независимым предиктором ИБС [4, 5], а также тяжести ИБС, включая степень выраженности стеноза, количество пораженных сосудов и степень коронарной кальцификации [6, 7]. Более того, у пациентов, перенесших чрескожные коронарные вмешательства, более низкий уровень 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) был связан с более чем 3-кратным увеличением риска смерти и сердечно-сосудистых событий [8].

Т. Л. Каронова и др. [9] в 2019 г. получили данные о том, что дефицит витамина D ассоциирован

с отдельными метаболическими нарушениями у женщин репродуктивного возраста. Авторы отметили, что при снижении уровня витамина D ниже 50 нмоль/л в группе женщин отмечается увеличение риска ожирения и атерогенной дислипидемии.

25(OH)D представляет собой промежуточную неактивную форму витамина D и отражает обеспеченность организма данным нутриентом [10]. Кальцитриол является активным гормоном, который связывается со специфическим ядерным рецептором витамина D (VDR). VDR представлен в сердце и сосудах и оказывает влияние на кардиомиоциты, гладкомышечные и эндотелиальные клетки сосудов.

Одной из возможных причин изменения функции белка VDR могут быть различные варианты гена VDR [11]. Клонирование комплементарной ДНК гена VDR было выполнено A. R. Baker et al. в 1988 г. [12], а структура гена VDR была определена и описана K. Miyamoto et al. в 1997 г. Ген VDR располагается на коротком плече 12q-хромосомы и состоит из 11 экзонов, длина которых вместе с

промежуточными интронами составляет примерно 75 kb, при этом восемь экзонов (экзоны 2–9) кодируют структурную часть продукта гена *VDR* [13]. Белковый продукт содержит 427 аминокислот. В настоящее время описано более 470 однонуклеотидных замен в гене *VDR*, которые могут быть связаны с риском и тяжестью ИБС.

Установлено, что варианты гена *VDR* *Apal* (rs797532) и *BsmI* (rs1544410) локализируются в интроне между 7-м и 8-м экзонами гена *VDR* и представляют собой однонуклеотидные замены А на С и С на А соответственно, которые в литературе чаще обозначаются как А на а (А на С) и b на B (С на А). Предполагается, что эти варианты гена могут оказывать влияние на стабильность мРНК и, как следствие, на уровень экспрессии гена *VDR*. Полиморфный вариант *TaqI* (rs731236), заключающийся в замене нуклеотида А на G (чаще обозначается как Т (А) или t (G)), располагается в 9-м экзоне гена *VDR* [11, 13, 14].

Результаты исследований ассоциации различных вариантов гена *VDR* с риском и тяжестью ИБС противоречивы [15, 16]. Исследования показали, что частоты аллелей *TaqI*-, *Apal*- и *BsmI*-вариантов гена *VDR* варьируют в различных этнических группах [17], что обуславливает необходимость проведения популяционных исследований.

Таким образом, изучение ассоциации вариантов гена *VDR* с особенностями клинического течения ИБС в России актуальны.

В связи с этим, **целью** исследования является определение распределения генотипов *TaqI*, *BsmI* и *Apal* гена рецептора витамина D и уровня обеспеченности витамином D у больных ишемической болезнью сердца с различной тяжестью поражения коронарных артерий, жителей Санкт-Петербурга.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Настоящая работа выполнена на клинической базе кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии им. Г. Ф. Ланга и лаборатории медицинской генетики Отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий ПСПбГМУ им. И. П. Павлова. В исследование были включены 407 больных в возрасте от 33 до 80 лет ((61,3±0,6) года) с диагнозом «ИБС» (347 мужчин и 60 женщин), подтвержденным результатами коронароангиографии. Критериями исключения являлись сердечная недостаточность IV функционального класса, неконтролируемая артериальная гипертензия, онкологические и онкогематологические заболевания, воспалительные заболевания в фазе обострения, перенесенные в последние два месяца инфекционные или вирусные заболевания, вирусный гепатит, системные васкулиты, системные заболевания соединительной ткани, патология щитовидной железы, клинически значимая патология печени и почек, тяжелые хронические осложнения сахарного диабета (ди-

абетическая ретинопатия, нефропатия, полинейропатия), тяжелые сопутствующие заболевания в фазе декомпенсации, отрицательно влияющие на прогноз. Группу сравнения составили 318 обследованных без клинических признаков ИБС сопоставимого возраста ((60,7±0,7) года) ($p>0,05$).

При оценке традиционных факторов риска ИБС было получено следующее: гипертоническая болезнь отмечалась у 387 (95 %) больных ИБС, на момент развития ИБС курили 269 (66 %) человек, отягощенная по ИБС наследственность выявлена у 155 (38 %) больных. У большинства больных ИБС в анамнезе имелись сведения о перенесенном инфаркте миокарда (ИМ) — у 289 (71 %) обследованных, из них 237 (82 %) перенесли один ИМ, 52 (18 %) — два и более ИМ.

В группе сравнения курили 188 (59 %) человек, наследственность, отягощенная по ИБС, отмечалась у 124 (39 %) обследованных, гипертоническая болезнь — у 197 (62 %) человек, сахарный диабет — у 57 (18 %) обследованных, ожирение — у 92 (29 %) человек.

Выделение ДНК из периферических лейкоцитов венозной крови выполняли с использованием набора «К-СОРБ-100» фирмы «Синтол». Типирование вариантов гена *VDR* проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и последующего рестрикционного анализа. ПЦР проводили в объеме 15 мкл с использованием мастер-микса PCR Master Mix (2X) (Thermo Fisher Scientific, K0171) и специфических праймеров в концентрации 0.2 мМ. В табл. 1 приведены последовательности праймеров, использованные в данной работе, условия рестрикции и принцип идентификации вариантов гена *VDR*. Праймеры были синтезированы в «ДНК-синтез» (Москва, Россия), рестриктазы — производства «СибЭнзим» (г. Новосибирск, Россия). После рестрикции фрагменты ДНК подвергали электрофоретическому разделению в 8 %-м полиакриламидном геле с последующей окраской бромистым этидием и визуализацией в ультрафиолете.

Для определения уровня 25(ОН)D забор крови проводили с апреля по октябрь утром натощак, анализ проводили при помощи иммуноферментного метода с использованием анализатора Immuno Chem-2100 (*Immunodiagnostic Systems Ltd*, Великобритания). Согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов (2016 г., пересмотр 2021 г.), значения 25(ОН)D в сыворотке крови, равные или превышающие 75 нмоль/л, принимали за достаточную обеспеченность витамином D. Значения в диапазоне от 50 до 75 нмоль/л расценивали как недостаточную обеспеченность; значения ниже 50 нмоль/л рассматривали как дефицит витамина D [18].

Статистический анализ проводили с использованием пакетов специализированных компьютерных программ «Statistica 10.0» (*StatSoft Inc.*) и «SPSS 11.5 for Windows» (*SPSS Inc.*). Анализ различия частот в двух и более независимых группах

Таблица 1

Методика идентификации полиморфных вариантов гена *VDR*

Table 1

Method of identification of polymorphic variants of the *VDR* gene

Вариант: dbSNP ID рестриктаза	Нуклеотидная замена	Праймеры (прямой, обратный). Температура отжига. Длина фрагментов	Длина фрагмента амплификации. Длины фрагментов рестрикции
rs1544410 <i>BsmI</i> (<i>PctI</i>)	C(b)>A/G/T(B)	GAACCATCTCTCAGGCTCCA GCGGGGAGTATGAAGGACAA 62 °C	352 п. н. Вариант C: 110 + 242, Вариант A/G/T: 352
rs7975232 <i>ApaI</i>	C(a)>A(A)	GTACGTCTGCAGTGTGTTGG TGAGGGATGGACAGAGCATG 59 °C	347 п. н. Вариант C: 123 + 224, Вариант A: 347
rs731236 <i>TaqI</i>	A(T)>G(t)	GTACGTCTGCAGTGTGTTGG GACAGAGCATGGACAGGGAG 57,5 °C	338 п. н. Вариант A: 338, Вариант G: 41 + 297

проводили при помощи метода таблиц сопряженности с использованием точного двухстороннего критерия Фишера. Для определения рисков вычисляли отношение шансов (OR). Для проверки однородности количественных признаков в различных группах использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) и тест Шеффе для множественных сравнений.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе было проанализировано распределение генотипов и встречаемость аллелей *TaqI*-(rs731236), *BsmI*-(rs1544410), *ApaI*-(rs7975232) вариантов гена *VDR* у больных ИБС и в группе сравнения без ИБС (табл. 2).

При анализе вариантов *TaqI*-(rs731236) не выявлено различий в распределении *TT*-, *Tt*-, и *tt*-генотипов и встречаемости *T*- и *t*-аллелей гена *VDR* у больных ИБС и в группе сравнения ($p > 0,05$) (табл. 2).

Распределение генотипов вариантов *BsmI* и *ApaI* гена *VDR* статистически значимо отличалось между группой пациентов с ИБС и группой сравнения ($p = 0,011$ и $p = 0,0001$ соответственно).

Встречаемость аллеля *b* и генотипа *bb* (*BsmI*-полиморфизм (rs1544410)) гена *VDR* была выше в группе больных ИБС, чем в группе сравнения без ИБС ($p = 0,002$ и $p = 0,002$ соответственно, табл. 2). При этом наличие *bb*-генотипа гена *VDR* (*BsmI*-полиморфизм (rs1544410)) ассоциируется с повышением риска ИБС в 1,33 раза (OR = 1,33(1,10÷1,61)), наличие *b*-аллеля — в 1,13 раза (OR = 1,13(1,04÷1,24)).

Генотип *aa* и аллель *a* гена *VDR* (*ApaI*-полиморфизм (rs7975232)) чаще встречались у больных ИБС, чем в группе сравнения ($p = 0,0001$ и $p = 0,0001$ соответственно, табл. 2), при этом наличие генотипа *aa* и аллеля *a* гена *VDR* ассоциируется с увеличением риска ИБС в 1,77 раза (OR = 1,77(1,345÷2,333)), наличие аллеля *a* — в 1,22 раза (OR = 1,22(1,107÷1,353)).

Данные коронарографии были проанализированы у 320 больных ИБС, которым выполнено генотипирование по гену *VDR*. При этом однососудистое поражение коронарных артерий наблюдалось у 76 (24 %) больных, а двухсосудистое и многососудистое — у 244 (76 %) больных. Распределение генотипов *TT*, *Tt* и *tt* гена *VDR* (*TaqI*-вариант, rs731236) не отличалось у пациентов с различным количеством пораженных сосудов ($p > 0,05$). *bb*-генотип гена *VDR* (*BsmI*-полиморфизм, rs1544410) выявлялся чаще у больных ИБС с двухсосудистым и многососудистым поражением коронарных артерий, по сравнению с его встречаемостью у обследованных пациентов с однососудистым поражением (у 48 и у 34 % человек соответственно; $p = 0,01$, OR = 1,77 (1,03÷3,05), рис. 1).

У обследованных больных ИБС с двухсосудистым и многососудистым поражением коронарных артерий чаще встречался генотип *aa* гена *VDR* (*ApaI*-вариант), чем у обследованных пациентов с однососудистым поражением (34 и 25 % человек соответственно; $p = 0,008$, OR = 0,35 (0,16÷0,80) (рисунок).

Содержание 25(OH)D в сыворотке крови было определено у 162 больных ИБС (126 мужчин и 36 женщин), выделенных методом случайной выборки из общей группы больных, которым было проведено молекулярно-генетическое исследование. Средний возраст обследованных пациентов составил (61,7±1,2) года. В группе сравнения уровень витамина D был определен у 173 человек сопоставимого возраста ((60,0±0,6) года) ($p > 0,05$).

Уровень 25(OH)D в сыворотке крови у больных ИБС был ниже, чем в группе сравнения ((36,96±1,30) и (51,70±1,72) нмоль/л соответственно; $p = 0,001$). Дефицит витамина D выявлялся чаще у больных ИБС, чем в группе сравнения (82 и 57 % соответственно; $p = 0,001$). Недостаточная обеспеченность витамином D встречалась с одинаковой частотой в группе сравнения и в группе больных ИБС (18 и 14 % соответственно; $p > 0,05$).

Таблица 2

**Распределение генотипов и встречаемость аллелей гена рецептора витамина D
у больных ишемической болезнью сердца и в группе сравнения**

Table 2

**Distribution of genotypes and occurrence of alleles of the vitamin D receptor gene in coronary heart disease
patients and in the comparison group**

Группа обследованных	Полиморфный вариант <i>TaqI</i> (rs731236)				
	генотипы, n (%)			аллели	
	<i>TT</i>	<i>Tt</i>	<i>tt</i>	<i>T</i>	<i>t</i>
Больные ИБС (n = 407)	153 (38)	179 (44)	75 (18)	0,60	0,40
Группа сравнения (n = 318)	109 (34)	157 (49)	52 (17)	0,59	0,41
Достоверность различий	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	
	Полиморфный вариант <i>BsmI</i> (rs1544410)				
	генотипы, n (%)			аллели	
	<i>BB</i>	<i>Bb</i>	<i>bb</i>	<i>B</i>	<i>b</i>
Больные ИБС (n = 404)	68 (17)	158 (39)	178 (44)	0,36	0,64
Группа сравнения (n = 317)	66 (21)	146 (46)	105 (33)	0,44	0,56
Достоверность различий	p = 0,48	p = 0,83	p = 0,002	p = 0,002	
	p = 0,011				
	Полиморфный вариант <i>ApaI</i> (rs7975232)				
	генотипы, n (%)			аллели	
	<i>AA</i>	<i>Aa</i>	<i>aa</i>	<i>A</i>	<i>a</i>
Больные ИБС (n = 400)	59 (15)	214 (53,5)	127 (31,5)	0,42	0,58
Группа сравнения (n = 318)	71 (22)	190 (60)	57 (18)	0,52	0,48
Достоверность различий	p = 0,006	p = 0,055	p = 0,0001	p = 0,0001	
	p = 0,0001				

Примечание: p — доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения генотипов и аллелей при сравнении группы больных ИБС и группы сравнения.

Нормальный уровень обеспеченности витамином D чаще выявлялся у обследованных из группы сравнения, чем у больных ИБС (15 и 4 % соответственно; $p = 0,0002$). При проведении статистического анализа было установлено, что нормальный уровень 25(ОН)D ассоциируется со снижением риска ИБС ($OR = 0,22$ ($0,09 \div 0,54$), $p = 0,001$).

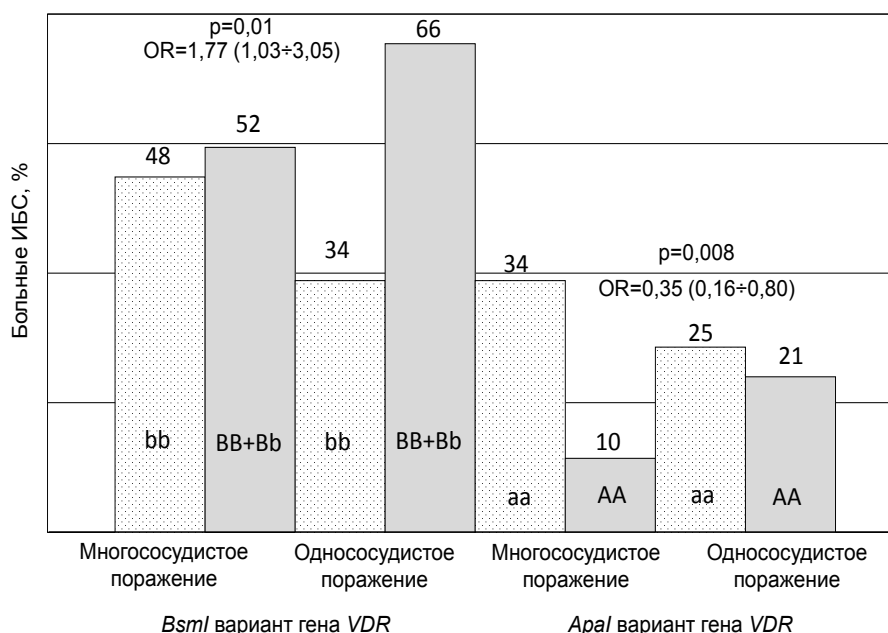
Содержание 25(ОН)D сыворотки крови было ниже у больных ИБС, перенесших два и более ИМ, чем у перенесших один ИМ ($28,94 \pm 2,96$) и ($36,95 \pm 2,01$) нмоль/л соответственно; $p = 0,03$).

У 134 больных ИБС, которым была проведена коронароангиография, определен уровень 25(ОН)D крови. Дефицит витамина D выявлен у 100 больных ИБС с различным количеством пораженных коронарных артерий, из которых однососудистое поражение отмечалось у 23 (24 %) человек, двухсосудистое и многососудистое поражение — у 77 (76 %) человек. Недостаточная обеспеченность витамином D отмечалась у 15 (50 %) обследованных с однососудистым поражением коронарных артерий и у 15 (50 %) человек с двумя и более пора-

женными сосудами, нормальный уровень обеспеченности — только у 3 (75 %) больных ИБС с одним пораженным сосудом и у 1 (25 %) обследованного с многососудистым поражением коронарных артерий. Таким образом, дефицит витамина D характерен для больных ИБС с многососудистым поражением коронарных артерий, более того, дефицит витамина D ассоциируется с повышением риска многососудистого поражения в 3,6 раза ($p = 0,01$; $OR = 3,62$ ($1,59 \div 8,22$)).

В данной работе был проведен сравнительный анализ уровня 25(ОН)D у больных ИБС и обследованных из группы сравнения, имеющих различные варианты гена *VDR*.

У больных ИБС, имеющих *TT*-, *Tt*- и *tt*-генотипы (*TaqI*-полиморфизм (rs731236) гена *VDR*) содержание 25(ОН)D в сыворотке крови не различалось ($36,44 \pm 1,86$), ($37,77 \pm 2,05$) и ($37,26 \pm 4,24$) нмоль/л соответственно; $p > 0,05$). У обследованных из группы сравнения уровень 25(ОН)D был выше у носителей *TT*-генотипа, по сравнению с его уровнем у носителей *Tt*-генотипа ($58,01 \pm 3,13$) и ($48,53 \pm 2,58$) нмоль/л соответственно; $p = 0,02$).



Распределение генотипов гена *VDR* (*BsmI*, *ApaI*-вариант) у больных ишемической болезнью сердца с однососудистым и многососудистым поражением коронарных артерий: *p* – доверительный уровень вероятности точного критерия Фишера при проверке однородности распределения генотипов и встречаемости аллелей при сравнении группы больных ИБС с однососудистым и многососудистым поражением коронарных артерий

Distribution of genotypes of the *VDR* gene (*BsmI*, *ApaI*-variant) in coronary heart disease patients with single – vessel and multi-vessel coronary artery defeat: *p* – confidence level of probability of the Fisher's exact test when checking the uniformity of genotype distribution and alleles occurrence at comparing a group of coronary heart disease patients with single-vessel and multi-vessel coronary artery defeat

У больных ИБС, имеющих *bb*-генотип (*BsmI*-полиморфизм (*rs1544410*)) гена *VDR* уровень 25(ОН)D в сыворотке крови был ниже, чем у больных ИБС с генотипом *BB* ($33,89 \pm 1,92$) и ($42,54 \pm 3,64$) нмоль/л соответственно; $p = 0,04$).

Уровень 25(ОН)D у больных ИБС, имеющих *BB*- и *Bb*-генотипы ($42,54 \pm 3,64$) и ($39,01 \pm 2,00$) нмоль/л соответственно; $p > 0,05$) и *Bb*- и *bb*-генотипы ($39,01 \pm 2,00$) и ($33,89 \pm 1,92$) нмоль/л соответственно; $p = 0,07$), не различался. У обследованных из группы сравнения, имеющих *BB*-, *Bb*- и *bb*-генотипы гена *VDR*, уровень 25(ОН)D не различался ($60,83 \pm 4,77$), ($50,32 \pm 2,91$) и ($52,01 \pm 2,78$) нмоль/л соответственно; $p > 0,05$).

У больных ИБС с *AA*-генотипом гена *VDR* (*ApaI*-полиморфизм, *rs7875232*) содержание 25(ОН)D в сыворотке крови, было выше, чем у больных ИБС с *Aa*- и *aa*-генотипами данного гена ($45,66 \pm 4,31$), ($36,03 \pm 1,94$) и ($35,52 \pm 2,05$) нмоль/л соответственно; $p = 0,04$). У обследованных из группы сравнения, имеющих *AA*-, *Aa*- и *aa*-генотипы гена *VDR*, уровень 25(ОН)D не различался ($56,05 \pm 4,23$), ($51,17 \pm 2,59$) и ($57,02 \pm 4,28$) нмоль/л соответственно; $p > 0,05$).

В проведенном нами исследовании была оценена тяжесть поражения коронарных артерий у больных ИБС, имеющих различную степень обеспеченности витамином D и различные варианты гена *VDR*.

Нами было установлено, что уровень 25(ОН)D сыворотки крови у больных ИБС был ниже, чем в группе сравнения, и минимальной концентрация 25(ОН)D была у больных, перенесших несколько ИМ, и у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла. Дефицит витамина D был выявлен у 82 % больных ИБС. Достаточный уровень обеспеченности витамином D чаще выявлялся у обследованных из группы сравнения. При проведении статистического анализа нами было установлено, что нормальный уровень 25(ОН)D ассоциируется со снижением риска ИБС. Полученные в нашей работе данные совпадают с результатами, полученными в работах других исследователей [19 – 21].

Нами установлено, что дефицит витамина D ассоциируется с повышением риска многососудистого поражения в 3,6 раза. Эти результаты подтверждаются и данными исследования, проведенного М. El. Mokadem et al. в 2021 г. [6], доказавших связь дефицита витамина D с многососудистым поражением коронарного русла, со степенью стеноза и кальциноза коронарных артерий. Однако результаты исследований связи дефицита витамина D с кальцификацией коронарных артерий противоречивы. Так, Н. Sajjadih et al. в 2020 г. [22] не выявили связь между уровнем 25(ОН)D и кальцификацией коронарных артерий.

В последние годы накоплено достаточно большое количество данных, свидетельствующих о том, что дефицит витамина D может быть связан с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [23, 24].

Связь низкого уровня 25(OH)D в крови с риском развития ССЗ была обнаружена еще в 1975 г. в Фраммингемском исследовании (Framingham Offspring) [25]. В дальнейшем, при анализе более 13 000 взрослых (20 лет и старше) в Третьем национальном исследовании здоровья и питания (NHANES III) в США, была выявлена повышенная распространенность традиционных факторов риска ССЗ у пациентов с недостатком витамина D [26].

Более того, T. J. Wang et al. [27] еще в 2008 г. установили, что пациенты с низким уровнем 25(OH)D крови имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистых событий, чем пациенты с достаточной обеспеченностью витамином D.

Доказано, что дефицит витамина D связан с факторами риска ИБС, такими как артериальная гипертензия, дислипидемия и сахарный диабет [21, 23].

Таким образом, дефицит витамина D может способствовать развитию ИБС через его связь с факторами риска, но также может рассматриваться и прямое воздействие витамина D на сердечно-сосудистую систему [28].

Так, в обзоре V. Milazzo et al. [29] дается четкое обоснование связи между дефицитом витамина D и инфарктом миокарда (ИМ): во-первых, VDR были обнаружены в миокарде, а также в сосудистых клетках; во-вторых, эпидемиологические исследования показали, что частота ИБС, сахарного диабета, артериальной гипертензии и дефицит D увеличиваются пропорционально удалению от экватора, сердечная смерть и распространенность дефицита витамина D являются самыми высокими во время периодов пониженного воздействия солнечного света (например, зимой); в-третьих, новые данные свидетельствуют о том, что дефицит витамина D играет роль в развитии различных факторов риска ИБС, в частности, артериальной гипертензии, метаболического синдрома и сахарного диабета.

Установлено, что витамин D может подавлять факторы иммунного воспаления, в частности, провоспалительных цитокинов интерлейкинов-1, -6, -8 и фактора некроза опухоли-альфа через систему ядерного фактора-κВ (NF-κB) [30]. Помимо своего противовоспалительного действия, витамин D ингибирует процессы, ответственные за дестабилизацию атеросклеротической бляшки, такие как трансформация макрофагов в пенные клетки и неоваскуляризация путем ингибирования фактора роста эндотелия сосудов. Витамин D оказывает антитромботическое действие, ингибируя адгезию тромбоцитов и увеличивая выработку тромбомодулина. Принимая во внимание его кардиопротекторный потенциал, дефицит витамина D мож-

но рассматривать как модифицируемый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [21].

Известно, что однонуклеотидные варианты гена *VDR* могут являться потенциальным фактором риска ИБС на фоне дефицита витамина D, но точные механизмы, лежащие в основе влияния полиморфных вариантов гена *VDR* на патогенез ИБС, до конца не изучены [31]. В данной работе были проанализированы три наиболее изучаемых однонуклеотидных варианта гена рецептора витамина D — *TaqI*, *BsmI*, *ApaI*.

Распределения генотипов, изученных в данной работе вариантов гена *VDR* соответствовали распределению Hardy — Weinberg, за исключением распределения генотипов *ApaI* полиморфизма гена *VDR*, и соответствовали встречаемости аллелей и распределению генотипов в европейской популяции [17]. Согласно данным базы данных «ruSeq» (<http://ruseq.ru/>), полученным при секвенировании экзотов жителей России, известны частоты вариантов *ApaI* и *TaqI* гена *VDR* в российской популяции: для варианта A (*ApaI*) — 0,49, для варианта T (*TaqI*) — 0,65, что сопоставимо с полученными в настоящем исследовании данными.

Полиморфизм *TaqI* является одним из наиболее изученных однонуклеотидных полиморфизмов гена *VDR*. В исследовании M. Fronczek et al. [15], проведенном в 2021 г., не наблюдалось различий распределения генотипов *TT*, *Tt* и *tt* гена *VDR* (*TaqI*-полиморфизм, rs731236) у больных ИБС и в контрольной группе, что соответствует и результатам, полученным в нашем исследовании. Вместе с тем имеются работы, в которых установлено, что генотип *tt* гена *VDR* (*TaqI*-полиморфизм) ассоциирован с ИБС и с 3,33-кратным увеличением риска развития ИМ с подъемом сегмента ST [32].

Встречаемость аллеля *b* и генотипа *bb* (*BsmI*-полиморфизм (rs1544410)) гена *VDR* была выше в группе больных ИБС, чем в группе сравнения без ИБС, при этом наличие *bb*-генотипа гена *VDR* (*BsmI*-полиморфизм (rs1544410)) ассоциируется с повышением риска ИБС в 1,62 раза. При анализе полиморфных вариантов *BsmI* гена *VDR* в европейской популяции было установлено повышение риска ИБС на 23 % у носителей *b*-аллеля, по сравнению с носителями *B*-аллеля гена *VDR*. При этом у носителей *bb*- и *Bb*-генотипов риск ИБС был на 56 и 20 % выше, чем у носителей *BB*-генотипа [33].

В нашей работе генотип *aa* и аллель *a* гена *VDR* (*ApaI*-полиморфизм (rs7975232)) чаще встречались у больных ИБС, чем в группе сравнения, при этом наличие генотипа *aa* и аллеля *a* гена *VDR* ассоциировано с увеличением риска ИБС в 1,77 раза, наличие аллеля *a* — в 1,22 раза (OR = 1,22(1,107+1,353)). Это согласуется с результатами метаанализа, проведенного S. Tabaei et al. (2021). При анализе исследований, включавшем в себя 20 398 случаев и 9371 контроля, было установлено, что наличие

определенных генотипов *ApaI* связано с повышенным риском ИБС [17].

По данным, полученным нами, у больных ИБС, имеющих *TT*-, *Tt*- и *tt*-генотипы (*rs731236*) гена *VDR*, содержание 25(ОН)D в сыворотке крови не различалось, но в группе сравнения уровень 25(ОН)D был выше у носителей *TT*-генотипа, чем носителей *Tt*-генотипа данного гена. У больных ИБС с *AA*-генотипом гена *VDR* (*ApaI*-полиморфизм, *rs7875232*) содержание 25(ОН)D в сыворотке крови было выше, чем у больных ИБС с *Aa*- и *aa*-генотипами данного гена. У обследованных из группы сравнения, имеющих *AA*-, *Aa*- и *aa*-генотипы гена *VDR*, уровень 25(ОН)D не различался. У больных ИБС, имеющих *bb*-генотип (*BsmI*-полиморфизм (*rs1544410*)) гена *VDR*, концентрация 25(ОН)D в сыворотке крови была ниже, чем у больных ИБС с генотипом *BB*. У обследованных из группы сравнения, имеющих *BB*-, *Bb*- и *bb*-генотипы гена *VDR*, уровень 25(ОН)D не различался. Работ, посвященных изучению различных полиморфных вариантов гена *VDR* на фоне различного уровня обеспеченности витамином D, немного, и данные их противоречивы. Так, S. Giovannazzo et al. [34] не выявили различий в уровне 25(ОН)D у носителей *TaqI*-, *BsmI*-, *ApaI*-полиморфизмов гена *VDR* [34]. G. Tuncel et al. [35], E. Puncėviciene et al. [36] также не обнаружили различий в содержании 25(ОН)D у пациентов с различными полиморфными вариантами гена *VDR*, за исключением *FokI*- (*rs2228570*) полиморфизма. Вместе с тем в ряде работ было установлено, что генотипы *TT* (*BsmI*) и *AA* (*ApaI*) ассоциированы с низким уровнем обеспеченности витамином D [37].

Хотя наши результаты не выявили четкой связи между уровнем обеспеченности витамином D и вариантами гена *VDR*, они показали, что дефицит витамина D и носительство отдельных вариантов гена *VDR* могут рассматриваться как дополнительные факторы риска ИБС с многососудистым поражением коронарных артерий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дефицит витамина D характерен для больных ИБС и ассоциируется с тяжестью коронарного атеросклероза. Наличие *aa*-генотипа и *a*-аллеля (*ApaI*-полиморфизм), *bb*-генотипа и *b*-аллеля гена *VDR* (*BsmI*-полиморфизм) ассоциируется с повышением риска ИБС и с тяжестью атеросклеротического поражения коронарных артерий.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования, Государственного задания № АААА-А18-118070690073-2 «Сердечно-сосудистые заболевания при ожирении: молекулярно-генетические предикторы развития, прогрессировали и подходы к лечению».

Financing

The study was carried out within the framework of state budget funding, State Task № АААА18-118070690073-2 «Cardiovascular

diseases in obesity: molecular genetic predictors of development, progressed and treatment approaches».

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Marx N. Koronare Herzkrankheit [Coronary heart disease] // Dtsch Med Wochenschr. – 2021. – Vol. 146, № 16. – P. 1021. Doi: 10.1055/a-1220-8144.
2. Pencina M. J., Navar A. M., Wojdyla D. et al. Quantifying Importance of Major Risk Factors for Coronary Heart Disease // Circulation. – 2019. – Vol. 139, № 13. – P. 1603–1611. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031855. PMID: 30586759; PMCID: PMC6433489.
3. Houston M., Minich D., Sinatra S. T. et al. Recent Science and Clinical Application of Nutrition to Coronary Heart Disease // J. Am. Coll. Nutr. – 2018. – Vol. 37, № 3. – P. 169–187. Doi: 10.1080/07315724.2017.1381053. PMID: 29313752.
4. Verdoia M., Schaffer A., Sartori C. et al. Vitamin D deficiency is independently associated with the extent of coronary artery disease // Eur. J. Clin. Invest. – 2014. – № 44. – P. 634e42. Doi: https://doi.org/10.1111/eci.12281.
5. Dziedzic E. A., Wiktor Smyk W., Sowin'ska I. et al. Serum Level of Vitamin D Is Associated with Severity of Coronary Atherosclerosis in Postmenopausal Women // Biology. – 2021. – № 10. – P. 1139. Doi: https://doi.org/10.3390/biology10111139.
6. El. Mokadem M., Boshra H., Abd E. L. et al. Relationship of serum vitamin D deficiency with coronary artery disease severity using multislice CT coronary angiography // Clin. Investig. Arterioscler. – 2021. – Vol. 33, № 6. – P. 282–288. Doi: 10.1016/j.arteri.2021.02.008. PMID: 33906751.
7. Dziedzic E. A., Gąsior J. S., Pawłowski M. et al. Association of Vitamin D Deficiency and Degree of Coronary Artery Disease in Cardiac Patients with Type 2 Diabetes // Journal of Diabetes Research. – 2017. Article ID 3929075. – P. 11. Doi: 10.1155/2017/3929075.
8. Verdoia M., Nardin M., Rolla R. et al. Novara Atherosclerosis Study Group (NAS). Prognostic impact of Vitamin D deficiency in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention // Eur. J. Intern. Med. – 2021. – № 83. – P. 62–67. Doi: 10.1016/j.ejim.2020.08.016. PMID: 32830035.
9. Каронова Т. Л., Беляева О. Д., Быстрова А. А. и др. Полиморфизмы *BsmI*, *ApaI*, *TaqI* и *FokI* гена *VDR* и показатели липидного спектра крови у женщин позднего репродуктивного возраста // Артериальная гипертензия. – 2019. – Т. 25, № 5. – С. 557–567. 10. Saponaro F., Marcocci C., Zucchi R. Vitamin D status and cardiovascular outcome // J. Endocrinol. Invest. – 2019. – Vol. 42, № 11. – P. 1285–1290. Doi: 10.1007/s40618-019-01057-y. PMID: 31172459.

11. Uitterlinden A. G., Fang Y., Van Meurs J. B. J. et al. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms // *Gene*. – 2004. – № 338. – P. 143–156. Doi: 10.1016/j.gene.2004.05.014.
12. Baker A. R., McDonnell D. P., Hughes M. et al. Cloning and expression of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 1988. 2 № 85. – P. 3294–3298.
13. Miyamoto K., Kesterson R. A., Yamamoto H. et al. Structural organization of the human vitamin D receptor chromosomal gene and its promoter // *Mol. Endocrinol.* – 1997. – № 11. – P. 1165–1179. Doi: <https://doi.org/10.1210/mend.11.8.9951>.
14. Kosik K., Szepecht D., Al-Saad S. et al. Single nucleotide vitamin D receptor polymorphisms (FokI, BsmI, ApaI, and TaqI) in the pathogenesis of prematurity complications // *Scientific Reports*. – 2020. – № 10. – P. 21098. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78125-4>.
15. Fronczek M., Strzelczyk J. K., Osadnik T. et al. VDR Gene Polymorphisms in Healthy Individuals with Family History of Premature Coronary Artery Disease // *Disease Markers*. – 2021. – Article ID 8832478. – P. 9. Doi: <https://doi.org/10.1155/2021/8832478>.
16. Liu B., Yang Q., Zhao L. et al. Vitamin D receptor gene polymorphism predicts left ventricular hypertrophy in maintenance hemodialysis // *BMC Nephrol.* – 2022. – Vol. 23, № 1. – P. 32. Doi: 10.1186/s12882-021-02640-3. PMID: 35033017; PMCID: PMC8761333.
17. Tabaei S., Motallebnezhad M., Tabaei S. S. Vitamin D Receptor (VDR) Gene Polymorphisms and Risk of Coronary Artery Disease (CAD): Systematic Review and Meta-analysis // *Biochem Genet.* – 2021. – Vol. 59, № 4. – P. 813–836. Doi: 10.1007/s10528-021-10038-x. PMID: 33590380.
18. Дефицит витамина D у взрослых: Клинические рекомендации. 2016. Пересмотр от 2021 г. URL: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr_deficit_vitamina_d_2021.pdf от 15.04.2022 г.
19. Lee J. H., Gadi R., Spertus J. A. et al. Prevalence of vitamin D deficiency in patients with acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* – 2011. – № 107. – P. 1636e8. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.01.048>.
20. De Metrio M., Milazzo V., Rubino M. et al. Vitamin D Plasma Levels and In-Hospital and 1-Year Outcomes in Acute Coronary Syndromes A Prospective Study // *Medicine*. – 2015. – Vol. 94, № 19. Doi: 10.1097/MD.0000000000000857.
21. Dziedzic E. A., Smyk W., Sowińska I. et al. Serum Level of Vitamin D Is Associated with Severity of Coronary Atherosclerosis in Postmenopausal Women // *Biology (Basel)*. – 2021. – Vol. 10, № 11. – P. 1139. Doi: 10.3390/biology10111139. PMID: 34827132; PMCID: PMC8614730.
22. Sajjadi H., Sajjadi A., Koopaei Z. K. et al. Correlation between vitamin D level and coronary artery calcification // *J. Res. Med. Sci.* – 2020. – № 25. – P. 51. Doi: 10.4103/jrms.JRMS_1080_18. PMID: 32765621; PMCID: PMC7377123.
23. Сытая Ю. С. Ключевые механизмы взаимосвязи витамина D и сердечно-сосудистой патологии // *Рос. кардиол. журн.* – 2022. – Т. 27, № 1. – С. 4602. Doi: 10.15829/1560-4071-2022-4602.
24. Sergeeva E. G., Ionova Z. I. Association of BsmI and ApaI Polymorphisms of the Vitamin D Receptor Gene with Dyslipidemia in Patients with Coronary Artery Disease // *Journal of Bioinformatics and Diabetes*. – 2020. – Vol. 1, № 4. – P. 12–19.
25. Feinleib M., Kannel W. B., Garrison R. J. et al. The Framingham Offspring Study. Design and preliminary data // *Prev Med.* – 1975. – Vol. 4, № 4. – P. 518–525. Doi: <https://doi.org/10.1016/009>.
26. Kim D. H., Sabour S., Sagar U. N. et al. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004) // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 102, № 11. – P. 1540–1544. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.06.067>.
27. Wang T. J., Pencina M. J., Booth S. L. et al. Vitamin D Deficiency and Risk of Cardiovascular Disease // *Circulation*. – 2008. – № 117. – P. 503–511.
28. Gouni-Berthold I., Berthold H. K. Vitamin D and Vascular Disease // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2021. – Vol. 19, № 3. – P. 250–268. Doi: 10.2174/1570161118666200317151955. PMID: 32183681.
29. Milazzo V., De Metrio M., Cosentino N. et al. Vitamin D and AMI // *World J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 26, № 9 (1). – P. 14–20.
30. De la Guía-Galipienso F., Martínez-Ferran M., Vallecillo N. et al. Vitamin D and cardiovascular health // *Clin. Nutr.* – 2021. – Vol. 40, № 5. – P. 2946–2957. Doi: 10.1016/j.clnu.2020.12.025. PMID: 33397599; PMCID: PMC7770490.
31. He L., Wang M. Association of vitamin d receptor-a gene polymorphisms with coronary heart disease in Han Chinese // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2015. – № 8. – P. 6224–6229.
32. Raljević D., Peršić V., Markova-Car E. et al. Study of vitamin D receptor gene polymorphisms in a cohort of myocardial infarction patients with coronary artery disease // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2021. – № 21. – P. 188.
33. Hossein-Nezhad A., Holick M. F. Vitamin D for health: a global perspective // *Mayo Clin. Proc.* – 2013. – № 88. – P. 720–755.
34. Giovannazzo S., Vicchio T. M., Certo R. et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms/haplotypes and serum 25(OH)D3 levels in Hashimoto's thyroiditis // *Endocrine*. – 2017. – № 55. – P. 599–606. Doi: 10.1007/s12020-016-0942-5.
35. Tuncel G., Temel S. G., Ergoren M. C. Strong association between VDR FokI (rs2228570) gene variant and serum vitamin D levels in Turkish Cypriots // *Molecular Biology Reports*. – 2019. – № 46. – P. 3349–3355. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11033-019-04796-6>.
36. Puncviciene E., Gaizevska J., Sabaliauskaite R. et al. Vitamin D and VDR Gene Polymorphisms' Association with Rheumatoid Arthritis in Lithuanian Population // *Medicina*. – 2021. – № 57. – P. 346. Doi: <https://doi.org/10.3390/medicina57040346>.
37. Dutra L. V., Affonso-Kaufman F. A., Cafeo F. R. et al. Association between vitamin D plasma concentrations and VDR gene variants and the risk of premature birth // *BMC Pregnancy and Childbirth*. – 2020. – № 20. – P. 3. Doi: <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2671-2>.

REFERENCES

1. Marx N. Koronare Herzkrankheit [Coronary heart disease] // *Dtsch Med Wochenschr.* 2021;146(16):1021. Doi: 10.1055/a-1220-8144.
2. Pencina M. J., Navar A. M., Wojdyla D., Sanchez R.J., Khan I., Ellassal J., D'Agostino R.B. Sr, Peterson E.D., Sniderman A.D. Quantifying Importance of Major Risk Factors for Coronary Heart Disease // *Circulation*. 2019;139(13):1603–1611. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031855. PMID: 30586759; PMCID: PMC6433489.
3. Houston M., Minich D., Sinatra S. T., Kahn J. K., Guarneri M. Recent Science and Clinical Application of Nutrition to Coronary Heart Disease // *J Am Coll Nutr.* 2018;37(3):169–187. Doi: 10.1080/07315724.2017.1381053. PMID: 29313752.
4. Verdoia M., Schaffer A., Sartori C., Barbieri L., Cassetti E., Marino P., Galasso G., De Luca G. Vitamin D deficiency is independently associated with the extent of coronary artery disease // *Eur J Clin Invest.* 2014;(44):634e42. Doi: <https://doi.org/10.1111/eci.12281>.
5. Dziedzic E.A., Wiktor Smyk W., Sowińska I., Dabrowski M., Jankowski P. Serum Level of Vitamin D Is Associated with Severity of Coronary Atherosclerosis in Postmenopausal Women // *Biology*. 2021;(10):1139. Doi: <https://doi.org/10.3390/biology10111139>.
6. El Mokadem M., Boshra H., Abd E., Hady Y., Abd E., Hameed A. S. Relationship of serum vitamin D deficiency with coronary artery disease severity using multislice CT coronary angiography // *Clin Investig Arterioscler.* 2021;33(6):282–288. Doi: 10.1016/j.arteri.2021.02.008. PMID: 33906751.

7. Dziedzic E. A., Gąsior J. S., Pawłowski M., Dąbrowski M. Association of Vitamin D Deficiency and Degree of Coronary Artery Disease in Cardiac Patients with Type 2 Diabetes // *Journal of Diabetes Research*. 2017. Article ID 3929075:11. Doi: <https://doi.org/10.1155/2017/3929075>.
8. Verdoia M., Nardin M., Rolla R., Negro F., Gioscia R., Affifeh A. M. S., Viglione F., Suryapranata H., Marcolongo M., De Luca G. Novara Atherosclerosis Study Group (NAS). Prognostic impact of Vitamin D deficiency in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention // *Eur J Intern Med*. 2021;(83):62–67. Doi: [10.1016/j.ejim.2020.08.016](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.08.016). PMID: 32830035.
9. Karonova T. L., Belyaeva O. D., Bystrova A. A. BsmI, ApaI, TaqI, and FokI polymorphisms of the VDR gene and blood lipid profiles in women of late reproductive age // *Arterial hypertension*. 2019;25(5):557–567. (In Russ.).
10. Saponaro F., Marcocci C., Zucchi R. Vitamin D status and cardiovascular outcome // *J Endocrinol Invest*. 2019;42(11):1285–1290. Doi: [10.1007/s40618-019-01057-y](https://doi.org/10.1007/s40618-019-01057-y). PMID: 31172459.
11. Uitterlinden A. G., Fang Y., Van Meurs J. B. J., Pols H. A. P., Van Leeuwen J. P. T. M. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms // *Gene*. 2004;(338):143–156. Doi: [10.1016/j.gene.2004.05.014](https://doi.org/10.1016/j.gene.2004.05.014).
12. Baker A. R., McDonnell D. P., Hughes M., Crisp T. M., Mangelsdorf D. J., Haussler M. R., Pike J. W., Shine J., O'Malley B. W. Cloning and expression of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1988;(85):3294–3298.
13. Miyamoto K., Kesterson R. A., Yamamoto H., Taketani Y., Nishiwaki E., Tatsumi S., Inoue Y., Morita K., Takeda E., Pike J. W. Structural organization of the human vitamin D receptor chromosomal gene and its promoter // *Mol. Endocrinol*. 1997;(11):1165–1179. Doi: <https://doi.org/10.1210/mend.11.8.9951>.
14. Kosik K., Szepecht D., Al-Saad S., Karbowski L. M., Kurza-wińska G., Szymankiewicz M., Drews K., Wolski H., Seremak-Mrozikiewicz A. Single nucleotide vitamin D receptor polymorphisms (FokI, BsmI, ApaI, and TaqI) in the pathogenesis of prematurity complications // *Scientific Reports*. 2020;(10):21098. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78125-4>.
15. Fronczek M., Strzelczyk J. K., Osadnik T., Biernacki K., Ostrowska Z. VDR Gene Polymorphisms in Healthy Individuals with Family History of Premature Coronary Artery Disease // *Disease Markers*. 2021. Article ID 8832478:9. Doi: <https://doi.org/10.1155/2021/8832478>.
16. Liu B., Yang Q., Zhao L., Shui H., Si X. Vitamin D receptor gene polymorphism predicts left ventricular hypertrophy in maintenance hemodialysis // *BMC Nephrol*. 2022;23(1):32. Doi: [10.1186/s12882-021-02640-3](https://doi.org/10.1186/s12882-021-02640-3). PMID: 35033017; PMCID: PMC8761333.
17. Tabaei S., Motallebnezhad M., Tabaei S. S. Vitamin D Receptor (VDR) Gene Polymorphisms and Risk of Coronary Artery Disease (CAD): Systematic Review and Meta-analysis // *Biochem Genet*. 2021;59(4):813–836. Doi: [10.1007/s10528-021-10038-x](https://doi.org/10.1007/s10528-021-10038-x). PMID: 33590380.
18. Vitamin D deficiency in adults: Clinical guidelines. 2016. Revised 2021. URL: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr_deficit_vitamina_d_2021.pdf 15.04.2022.
19. Lee J. H., Gadi R., Spertus J. A., Tang F., O'Keefe J. H. Prevalence of vitamin D deficiency in patients with acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol*. 2011;(107):1636e8. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.01.048>.
20. De Metrio M., Milazzo V., Rubino M., Cabiati A., Moltrasio M., Marana I., Campodonico J., Cosentino N., Veglia F., Bonomi A., Camera M., Tremoli E., Marenzi G. Vitamin D Plasma Levels and In-Hospital and 1-Year Outcomes in Acute Coronary Syndromes A Prospective Study // *Medicine*. 2015;94(19). Doi: [10.1097/MD.0000000000000857](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000857).
21. Dziedzic E. A., Smyk W., Sowińska I., Dąbrowski M., Janowski P. Serum Level of Vitamin D Is Associated with Severity of Coronary Atherosclerosis in Postmenopausal Women // *Biology (Basel)*. 2021;10(11):1139. Doi: [10.3390/biology10111139](https://doi.org/10.3390/biology10111139). PMID: 34827132; PMCID: PMC8614730.
22. Sajjadih H., Sajjadih A., Koopaei Z. K., Oveisgharan S. Correlation between vitamin D level and coronary artery calcification // *J Res Med Sci*. 2020;(25):51. Doi: [10.4103/jrms.JRMS_1080_18](https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_1080_18). PMID: 32765621; PMCID: PMC7377123.
23. Sytaya Yu. S. Key mechanisms of the relationship between vitamin D and cardiovascular disease // *Russian journal of cardiology*. 2022;27(1):4602. Doi: [10.15829/1560-4071-2022-4602](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4602). (In Russ.).
24. Sergeeva E. G., Ionova Z. I. Association of BsmI and ApaI Polymorphisms of the Vitamin D Receptor Gene with Dyslipidemia in Patients with Coronary Artery Disease // *Journal of Bioinformatics and Diabetes*. 2020;1(4):12–19.
25. Feinleib M., Kannel W. B., Garrison R. J., McNamara P. M., Castelli W. P. The Framingham Offspring Study. Design and preliminary data // *Prev Med*. 1975;4(4):518–525. Doi: <https://doi.org/10.1016/009>.
26. Kim D. H., Sabour S., Sagar U. N., Adams S., Whellan D. J. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004) // *Am J Cardiol*. 2008;102(11):1540–1544. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.06.067>.
27. Wang T. J., Pencina M. J., Booth S. L., Jacques P. F., Ingelsson E., Lanier K., Benjamin E. J., D'Agostino R. B., Wolf M., Vasan R. S. Vitamin D Deficiency and Risk of Cardiovascular Disease // *Circulation*. 2008;(117):503–511.
28. Gouni-Berthold I., Berthold H. K. Vitamin D and Vascular Disease // *Curr Vasc Pharmacol*. 2021;19(3):250–268. Doi: [10.2174/1570161118666200317151955](https://doi.org/10.2174/1570161118666200317151955). PMID: 32183681.
29. Milazzo V., De Metrio M., Cosentino N., Marenzi G., Tremoli E. Vitamin D and AMI // *World J Cardiol*. 2017;26(9(1)):14–20.
30. De la Guía-Galipienso F., Martínez-Ferran M., Vallecillo N., Lavie C. J., Sanchis-Gomar F., Pareja-Galeano H. Vitamin D and cardiovascular health // *Clin Nutr*. 2021;40(5):2946–2957. Doi: [10.1016/j.clnu.2020.12.025](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.12.025). PMID: 33397599; PMCID: PMC7770490.
31. He L., Wang M. Association of vitamin d receptor – a gene polymorphisms with coronary heart disease in Han Chinese // *Int J Clin Exp Med*. 2015;(8):6224–6229.
32. Rajčević D., Peršić V., Markova-Car E., Cindrić L., Miškulin R., Žuvić M., Pavelić S.K. Study of vitamin D receptor gene polymorphisms in a cohort of myocardial infarction patients with coronary artery disease // *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;(21):188.
33. Hossein-Nezhad A., Holick M. F. Vitamin D for health: a global perspective // *Mayo Clin Proc*. 2013;(88):720–755.
34. Giovannazzo S., Vicchio T.M., Certo R., Alibrandi A., Palmieri O., Campenni A., Cannavò S., Trimarchi F., Ruggeri R. M. Vitamin D receptor gene polymorphisms/haplotypes and serum 25(OH) D3 levels in Hashimoto's thyroiditis // *Endocrine*. 2017;(55):599–606. Doi: [10.1007/s12020-016-0942-5](https://doi.org/10.1007/s12020-016-0942-5).
35. Tuncel G., Temel S. G., Ergoren M. C. Strong association between VDR FokI (rs2228570) gene variant and serum vitamin D levels in Turkish Cypriots // *Molecular Biology Reports*. 2019;(46):3349–3355. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11033-019-04796-6>.
36. Puncėviciene E., Gaizevskaja J., Sabaliauskaite R., Venceviciene L., Purienė A., Vitkus D., Jarmalaite S., Butrimienė I. Vitamin D and VDR Gene Polymorphisms' Association with Rheumatoid Arthritis in Lithuanian Population // *Medicina*. 2021;(57):346. Doi: <https://doi.org/10.3390/medicina57040346>.
37. Dutra L. V., Affonso-Kaufman F. A., Cafeo F. R., Kasai M. S., Barbosa C. P., Figueiredo F. W. S., Suano-Souza F. I., Bianco B. Association between vitamin D plasma concentrations and VDR gene variants and the risk of premature birth // *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2020;(20):3. Doi: <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2671-2>.

Информация об авторах

Беляева Ольга Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой, зав. лабораторией артериальной гипертензии НИИ сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-5349-2227; **Ду Цзинь**, аспирант кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-0959-3741; **Ионова Жанна Игоревна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-5795-4006; **Каронова Татьяна Леонидовна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-1547-0123; **Полуничева Екатерина Викторовна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2038-1678; **Мирошникова Валентина Вадимовна**, кандидат биологических наук, зав. лабораторией медицинской генетики Отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий НИЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3160-2314; **Драчева Ксения Владимировна**, лаборант лаборатории медицинской генетики Отдела молекулярно-генетических технологий, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6972-7924; **Хачикян Татевик Тиграновна**, студент, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-5192-5773; **Пчелина Софья Николаевна**, доктор биологических наук, зав. Отделом молекулярно-генетических и нанобиологических технологий НИЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7431-6014; **Листопад Ольга Викторовна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории ишемической болезни сердца НИИ сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8892-5224; **Беркович Ольга Александровна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой, зав. лабораторией ишемической болезни сердца НИИ сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-5358-5968.

Information about authors

Belyaeva Olga D., Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Therapy with a Course of Endocrinology and Cardiology with Clinic, Head of the Laboratory of Arterial Hypertension of the Research Institute of Cardiovascular Diseases of the Scientific and Clinical Research Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-5349-2227; **J. Du**, Postgraduate Student of the Department of Faculty Therapy with a Course of Endocrinology and Cardiology with Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-0959-3741; **Ionova Zhanna I.**, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Faculty Therapy with a Course of Endocrinology and Cardiology with Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-5795-4006; **Karonova Tatyana L.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Therapy with a Course of Endocrinology and Cardiology with Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-1547-0123; **Polunicheva Ekaterina V.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy with a Course of Endocrinology and Cardiology with Clinic of Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2038-1678; **Miroshnikova Valentina V.**, Cand. of Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Medical Genetics of the Department of Molecular, Genetic, and Nanobiological Technologies of the Research Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-3160-2314; **Dracheva Kseniia V.**, Laboratory Assistant of the Laboratory of Medical Genetics of the Department of Molecular Genetic Technologies, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6972-7924; **Khachikyan Tatevik T.**, Student, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-5192-5773; **Pchelina Sofiya N.**, Dr. of Sci. (Biol.), Head of the Department of Molecular, Genetic, and Nanobiological Technologies of the Research Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7431-6014; **Listopad Olga V.**, Cand. of Sci. (Med.), Research Fellow of the Laboratory of Coronary Heart Disease of the Research Institute of Cardiovascular Diseases of the Scientific and Clinical Research Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8892-5224; **Berkovich Olga A.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Therapy with a Course of Endocrinology and Cardiology with Clinic, Head of the Laboratory of Coronary Heart Disease of the Research Institute of Cardiovascular Diseases of the Scientific and Clinical Research Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-5358-5968.



© 2022 С. А. Гапонов, А. А. Якимов, 2022

УДК 611.127

DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-2-52-57

А. А. Гапонов, А. А. Якимов*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург, Россия

ВАРИАНТНАЯ АНАТОМИЯ ФОРМЫ ПОЛОСТИ И ВНУТРЕННЕГО РЕЛЬЕФА СТенок ЛЕВОГО УШКА СЕРДЦА

Поступила в редакцию 25.03.2022 г.; принята к печати 23.05.2022 г.

Резюме

Введение. Необходимость сопоставления формы полости левого ушка сердца с особенностями его внутреннего рельефа связана с поиском анатомических паттернов левого предсердия, наиболее вероятных по тромбообразованию в ушке и ассоциированных с высоким тромбоэмболическим риском из этой камеры.

Цель — изучить особенности внутреннего рельефа стенок левого ушка сердца взрослого человека и выявить зависимость этих особенностей от размеров и формы полости ушка.

Методы и материалы. На 68 силиконовых слепках левого предсердия мужчин и женщин 35 — 89 лет, умерших от причин, не связанных с болезнями сердца, штангенциркулем измеряли длину и ширину левого ушка сердца, определяли форму его полости, число долей и межтрабекулярных пространств. Долю площади, занятой этими пространствами и гребенчатыми мышцами, оценивали в пикселях по фотографиям передневерхней поверхности левого ушка сердца в программе «Image J» (2019). Использовали корреляционный анализ, U-критерий Манна — Уитни.

Результаты. Двухдолевые ушки были отмечены чаще, чем однодолевые и трехдолевые. Число межтрабекулярных пространств варьировало от 4 до 41 (медиана — 21), у однодолевых ушек было меньше, чем у двухдолевых и трехдолевых. Этот параметр у ушек в форме куриного крыла был больше, чем на препаратах в форме наконечника стрелы (23 vs 18, $p = 0,004$). Доля площади, занятой гребенчатыми мышцами и межтрабекулярными пространствами, в левом ушке сердца составила 47 % (16 — 83 %) и не зависела от формы полости и числа долей ушка.

Заключение. Число межтрабекулярных пространств стенок левого ушка сердца коррелировало с его длиной и шириной и было наименьшим в однодолевых ушках и в ушках формы наконечника стрелы. Максимальное число межтрабекулярных пространств было характерно для левого ушка сердца, имевшего форму куриного крыла.

Ключевые слова: анатомия человека, анатомия сердца, предсердия, ушки сердца, гребенчатые мышцы

Для цитирования: Гапонов А. А., Якимов А. А. Вариантная анатомия формы полости и внутреннего рельефа стенок левого ушка сердца. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2022;29(2):52 — 57. DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-2-52-57.

* **Автор для связи:** Андрей Аркадьевич Якимов, Уральский государственный медицинский университет, 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3. E-mail: ayakimov07@mail.ru.

Anton A. Gaponov, Andrei A. Iakimov*

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

VARIANT ANATOMY OF THE SHAPE OF THE CAVITY AND THE INTERNAL RELIEF OF THE WALLS OF THE LEFT ATRIAL APPENDAGE

Received 25.03.2022; accepted 23.05.2022

Summary

Introduction. The evaluation of the shape of the left atrial appendage into interconnection with the internal relief of its wall is of an importance for discovering anatomical patterns of the left atrium, which appears to be the most thrombogenic and are associated with a high thromboembolic risk from this chamber.

The **objective** was to study features of the internal relief of the walls of the left atrial appendage of the adult heart and to find the dependence of these features on the size and shape of the appendage.

Methods and material. We studied 68 left atrial silicone casts prepared from the hearts of 35 – 89 years men and women died from non-cardiac causes. By means a caliper, we measured the length and width of the cavity of the left atrial appendage, determined the shape, the number of lobes and intertrabecular spaces. With Image J program, we estimated the proportion of the area occupied by these spaces and pectinate muscles in pixels from photographs of the anterosuperior surface of the appendage. We used correlation analysis, Mann – Whitney U-test.

Results. We found two-lobed appendages commonly than single-lobed and three-lobed. The number of intertrabecular spaces was 4 – 41 (median 21), with one-lobed appendages having fewer than two- and three-lobed. The same parameter was higher in the «chicken wing» than in the «arrowhead» specimens (23 vs 18, $p = 0.004$). The proportion of the area occupied by the pectinate muscles and intertrabecular spaces in the left atrial appendage was 47 % (16 – 83 %) and showed none association with the shape of the cavity and the number of lobes.

Conclusion. The number of intertrabecular spaces in the walls of the left atrial appendage correlated with its length and width and was the smallest in single-lobed specimens and in the appendages of the «arrowhead» shape. The abundant intertrabecular spaces were common for «chicken wing» variant of the left atrial appendage.

Keywords: human anatomy, heart anatomy, heart atria, atrial appendage, pectinate muscles

For citation: Gaponov A. A., Iakimov A. A. Variant Anatomy of the shape of the cavity and the internal relief of the walls of the left atrial appendage. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2022;29(2):52 – 57. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-2-52-57.

* **Corresponding author:** Andrei A. Iakimov, Ural State Medical University, 3, Repina str., Ekaterinburg, 620028, Russia. E-mail: ayakimov07@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Ушки сердца — постоянные отделы предсердий, имеющие большое функциональное и клиническое значение. В функциональном отношении ушки сердца являются дополнительными резервуарами для крови и при увеличении ее объема могут существенно расширяться. За счет разницы давлений в ушках и венах, впадающих в соответствующее предсердие, обеспечивается приток венозной крови к сердцу. В стенках ушек сердца обнаружено большое количество рецепторов, реагирующих на повышение внутрипредсердного давления [1]. За счет выделения в кровь предсердного натрийуретического фактора, которым богаты кардиомиоциты ушек, увеличивается диурез, уменьшается объем циркулирующей крови, и по принципу отрицательной обратной связи снижается нагрузка на предсердия [2]. Правое и левое ушки различаются по своей форме, это позволяет считать их «наиболее очевидными и надежными маркерами своих предсердий» [3]. Левое ушко сердца (ЛУС), в отличие от правого, более вариабельно по форме. J. P. Veinot et al. (1997) [4] выделили однодолевые, двухдолевые и трехдолевые ЛУС. Позже классификация, основанная на количестве долей, была модифицирована R. Kaminski et al. (2015) [5]. Наибольшее распространение в клинических исследованиях получила классификация формы ЛУС, предложенная Y. Wang et al. (2010) [6]. Эти авторы описали ЛУС в форме кактуса, цветной капусты, куриного крыла и ветроуказателя. K. Słodowska et al. (2021) [7] упростили эту классификацию и предложили выделять ЛУС в форме наконечника стрелы («arrowhead»).

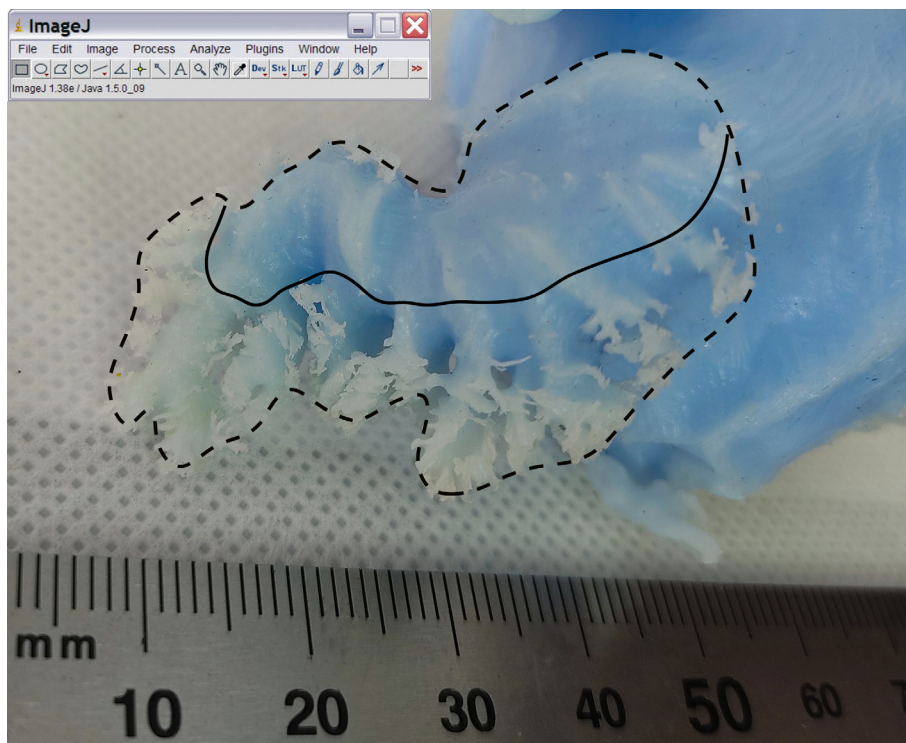
Большой интерес клиницистов к анатомии ЛУС объясняется развитием лучевой диагностики заболеваний сердца, совершенствованием кардиохирургических операций на его левых отделах, развитием рентгеноэндоваскулярной кардиохирургии. ЛУС расположено в непосредственной близости к

левому фиброзному кольцу и левой венечной артерии. Хирургические манипуляции на этих структурах при определенных вариантах их взаимного положения, например, при малом расстоянии от устья ЛУС до кольца или при субэндокардиальном положении артерии, могут быть затруднены и сопряжены с высокими интраоперационными рисками [3, 8]. Известно, что ЛУС — частый источник образования тромбозов, которые могут служить причиной нарушений мозгового кровообращения. В этой связи становятся актуальными разработка способов герметизации ЛУС, создание новых окклюдеров, форма которых максимально учитывала бы анатомию устья и шейки ЛУС [2]. Анатомические особенности ЛУС могут предрасполагать к тромбообразованию. В частности, трехдолевая форма и большие размеры ЛУС ассоциированы с более высокой частотой образования тромбов [1, 9, 10]. ЛУС в форме цветной капусты чаще всего ассоциировано с тромбозами из него [9]. С другой стороны, у пациентов с ЛУС в форме куриного крыла вероятность тромбозов из ЛУС была ниже, чем при прочих формах по классификации Wang et al. [10]. На фоне большого числа работ, в которых описывают форму ЛУС, обращает на себя внимание единичное число публикаций по вопросам внутреннего рельефа [11, 12]. До настоящего времени не проводилось сопоставления внутреннего рельефа стенок ЛУС с размерами ЛУС и вариантами его формы.

Цель исследования — изучить особенности внутреннего рельефа стенок левого ушка сердца взрослого человека и выявить зависимость этих особенностей от размеров и формы полости ушка.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Рельеф ушка был изучен на 68 коррозионных слепках левого предсердия и ЛУС мужчин и женщин 35 – 89 лет. Критерии включения в выборочную совокупность: 1) смерть от причин, не связанных



Левое ушко сердца. Силиконовый слепок, вид спереди и сверху. Пунктиром обозначен наружный контур ушка, сплошной линией — граница начала межтрабекулярных пространств

Left atrial appendage. Silicone cast, anterior-superior view. Dotted line indicates the outer border of the left atrial appendage, solid line indicates the border of the beginning of the intertrabecular spaces

с болезнями сердца; 2) внешне обычно сформированное леворасположенное сердце; 3) масса сердца 200 – 400 г. Критерии ограничения: 1) при аутопсии желудочков: макроскопические признаки осложнений ишемической болезни сердца, пороков сердца, поражений клапанов сердца, кардиомиопатий, перенесенных операций на сердце; 2) инсульт, при котором вскрывали ЛУС в поисках источника тромбоэмболии; 3) повреждение, деформация стенки левого предсердия и (или) ЛУС.

Для изготовления коррозионных препаратов левое предсердие заполняли жидким силиконом с отвердителем через устье правой верхней легочной вены по оригинальному способу [13]. За счет максимального наполнения была смоделирована фаза диастолы предсердия. Препараты фиксировали и хранили в 10 %-м растворе формалина, на слепках препарировали миокард левого предсердия. Мягкие ткани, оставшиеся после препарирования, удаляли путем промывания слепков в проточной воде. На слепках определяли число долей ушка. Границами между долями считали вырезки на краях ЛУС, глубина которых была не менее $\frac{1}{3}$ ширины ушка в месте локализации вырезки. Если вырезок не было, ЛУС считали однодолевым. Измеряли длину ЛУС (от середины основания ЛУС до точки, наиболее удаленной по кровотоку от основания ЛУС, т. е. до верхушки ЛУС) и ширину (наибольшее расстояние между проти-

воположными краями ЛУС, перпендикулярное длине). Морфометрию выполняли электронным штангенциркулем ШЦЦ-1-125-0,01 (Челябинский инструментальный завод; точность — 0,03 мм). Также на слепках визуально определяли число межтрабекулярных пространств первого порядка (МТП). Под МТП понимали углубления между гребенчатыми мышцами и трабекулами, которые были непосредственными продолжениями полости ЛУС и на слепках выглядели как ее «ответвления». Каждый препарат ЛУС фотографировали в стандартной передневерхней проекции. На фотографии каждого ЛУС в программе «ImageJ» (2019) проводили две линии: 1) через точки МТП, наиболее удаленные от полости ЛУС; 2) через места начала МТП. В той же программе в пикселях вычисляли площадь зоны, ограниченной первой (внешней) линией, и зоны, расположенной между первой и второй линиями (зона гребенчатых мышц и МТП), находили процентное соотношение площадей.

Для статистической обработки результатов использовали программу «Statistica 10.0» (StatSoft Inc., США). Соответствие распределения значений нормальному закону оценивали с помощью W-критерия Шапиро — Уилка. Если хотя бы в одной из сравниваемых групп распределение отличалось от нормального, результаты представляли в виде медианы, 25-го и 75-го процентилей (p25, p75)

Характеристики внутреннего рельефа стенки левого ушка сердца при разных вариантах формы этого ушка

Characteristics of the internal relief of the left atrial appendage wall in specimens of various shape

Авторы классификации, год публикации	Вариант формы	Число межтрабекулярных пространств, шт.	Доля площади, занятой гребенчатыми мышцами и пространствами, %
J. Veinot et al. (1997)	Однодолевое	18*# (4; 30)	42 (23; 68)
	Двухдолевое	23* (10; 40)	48 (16; 83)
	Трехдолевое	24# (14; 37)	50 (30; 74)
Y. Wang et al. (2010) в модификации K. Słodowska et al. (2021)	«Куриное крыло»	23& (18; 38)	46 (16; 74)
	«Цветная капуста»	21 (4; 34)	48 (30; 83)
	«Наконечник стрелы»	18& (7; 40)	43 (23; 62)

Примечание: результаты представлены в виде медианы и крайних значений; * – различия значимы при $U = 151$; $p = 0,0008$; # – $U = 57,5$; $p = 0,0014$; & – $U = 75,5$; $p = 0,004$.

и крайних значений. Для множественных сравнений использовали Н-критерий Краскела – Уоллиса. Если критерий выявлял статистически значимые различия, переходили к процедуре попарного сравнения, для чего использовали U-критерий Манна – Уитни, в противном случае, принимали нулевую гипотезу о равенстве средних. Для корреляционного анализа использовали критерий Спирмена (R_s). При $R_s \leq 0,3$ корреляцию не учитывали, при $R_s \geq 0,7$ корреляционные связи считали сильными. Значимость различия частот встречаемости оценивали во вкладке «основная статистика – различия долей» по одностороннему тесту при $\alpha = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Длина ЛУС составила 31 мм ($p_{25} - p_{75} = 27 - 36$ мм), варьировала от 19,8 до 54,5 мм. Ширина ЛУС была равна 20,3 мм ($p_{25} - p_{75} = 16 - 23,4$ мм), значения находились в интервале от 11,2 до 35,7 мм. Число МТП на одном препарате варьировало от 4 до 41 (медиана – 21). Однодолевые и трехдолевые ЛУС встречались с одинаковой частотой ($p = 0,117$). Двухдолевые ЛУС были отмечены чаще, чем однодолевые (47 vs 31 %, $p = 0,028$), и чаще, чем трехдолевые (47 vs 22 %, $p = 0,001$) (таблица). В исследовании J. P. Veinot et al. (1997) [4] двухдолевые ЛУС были выявлены в 54 % случаев, что близко к результатам настоящей работы. R. Kaminski et al. (2015) [5] модифицировали классификацию и предложили выделять четыре типа ЛУС. ЛУС первого и третьего типов, по их классификации, состояли из двух долей и в совокупности встречались на 69 % коррозионных препаратов. Следовательно, двухдолевые ЛУС можно считать наиболее типичными для сердца взрослого человека.

Число МТП у однодолевых ЛУС было меньше, чем у двухдолевых и трехдолевых ЛУС, что, вероятно, связано с меньшими размерами этих ушек. Число МТП у двухдолевых и трехдолевых ЛУС

было одинаково ($U = 198,5$; $p = 0,35$). ЛУС в форме цветной капусты на слепках были выявлены в 46 % случаев (31/68). Это было больше, как по сравнению с ЛУС в форме куриного крыла (25 %, $p = 0,005$), так и по сравнению с ЛУС в форме наконечника стрелы (28 %, $p = 0,015$) (таблица). На одном из препаратов была отмечена спиралевидная форма полости ЛУС. В литературе есть данные о том, что для формы ЛУС характерна этническая изменчивость [14]. Так, ЛУС в форме цветной капусты были типичны для коренных жителей Кении, тогда как в итальянской популяции такая форма встречалась реже других [15]. Некоторые авторы считали, что вариант ЛУС в форме цветной капусты ассоциирован с высоким риском тромбоэмболий из ЛУС [16], однако другие эту связь не обнаружили [10]. При оценке рисков тромбообразования, обусловленных снижением скорости кровотока, нужно оценивать как форму полости, так и рельеф стенки. Типичное число «трабекул и гребней» (а значит, и пространств между ними) на каждой стенке ЛУС было постоянным, от 5 до 7 [11], и могло достигать 9 [12]. Сумма этих значений по обеим стенкам ЛУС составила 14 – 18 и была близка к нашим результатам. Но авторы [11, 12] не сопоставляли это число с формой полости ЛУС. Такое сопоставление, насколько нам известно, впервые сделано в настоящей работе.

Установлено, что число МТП у ЛУС в форме куриного крыла было больше, чем у ЛУС в форме наконечника стрелы (таблица). Нужно отметить, что у ЛУС в форме цветной капусты число МТП не отличалось от значений аналогичного показателя у ЛУС в форме куриного крыла ($U = 185$, $p = 0,09$) и наконечника стрелы ($U = 207$, $p = 0,08$), по значимости различий была крайне низкой. Если принять во внимание, что для оценки статистической значимости использовался непараметрический U-критерий, можно предположить, что в связи с низкой мощностью критерия в данном случае

фактически существующие различия оказались не выявленными. Корреляционный анализ показал, что число МТП зависело от длины ($R_s = 0,44$) и ширины ЛУС ($R_s = 0,47$). Доля площади, занятой гребенчатыми мышцами и МТП в ЛУС, в среднем была равна 47 % и варьировала от 16 до 83 %. Зависимость этого параметра от числа долей и формы ЛУС по классификации Y. Wang (2010) и K. Słodowska (2021) не обнаружена [6, 7].

ВЫВОДЫ

1. Число межтрабекулярных пространств стенок левого ушка сердца коррелировало с его длиной и шириной и было наименьшим в однодолевых ушках и на слепках ушек в форме наконечника стрелы.

2. Наибольшее число межтрабекулярных пространств характерно для левого ушка сердца, полость которого имела форму куриного крыла.

3. Доля площади внутренней поверхности стенки ушка, занятой гребенчатыми мышцами, трабекулами и межтрабекулярными пространствами, от формы полости этого ушка и числа его долей не зависела.

Благодарности

Авторы свидетельствуют свое глубокое почтение памяти тех людей, препараты сердца которых были использованы для этого исследования. Авторы выражают признательность коллегам-патологам за помощь в выполнении исследования.

Acknowledgments

The authors pay their deep respect for the memory of all those people whose hearts were investigated in this research. The authors express their gratitude to colleagues for their help in carrying out the stud.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России (протокол № 3 от 20 ноября 2020 г.). Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. The study was approved by the Ethics Committee of Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol № 3, November 20, 2020). Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Al-Saady N. M., Obel O. A., Camm A. J. Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism // Heart. – 1999. – Vol. 82, № 5. – P. 547–554.
2. Patti G., Pengo V., Marcucci R. et al. The left atrial appendage: From embryology to prevention of thromboembolism // Eur. Heart J. – 2017. – Vol. 38, № 12. – P. 877–887. Doi: 10.1093/eurheartj/ehw159.
3. Фальковский Г. Э. Строение сердца и анатомические основы его функции. – М.: НЦ ССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2014. – С. 136–143.
4. Veinot J. P., Harrity P. J., Gentile F. et al. Anatomy of the normal left atrial appendage: A quantitative study of age-related changes in 500 autopsy hearts: Implications for echocardiographic examination // Circulation. – 1997. – Vol. 96, № 9. – P. 3112–3115. Doi: 10.1161/01.cir.96.9.3112.
5. Kamiński R., Kosiński A., Brala M. et al. Variability of the left atrial appendage in human hearts // PLoS ONE. – 2015. – Vol. 10, № 11. – P. e0141901. Doi: 10.1371/journal.pone.0141901.
6. Wang Y., Di Biase L., Horton R. P. et al. Left atrial appendage studied by computed tomography to help planning for appendage closure device placement // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2010. – Vol. 21, № 9. – P. 973–982. Doi: 10.1111/j.1540-8167.2010.01814.x.
7. Słodowska K., Szczepanek E., Dudkiewicz D. et al. Morphology of the left atrial appendage: introduction of a new simplified shape-based classification system // Hear. Lung Circ. – 2021. – Vol. 30, № 7. – P. 1014–1022. Doi: 10.1016/j.hlc.2020.12.006.
8. Holda M. K., Holda J., Strona M. et al. Blood vessels and myocardial thickness within the left atrial appendage isthmus line // Clin Anat. – 2018. – Vol. 31, № 7. – P. 1024–1030. Doi: 10.1002/ca.23242.
9. Beigel R., Wunderlich N. C., Ho S. Y. et al. The left atrial appendage: anatomy, function, and noninvasive evaluation // JACC Cardiovasc. Imaging. – 2014. – Vol. 7, № 12. – P. 1251–1265. Doi: 10.1016/j.jcmg.2014.08.009.
10. Adukauskaitė A., Barbieri F., Senoner T. et al. Left atrial appendage morphology is associated with cryptogenic stroke. A CTA study (letter to editor) // JACC: Cardiovasc Imaging. – 2019. – Vol. 12, № 10. – p. 2076–2081. Doi: 10.1016/j.jcmg.2019.04.015.
11. Бородин Г. Н., Высоцкий Ю. А., Лебединский В. Ю. Ушки сердца: строение и функции. – Saarbrücken: LAP LAMBERT, 2012.
12. Stepanchuk A. P., Royko N. V., Fylenko B. M. et al. Morphofunctional purpose of human atrial auricles // World of medicine and biology. – 2018. – Vol. 14, № 3. – С. 185–189. Doi: 10.26724/2079-8334-2018-3-65-185-189.
13. Гапонов А. А., Якимов А. А. Морфометрическая топография левого ушка сердца взрослого человека // Сибир. науч. мед. журн. – 2022. – Т. 42, № 1. – С. 41–48. Doi: 10.18699/SSMJ20220104.
14. Mumin A., Olabu B., Kaisha W. et al. Morphology of the left atrial appendage: prevalence and gender difference in a Kenyan population // Journal of Morphological Sciences. – 2018. – Vol. 35, № 1. – P. 48–53. Doi: 10.1055/s-0038-1660488.
15. Di Biase L., Santangeli P., Anselmino M. et al. Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study // J Am Coll Cardiol. – 2012. – Vol. 60, № 6. – P. 531–538. Doi: 10.1016/j.jacc.2012.04.032.
16. Морфологические предпосылки тромбоза ушка левого предсердия (обзор) / Н. Д. Баженов, Е. С. Мазур, В. В. Мазур, О. В. Нилова // Морфолог. ведомости. – 2021. – Т. 29, № 4. – С. 70–77. Doi: 10.20340/mv-mn.2021.29(4).578.

REFERENCES

1. Al-Saady N. M., Obel O. A., Camm A. J. Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism // *Heart*. 1999;82(5):547–554.
2. Patti G., Pengo V., Marcucci R., Cirillo P., Renda G., Santilli F., Calabrò P., De Caterina A. R., Cavallari I., Ricotini E., Parato V. M., Zoppellaro G., Di Gioia G., Sedati P., Cicchitti V., Davi G., Golia E., Pariggiano I., Simeone P., Abbate R., Prisco D., Zimarino M., Sofi F., Andreotti F. The left atrial appendage: From embryology to prevention of thromboembolism // *Eur. Heart J.* 2017;38(12):877–887. Doi: 10.1093/eurheartj/ehw159.
3. Fal'kovskii G. E. Stroenie serdtsa i anatomicheskie osnovy ego funktsii (Structure of the heart and anatomical bases of its function). Moscow, Nauchnyy tsentr serdechno-sosudistoy khirurgii imeni A. N. Bakuleva, 2014: 136–143. (In Russ.).
4. Veinot J. P., Harrity P. J., Gentile F., Khandheria B. K., Bailey K. R., Eickholt J. T., Seward J. B., Tajik A. J., Edwards W. D. Anatomy of the normal left atrial appendage: A quantitative study of age-related changes in 500 autopsy hearts: Implications for echocardiographic examination // *Circulation*. 1997;96(9):3112–3115. Doi: 10.1161/01.cir.96.9.3112.
5. Kamiński R., Kosiński A., Brala M., Piwko G., Lewicka E., Dąbrowska-Kugacka A., Raczak G., Kozłowski D., Grzybiak M. Variability of the left atrial appendage in human hearts // *PLoS ONE*. 2015;10(11):e0141901. Doi: 10.1371/journal.pone.0141901.
6. Wang Y., Di Biase L., Horton R. P., Nguyen T., Morhanty P., Natale A. Left atrial appendage studied by computed tomography to help planning for appendage closure device placement. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2010;21(9):973–982. Doi: 10.1111/j.1540-8167.2010.01814.x
7. Ślowska K., Szczepanek E., Dudkiewicz D., Hołda J., Bolechała F., Strona M., Lis M., Batko J., Koziej M., Hołda M. K. Morphology of the left atrial appendage: introduction of a new simplified shape-based classification system // *Hear. Lung Circ.* 2021;30(7):1014–1022. Doi: 10.1016/j.hlc.2020.12.006.
8. Hołda M. K., Hołda J., Strona M., Koziej M., Klimmek-Piotrowska W. Blood vessels and myocardial thickness within the left atrial appendage isthmus line // *Clin Anat.* 2018;31(7):1024–1030. Doi: 10.1002/ca.23242.
9. Beigel R., Wunderlich N. C., Ho S. Y., Arsanjani R., Siegel R. J. The left atrial appendage: anatomy, function, and noninvasive evaluation // *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2014;7(12):1251–1265. Doi: 10.1016/j.jcmg.2014.08.009.
10. Adukauskaite A., Barbieri F., Senoner T., Plank F., Beyer C., Knoflach M., Boehme C., Hintringer F., Mueller S., Cartes-Zumelzu F., Dichtl W., Feuchtnner G. Left atrial appendage morphology is associated with cryptogenic stroke. A CTA study (letter to editor) // *JACC: Cardiovas Imaging*. 2019;12(10):2076–2081. Doi: 10.1016/j.jcmg.2019.04.015.
11. Borodina G. N., Vysotskiy Yu. A., Lebedinskiy V. Yu. Ushki serdtsa. Stroenie i funktsii. (Auricles of the heart. Structure and function.) Saarbrücken, LAP LAMBERT, 2012.
12. Stepanchuk A. P., Royko N. V., Fylenko B. M., Pryshlyak A. M. Morphofunctional purpose of human atrial auricles // *World of medicine and biology*. 2018;14(3):185–189. Doi: 10.26724/2079-8334-2018-3-65-185-189.
13. Gaponov A. A., Iakimov A. A. Morfometricheskaya topografiya levogo ushka serdtsa vzroslogo cheloveka // *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal*. 2022;42(1):41–48. (In Russ.). Doi: 10.18699/SSMJ20220104.
14. Mumin A., Olabu B., Kaisha W., Saidi H., Ogeng'o J. Morphology of the left atrial appendage: prevalence and gender difference in a Kenyan population // *Journal of Morphological Sciences*. 2018;35(1):48–53. Doi: 10.1055/s-0038-1660488.
15. Di Biase L., Santangeli P., Anselmino M., Mohanty P., Salvetti I., Gili S., Horton R., Sanchez J. E., Bai R., Mohanty S., Pump A., Brantes M. C., Gallinhouse G. J., Burkhardt J. D., Cesarani F., Scaglione M., Natale A., Gaita F. Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study // *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(6):531–538. Doi: 10.1016/j.jacc.2012.04.032.
16. Bazhenov N. D., Mazur E. S., Mazur V. V., Nilova O. V. Morfologicheskiye predposylki tromboza ushka levogo predserdiya (obzor) // *Morfologicheskiye vedomosti*. 2021;29(4):70–77. (In Russ.). Doi: 10.20340/mv-mn.2021.29(4).578.

Информация об авторах

Гапонов Антон Александрович, ассистент кафедры анатомии человека, Уральский государственный медицинский университет (г. Екатеринбург, Россия), ORCID: 0000-0002-6681-7537; **Якимов Андрей Аркадьевич**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии человека, Уральский государственный медицинский университет (г. Екатеринбург, Россия), ORCID: 0000-0001-8267-2895.

Information about authors

Gaponov Anton A., Assistant of the Department of Human Anatomy, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6681-7537; **Iakimov Andrei A.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Human Anatomy, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8267-2895.



© 2022 Коллектив авторов, 2022
УДК [616.831-005.1-02 : 616.125-008.313.2] : 615.273.53
DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-2-58-67

Е. И. Баранова, В. А. Ионин*, О. И. Близнюк, В. А. Павлова, Д. С. Скуридин,
О. С. Колесник, А. А. Кацап

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ПРИЧИНЫ ОТКАЗА ОТ НАЗНАЧЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ В СТАЦИОНАРЕ БОЛЬНЫМ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ВЫСОКИМ РИСКОМ ИНСУЛЬТА: КАКОЙ ДОЛЖНА БЫТЬ ОПТИМАЛЬНАЯ ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ЭТИХ ПАЦИЕНТОВ?

Поступила в редакцию 20.03.2022 г.; принята к печати 23.05.2022 г.

Резюме

Цель — определить причины отказов от назначения антикоагулянтной терапии (АКТ) в терапевтическом стационаре больным с фибрилляцией предсердий (ФП) и высоким риском инсульта и обсудить оптимальную тактику антитромботической терапии.

Методы и материалы. Ретроспективный анализ 1307 историй болезней пациентов с ФП, госпитализированных в университетскую терапевтическую клинику в 2014 – 2018 гг. Изучены причины отказов от назначения АКТ у больных с высоким риском инсульта и приведена оптимальная антитромботическая терапия.

Результаты. Антикоагулянты не были назначены 109 (9,7 %) госпитализированным пациентам из 1128 больных с ФП без механических протезов клапанов и митрального стеноза с высоким риском инсульта ($4,5 \pm 1,1$ балла по шкале CHA₂DS₂VASc). Риск кровотечений — $(1,6 \pm 0,1)$ балла (шкала HAS-BLED), возраст пациентов — $(73,8 \pm 10,4)$ года. С 2014 по 2018 г. частота отказов от назначения АКТ при наличии показаний снизилась в 3,7 раза — с 47/205 (22,9 %) в 2014 г. до 11/178 (6,2 %) в 2018 г. ($p = 0,001$). В целом за пять лет наблюдений субъективными причинами отказа от назначения АКТ служили отсутствие оценки риска инсульта (78,0 %), старческий возраст и наличие деменции (42,2 %), первый пароксизм ФП (22,9 %), в том числе на фоне инфаркта миокарда и операции на сердце, планируемое хирургическое лечение, эффективная радиочастотная абляция и отказ больного. Объективные (чаще временные) причины отказов от АКТ: тяжелая и средней тяжести анемия в сочетании с другими причинами (24,8 %), недавнее кровотечение (11,9 %), заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), предрасполагающие к кровотечениям (9,2 %), онкопатология (12,8 %), терминальная стадия хронической болезни почек (2,8 %) и значимая тромбоцитопения (2,8 %). Нередко различные причины отказов от АКТ сочетались.

Заключение. У пациентов с ФП и высоким риском инсульта частота отказов от назначения АКТ снизилась с 2014 по 2018 г. в 3,7 раза. В 2014 г. самые частые причины отказов от АКТ — отсутствие оценки риска инсульта и старческий возраст, а в 2017 – 2018 гг. — старческий возраст, первый пароксизм ФП, эффективная радиочастотная абляция, анемия, недавнее кровотечение и наличие патологии ЖКТ, предрасполагающей к кровотечению.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, риск инсульта, антикоагулянты

Для цитирования: Баранова Е. И., Ионин В. А., Близнюк О. И., Павлова В. А., Скуридин Д. С., Колесник О. С., Кацап А. А. Причины отказа от назначения антикоагулянтов в стационаре больным с фибрилляцией предсердий и высоким риском инсульта: какой должна быть оптимальная тактика ведения этих пациентов?. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2022;29(2):58 – 67. DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-2-58-67.

* **Автор для связи:** Валерий Александрович Ионин, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: ionin.v.a@gmail.com.

Elena I. Baranova, Valerii A. Ionin*, Olga I. Bliznyuk, Viktoriia A. Pavlova, Daniil S. Skuridin, Olga S. Kolesnik, Anna A. Katsap

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

REASONS FOR NOT PRESCRIBING ANTICOAGULANTS IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION AND HIGH RISK OF STROKE: WHAT SHOULD BE THE OPTIMAL MANAGEMENT TACTICS FOR THESE PATIENTS?

Received 20.03.2022; accepted 23.05.2022

Summary

The **objective** of our study was to determine the reasons for not prescribing anticoagulant therapy (ACT) in the therapeutic department of university clinic for patients with atrial fibrillation (AF) and a high risk of stroke and to discuss the optimal management of these patients.

Methods and materials. A retrospective analysis of 1307 case histories of AF patients admitted to a university therapeutic clinic from 2014 to 2018 presented. The reasons for not prescribing ACT to patients with AF and high risk of stroke and optimal ACT discussed.

Results. ACT was not prescribed to 109 (9.7 %) hospitalized patients out of 1128 patients with AF without prosthetic valves and mitral stenosis who had a high risk of stroke ((4.5 ± 1.1) points on the CHA₂DS₂VASc scale). The risk of bleeding — (1.6 ± 0.1) (HAS-BLED). The age of patients was (73.8 ± 10.4) years. From 2014 to 2018, the frequency of unjustified non-prescribing ACT decreased by 3.7 times — from 47/205 (22.9 %) in 2014 to 11/178 (6.2 %) in 2018 ($p = 0.001$). In general, over 5 years of observations, subjective reasons for not prescribing ACT were: lack of stroke risk assessment (78.0 %), senile age of patients and the presence of dementia (42.2 %), the first paroxysm of AF (22.9 %) during myocardial infarction and heart surgery, planned surgical treatment, effective radiofrequency ablation and patient refusal. Objective (usually transient) reasons for not prescribing ACT were: severe and moderate anemia (24.8 %), recent bleeding (11.9 %), gastrointestinal diseases predisposing to bleedings (9.2 %), oncology (12.8 %), end-stage chronic kidney disease (2.8 %), thrombocytopenia (2.8 %). Often various reasons for not prescribing ACT were combined.

Conclusion. In patients with AF and a high risk of stroke, the incidence of not prescribing ACT decreased by 3.7 times from 2014 to 2018. In 2014, the most common reasons for not prescribing ACT were the lack of stroke risk assessment and the senile age of patients, and in 2017 – 2018 - senile age, the first paroxysm of AF, effective radiofrequency ablation, anemia, recent bleeding, and gastrointestinal diseases predisposing to bleedings.

Keywords: atrial fibrillation, stroke risk, anticoagulants

For citation: Baranova E. I., Ionin V. A., Bliznyuk O. I., Pavlova V. A., Skuridin D. S., Kolesnik O. S., Katsap A. A. Reasons for not prescribing anticoagulants in hospitalized patients with atrial fibrillation and high risk of stroke: what should be the optimal management tactics for these patients? . *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2022;29(2):58 – 67. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-2-58-67.

* **Corresponding author:** Valerii A. Ionin, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: ionin.v.a@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) — частая аритмия, встречающаяся у 2–4 % взрослых [1]. ФП увеличивает риск смерти в 3,5 раза, а риск инсульта — в 5 раз [2, 3]. Высокий риск инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc — показание для назначения антикоагулянтов при отсутствии абсолютных противопоказаний [1]. Противопоказания для терапии антикоагулянтами: активное тяжелое кровотечение, тромбоцитопения (менее 20 тыс./мкл), тяжелая анемия, причина которой уточняется, недавнее кровотечение высокого риска (внутричерепное) [1].

Антикоагулянтная терапия (АКТ) снижает риск инсульта и системных эмболий, но увеличивает риск кровотечений. Безопасность АКТ у больных ФП при использовании прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), в сравнении с антагонистами витамина К (АВК), выше, однако в клинической практике частота назначения АКТ у больных ФП по-прежнему остается неоправданно невысокой [4]. Среди больных ФП, перенесших инсульт, 35,4 % не получают антикоагулянты, и большинству этих больных (64 %) врачи назначают антиагреганты [5].

Каковы причины отказа от назначения эффективной терапии, предупреждающей инсульт, у больных ФП высокого риска, какова тактика оптимальной антитромботической терапии? Этой проблеме посвящено данное исследование.

Цель исследования — определить причины отказов от назначения антикоагулянтной терапии больным с ФП и высоким риском инсульта в стационаре терапевтического профиля и обсудить оптимальную антитромботическую терапию.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Ретроспективный анализ 1307 историй болезней пациентов с ФП, госпитализированных в клинику терапии факультетской (отделения кардиологии и терапии) ПСПбГМУ им. И. П. Павлова в 2014 – 2018 гг. В анализ включены данные 1128 пациентов без механических протезов клапанов и митрального стеноза с высоким риском инсульта (≥ 2 баллов у мужчин и ≥ 3 баллов у женщин по шкале CHA₂DS₂-VASc), у которых оценена обоснованность назначения АКТ. Детальный анализ 129 историй болезней пациентов, которым не была

назначена АКТ, показал, что истории болезней принадлежали 109 больным, 14 из которых в течение пяти лет были госпитализированы повторно, в том числе 9 пациентов госпитализированы дважды, 4 пациента — трижды, а 1 больная — 4 раза. Изучены причины отказа от назначения АКТ. Разработана единая информационная база, в которую были внесены клинические данные о пациентах. Приведены современные рекомендации по ведению пациентов с ФП и высоким риском инсульта в сложных клинических ситуациях. Результаты анализа распространенности представлены в виде $n/n_{\text{общ.}}$ (%), где n — число больных с указанным признаком, $n_{\text{общ.}}$ — общее число пациентов, у которых оценивали данный признак; % — процентная доля из общего числа обследованных. Показатели с нормальным распределением указаны в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Сравнение частотных величин проводили с помощью χ^2 -критерия Пирсона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Статистический анализ был выполнен с помощью лицензированного программного обеспечения «StatPlus: mac Pro» (AnalystSoft Inc.).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика пациентов с ФП, госпитализированных в стационар терапевтического профиля, приведена в таблице. Из 1128 пациентов с ФП и высоким риском инсульта без механических протезов клапанов сердца и без митрального стеноза АКТ не была назначена 109 (9,7 %) больным, среди них 51,4 % женщин и 48,6 % мужчин, возраст — $(73,8 \pm 10,4)$ года. Риск инсульта и системных эмболий — $(4,5 \pm 1,1)$ балла ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASC}$), риск кровотечений — $(1,6 \pm 1,1)$ балла (HAS-BLED). В период с 2014 по 2018 г. (за исключением 2017 г.) ежегодные средние значения показателя, характеризующего риск инсульта, были выше 4 баллов. Риск кровотечения был низким, средние значения этого показателя по годам были менее 2 баллов.

Среди причин отказа от назначения АКТ можно выделить субъективные, зависящие от действий или мнения врача и от желания пациентов, и объективные, наличие которых является противопоказанием (постоянным или временным) для терапии антикоагулянтами.

Субъективные причины отказа от назначения ОАК: отсутствие в истории болезни информации об оценке риска инсульта по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASC}$ и отсутствие информации об обсуждении целесообразности АКТ — у 78,0 % больных, старческий возраст — у 42,2 % пациентов, когнитивные расстройства и деменция — у 6,4 %, единственный пароксизм ФП — у 22,9 %, в том числе на фоне инфаркта миокарда/нестабильной стенокардии — у 12,8 % больных или в периоперационном/перипроцедурном периоде (на фоне аортокоронарного шунтирования,

чрескожного коронарного вмешательства) — у 8,3 % пациентов, трепетание, а не ФП — 9,2 %, отказ пациента или его родственников от АКТ — у 9,2 %, планируемое хирургическое вмешательство — у 7,3 % и состояние после эффективной изоляции устьев легочных вен (отсутствие пароксизмов ФП после вмешательства) — у 5,5 % (таблица).

Объективные причины отказа от назначения ОАК (наличие постоянных или временных противопоказаний) следующие: анемия — у 24,8 % больных, в том числе у 5,5 % больных тяжелой степени, а у 19,3 % пациентов — средней тяжести. Анемия нередко была осложнением массивного кровотечения или заболевания, предрасполагающего к хронической кровопотере (рак толстой кишки, рак почки, рак мочевого пузыря, язва или эрозии желудка, пищевода, двенадцатиперстной кишки, геморрой), либо анемия была осложнением хронической болезни почек (ХБП) 4–5-й стадии, или сочеталась с тяжелой тромбоцитопенией (40 тыс. Ед./мкл) при B_{12} -дефицитной анемии. В 1 случае причина анемии не была установлена в связи с тяжестью состояния больной (тяжелая деменция). Другие объективные причины отказа от АКТ — недавнее тяжелое или клинически значимое кровотечение — у 11,9 % пациентов, в том числе внутричерепная геморрагия — у 1 больного (0,9 %). Среди причин кровотечений следует назвать рак легкого, легочное кровотечение на фоне терапии Варфарином с последующей отменой ОАК и отказом больного от продолжения АКТ. У 1 пациента на фоне лечения Варфарином наблюдалось рецидивирующее геморроидальное кровотечение, потребовавшее переливания эритроцитарной массы, лигирования геморроидальных узлов. АКТ не была возобновлена из-за диагностированной ХБП 4-й стадии и отказа больного. У 3 больных наблюдалась макрогематурия: у 1 пациента — на фоне мочекаменной болезни и после ампутации полового члена по поводу рака, пациент отказался от АКТ; у 1 больной после резекции желудка по поводу рака наблюдался геморрагический цистит, больная отказалась от АКТ, и у 1 пациента рецидивировали эпизоды макрогематурии на фоне Варфарина, Аликсабана и Ривароксабана, требовавшие трансфузий эритроцитарной массы, в последующем пациент отказался от АКТ. У пациентки 87 лет на фоне лечения Дабигатраном этексилатом наблюдалось кишечное кровотечение после фиброколоноскопии, выполненной в связи с железодефицитной анемией средней тяжести, источник кровотечения не был обнаружен, эндоскопическая колоноскопия без патологии. Патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), предрасполагающая к кровотечениям (язва, эрозивный эзофагит, эрозивный гастрит или эрозивный дуоденит), диагностирована у 9,2 % пациентов.

Онкологическая патология была причиной отказа от АКТ у 12,8 % больных, среди них злокачествен-

Характеристика пациентов и причины отказа от назначения антикоагулянтов больным с фибрилляцией предсердий и высоким риском инсульта, госпитализированным в терапевтическую клинику в 2014–2018 гг.**Characteristics of patients and reasons for not prescribing anticoagulants to patients with atrial fibrillation and high risk of stroke hospitalized in a therapeutic clinic in 2014–2018**

Показатель	Всего	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.	Значимость различий, р
Больные с ФП и высоким риском инсульта, n	1128	205	275	198	272	178	p>0,05
Возраст, лет	(73,8±10,4)	(75,8±9,1)	(74,8±8,3)	(71,4±9,5)	(66,6±10,1)	(75,7±9,1)	p>0,05
Риск инсульта по шкале CHA2DS2-VASc, баллы	(4,5±1,1)	(5,2±0,9)	(4,9±1,1)	(4,1±0,8)	(3,8±0,9)	(4,5±1,1)	p<0,05
Риск кровотечений по шкале HAS-BLED, баллы	(1,6±0,1)	(1,9±0,1)	(1,6±0,1)	(1,3±0,1)	(1,0±0,1)	(1,5±0,1)	p<0,05
Больные с ФП и высоким риском инсульта, которым не была назначена АКТ, n (%)	109/1128 (9,7)	47/205 (22,9)	22/275 (8,0)	16/198 (8,1)	13/272 (4,8)	11/178 (6,2)	p<0,05
<i>Субъективные причины отказа от назначения антикоагулянтов</i>							
Не сосчитаны баллы по шкале CHA2DS2-VASc, n (%)	85/109 (78,0)	43/47 (91,5)	18/22 (81,8)	12/16 (75,0)	8/13 (61,5)	4/11 (36,4)	p<0,05
Возраст ≥75 лет, n (%)	46/109 (42,2)	19/47 (40,4)	10/22 (45,5)	7/16 (43,8)	4/13 (30,8)	6/11 (54,5)	p>0,05
Деменция, n (%)	7/109 (6,4)	3/47 (6,4)	2/22 (9,1)	1/16 (6,2)	0/13 (0)	1/11 (9,1)	p>0,05
1-й пароксизм ФП, n (%)	25/109 (22,9)	7/47 (14,9)	3/22 (13,6)	8/16 (50,0)	3/13 (23,1)	4/11 (36,4)	p<0,05
1-й пароксизм ФП на фоне ОКС, n (%)	14/109 (12,8)	6/47 (12,8)	3/22 (13,6)	2/16 (12,5)	2/13 (15,4)	1/11 (9,1)	p>0,05
1-й пароксизм на фоне АКС, ЧКВ, n (%)	9/109 (8,2)	4/47 (10,6)	1/22 (4,5)	1/16 (6,2)	2/13 (15,4)	1/11 (9,1)	p>0,05
Трепетание предсердий, n (%)	10/109 (9,2)	5/47 (6,4)	2/22 (9,1)	3/16 (18,7)	0/13 (0)	0/11 (0)	p<0,05
Планируемая операция, n (%)	8/109 (7,3)	3/47 (6,4)	3/22 (13,6)	2/16 (12,5)	0/13 (0)	0/11 (0)	p<0,05
Эффективная РЧА, нет пароксизмов ФП, n (%)	6/109 (5,5)	0/47 (0)	0/22 (0)	0/16 (0)	5/13 (38,5)	1/11 (9,1)	p<0,05
Отказ больного или его родственников от АКТ, n (%)	10/109 (9,2)	3/47 (6,4)	3/22 (13,6)	1/16 (6,25)	1/13 (7,7)	2/11 (18,2)	p>0,05
<i>Объективные (постоянные и временные) причины отказа от назначения антикоагулянтов</i>							
Анемия тяжелая или средней степени тяжести, n (%)	27/109 (24,8)	10/47 (21,3)	7/22 (31,8)	6/16 (37,5)	0/13 (0)	4/11 (45,5)	p>0,05
Кровотечения в анамнезе, n (%)	13/109 (11,9)	6/47 (12,8)	2/22 (9,1)	0/16 (0)	2/13 (15,4)	3/11 (36,4)	p<0,05
Внутричерепное кровотечение, n (%)	1/109 (0,9)	0/47 (0)	0/22 (0)	0/16 (0)	0/13 (0)	1/11 (9,1)	p>0,05
Онкологическая патология, n (%)	14/109 (12,8)	5/47 (10,6)	4/22 (18,1)	2/16 (12,5)	1/13 (7,7)	2/11 (18,2)	p>0,05
Язва, эрозии пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, n (%)	10/109 (9,2)	—	2/22 (9,1)	3/16 (18,7)	0/13 (0)	5/11 (45,5)	p<0,05
ХБП 4–5 стадий, n (%)	8/109 (7,3)	4/47 (8,5)	2/22 (9,1)	1/16 (6,25)	0/13 (0)	1/11 (9,1)	p>0,05
Тромбоцитопения менее 50 тыс. Ед./мкл, n (%)	3/109 (2,8)	0/47 (0)	0/22 (0)	2/16 (12,5)	0/13 (0)	1/11 (9,1)	p<0,05
Цирроз печени, стадия С по Чайлд – Пью, n (%)	1/109 (0,9)	1/47 (2,1)	0/22 (0)	0/16 (0)	0/13 (0)	0/11 (0)	p>0,05

ные новообразования желудочно-кишечного тракта наблюдались у 3,7 % пациентов, в том числе рак толстой кишки — у 2,8 % больных и рак поджелудочной железы — у 1 пациента (0,9 %). У 10 больных диагностированы злокачественные новообразования других локализаций, в том числе рак легкого — у 5,5 % больных, рак молочной железы (1,8 %) — у 2 (1,8 %) пациенток, рак почки (1,8 %) — у 1 (0,9 %) больной и рак мочевого пузыря — у 1 (1,8 %) (0,9 %) пациента.

Среди больных с опухолями, локализующимися вне ЖКТ, метастазирование в печень, в головной мозг и в легкие с распадом выявлены у 3,7 % пациентов, а опухоли почки и мочевого пузыря были диагностированы у больных с макрогематурией. У 4 онкологических больных планировалось хирургическое лечение, и АКТ была временно отложена.

Хроническая болезнь почек 5-й стадии (абсолютное противопоказание для ПОАК) выявлена

у 2,8 % больных, ХБП 4-й стадии (относительное противопоказание для ПОАК) — у 4,6 % пациентов, в том числе у больного с раком мочевого пузыря, у пациента с рецидивирующими геморроидальными кровотечениями и макрогематурией на фоне геморрагического цистита, у больной 80 лет с критическим аортальным стенозом, которой планировалось хирургическое лечение, у пациентки с амилоидозом и у больной 93 лет с B_{12} -дефицитной анемией, родственники которой отказались от АКТ. Объективными причинами отказа от назначения АКТ были также тяжелая тромбоцитопения (менее 50 тыс./мкл) — у 2,8 % больных и цирроз печени, стадия С по шкале Чайлд — Пью — у 1 пациента (0,9 %).

Следует отметить, что число субъективных причин отказа от назначения АКТ было значительно больше, чем объективных (220 и 77 соответственно, $p=0,01$). У многих пациентов с ФП и высоким риском инсульта, которым не была назначена АКТ, наблюдалось несколько факторов, повлиявших на отказ от назначения антикоагулянтов, объективные и субъективные причины нередко сочетались.

Анализ динамики отказа от назначения АКТ больным с ФП и высоким риском инсульта показал, что с 2014 по 2018 г. число таких случаев уменьшилось в 3,7 раза — с 22,9 % в 2014 г. до 4,8 % в 2017 г. ($p=0,001$) и 6,2 % в 2018 г. ($p=0,001$). В историях болезней в 2014 г. отсутствовала информация о подсчете баллов по шкале CHA_2DS_2-VASc у 43 больных из 47 тех, кому не назначена АКТ (91,5 %), а в 2018 г. — лишь у 4 из 11 пациентов, кому не назначена АКТ (36,4 %). Однако в 2017–2018 гг. некоторые больные с ФП и высоким риском инсульта по-прежнему не получали АКТ, чаще это были пациенты старческого возраста, больные с первым пароксизмом ФП, в том числе на фоне ОКС, и в периоперационном или раннем послеоперационном периоде после операции на сердце, после эффективной радиочастотной абляции (РЧА) устьев легочных вен, в случае отказа пациента или родственников больного старческого возраста от АКТ.

Среди пациентов с ФП и высоким риском инсульта, госпитализированных в терапевтическую клинику университета за 5-летний период (2014–2018), антикоагулянты не были назначены 9,7 % больных, что согласуется с данными литературы [4, 6]. Существуют субъективные и объективные причины отказа от АКТ, причем субъективные, по нашим данным, встречались почти в 3 раза чаще, чем объективные. У многих пациентов наблюдалось сочетание объективных и субъективных факторов.

Субъективные причины отказа от назначения АКТ

Отсутствие оценки риска инсульта (подсчета баллов по шкале CHA_2DS_2-VASc). В нашем исследовании оценка риска инсульта в историях болезней пациентов, которые не получали АКТ, в 2014 г. от-

сутствовала у 91,5 % больных, а в 2018 г. — у 36,4 %. У пациентов с ФП без механических протезов клапанов и тяжелого/умеренного митрального стеноза следует оценить риск инсульта по шкале CHA_2DS_2-VASc для решения вопроса о необходимости АКТ; при наличии ≥ 2 баллов у мужчин и ≥ 3 баллов у женщин АКТ, несомненно, показана при отсутствии противопоказаний, а при 1 балле у мужчин и 2 баллах у женщин АКТ следует рассмотреть [1, 7, 8].

Старческий возраст, когнитивные нарушения, деменция. Старческий возраст (75 лет и старше) — один из наиболее частых факторов (42,2 %), ассоциированных с отказом от АКТ в нашем исследовании. Частота ФП прогрессивно увеличивается с возрастом, к 2050 г. в мире 4,4 % людей будут старше 80 лет [9]. АКТ у людей старческого возраста с ФП особенно актуальна, так как вероятность инсульта при ФП прогрессивно увеличивается с возрастом. Применение ПОАК улучшило ситуацию с назначением ОАК пожилым, но 30 % больных старческого возраста с высоким риском инсульта по-прежнему не получают АКТ [10]. Рандомизированные клинические исследования (РКИ) с ПОАК и ФП включали в себя от 31 до 43 % пациентов старческого возраста, а частота инсульта на фоне ПОАК у пожилых снижалась так же, как и у более молодых больных. Доказано, что исходы у пожилых с ФП лучше на фоне ОАК, чем без АКТ, и лучше на ПОАК, чем на фоне АВК [11]. ФП повышает риск когнитивных нарушений, которые возникают вследствие кардиоэмболических инсультов и микротромбоэмболий при ФП, а использование ОАК ассоциировано со снижением риска деменции [12]. Когнитивные нарушения — не повод для отказа от ОАК при ФП, у пожилых следует минимизировать риск падений и обеспечить оптимальную приверженность к АКТ [8].

Первый (единственный) пароксизм ФП, в том числе ассоциированный с ОКС и с реваскуляризацией миокарда. После первого эпизода ФП 22,9 % пациентам с ФП и высоким риском инсульта АКТ не была назначена, что согласуется с данными литературы [13]. Профилактика инсульта у пациентов с впервые выявленной ФП аналогична АКТ у больных с другими формами ФП и определяется риском инсульта [1]. Нередко первый эпизод ФП возникает на фоне ОКС. В Российской Федерации частота ФП при ОКС достигает 18 % [14]. Если ФП впервые возникает в течение 1-го года после ОКС, то АКТ определяется риском инсульта, который при ишемической болезни сердца (ИБС) обычно высокий, и таким больным следует начать двойную или тройную антитромботическую терапию, характер и длительность которой зависят от риска тромбоза и кровотечения [8].

ФП в раннем послеоперационном периоде после операций на сердце встречается у 20–50 % больных [1, 15], а в нашем исследовании — у 8,2 %

пациентов, которым не была назначена АКТ. Длительная АКТ может быть рассмотрена у пациентов с высоким риском инсульта и с ФП, впервые возникшей при операции на сердце или в раннем послеоперационном периоде (IIb, B), так как у таких пациентов кратковременный и долгосрочный риск инсульта повышен [1, 16], а ФП, впервые возникшая в пери/послеоперационном периоде, в последующем нередко рецидивирует.

Трепетание предсердий. Изолированная форма ТП нами зарегистрирована у 9,2 % пациентов с высоким риском инсульта, которым АКТ не была назначена. Существует точка зрения, что ТП реже осложняется инсультом, чем ФП, и иногда врачи не назначают антикоагулянты при ТП. Современные рекомендации постулируют, что тактика АКТ при ТП не отличается от ФП [8].

Планируемое хирургическое вмешательство. В нашем исследовании 7,3 % больных с ФП и высоким риском инсульта планировалось хирургическое лечение, и АКТ не была назначена. При плановой операции подход должен быть дифференцированным, основанным на оценке соотношения риска тромбоза и геморрагии. Вмешательства с низким риском кровотечений (экстракция зубов, процедуры на каналах корня зуба, небольшие дерматологические операции, лечение катаракты), а также некоторые вмешательства (коронароангиография, чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) лучевым доступом, имплантация кардиостимулятора, катетерные вмешательства при ТП/ФП) могут быть выполнены без отмены АКТ [7]. Вмешательства с умеренным/высоким риском кровотечения требуют временной отмены АКТ [7]. После операции с низким риском кровотечения АКТ можно возобновить через 24 ч, а при умеренном и высоком риске кровотечений — через 48–72 ч при наличии эффективного гемостаза [7, 8].

Эффективная изоляция устьев легочных вен. У 5,5 % больных с высоким риском инсульта АКТ не была назначена из-за отсутствия ФП после радиочастотной абляции. После РЧА следует проводить АКТ в течение 2 месяцев, после чего эту терапию нужно продолжать неопределенно долго при высоком риске инсульта и при отсутствии противопоказаний [7, 17, 18].

Объективные (чаще временные) причины отказа от назначения АКТ

Анемия тяжелая или средней тяжести, в том числе неясной этиологии. Тяжелая анемия выявлена нами у 5,5 % пациентов с ФП, которым не была назначена АКТ, а анемия средней тяжести — у 19,3 % пациентов. Рекомендации постулируют, что тяжелая анемия, особенно если причина ее не ясна, является противопоказанием для АКТ [1]. АКТ у больных ФП с тяжелой анемией значительно увеличивает риск кровотечений, но не снижает вероятность тромбозов [20]. Следует проводить

поиск источника скрытых кровотечений, особенно при наличии дефицита железа (видеоэзофагогастроуденоскопия, фиброколоноскопия) [7, 19]. У большинства пациентов причины анемии обратимы, следует временно воздержаться от АКТ, а после диагностики и эффективного лечения начать АКТ.

Кровотечения в анамнезе. В нашем исследовании недавние кровотечения наблюдались у 11,9 % пациентов с ФП, иногда кровотечения возникали на фоне АКТ. Нередко кровотечения были обусловлены онкопатологией, мочекаменной болезнью, патологией ЖКТ. Несмотря на наличие несомненных показаний для АКТ, многие пациенты пожилого возраста, пережившие кровотечение, отказались от последующей АКТ. Для снижения риска кровотечений всем пациентам с анамнезом желудочно-кишечного кровотечения, эрозивно-язвенного поражения пищевода, желудка или двенадцатиперстной кишки рекомендовано проведение видеоэзофагогастроуденоскопии [21]. Если кровотечение возникло на фоне АКТ или до начала терапии, следует оценить его тяжесть, выявить источник и устранить до начала АКТ [7]. Малые кровотечения на фоне АКТ требуют временной отмены терапии (АВК до снижения международного нормализованного отношения $<2,0$, а ПОАК на 1 день). Важно объяснить пациенту значение приверженности терапии и необоснованность отказа от приема АКТ даже при рецидивах малых кровотечений. При клинически значимых или больших кровотечениях, угрожающих жизни пациента, рекомендовано оценить возможность возобновления АКТ с участием специалистов [7].

Ведение больных с ФП, получающих АКТ после кровотечения [8]:

- 1) обсудить влияние кровотечения на прогноз, рассмотреть риск и пользу АКТ;
- 2) оценить риск повторных кровотечений;
- 3) выявить потенциально модифицируемые факторы риска кровотечений;
- 4) пересмотреть АКТ и выбрать верную дозу ПОАК;
- 5) возобновить АКТ в случае отсутствия абсолютных противопоказаний.

Внутричерепное кровоизлияние (ВЧК) в анамнезе. АКТ не была назначена при ФП лишь 1 пациенту с ВЧК в анамнезе. Рекомендации постулируют, что после ВЧК у пациентов с ФП возобновление АКТ возможно через 4–8 недель при устранении причины кровотечения и коррекции факторов риска [7]. Пациентам с артериальной гипертензией и ФП рекомендован контроль артериального давления, что позволяет снизить риск кровотечений, в том числе ВЧК [7, 22]. Решение о возобновлении АКТ следует принимать мультидисциплинарной командой (невролог, кардиолог, нейрохирург и специалист по нейровизуализации) [7].

Заболевания ЖКТ, предрасполагающие к кровотечениям. Язвы и эрозии пищевода, желудка

и двенадцатиперстной кишки диагностированы нами у 9,2 % больных ФП, которые не получали АКТ. Считаем, что пациентам 65 лет и старше до АКТ следует выполнять видеоэзофагогастродуоденоскопию, так как острые эрозии, язва желудка, двенадцатиперстной кишки, рак желудка и другая патология (часто бессимптомная) обнаруживаются у 45,6 % пациентов с ФП, которым показана АКТ [23]. После эффективного лечения кислотозависимых заболеваний у больных ФП следует начать/возобновить АКТ на фоне ингибиторов протонного насоса.

Онкологическая патология. Ведение таких больных сопряжено с трудностями, учитывая повышенный риск тромбозов и кровотечений. Активный рак диагностирован нами у 12,8 % пациентов, в том числе злокачественные новообразования ЖКТ наблюдались у 3,7 % больных. Наряду с традиционными факторами риска кровотечений, необходимо учитывать факторы, обусловленные онкопатологией (активно кровоточащий рак/рак с высоким риском кровотечений, метастазы в печень и головной мозг), и факторы риска кровотечений, ассоциированные с лечением онкопатологии (хирургическое лечение, лучевая терапия, тромбоцитопения и т. д.) [8]. Для профилактики венозных тромбозов при раке обычно используют низкомолекулярный гепарин. Активный рак ЖКТ — противопоказание для терапии ПОАК, в том числе при ФП. Эксперты считают, что ПОАК можно использовать у больных ФП с онкопатологией, но это решение должно быть принято мультидисциплинарной командой (кардиолог, онколог, гематолог, радиолог и другие специалисты) [8, 24].

Хроническая болезнь почек (ХБП) 4–5-й стадии. ХБП С5 — противопоказание для ПОАК. В нашем исследовании ХБП С5 выявлена у 2,8 % больных, а ХБП С4 — у 4,6 % пациентов с ФП. Часто у них наблюдалась сопутствующая патология, и нередко пациенты старческого возраста или их родственники отказывались от АКТ. Рекомендации гласят, что у пациентов с ХБП С5 и клиренсом креатинина менее 15 мл/мин ПОАК противопоказаны, а по поводу АВК данные немногочисленны [1]. Решение о целесообразности и выборе АКТ у больных с клиренсом креатинина <15 мл/мин или получающих гемодиализ должно приниматься мультидисциплинарной командой с учетом мнения больного [1, 7]. При ХБП С4 АКТ у пациентов с ФП возможна при тщательном контроле и в сниженных дозах [8].

Тромбоцитопения. Ранее противопоказанием к АКТ было число тромбоцитов менее 100 тыс./мкл, так как это значение было критерием невключения в РКИ с ПОАК. Тромбоцитопения менее 100 тыс./мкл нами выявлена у 2,8 % пациентов. Проспективное исследование, в которое вошли пациенты с ФП и тромбоцитопенией от 50 до 100 тыс./мкл и получавшие сниженные дозы ПОАК, продемонстрировало сопоставимую час-

тоту кровотечений и ишемических инсультов с пациентами с нормальным уровнем тромбоцитов, получавших полные дозы ПОАК [25]. Рекомендации EHRA (2021) расширили показания для ПОАК при тромбоцитопении: при значении от 50 до 100 тыс./мкл лечение ПОАК следует проводить с осторожностью, при тромбоцитах от 20 до 50 тыс./мкл терапия ПОАК возможна в сниженных дозах после решения мультидисциплинарной команды при условии тщательного наблюдения, а при концентрации тромбоцитов менее 20 тыс./мкл терапия ПОАК противопоказана [8].

Частота отказа от назначения антикоагулянтов у больных с ФП и высоким риском инсульта, по нашим данным, за 5-летний период уменьшилась в 3,7 раза. Это обусловлено большей осведомленностью врачей об эффективности АКТ по предупреждению инсультов при ФП и меньшим риском больших кровотечений при применении ПОАК. В последнее время врачи, как правило, тщательно оценивают риск инсульта и взвешивают возможность назначения АКТ при отсутствии абсолютных противопоказаний. По нашему мнению, число баллов по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED следует включать в диагноз пациента, так как эта информация мотивирует врача выбрать верную тактику при назначении антикоагулянтов у больных с ФП. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение факторов, ассоциированных с отсутствием назначений АКТ больным с фибрилляцией предсердий и высоким риском инсульта.

ВЫВОДЫ

1. У больных с ФП и высоким риском инсульта в 2014–2018 гг. антикоагулянты в терапевтической клинике не назначались чаще по субъективным причинам, зависящим от мнения врачей, чем по объективным (чаще обратимым причинам).

2. Наиболее часто встречающиеся причины отказов от назначения антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП и высоким риском инсульта: отсутствие оценки риска инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc, старческий возраст больных, единственный зарегистрированный пароксизм ФП.

3. Частота необоснованных отказов от назначения антикоагулянтов больным с ФП и высоким риском инсульта за 5-летний период (2014–2018) уменьшилась в 3,7 раза, что следует расценивать как положительную динамику.

Ограничения исследования заключаются в ретроспективном анализе данных историй болезни одной университетской клиники терапевтического профиля и периоде с 2014 по 2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-thoracic Surgery (EACTS) // *Eur. Heart J.* – 2020. – № 42. – P. 373–498. Doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
2. Magnussen C., Niiranen T. J., Ojeda F. M. et al. Sex differences and similarities in atrial fibrillation epidemiology, risk factors, and mortality in community cohorts: results from the BiomarcARE consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe) // *Circulation.* – 2017. – № 136. – P. 1588–1597. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.02898.
3. Reiffel J. A. Atrial fibrillation and stroke: epidemiology // *Am. J. Med.* – 2014. – Vol. 127, № 4. – P. PE15-E16. Doi: 10.1016/j.amjmed.2013.06.002.
4. Kea B., Waites B. T., Lin A. et al. Practice Gap in Atrial Fibrillation Oral Anticoagulation Prescribing at Emergency Department Home Discharge // *West J. Emerg. Med.* – 2020. – Vol. 21, № 4. – P. 924–934. Doi: 10.5811/westjem.2020.3.45135.
5. Creaney C., Barkat K., Durey C. et al. Non-prescription of anticoagulants in patients discharged with stroke and atrial fibrillation // *Br. J. Cardiol.* – 2019. – № 26. – P. 23–26. Doi: 10.5837/bjc.2019.007.
6. Pritchett R. V., Bem D., Turner G. M. et al. Improving the Prescription of Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: A Systemic Review // *Thromb. Haemost.* – 2019. – Vol. 119, № 02. – P. 294–307. Doi: 10.1055/s-0038-1676835.
7. Клинические рекомендации Фибрилляция и трепетание предсердий. 2020 / одобрено на заседании Научно-практич. совета Министерства здравоохранения Российской Федерации. URL: <https://scardio.org> (дата обращения: 18.04.2022).
8. Steffel J., Collins R., Antz M. et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation // *Europace.* – 2021. – № 00. – P. 1–65. Doi: 10.1093/europace/euab065.
9. Luy M. A classification of the nature of mortality data underlying the estimates for the 2004 and 2006 United Nations' World Population Prospects // *Comparative Population Studies.* – 2010. – Vol. 35, № 2.
10. Fohrtung R. B., Novak E., Rich M. W. Effect of new oral anticoagulants on prescribing practices for atrial fibrillation in older adults // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2017. – № 65. – P. 2405–2412. Doi: 10.1111/jgs.15058.
11. Bai Y., Guo S. D., Deng H. et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in older patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-regression analysis // *Age Ageing.* – 2018. – № 47. – P. 9. Doi: doi.org/10.1093/ageing/afx103.
12. Kim D., Yang P. S., Jang E. et al. Association of anti-coagulant therapy with risk of dementia among patients with atrial fibrillation // *Europace.* – 2021. – № 23. – P. 184–195. Doi: doi.org/10.1093/europace/eaab192.
13. Gulizia M. M., Cemin R., Colivicchi F. et al. BLITZ-AF investigators. Management of atrial fibrillation in the emergency room and in the cardiology ward: the BLITZ-AF study // *Europace.* – 2019. – № 21. – P. 230–238. Doi: doi.org/10.1093/europace/euy166.
14. Батурина О. А., Андреев Д. А., Ананичева Н. А. и др. Распространенность фибрилляции предсердий при остром коронарном синдроме и особенности назначения пероральных антитромботических препаратов // *Кардиология.* – 2019. – Т. 59, № 1. – С. 40–48. Doi: doi.org/10.18087/cardio.2019.1.10213.
15. Gillinov A. M., Bagiella E., Moskowitz A. J. et al. CTSN. Rate control versus rhythm control for atrial fibrillation after cardiac surgery // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – № 374. – P. 1911–1921. Doi: 10.1056/NEJMoal602002.
16. Lin M. H., Kamel H., Singer D. E. et al. Perioperative/postoperative atrial fibrillation and risk of subsequent stroke and/or mortality // *Stroke.* – 2019. – № 50. – P. 1364–1371. Doi: doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.023921.
17. Kirchhof P., Benussi S., Dipek Kotecha et al. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // *European Heart Journal.* – 2016. – Vol. 37, № 38. – P. 2893–2962. Doi: doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210.
18. January C. T., Wann L. S., Alpert J. S. et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – № 64. – P. e1–e76. Doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.022.
19. Urquhart J., Eisen G., Faigel D. O. et al. A closer look at same-day bidirectional endoscopy // *Gastrointest. Endosc.* – 2009. – № 69. – P. 271–277. Doi: doi.org/10.1016/j.gie.2008.04.063.
20. Bonde A. N., Blanche P., Staerk L. et al. Oral anticoagulation among atrial fibrillation patients with anaemia; an observational cohort study // *Eur. Heart J.* – 2019. – Vol. 40, № 46. – P. 3782–3790. Doi: doi.org/10.1093/eurheartj/ehz155.
21. Панченко Е. П. Анти тромботическая терапия в кардиологии. – М.: Ремедиум, 2019. – 255 с.
22. Woo D., Haverbusch M., Sekar P. et al. Effect of Untreated Hypertension on Hemorrhagic Stroke // *Stroke.* – 2004. – № 35. – P. 1703–1708. Doi: doi.org/10.1161/01.STR.0000130855.70683.c8.
23. Баранова Е. И., Филатова А. Г., Ионин В. А. Как снизить риск желудочно-кишечных кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий? // *Рос. кардиолог. журн.* – 2017. – Т. 10, № 150. – С. 124–132. Doi: doi.org/10.15829/1560-4071-2017-10-124-132.
24. Zamorano J. L., Lancelotti P., Rodriguez Munoz D. et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: the Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* – 2016. – № 37. – P. 2768–2801. Doi: doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211.
25. Janion-Sadowska A., Papuga-Szela E., Lukaszuk R. et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients

with atrial fibrillation and thrombocytopenia // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2018. – № 72. – P. 153–160. Doi: 10.1097/FJC.0000000000000607.

REFERENCES

- Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-thoracic Surgery (EACTS) // Eur Heart J. 2020;(42):373–498. Doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Magnussen C., Niiranen T. J., Ojeda F. M. et al. Sex differences and similarities in atrial fibrillation epidemiology, risk factors, and mortality in community cohorts: results from the BiomarcARE consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe) // Circulation. 2017;(136):1588–1597. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.02898.
- Reiffel J. A. Atrial fibrillation and stroke: epidemiology // Am J Med. 2014;127(4):PE15–E16. Doi: 10.1016/j.amjmed.2013.06.002.
- Kea B., Waites B. T., Lin A. et al. Practice Gap in Atrial Fibrillation Oral Anticoagulation Prescribing at Emergency Department Home Discharge // West J. Emerg. Med. 2020;21(4):924–934. Doi: 10.5811/westjem.2020.3.45135.
- Creaney C., Barkat K., Durey C. et al. Non-prescription of anticoagulants in patients discharged with stroke and atrial fibrillation // Br. J. Cardiol. 2019;(26):23–26. Doi: 10.5837/bjc.2019.007.
- Pritchett R. V., Bem D., Turner G. M. et al. Improving the Prescription of Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: A Systemic Review // Thromb Haemost. 2019;119(02):294–307. Doi: 10.1055/s-0038-1676835.
- Clinical guidelines Atrial fibrillation and flutter. 2020. Approved at a meeting of the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. Available at: <https://scardio.org> (accessed: 18.04.2022).
- Steffel J., Collins R., Antz M. et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation // Europace. 2021;(00):1–65. Doi: 10.1093/europace/euab065.
- Luy M. A classification of the nature of mortality data underlying the estimates for the 2004 and 2006 United Nations' World Population Prospects // Comparative Population Studies. 2010;35(2).
- Fohtung R. B., Novak E., Rich M. W. Effect of new oral anticoagulants on prescribing practices for atrial fibrillation in older adults // J Am Geriatr Soc. 2017;(65):2405–2412. Doi: 10.1111/jgs.15058.
- Bai Y., Guo S. D., Deng H. et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in older patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-regression analysis // Age Ageing. 2018;(47):9. Doi: doi.org/10.1093/ageing/afx103.
- Kim D., Yang P. S., Jang E. et al. Association of anticoagulant therapy with risk of dementia among patients with atrial fibrillation // Europace. 2021;(23):184–195. Doi: doi.org/10.1093/europace/eaab192.
- Gulizia M. M., Cemin R., Colivicchi F., De Luca L., Di Lenarda A. et al. BLITZ-AF investigators. Management of atrial fibrillation in the emergency room and in the cardiology ward: the BLITZ-AF study // Europace. 2019;(21):230–238. Doi: doi.org/10.1093/europace/euy166.
- Baturina O. A., Andreev D. A., Ananicheva N. A., Gilyarov M. Yu., Sychev D. A., Syrkin A. L., Shchekochihin D. Yu. Prevalence of Atrial Fibrillation and use of Oral Antithrombotic Therapy in Patients with Acute Coronary Syndrome // Kardiologiia. 2019;59(1):40–48. (In Russ.). Doi: doi.org/10.18087/cardio.2019.1.10213.
- Gillinov A. M., Bagiella E., Moskowitz A. J. et al. CTSN. Rate control versus rhythm control for atrial fibrillation after cardiac surgery // N Engl J Med. 2016;(374):1911–1921. Doi: 10.1056/NEJMoal602002.
- Lin M. H., Kamel H., Singer D. E. et al. Perioperative/postoperative atrial fibrillation and risk of subsequent stroke and/or mortality // Stroke. 2019;(50):1364–1371. Doi: doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.023921.
- Kirchhof P., Benussi S., DiPace K. et al. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // European Heart Journal. 2016;37(38):2893–2962. Doi: doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210.
- January C. T., Wann L. S., Alpert J. S. et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society // J Am Coll Cardiol. 2014;(64):e1–e76. Doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.022.
- Urquhart J., Eisen G., Faigel D. O. et al. A closer look at same-day bidirectional endoscopy // Gastrointest Endosc. 2009;(69):271–277. Doi: doi.org/10.1016/j.gie.2008.04.063.
- Bonde A. N., Blanche P., Staerk L. et al. Oral anticoagulation among atrial fibrillation patients with anaemia; an observational cohort study // Eur Heart J. 2019;40(46):3782–3790. Doi: doi.org/10.1093/eurheartj/ehz155.
- Panchenko E. P. Antithrombotic therapy in cardiology. Moscow, Remedium, 2019:255. (In Russ.).
- Woo D., Haverbusch M., Sekar P. et al. Effect of Untreated Hypertension on Hemorrhagic Stroke // Stroke. 2004;(35):1703–1708. Doi: doi.org/10.1161/01.STR.0000130855.70683.c8.
- Baranova E. I., Filatova A. G., Ionin V. A. How to reduce the risk of gastrointestinal bleeding during anticoagulant therapy in patients with nonvalvular atrial fibrillation? // Russian journal of cardiology. 2017;10(150):124–132. (In Russ.). Doi: doi.org/10.15829/1560-4071-2017-10-124-132.
- Zamorano J. L., Lancelotti P., Rodriguez Munoz D. et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: the Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur Heart J. 2016;(37):2768–2801. Doi: doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211.
- Janion-Sadowska A., Papuga-Szela E., Lukaszuk R. et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and thrombocytopenia // J Cardiovasc Pharmacol. 2018;(72):153–160. Doi: 10.1097/FJC.0000000000000607.

Информация об авторах

Баранова Елена Ивановна, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8788-0076; **Ионин Валерий Александрович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, старший научный сотрудник, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7293-1144; **Близнюк Ольга Игоревна**, клинический ординатор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной ди-

агностики с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-1017-4966; **Павлова Виктория Александровна**, клинический ординатор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8479-0331; **Скуридин Даниил Сергеевич**, ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой им. Г. Ф. Ланга, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-1541-9248; **Колесник Ольга Степановна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-0668-2490; **Кацап Анна Александровна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-2698-7977.

Information about authors

Baranova Elena I., Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Therapy with a Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics with Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8788-0076; **Ionin Valerii A.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy with a Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics with Clinic, Senior Research Fellow, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7293-1144; **Bliznyuk Olga I.**, Clinical Resident of the Department of Faculty Therapy with a Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics with Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-1017-4966; **Pavlova Viktoriia A.**, Clinical Resident of the Department of Faculty Therapy with a Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics with Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8479-0331; **Skuridin Daniil S.**, Assistant of the Department of Faculty Therapy with a Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics with Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-1541-9248; **Kolesnik Olga S.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy with a Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics with Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-0668-2490; **Katsap Anna A.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy with a Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics with Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-2698-7977.



© 2022 Коллектив авторов, 2022
УДК [616-006.81 : 57.034]-092.4
DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-2-68-76

Ю. А. Кириллов, М. А. Козлова, Л. А. Макарецца, А. В. Борисов, М. В. Муратова,
Д. А. Арешидзе*

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А. П. Авцына», Москва, Россия

ЦИРКАДНЫЕ РИТМЫ И НЕКОТОРЫЕ МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ МЕЛАНОМЫ В16

Поступила в редакцию 15.03.2022 г.; принята к печати 23.05.2022 г.

Резюме

Введение. Меланома является одной из наиболее злокачественных опухолей человека, происходящей из меланин-образующей ткани. В настоящее время среди факторов риска развития злокачественных новообразований, в том числе и меланомы, рассматривается световое загрязнение — воздействие света в ночное время. В свою очередь, нарушение циркадной ритмичности в условиях светового загрязнения нередко приводит к возникновению десинхронозов, которые могут быть причиной развития целого ряда заболеваний, в том числе и злокачественных новообразований. Как правило, световое загрязнение сопровождается снижением выработки эпифизарного мелатонина, обладающего онкостатическим, противоопухолевым и антиоксидантным эффектами.

Цель — изучение морфологических особенностей перевиваемой меланомы В16, установление микроморфометрических параметров клеток опухоли и циркадных ритмов (ЦР) некоторых из них для дальнейшего использования в качестве контрольных показателей при исследовании влияния различных световых режимов и экспериментальной терапии на морфофункциональное состояние организма животных с перевитой меланомой.

Методы и материалы. Исследование проведено на самцах мышей-гибридов линии BDF1. Животные были разделены на две равные группы по 25 особей. Первая служила интактным контролем, мышам второй группы осуществляли трансплантацию меланомы В16/Ф10. На 15-е сутки после перевивки опухоли животные были выведены из опыта в 9.00, 15.00, 21.00 и 3.00. Определяли массу и объем опухоли, проводили микроскопические, в том числе и микроморфометрические, исследования опухолей. В плазме крови определяли уровень глюкозы. Оценивали суточную динамику изучаемых показателей, для статистического расчета амплитуды и акрофазы циркадных ритмов выполняли косинор-анализ.

Результаты. Исследование циркадного ритма глюкозы позволило выявить его отличие у животных с меланомой от такового в контроле. Изменения суточной ритмичности этого метаболита, комплексно отражающего синхронизацию множества ритмов между собой, позволяют утверждать о значительном изменении циркадного ритмостаза у животных с меланомой. В результате проведенного исследования нами были установлены микроморфометрические показатели, характерные для меланомы В16, на 14-е сутки после перевивки. Установлен циркадный ритм площади ядра и клетки, митотического индекса и отсутствия тактового для ядерно-цитоплазматического отношения. Обнаружено отличие фазово-амплитудных особенностей ЦР площади ядра клеток меланоцитов опухоли от нормальных.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют об изменении ритмостаза у мышей с экспериментальной меланомой В16. Особенности организации ритмичности самой опухоли могут быть использованы при ее таргетной экспериментальной терапии с учетом хронобиологических особенностей. Результаты исследования могут быть использованы для дальнейших исследований влияния различных режимов освещения на морфофункциональное состояние организма животных при исследуемой патологии.

Ключевые слова: меланома В16, микроморфометрия, циркадный ритм

Для цитирования: Кириллов Ю. А., Козлова М. А., Макарецца Л. А., Борисов А. В., Муратова М. В., Арешидзе Д. А. Циркадные ритмы и некоторые морфометрические показатели меланомы В16. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2022;29(2):68–76. DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-2-68-76.

* **Автор для связи:** Давид Александрович Арешидзе, Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А. П. Авцына, 197341, Россия, Москва, ул. Цурюпы, д. 3. E-mail: labcelpat@mail.ru.

Yury A. Kirillov, Maria A. Kozlova, Lyudmila A. Makartseva, Aleksey V. Borisov, Marina V. Muratova, David A. Areshidze*

A. P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia

CIRCADIAN RHYTHMS AND SOME MICROMORPHOMETRIC INDICATORS OF B16 MELANOMA

Received 15.03.2022; accepted 23.05.2022

Summary

Introduction. Melanoma is one of the most malignant human tumors, originating from melanin-forming tissue. Currently, among the risk factors for the development of malignant neoplasms, including melanoma, light pollution is considered — exposure to light at night. In turn, the violation of circadian rhythm under conditions of light pollution often leads to the occurrence of desynchronosis, which is the cause of the development of a number of diseases, including malignant neoplasms. As a rule, light pollution is accompanied by a decrease in the production of epiphyseal melatonin, which has oncostatic, antitumor and antioxidant effects.

The **objective** of study was to study the morphological features of transplanted B16 melanoma, to establish the micromorphometric indicators of tumor cells and circadian rhythms of some of them for further use as control indicators in the study of the effect of various light regimes and experimental therapy on the morphofunctional state of the body of animals with transplanted melanoma.

Methods and materials. The study was conducted on male hybrid mice of the BDF1 line. The animals were divided into 2 equal groups of 25 individuals. The first group served as an intact control, the mice of the second group were transplanted with B16/F10 melanoma. On the 15th day after tumor inoculation, the animals were withdrawn from the experiment at 9.00, 15.00, 21.00 and 3. The mass and volume of the tumor were determined, microscopic, including micromorphometric studies of tumors were performed. Glucose levels were determined in blood plasma. The daily dynamics of the studied parameters was assessed, and for the statistical calculation of the amplitude and acrophase of circadian rhythms, a cosinor analysis was performed.

Results. The study of the circadian rhythm of glucose made it possible to reveal its difference in animals with melanoma from that in the control. Changes in the daily rhythmicity of this metabolite, which comprehensively reflects the synchronization of many rhythms with each other, allows us to state a significant change in circadian rhythmogenesis in animals with melanoma. As a result of the study, we have established micromorphometric indicators characteristic of B16 melanoma on the 14th day after transplantation. The circadian rhythm of the area of the nucleus and cells, the mitotic index and the absence of a clock for the NCR were established. The difference between the phase-amplitude features of the CR of the area of the nucleus of melanocyte cells from the normal ones was found.

Conclusion. The obtained data indicate a change in rhythmogenesis in mice with experimental B16 melanoma. The features of the organization of the rhythmicity of the tumor itself can be used in its targeted experimental therapy, taking into account chronobiological features. The results of the study can be used for further studies of the effect of various lighting modes on the morphofunctional state of the animal organism in the pathology under study.

Keywords: B16 melanoma, micromorphometry, circadian rhythm

For citation: Kirillov Yu. A., Kozlova M. A., Makartseva L. A., Borisov A. V., Muratova M. V., Areshidze D. A. Circadian rhythms and some micromorphometric indicators of B16 melanoma. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2022;29(2):68–76. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-2-68-76.

* **Corresponding author:** David A. Areshidze, A. P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia, адрес. E-mail: labcelpat@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Меланома является одной из наиболее злокачественных опухолей человека, происходящей из меланинообразующей ткани. Чаще всего она развивается в коже, но может локализоваться и в области пигментной оболочки глаз, мозговых оболочек и слизистых оболочек тела [1].

Меланоме присущи все признаки злокачественных опухолей: проявление тканевого и клеточного атипизма, инфильтрирующий характер роста, агрессивное течение, регионарное и отдаленное метастазирование, рецидивы заболевания. Примерно в 90 % случаев диагноз меланомы устанавливается на ранних стадиях, когда меланома представлена локализованной опухолью. Выживаемость пациентов в таких случаях в течение 10 лет достигает 85 %.

Меланома кожи метастазирует преимущественно лимфогенным и гематогенным путем. При на-

личии метастазов прогноз считается неблагоприятным. Десятилетняя выживаемость пациентов с метастазами в регионарные лимфоузлы составляет 20–40 %, а отдаленные метастазы сокращают выживаемость до 6–9 месяцев в зависимости от степени вовлеченности внутренних органов и агрессивности опухоли [2, 3].

В настоящее время среди факторов риска развития злокачественных новообразований, в том числе и меланомы, рассматривается световое загрязнение — воздействие света в ночное время [4]. Рабочая группа Международного агентства по изучению рака признала сменную работу возможно канцерогенной для человека [5]. В первую очередь, в группу риска по этому фактору попадают работники ночных смен, хотя световое загрязнение в том или ином виде присутствует в повседневной жизни практически всех жителей крупных городов. В основе увеличенного риска возникновения

рака в таких условиях лежат нарушение циркадной ритмичности и снижение выработки мелатонина [6, 7].

Нарушение циркадной ритмичности в условиях светового загрязнения нередко приводит к возникновению десинхронозов, которые могут быть причиной развития целого ряда заболеваний [8–12].

Как правило, световое загрязнение сопровождается снижением выработки эпифизарного мелатонина, обладающего онкостатическим, противоопухолевым и антиоксидантным эффектами.

Реализация вышеперечисленных эффектов гормона обусловлена его влиянием на гомеостаз и циркадные ритмы, воспаление, кооперацию иммунцитов и продукцию цитокинов в микроокружении опухоли, экспрессию генов и сигнальные пути, связанные с ангиогенезом, пролиферацией и метастазированием, метаболизм, гипоксию и оксидативный стресс, апоптоз и резистентность к химио- и лучевой терапии. Вместе с тем механизмы противоопухолевого действия мелатонина до конца не изучены. Описано его влияние на активацию Т-хелперов-1, увеличение продукции ряда цитокинов (IL-2, IFN- γ , интерлейкина-6), снижение экспрессии VEGF-рецептора, активацию апоптоза в опухолевых клетках, уменьшение активности теломеразы. Этим объясняется большое внимание, уделяемое применению мелатонина в клинических исследованиях с целью повышения эффективности лекарственного лечения у пациентов с различными злокачественными опухолями [13, 14].

Использование мелатонина при экспериментальной перевиваемой меланоме приводит к снижению уровня малонового диальдегида и активности каталазы в сыворотке крови и гомогенатах опухолевой ткани экспериментальных животных, увеличению продолжительности жизни экспериментальных животных [15].

Целью исследования является изучение морфологических особенностей перевиваемой меланомы B16: установление микроморфометрических параметров клеток опухоли и циркадных ритмов некоторых из них для дальнейшего использования в качестве контрольных показателей при исследовании влияния различных световых режимов и экспериментальной терапии на морфофункциональное состояние организма животных с перевитой меланомой.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Исследование проведено на самцах мышей-гибридов линии BDF1 ($n = 50$) в возрасте 8 недель, массой 21–22 г, полученных из УНУ «Питомник и виварий ИПХФ РАН». Работу с животными проводили в соответствии с требованиями, изложенными в «Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных», и приказом Минздрава

России № 267 от 19 июня 2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики».

Животные были разделены на две равные группы по 25 особей. Первая служила интактным контролем, мышам второй группы осуществляли трансплантацию меланомы B16/F10 путем стандартного подкожного введения иглой 1,2×40 в область левого бока животного ближе к спине по 0,5 мл взвеси опухолевой ткани в среде 199 при разведении 1:10 по весу [16].

Животные содержались в пластиковых клетках при свободном доступе к питью и пище в течение 14 суток при естественном освещении, температуре 20–22 °C и относительной влажности воздуха 60–70 %.

На 15-е сутки после перевивки опухоли животные были выведены из опыта в 9.00, 15.00, 21.00 и 3.00 путем дислокации шейных позвонков. После умерщвления проводили забор крови для гематологических и биохимических исследований и эвисцерацию. У животных экспериментальной группы изымали опухоль, у мышей контрольной группы — кожный лоскут.

Определяли массу и объем опухоли по формуле:

$$V = \pi/6 \cdot \Delta_1 \cdot \Delta_2 \cdot \Delta_3,$$

где Δ_1 — длина; Δ_2 — ширина; Δ_3 — высота опухоли, см.

Опухоль и кожу фиксировали в 10 %-м нейтральном забуференном формалине с дальнейшей проводкой через спирты возрастающей концентрации (50°, 60°, 70°, 80° и 96°) и ксилол с последующей заливкой в гистологическую среду «Гистомикс» («Биовитрум», Россия). Приготавливали серийные гистологические срезы толщиной 5–6 мкм на роторном микротоме. Окраску гематоксилин и эозин осуществляли по общепринятой методике. Для выявления гемосидерина осуществляли реакцию Персла по общепринятой методике.

Микроскопию гистологических препаратов проводили на цифровом микроскопе Leica Microsystem DM 2500 с использованием окуляров ×10, ×15, объективы ×4, ×10, ×20, ×40, ×100. С каждого исследованного препарата выполняли по десять цифровых снимков случайно выбранных полей зрения при увеличении ×400, ×1000, на которых в дальнейшем осуществляли карио- и цитометрию. Для морфометрических исследований использовали программный комплекс «Fiji», построенный на базе программы «ImageJ v2» с соответствующими плагинами [17]. Измерения проводили в микрометрах после предварительной геометрической калибровки по оцифрованной с тем же увеличением шкале объект-микрометра.

В контрольной группе, ввиду невозможности цитометрии сомы меланоцита из-за его сложного отростчатого строения, проводили только кариометрические, а в экспериментальной группе — карио- и цитометрические исследования.

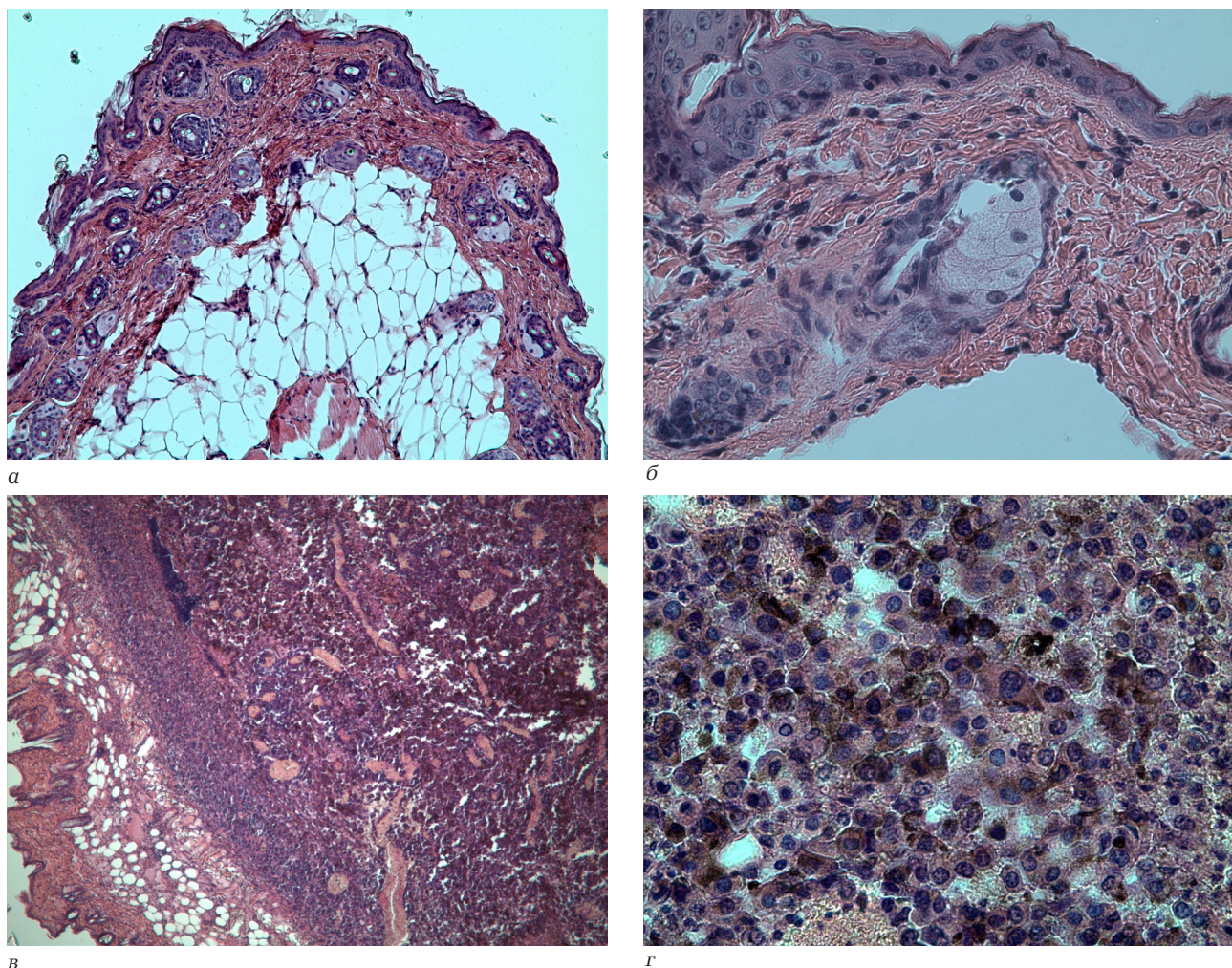


Рис. 1. Кожа intactных животных (а, б) и меланома (в, г). Окраска гематоксилин-эозином: а и в – $\times 100$; б и г – $\times 400$
 Fig. 1. Skin of intact animals (a, b) and melanoma (v, r). Hematoxylin-eosin staining: a and v – $\times 100$; b and r – $\times 400$

С помощью программы «ImageJ» определяли площадь поперечного сечения ядра, его короткий и длинный диаметры, периметр, площадь поперечного сечения клетки, ее короткий и длинный диаметры. С применением соответствующих формул вычисляли ядерно-цитоплазматическое отношение (ЯЦО), средний диаметр ядра, объем ядра, объем клетки, индекс удлинённости ядра, коэффициент формы ядра, индекс контура ядра [18, 19].

Пролиферативную активность опухолевых клеток в меланоме В16 оценивали путем подсчета в гистологических срезах фигур митоза на 1000 клеток.

В плазме крови с помощью анализатора StatFax-3300 (США) с соответствующими наборами «Spinreact» (Испания) определяли уровень глюкозы.

Построение графиков и статистическую обработку результатов выполняли в программе «GraphPad Prism v8.41» (США). Для выявления нормальности распределения использовали тест Д'Агостино – Пирсона. При нормальном распределении использовали t-тест Стьюдента для сравнения двух групп. При ненормальном распределении использовали тест Манна – Уитни для

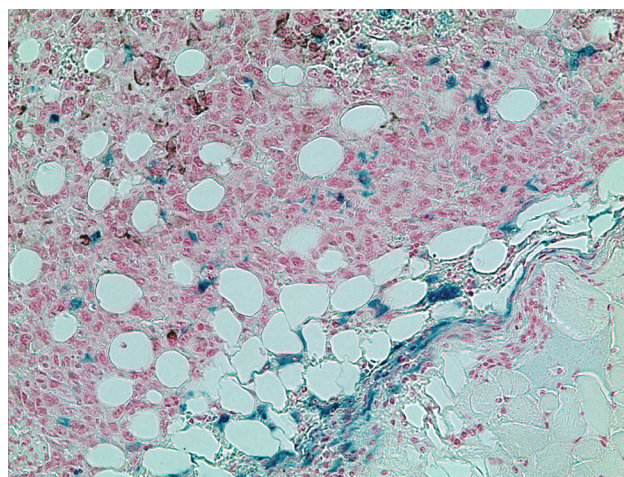


Рис. 2. Меланома. Реакция Перлса. $\times 200$
 Fig. 2. Melanoma. Perl's reaction. $\times 200$

сравнения двух групп. Статистически значимыми считали различия при уровне статистической значимости (α) или вероятности ошибки отклонения от нулевой гипотезы или ниже 5 % ($p < 0,05$). Силу различий обозначали: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,005$; *** – $p < 0,0005$.

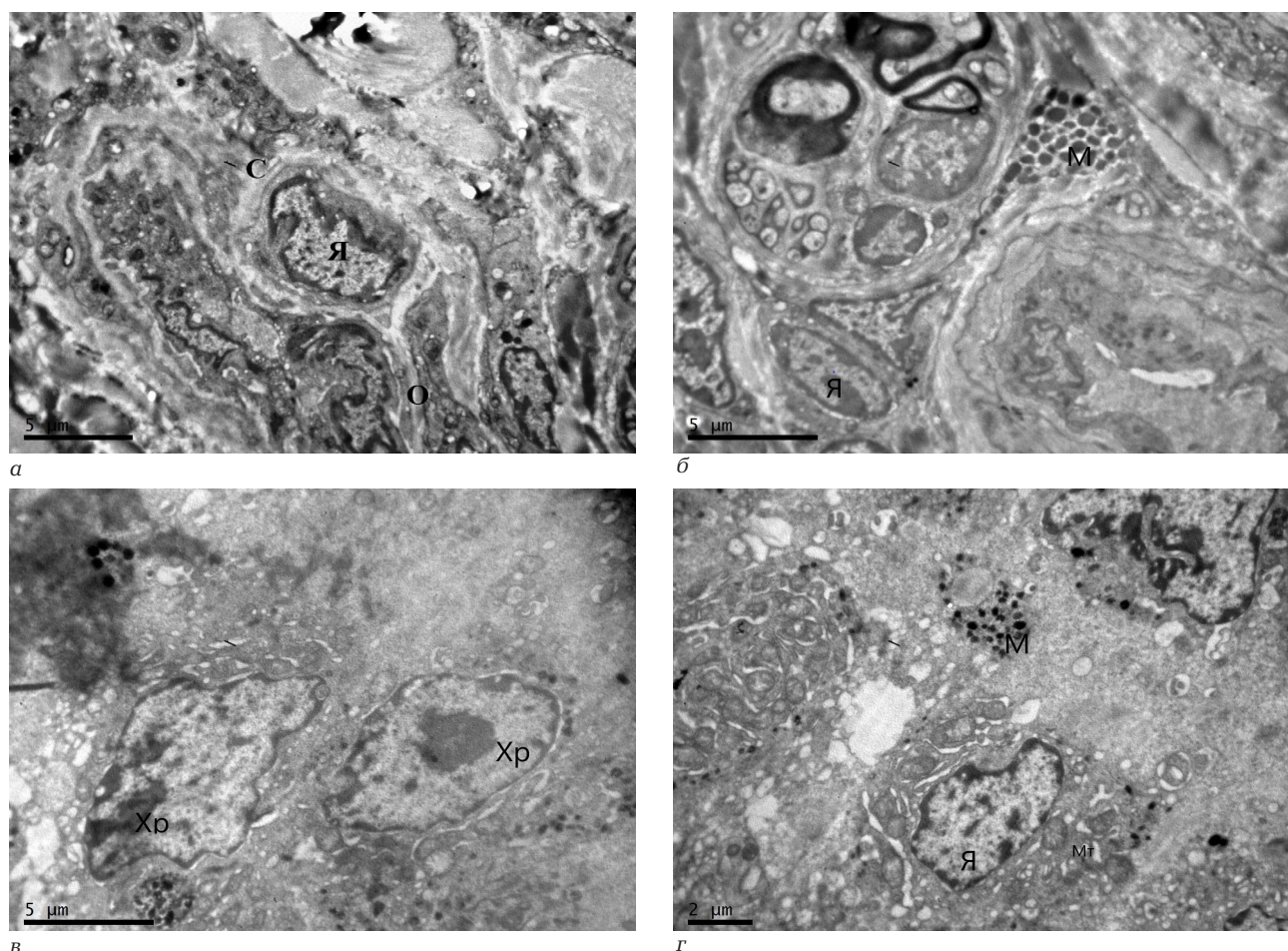


Рис. 3. Электронограмма меланоцитов интактных животных (а, б) и клеток меланомы (в, г): а, б и в – $\times 6700$; г – $\times 10000$; С – сома меланоцита; О – отросток меланоцита; М – меланин; Хр – хроматин; Мт – митохондрия

Fig. 3. Electronograms of melanocytes of intact animals (a, б) and melanoma cells (в, г): а, б and в – $\times 6700$; г – $\times 10000$; С – melanocyte soma; О – melanocyte outgrowth; М – melanin; Хр – chromatin; Мт – mitochondrion

Таблица 1

Некоторые микроморфометрические показатели меланоцитов мышей

Table 1

Some micromorphometric indicators of mouse melanocytes

Показатель	Контроль	Эксперимент
Площадь поперечного сечения ядра, μm^2	$(18,32 \pm 4,36)$	$(28,74 \pm 2,99)^{***}$
Объем ядра, μm^3	$(61,64 \pm 21,49)$	$(110,6 \pm 26,34)^{***}$
Отношение объема ядра к площади ядра (V/A-коэффициент)	$(3,35 \pm 0,82)$	$(3,83 \pm 0,73)^*$
Периметр ядра, μm	$(17,41 \pm 1,99)$	$(19,57 \pm 3,56)^*$
Длинный диаметр ядра, μm	$(5,43 \pm 0,60)$	$(6,39 \pm 0,55)^{***}$
Короткий диаметр ядра, μm	$(4,25 \pm 0,60)$	$(5,46 \pm 0,54)^{***}$
Средний диаметр ядра, μm	$(4,84 \pm 0,59)$	$(5,92 \pm 0,48)^{***}$
Индекс удлинённости ядра	$(1,29 \pm 0,13)$	$(1,18 \pm 0,10)^{**}$
Коэффициент формы	$(0,76 \pm 0,17)$	$(1,09 \pm 0,66)^*$
Индекс контура	$(4,12 \pm 0,43)$	$(3,66 \pm 0,66)^{**}$
Площадь поперечного сечения клетки, μm^2		$(76,45 \pm 21,22)$
Объем клетки, μm^3		$(516,2 \pm 226,1)$
ЯЦО		$(0,39 \pm 0,070)$
Митотический индекс, %		$(7,28 \pm 2,69)$

Примечание: здесь и далее * – $P \leq 0,05$; ** – $P \leq 0,005$; *** – $P \leq 0,0005$ – в сравнении показателями животных контрольной группы.

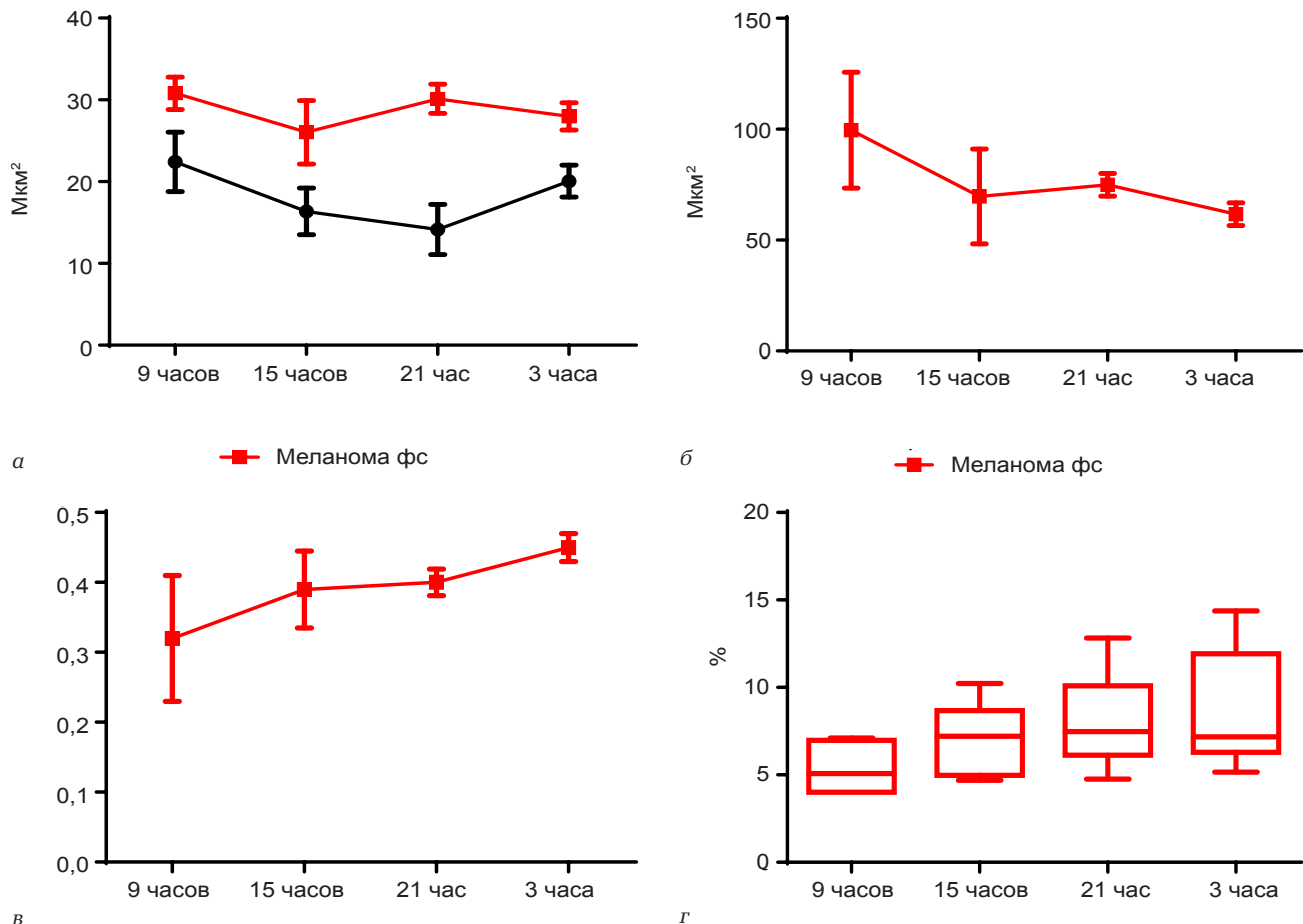


Рис. 4. Суточная динамика некоторых показателей меланоцитов мышей: а – площади ядра; б – площади клетки; в – ЯЦО; г – митотического индекса

Fig. 4. Daily dynamics of some indicators of mouse melanocytes: а – nuclear area; б – cell area; в – NCR; г – mitotic index

Суточную динамику изучаемых показателей оценивали по хронограммам. Для статистического расчета амплитуды и акрофазы ЦР выполняли косинор-анализ, являющийся международным, общепризнанным методом унифицированного исследования биологических ритмов, с использованием программы «CosinorEllipse2006-1.1».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Морфологические особенности перевиваемой меланомы B16. В результате проведенного исследования установлено, что масса контрольных животных составляет $(20,97 \pm 1,55)$ г, а у животных с перевиваемой меланомой достоверно выше – $(22,04 \pm 1,88)$ г, при этом масса опухоли составляет $(5,17 \pm 1,48)$ г, а ее объем – $(5,88 \pm 1,86)$ см³.

Строение кожи intactных животных соответствовало норме (рис. 1, а, б; рис. 3, а, б).

При макроскопическом исследовании меланомы установлено, что опухоль имеет вид узла округло-овальной формы (узловая меланома), серо-черного цвета (белесовато-серого вида), мягкой (дряблой, тестоватой) консистенции. В 50 % случаев кожа, покрывающая опухолевый узел, изъязвлена. На разрезе опухоль крошащаяся, за

счет реализовавшихся в ней вторичных изменений имеет пестрый вид, представлена чередованиями участков черного цвета, небольших фокусов некроза в виде белесоватых вкраплений и мелкоочечных кровоизлияний.

Меланома преимущественно сосредоточена в дерме, распространяясь диффузно как в направлении эпидермиса, так и в жировую ткань, в большинстве наблюдений прорастая последнюю. Опухоль в основном имеет строение эпителиоидноклеточной пигментной меланомы. Представлена скоплениями круглых, овальных и в небольшом количестве полигональных клеток с крупным, эксцентрично расположенным ядром. Отдельные ядра однородно гиперхромны, в прочих хроматин распределен поразному. В клетках опухолевых гнезд присутствуют ядра с диффузным, глыбчатым, а также маргинальным распределением хроматина. Во всех случаях хорошо визуализируется ядрышко. Местами меланома приобретает черты саркомоподобной, состоящей из гнезд и пучков веретеновидных клеток. В обоих вариантах часть клеток содержит то или иное количество меланина. Опухоль содержит большое количество сосудов, ее строма сформирована крайне слабо, местами вовсе не идентифицируется. Вторичные изменения опухоли представлены

Таблица 2

Результаты косинор-анализа некоторых микроморфометрических показателей меланоцитов мышей

Table 2

Results of cosinor analysis of some micromorphometric indicators of mouse melanocytes

Показатель	Акрофаза	Амплитуда
Площадь поперечного сечения ядра, контроль, мкм ²	7 ²⁴	1,48
Площадь поперечного сечения ядра, эксперимент, мкм ²	4 ¹²	4,52
Площадь поперечного сечения клетки, эксперимент, мкм ²	19 ³⁵	10,07
ЯЦО, эксперимент,	Нет достоверного ЦР	
Митотический индекс, %	21 ⁵⁴	1,54

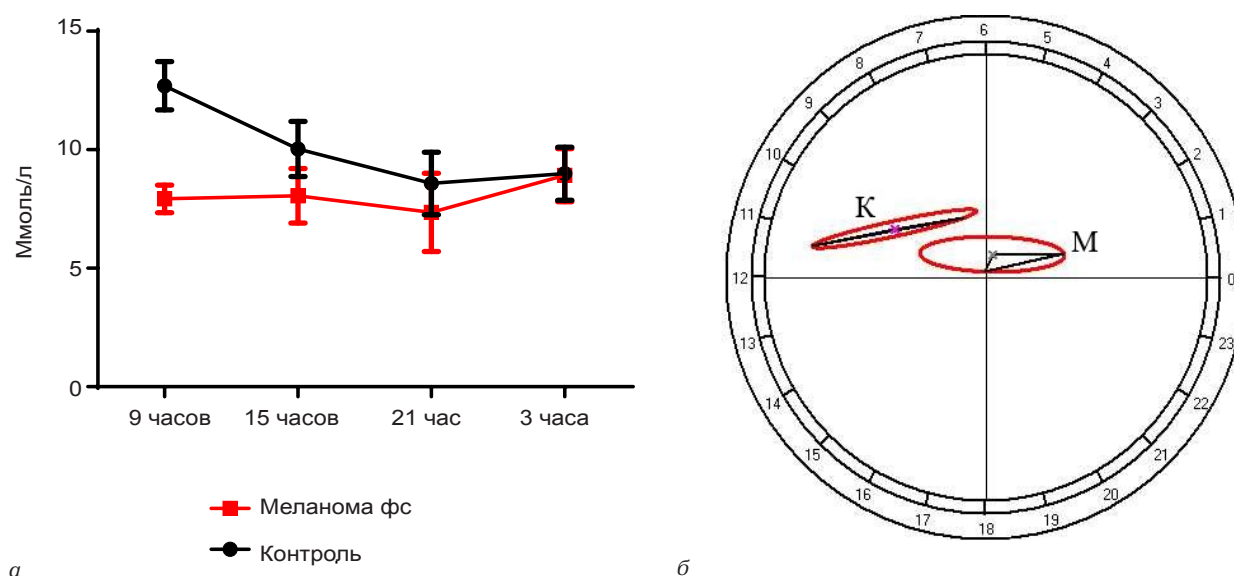


Рис. 5. Суточная ритмичность (а) и результаты косинор-анализа ритма (б) содержания глюкозы в крови мышей: К — контроль; М — экспериментальная группа

Fig. 5. Daily rhythmicity (a) and results of cosinor analysis of the rhythm (b) of glucose in the blood of mice: K — control; M — experimental group

различными по площади фокусами кровоизлияний и участками некроза, расположенными как в самом узле опухоли, так и на его периферии, в участках, граничащих с эпидермисом, жировой клетчаткой и мышечной тканью. При этом в некротическом детрите также видны скопления меланина, а в фокусах кровоизлияний — гемосидерина (рис. 1, г, g, e; рис. 2; рис. 3, г, g).

Микроморфометрические параметры клеток перевиваемой меланомы В16 и суточная ритмичность некоторых из них. Проведенные микроморфометрические исследования позволили установить значения ряда показателей, характерных для клеток меланомы, а также установить отличия в кариометрических показателях меланоцитов опухоли от клеток контрольной группы (табл. 1). В частности, атипичные меланоциты характеризуются достоверно большими размерами ядра при снижении его индексов удлиненности и контура при увеличении коэффициента формы.

Суточные колебания размеров ядра в обеих группах характеризовались максимумом в утренние часы, однако минимум отмечался у интактных

мышей в вечерние, а у экспериментальных — в дневные часы (рис. 4, а). По данным косинор-анализа, в обеих группах ритмичность носила достоверный циркадный характер, с акрофазой ритма в 7²⁴ в контроле и 4¹² в эксперименте при амплитудах 1,48 и 4,52 мкм² соответственно (табл. 2).

Максимального размера атипичные меланоциты достигали утром, постепенно уменьшаясь до минимума в ночные часы (рис. 4, б), ЦР характеризовался акрофазой в 19³² и амплитудой 10,07 мкм².

Обратная картина была отмечена в динамике ЯЦО — максимум наблюдали в ночные часы, минимум — в утренние (рис. 4, в), но, по данным косинор-анализа, для этого параметра циркадная ритмичность не была достоверна.

Митотическая активность меланоцитов, будучи минимальной в утренние часы, увеличивалась в течение суток до максимума в ночные, а ЦР ее характеризовался акрофазой в 21⁵⁴ и амплитудой 1,54 % (рис. 4, г).

Содержание глюкозы и его суточная ритмичность у мышей при перевиваемой меланоме В16. В крови мышей с меланомой было установлено достоверное

снижение среднесуточного содержания глюкозы с $(10,01 \pm 1,96)$ в контроле до $(8,02 \pm 1,19)$ ммоль/л.

Суточная ритмичность глюкозы в контроле характеризовалась максимумом в утренние часы с минимумом в вечерние, в то время как у животных экспериментальной группы при минимуме вечером максимальное содержание глюкозы было отмечено в ночные часы (рис. 5, а).

Результаты косинор-анализа позволили установить наличие достоверного ЦР содержания глюкозы в крови животных обеих групп. В контроле он характеризовался акрофазой в 10^6 с амплитудой 2,14 ммоль/л, а в экспериментальной группе акрофаза приходилась на 4^{54} , амплитуда составила 0,5 ммоль/л (рис. 5, б).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования нами были установлены микроморфометрические показатели, характерные для меланомы B16, на 14-е сутки после перевивки.

Определен циркадный ритм площади ядра и клетки, митотического индекса и отсутствие тактового для ЯЦО. Установлено отличие фазово-амплитудных особенностей ЦР площади ядра клеток атипичных меланоцитов от нормальных меланоцитов в коже животных контрольной группы.

Исследование ЦР глюкозы позволило выявить отличие ритма этого вещества у животных с меланомой от такового в контроле. Изменения ритма этого метаболита, комплексно отражающего синхронизацию множества ритмов между собой, позволяют утверждать о значительном изменении циркадного ритмостаза у животных с меланомой.

Полученные данные свидетельствуют об изменении ритмостаза у мышей с экспериментальной меланомой B16. Особенности организации ритмичности самой опухоли могут быть использованы при ее таргетной экспериментальной терапии с учетом хронобиологических особенностей. Результаты исследования могут быть использованы для дальнейших исследований влияния различных режимов освещения на морфофункциональное состояние организма животных при исследуемой патологии.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования, Государственного задания (№ АААА-А19119071890015-6).

Financing

The study was carried out within the framework of state budget financing, within the framework of the State task (№ АААА-А19119071890015-6).

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов. Исследование одобрено Биоэтической комиссией ФГБНУ НИИ МЧ (Протокол № 28 (4) от 27 октября 2021 г.).

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information. The study was approved by the Bioethical Commission of the A. P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology (Protocol № 28 (4) of October 27, 2021).

ЛИТЕРАТУРА

1. Ostrowski S. M., Fisher D. E. Biology of Melanoma // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* – 2021. Vol. 35, № 1. – P. 29–56. Doi: 10.1016/j.hoc.2020.08.010.
2. Малишевская Н. П., Соколова А. В., Демидов Л. В. Современное состояние заболеваемости меланомой кожи в Российской Федерации и федеральных округах // *Мед. совет.* – 2018. – № 10. – С. 161–165.
3. Garbe C., Peris K., Hauschild A. et al. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline // *European journal of cancer.* – 2010. – Vol. 46, № 2. – P. 270–283.
4. Anisimov V. N. Light pollution, reproductive function and cancer risk // *Neuro Endocrinol Lett.* – 2006. – Vol. 27, № 1–2.
5. Straif K., Baan R., Grosse Y. et al. WHO International Agency For Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting // *Lancet Oncol.* – 2007. – Vol. 8, № 12. – P. 1065–1066. Doi: 10.1016/S1470-2045(07)70373-X.
6. Pauley S. M. Lighting for the human circadian clock: recent research indicates that lighting has become a public health issue // *Med Hypotheses.* – 2004. – Vol. 63, № 4. – P. 588–596. Doi: 10.1016/j.mehy.2004.03.020.
7. Stevens R. G. Light-at-night, circadian disruption and breast cancer: assessment of existing evidence // *Int J Epidemiol.* – 2009. – Vol. 38, № 4. – P. 963–970. Doi: 10.1093/ije/dyp178.
8. Jasser S. A., Blask D. E., Brainard G. C. Light during darkness and cancer: relationships in circadian photoreception and tumor biology // *Cancer Causes Control.* – 2006. – Vol. 17, № 4. – P. 515–523.
9. Fonken L. K., Workman J. L., Walton J. C. et al. Light at night increases body mass by shifting the time of food intake // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2010. – Vol. 107, № 43. – P. 18664–18669.
10. Leng Y. et al. Association between circadian rhythms and neurodegenerative diseases // *The Lancet Neurology.* – 2019. – Vol. 18, № 3. – P. 307–318.
11. Verlande A., Masri S. Circadian clocks and cancer: timekeeping governs cellular metabolism // *Trends in Endocrinology & Metabolism.* – 2019. – Vol. 30, № 7. – P. 445–458.
12. Anisimov V. N. Light desynchronization and health // *Light & Engineering.* – 2019. – Vol. 27, № 3. – P. 36–48.
13. Смородин Е. П. Актуальность дальнейших клинических исследований применения мелатонина в адъювантной онкотерапии // *Рос. биотерапевт. журн.* – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 24–32.

14. Schadendorf D., van Akkooi A. C., Berking C. et al. Melanoma // *The Lancet*. – 2018. – Vol. 392, № 10151. – P. 971–984.

15. Киреева Г. С., Губарева Е. А., Майдин М. А. и др. Обзор исследований взаимосвязи циркадианных ритмов и канцерогенеза, выполненных на экспериментальных моделях // *Сибир. онколог. журн.* – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 134–143.

16. Трещалина Е. М., Жукова О. С., Герасимова Г. К. и др. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. – М.: Гриф и К, 2012. – С. 642–657.

17. Broeke J., Pérez J. M. M., Pascau J. Image processing with ImageJ. – Packt Publishing Ltd, 2015. – 269 p.

18. Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии. – М.: Медицина, 2002. – 240 с.

19. Smitha T., Sharada P., Girish H. Morphometry of the basal cell layer of oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma using computer-aided image analysis // *J. Oral. Maxillofac. Pathol.* – 2011. – Vol. 15, № 1. – P. 26–33.

REFERENCES

1. Ostrowski S. M., Fisher D. E. Biology of Melanoma // *Hematol Oncol Clin North Am.* 2021; 35(1):29–56. Doi: 10.1016/j.hoc.2020.08.010.

2. Malishevskaya N. P., Sokolova A. V., Demidov L. V. Sovremennoe sostoyanie zaboлеваemosti melanomoy kozhi v Rossijskoj Federacii i federal'nyh okrugah // *Medicinskij sovet.* 2018;(10):161–165. (In Russ.).

3. Garbe C., Peris K., Hauschild A., Saiag P., Middleton M., Spatz A., Eggermont A. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline // *European journal of cancer.* 2010;46(2): 270–283.

4. Anisimov V. N. Light pollution, reproductive function and cancer risk // *Neuro Endocrinol Lett.* 2006;27(1–2).

5. Straif K., Baan R., Grosse Y., Secretan B., El Ghissassi F., Bouvard V., Altieri A., Benbrahim-Tallaa L., Coglianov V. WHO International Agency For Research on Cancer Monograph Work-ing Group. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting // *Lancet Oncol.* 2007;8(12):1065–1066. Doi: 10.1016/S1470-2045(07)70373-X.

6. Pauley S. M. Lighting for the human circadian clock: recent research indicates that lighting has become a public

health issue // *Med Hypotheses.* 2004;63(4):588–596. Doi: 10.1016/j.mehy.2004.03.020.

7. Stevens R. G. Light-at-night, circadian disruption and breast cancer: assessment of existing evidence // *Int J Epidemiol.* 2009;38(4):963–970. Doi: 10.1093/ije/dyp178.

8. Jasser S. A., Blask D. E., Brainard G. C. Light during darkness and cancer: relationships in circadian photoreception and tumor biology // *Cancer Causes Control.* 2006;17(4):515–23.

9. Fonken L. K., Workman J. L., Walton J. C., Weil Z. M., Morris J. S., Haim A., Nelson R. J. Light at night increases body mass by shifting the time of food intake // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(43):18664–18669.

10. Leng Y. et al. Association between circadian rhythms and neurodegenerative diseases // *The Lancet Neurology.* 2019;18(3):307–318.

11. Verlande A., Masri S. Circadian clocks and cancer: timekeeping governs cel-lular metabolism // *Trends in Endocrinology & Metabolism.* 2019;30(7):445–458.

12. Anisimov V. N. Light desynchronization and health // *Light & Engineering.* 2019;27(3):36–48.

13. Smorodin E. P. Aktual'nost' dal'nejshih klinicheskikh issledovanij primeneniya melatonina v adyuvantnoj onkoterapii // *Rossijskij bioterapevticheskij zhurnal.* 2021;20(1):24–32. (In Russ.).

14. Schadendorf D., van Akkooi A. C., Berking C., Griewank K. G., Gutzmer R., Hauschild A., Ugurel S. Melanoma // *The Lancet.* 2018;392(10151):971–984.

15. Kireeva G. S., Gubareva E. A., Majdin M. A., Panchenko A. V., Tyndyk M. L., Fedoros E. I., Anisimov V. N. Obzor issledovanij vzaimosvyazi cirkadiannyh ritmov i kanцерогенеза, vypolnennyh na eksperimental'nyh modelyah // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal.* 2021;20(3):134–143.

16. Treshchalina E. M., Zhukova O. S., Gerasimova G. K., Andronova N. V., Garin A. M. Rukovo-dstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovanij lekarstvennyh sredstv. Ch. 1. Moscow, Grif i K, 2012:642–657.

17. Broeke J., Pérez J. M. M., Pascau J. Image processing with ImageJ. Packt Publishing Ltd, 2015:269.

18. Avtandilov G. G. Osnovy kolichestvennoj patologicheskoy anatomii. Moscow, Medicina, 2002:240. (In Russ.).

19. Smitha T., Sharada P., Girish H. Morphometry of the basal cell layer of oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma using computer-aided image analysis // *J Oral Maxillofac Pathol.* 2011;15(1):26–33.

Информация об авторах

Кириллов Юрий Александрович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А. П. Авцына (Москва, Россия), ORCID: 0000-0003-3555-0902; **Козлова Мария Александровна**, научный сотрудник, Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А. П. Авцына (Москва, Россия), ORCID: 0000-0001-6251-2560; **Макарцева Людмила Андреевна**, младший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А. П. Авцына (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-1882-8848; **Борисов Алексей Викторович**, соискатель, Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А. П. Авцына (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-6161-7456; **Муратова Марина Владимировна**, клинический ординатор, Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А. П. Авцына (Москва, Россия), ORCID: 0000-0003-1183-1398; **Арешидзе Давид Александрович**, кандидат биологических наук, зав. лабораторией патологии клетки, Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А. П. Авцына (Москва, Россия), ORCID: 0000-0003-3006-6281.

Information about authors

Kirillov Yuriy A., Dr. of Sci. (Med.), Leading Research Fellow, A. P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0003-3555-0902; **Kozlova Maria A.**, Research Fellow, A. P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0001-6251-2560; **Makartseva Lyudmila A.**, Junior Research Fellow, A. P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0002-1882-8848; **Borisov Aleksey V.**, Candidate, A. P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0002-6161-7456; **Muratova Marina V.**, Clinical Resident, A. P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0003-1183-1398; **Areshidze David A.**, Cand. of Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Cell Pathology, A. P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0003-3006-6281.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

«Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова» — официальный научный журнал СПбГМУ, публикующий статьи по проблемам медицинской науки, практики и преподавания.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

В журнале имеются следующие разделы:

- передовые статьи;
- оригинальные статьи;
- обзоры и лекции;
- дискуссии;
- в помощь практическому врачу;
- краткие сообщения;
- история и современность;
- исторические даты;
- информация о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов.

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

• Редакция обеспечивает экспертную оценку (двойное слепое рецензирование, которое предполагает, что ни рецензент, ни автор не знают друг друга) материалов, соответствующих ее тематике, с целью их экспертной оценки.

• Все рецензенты являются признанными специалистами по тематике рецензируемых материалов и имеют в течение последних 3 лет публикации по тематике рецензируемой статьи.

• Один из рецензентов является членом редколлегии журнала. После получения двух положительных рецензий статья рассматривается на заседании редколлегии, с обязательным участием члена редколлегии, рецензировавшего статью. По итогам обсуждения выносится решение о публикации статьи, отклонении, или ее доработке под руководством назначенного члена редакционной коллегии. В случае расхождения оценки статьи внешним рецензентом и членом редколлегии может быть назначено дополнительное рецензирование.

• На основании письменных рецензий и заключения Редколлегии рукопись принимается к печати, высылается автору (соавторам) на доработку или отклоняется.

• В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ.

• Редакция обязуется направлять копии рецензий в Министерство образования и науки Российской Федерации при поступлении в редакцию издания соответствующего запроса.

• Рецензии хранятся в издательстве и в редакции издания в течение 5 лет.

• Статьи публикуются в журнале бесплатно.

ИНДЕКСИРОВАНИЕ

Публикации в журнале «Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова» входят в системы расчетов индексов цитирования авторов и журналов. «Индекс цитирования» — числовой показатель, характеризующий значимость данной статьи и вычисляющийся на основе последующих публикаций, ссылающихся на данную работу.

Журнал индексируется в системах:

• Российский индекс научного цитирования — библиографический и реферативный указатель, реализованный в виде базы данных, аккумулирующий информацию о публикациях российских ученых в российских и зарубежных научных изданиях. Проект РИНЦ разрабатывается с 2005 г. компанией «Научная электронная библиотека» (elibrary.ru). На платформе elibrary к 2012 г. размещено более 2400 отечественных журналов;

• Академия Google (Google Scholar) — свободно доступная поисковая система, которая индексирует полный текст научных публикаций всех форматов и дисциплин. Индекс Академии Google включает в себя большинство рецензируемых online журналов Европы и Америки крупнейших научных издательств.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Рекомендаций по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах» («Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals»), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

Редакция журнала при принятии решений и разрешении возможных конфликтов придерживается признанных международных правил, регулирующих этические взаимоотношения между всеми участниками публикационного процесса — авторами, редакторами, рецензентами, издателем и учредителем.

Положения, перечисленные в этом разделе, основаны на рекомендациях Committee on Publication Ethics (COPE), Publication Ethics and Publication Malpractice Statement издательства Elsevier, Декларации Ассоциации научных редакторов и издателей «Этические принципы научных публикации».

I. Положение об информированном согласии

В своей работе журнал «Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» опирается на положения Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации в ред. 2013 г. (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects) и стремится обеспечить соблюдение этических норм и правил сбора данных для исследований, которые проводятся с участием людей. Перед началом проведения исследования ученый должен ознакомиться с положениями об информированном согласии Хельсинкской декларации и проводить исследование в строгом соответствии с принципами, изложенными ниже (пункты 25 — 32 в оригинальном документе).

1. Участие в качестве субъектов исследования лиц, способных дать информированное согласие, должно быть добровольным. Несмотря на то, что в ряде случаев может быть уместной консультация с родственниками или лидерами социальной группы, ни одно лицо, способное дать информированное согласие, не может быть включено в исследование, если оно не дало своего собственного добровольного согласия. В медицинском исследовании с участием в качестве субъектов исследования лиц, способных дать информированное согласие, каждый потенциальный субъект должен получить достаточную информацию о целях, методах, источниках финансирования, любых возможных конфликтах интересов, принадлежности к каким-либо организациям, ожидаемой пользе и потенциальных рисках, о неудобствах, которые могут возникнуть вследствие участия в исследовании, условиях, действующих после окончания исследования, а также о любых иных значимых аспектах исследования. Потенциальный субъект исследования

должен быть проинформирован о своем праве отказаться от участия в исследовании или отозвать свое согласие на участие в любой момент без каких-либо неблагоприятных для себя последствий. Особое внимание должно уделяться специфическим информационным потребностям каждого потенциального субъекта, а также методам, используемым для предоставления информации.

2. Убедившись, что потенциальный субъект понял предоставленную ему информацию, врач или иное лицо, имеющее соответствующую квалификацию, должны получить добровольное информированное согласие субъекта на участие в исследовании, предпочтительно в письменной форме. Если согласие не может быть выражено в письменной форме, должно быть надлежащим образом оформлено и засвидетельствовано устное согласие. Всем субъектам медицинского исследования должна быть предоставлена возможность получения информации об общих выводах и результатах исследования.

3. При получении информированного согласия на участие в исследовании врач должен проявлять особую осмотрительность в тех случаях, когда потенциальный субъект находится в зависимом по отношению к врачу положении, или может дать согласие под давлением. В таких случаях информированное согласие должно быть получено лицом, имеющим соответствующую квалификацию и полностью независимым от такого рода отношений.

4. Если потенциальным субъектом исследования является лицо, не способное дать информированное согласие, врач должен получить информированное согласие его законного представителя. Такие лица не должны включаться в исследование, которые не несут для них вероятной пользы, кроме случаев, когда такое исследование проводится в целях улучшения оказания медицинской помощи группе людей, представителем которой является потенциальный субъект, не может быть заменено исследованием на лицах, способных дать информированное согласие, а также связано только с минимальными рисками и неудобствами.

5. Если потенциальный субъект, признанный не способным дать информированное согласие, способен, тем не менее, выразить собственное отношение к участию в исследовании, врач должен запросить его мнение в дополнение к согласию его законного представителя. Несогласие потенциального субъекта должно учитываться.

6. Исследования с участием субъектов, физически или психически не способных дать согласие, например, пациентов, находящихся в бессознательном состоянии, могут проводиться только при условии, что физическое или психическое состояние, препятствующее получению информированного согласия, является неотъемлемой характеристикой исследуемой группы. В таких случаях врач должен запрашивать информированное согласие у законного представителя. Если такой представитель не доступен и если включение пациента не может быть отсрочено, исследование может проводиться без получения информированного согласия при условии, что особые причины для включения субъектов в исследование в состоянии, препятствующем предоставлению информированного согласия, оговорены в протоколе исследования, а проведение исследования одобрено комитетом по этике. При первой возможности должно быть получено согласие субъекта или его законного представителя на продолжение участия в исследовании.

7. Врач должен предоставить пациенту полную информацию о том, какие из аспектов лечения относятся к проводимому исследованию. Отказ пациента участвовать в исследовании или решение о выходе из исследования не должны отражаться на его взаимоотношениях с врачом.

8. В медицинских исследованиях с использованием биологических материалов или данных, допускающих идентификацию лица, от которого они были получены,

например, при исследованиях материалов либо данных, содержащихся в биобанках или аналогичных хранилищах, врач должен получить информированное согласие на получение, хранение и/или повторное использование таких материалов и данных. Могут иметь место исключения, когда получение согласия для такого исследования невозможно или нецелесообразно. В таких случаях исследование может проводиться только после рассмотрения и одобрения комитетом по этике.

II. Положение о правах человека

При представлении результатов экспериментальных исследований на людях необходимо указать, соответствовали ли проведенные процедуры этическим нормам, прописанным в Хельсинкской декларации. Если исследование проводилось без учета принципов Декларации, необходимо обосновать выбранный подход к проведению исследования и гарантировать, что этический комитет организации, в которой проводилось исследование, одобрил выбранный подход.

III. Оформление рукописи

1. Рукопись. Направляется в редакцию в электронном варианте через online-форму. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение *.doc, *.docx, *.rtf).

2. Объем полного текста рукописи должен составлять примерно 0,5 авторских листа (20 000 знаков).

3. Формат текста рукописи. Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,0 pt. Отступы с каждой стороны страницы — 2 см. Выделения в тексте можно приводить ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «Найти и заменить»).

4. Файл с текстом статьи, загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы). Структура рукописи должна соответствовать шаблону:

- **Авторы статьи.** При написании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества (Иванов П. С., Петров С. И., Сидоров И. П.)

- **Название учреждения.** Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и ФИО авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

- **Русскоязычная аннотация** должна быть (если работа оригинальная) структурированной: введение, цель, материал и методы, результаты, выводы. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме должен быть в пределах 150–200 слов (250–750 знаков). В аннотации не должно быть общих слов. Рекомендуем обратиться к руководствам по написанию аннотаций, например: <http://authorservices.taylorandfrancis.com/abstracts-and-titles/> (англ.) или: <http://www.scieditor.ru/jour/article/view/19> (русс.)

- **Название статьи.**

- **Ключевые слова.** Необходимо указать ключевые слова (от 4 до 10), способствующие индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке.

- **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.

- **Article title.** Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по

смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

Название статьи на английском языке рекомендуем давать с прописных букв (кроме предлогов и союзов):

Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure in Elderly People: Literature Review

- **Author names.** ФИО необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях, корректный формат: Ivan I. Ivanov. Авторам, публикующим впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN.

- **Affiliation.** Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. Наиболее полный список названий российских учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ: eLibrary.ru.

- **Keywords.** Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США — Medical Subject Headings (MeSH).

- **Полный текст** (на русском и/или английском языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать формату **IMRAD** (Introduction, Methods, Results and Discussion — Введение, Методы, Результаты и Обсуждение) с выделением соответствующих разделов.

- **Благодарности на русском языке:** в этом разделе должны быть указаны ФИО людей, которые помогали в работе над статьей, но не являются авторами, а также информация о финансировании, как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

- **Благодарности на английском языке (Acknowledgements).**

- **Информация о конфликте интересов** (перевод этой информации также должен быть сделан). Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных или изменению их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов не является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.

- **Список литературы (и перевод).** Оформление списка литературы осуществляется в соответствии с требованиями «Ванкуверского стиля» с указанием в конце источника индекса DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Поиск DOI на сайте: <http://search.crossref.org/>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке.

Правила оформления списка литературы

Нумерация в списке литературы осуществляется по мере цитирования, а не в алфавитном порядке. В тексте статьи библиографические ссылки даются цифрами в квадратных скобках: [1, 2, 3, 4, 5].

Внимание!

НЕ ЦИТИРУЮТСЯ:

- тезисы, учебники, учебные пособия. Материалы конференций могут быть включены в список литературы только в том случае, если они доступны, обнаруживаются поисковыми системами;

- статистические сборники (указываются в постраничных сносках);

- диссертации без депонирования не указываются вообще!

Источниками в списке литературы могут быть печатные (опубликованные, изданные полиграфическим способом) и электронные издания (книги, имеющие ISBN, или статьи из периодических журналов, имеющие ISSN).

Примеры оформления

При оформлении ссылки рекомендуется обращать внимание на пример ниже, учитывая все детали (интервалы, знаки препинания, заглавные буквы и пр.):

Дулаев А. Л., Цег А. Н., Усубалиев Л. Н., Ильющенко К. Г., Муштин Н. Е. Результаты первичного эндопротезирования тазобедренного сустава при переломах вертельной области бедренной кости у пациентов пожилого возраста // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. — 2016. — Т. 23, № 1. — С. 54–58.

- **References** (список на английском).

Внимание! Все имена авторов русскоязычных источников пишем на транслите в системе «BSI», а имена авторов иностранных источников — на английском. Название русскоязычных журналов на английском должно быть взято у издателя (как правило, на сайте журнала есть английская версия). Названия иностранных журналов и книги следует ставить в оригинале. Указывать всех авторов. Менять очередность авторов в изданных источниках не допускается. Сначала пишется фамилия автора, затем — инициалы:

Dulaev A. K., Tsed A. N., Usubaliev K. T., Iljushchenko N. E., Mushtin N. E. Results of primary hip endoprosthesis replacement at fractures of trochanteric region of the femur in elderly patients. *Uchenye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta imeni akademika I. P. Pavlova*. 2016;23(1):54–58. (In Russ.).

Автор несет полную ответственность за точность и достоверность данных, приведенных в рукописи статьи, при-
скалываемая в редакцию журнала.

- **Английский язык и транслитерация.** При публикации статьи часть или вся информация должна быть продублирована на английский язык или транслитерирована (имена собственные).

При транслитерации рекомендуется использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names / Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press как «British Standard». Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой: <http://www.transliteration.com/transliteration/en/russian/bgn-pcgn/>.

- **Таблицы** следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны. *Названия таблиц необходимо переводить на английский.*

- **Рисунки** (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала минимальный (за исключением работ, где это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подрисуночной подписью. Ссылки на рисунки в тексте обязательны. *Подрисуночные подписи необходимо переводить на английский.*

- **Фотографии, отпечатки экранов мониторов** (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для

подачи статьи в виде файлов формата *.jpeg, *.bmp, *.gif (*.doc и *.docx — в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть >300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисовочную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст (*пример: Рис. 1. Сеченов Иван Михайлович*).

• **Соответствие нормам этики.** Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных — соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета).

• **Сопроводительные документы.** При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате *.pdf). К сопроводительным документам относится **сопроводительное письмо** с места работы автора с печатью и подписью руководителя организации, а также подписями всех соавторов (для каждой указанной в рукописи организации необходимо предоставить отдельное сопроводительное письмо). Сопроводительное письмо должно содержать сведения, что данный материал не был опубликован в других изданиях и не принят к печати другим издательством/издающей организацией, конфликт

интересов отсутствует. В статье отсутствуют сведения, не подлежащие опубликованию.

• **Письмо-сопровождение**, подписанное каждым автором: «Настоящим подтверждаю передачу прав на публикацию статьи ФИО авторов „Название статьи“ в неограниченном количестве экземпляров в журнале «Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова», включая электронную версию журнала».

IV. Авторские права

Авторы, публикующие статьи в данном журнале, соглашаются со следующим.

1. Авторы сохраняют за собой авторские права на работу и предоставляют журналу право первой публикации работы на условиях лицензии Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале.

2. Авторы сохраняют право заключать отдельные контрактные договоренности, касающиеся не-эксклюзивного распространения версии работы в опубликованном здесь виде (например, размещение ее в институтском хранилище, публикацию в книге), со ссылкой на ее оригинальную публикацию в этом журнале.

3. Авторы имеют право размещать их работу в сети Интернет (например, в институтском хранилище или на персональном сайте) до и во время процесса рассмотрения ее данным журналом, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большему количеству ссылок на данную работу (См. The Effect of Open Access).

МАТЕРИАЛЫ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ СЛЕДУЕТ ЗАГРУЖАТЬ НА САЙТ ЖУРНАЛА

Информация по заполнению электронной формы для отправки статьи в журнал подробно описана на сайте <http://www.sci-notes.ru/jour>.

197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6-8,
Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И. П. Павлова,
Редакция журнала «Ученые записки СПбГМУ».

телефон: 338-70-07
факс: 8 (812) 338-66-77
e-mail: nauka@spb-gmu.ru
<http://www.sci-notes.ru>

Главный редактор — академик РАН, профессор С. Ф. Багненко
Зам. главного редактора — профессор Э. Э. Звартау
Зам. главного редактора — академик РАН, профессор Ю. С. Полушин

REGULATIONS FOR AUTHORS

The «The Scientific Notes of Pavlov University» is the official journal of the IPP-SPSMU. It publishes reports on the problems of medical science, practical work and teaching.

In accordance with the resolution of the Higher Attestation Commission (HAC) of the Ministry of Education and Science the journal «The Scientific Notes of Pavlov University» is included in the list of the leading reviewed scientific journals issued in the Russian Federation and is recommended for publication of the main results of dissertation researches.

The journal offers the following sections:

- editorials;
- original papers;
- reviews and lectures;
- discussions;
- practical guidelines
- brief information;
- history and present day events;
- historical calendar;
- information on the schedule of conferences, symposia, and congresses.

PEER REVIEW PROCESS

- Editorial staff provides expert analysis (double blind review, implying that neither author nor reviewer know each other) of the materials, going with its subject for the purpose of its expert analysis.

- All the readers are acknowledged specialists in the subject of reviewed materials and have had publications on the subject of reviewed article during the last 3 years.

- One of the readers is a member of editorial board of the journal. Having received two appreciations, the article was considered at the meeting of editorial board with obligatory participation of the member of editorial board who reviewed the article. Following the results of the discussion a decision is made about the publication of the article, its rejection or its adaptation under the guidance of appointed member of editorial board. In case of discrepancy of evaluation of the article by the external reviewer and the member of the editorial board, additional peer review can be set up.

- Pursuant to written reviews and conclusion of the Editorial board the manuscript is accepted for printing, sent to the author (coauthors) for adaptation or rejected.

- In case of refusal in publication of the article the editorial staff sends a reasoned refusal to the author.

- The Editorial staff will send copies of the reviews to the Ministry of Education and Science of the Russian Federation in case of corresponding inquiry sent to the editorial staff of the journal.

- Reviews are kept in the publishing house for 5 years.
- Articles are published in the journal free of charge.

INDEXATION

Articles in «The Scientific Notes of Pavlov University» are included into systems of settlements of citation indexes of authors and journals. «Citation index» is an index number, characterizing significance of this article, which can be calculated based on following publications, referring to this paper.

The journal is indexed in several systems:

Russian Scientific Citation Index (RSCI) — a database, accumulating information on papers by Russian scientists, published in native and foreign titles. The RSCI project is under development since 2005 by «Electronic Scientific Library» foundation (elibrary.ru). Over 2400 of national journals had been published on platform elibrary by 2012.

Google Academy (Google Scholar) is a freely accessible web search engine that indexes the full text of scholarly literature across an array of publishing formats and disciplines. The Google Scholar index includes most peer-reviewed online journals of Europe and America's largest scholarly publishers, plus scholarly books and other non-peer reviewed journals.

AUTHOR GUIDELINES

Preparing the manuscript to the Editorial Board, authors are kindly requested to adhere to the following regulations based on the «Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals», developed by the International Committee of Medical Journal Editors. Making decisions and resolving possible conflicts, the Editorial Board of the journal adheres to the recognized international rules governing ethical relations between all participants of the publication process — authors, editors, reviewers, publisher and founder.

The provisions listed in this part are based on the recommendations of the Committee on Publication Ethics (COPE), the Publication Ethics and Publication Malpractice Statement of the publisher Elsevier, the Declaration of the Association of scientific editors and publishers «Ethical principles of scientific publication».

I. Provision of Informed Consent

The work of the journal «The Scientific Notes of Pavlov University» is based on the World Medical Association Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (updated in 2013) and is directed to ensure compliance with ethical principles and rules of data collection for researches carried out with the involvement of human subjects. Before starting the research, the scientist must read provisions of the informed consent of the Declaration of Helsinki and carry out the research in strict accordance with the principles set out below (items 25 — 32 in original document).

1. Participation by individuals capable of giving informed consent as subjects in medical research must be voluntary. Although it may be appropriate to consult family members or community leaders, no individual capable of giving informed consent may be enrolled in a research study unless he or she freely agrees.

2. In medical research involving human subjects capable of giving informed consent, each potential subject must be adequately informed of the aims, methods, sources of funding, any possible conflicts of interest, institutional affiliations of the researcher, the anticipated benefits and potential risks of the study and the discomfort it may entail, post-study provisions and any other relevant aspects of the study. The potential subject must be informed of the right to refuse to participate in the study or to withdraw consent to participate at any time without reprisal. Special attention should be given to the specific information needs of individual potential subjects as well as to the methods used to deliver the information. After ensuring that the potential subject has understood the information, the physician or another appropriately qualified individual must then seek the potential subject's freely-given informed consent, preferably in writing. If the consent cannot be expressed in writing, the non-written consent must be formally documented and witnessed. All medical research subjects should be given the option of being informed about the general outcome and results of the study.

3. When seeking informed consent for participation in a research study the physician must be particularly cautious if the potential subject is in a dependent relationship with the physician or may consent under duress. In such situations the informed consent must be sought by an appropriately

qualified individual who is completely independent of this relationship.

4. For a potential research subject who is incapable of giving informed consent, the physician must seek informed consent from the legally authorised representative. These individuals must not be included in a research study that has no likelihood of benefit for them unless it is intended to promote the health of the group represented by the potential subject, the research cannot instead be performed with persons capable of providing informed consent, and the research entails only minimal risk and minimal burden.

5. When a potential research subject who is deemed incapable of giving informed consent is able to give assent to decisions about participation in research, the physician must seek that assent in addition to the consent of the legally authorised representative. The potential subject's dissent should be respected.

6. Research involving subjects who are physically or mentally incapable of giving consent, for example, unconscious patients, may be done only if the physical or mental condition that prevents giving informed consent is a necessary characteristic of the research group. In such circumstances the physician must seek informed consent from the legally authorised representative. If no such representative is available and if the research cannot be delayed, the study may proceed without informed consent provided that the specific reasons for involving subjects with a condition that renders them unable to give informed consent have been stated in the research protocol and the study has been approved by a research ethics committee. Consent to remain in the research must be obtained as soon as possible from the subject or a legally authorised representative.

7. The physician must fully inform the patient which aspects of their care are related to the research. The refusal of a patient to participate in a study or the patient's decision to withdraw from the study must never adversely affect the patient-physician relationship.

8. For medical research using identifiable human material or data, such as research on material or data contained in biobanks or similar repositories, physicians must seek informed consent for its collection, storage and/or reuse. There may be exceptional situations where consent would be impossible or impracticable to obtain for such research. In such situations the research may be done only after consideration and approval of a research ethics committee.

II. Provision of Human Rights

When presenting results of the experimental research involving human subjects, it is necessary to note that procedures were carried out in accordance with ethical principles of the Declaration of Helsinki. If the research was carried out without accounting principles of the Declaration, it is necessary to substantiate the chosen approach to the research and ensure that the ethics committee of the organization, where the research was carried out, approved this approach.

III. Manuscript preparation

1. Manuscript. Please send the manuscript to the Editorial Board uploading via the online form. You should upload your manuscript as a Microsoft Office Word document (*.doc, *.docx, *.rtf).

2. The length of the full text of the manuscript should not exceed 0.5 authors sheet (20 000 characters).

3. Manuscript formatting. The text should be printed in Times New Roman, font size 12 pt and line spacing 1.0 pt. Margins on each side of the page are 2 cm. It is acceptable to use ONLY *italic* and bold formatting in the text, but not underlining. It is necessary to remove all repeated spaces and extra line breaks from the text (automatically through the Microsoft Word service «Find and replace»).

4. The file with the text of the manuscript uploaded via the online form should contain all the information for publication (including figures and tables). Please organize the structure of the manuscript according to the following template:

- **Author names in Russian.** When writing author names of the manuscript, the surname should be standed before initials of the name and the patronymic (Ivanov P. S., Petrov S. I., Sidorov I. P.).

- **Affiliation in Russian.** You should use the official FULL name of institution (without abbreviations). If authors from different institutions took part in the writing of the manuscript, it is necessary to correlate names of institutions and author names adding numerical indices in the upper register before names of institutions and surnames of appropriate authors.

- **Abstract in Russian** should be (if the work is original) structured: introduction, objective, material and methods, results, conclusion. The abstract should fully correspond to the content of the work. The text length of the abstract should be within 150–200 words (250–750 characters). The abstract should not contain general words. We refer to use guidelines for writing annotations, for example: <http://authorservices.taylorandfrancis.com/abstractsandtitles/> (Eng.) or: <http://www.scieditor.ru/jour/article/view/19> (Russ.)

- **Article title.**

- **Keywords.** It is necessary to use keywords (from 4 to 10) that promote the indexing of the manuscript in search engines. Keywords should correspond in pairs in Russian and English.

- **Abstract in English.** The English version of the abstract of the manuscript should be in the sense and structure fully consistent with the Russian version and correct in terms of English.

- **Article title in English.** The article title in English should be correct in terms of English and within the sense fully consistent with the Russian version. We recommend to write the article title in English in capital letters (except prepositions and conjunctions): Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure in Elderly People: Literature Review.

- **Author names in English.** Full name should be printed in accordance with your foreign passport or in the same way as previously published in foreign journals. The correct format: Ivan I. Ivanov. Authors who publish for the first time and do not have foreign passport should use the transliteration standard BGN/PCGN.

- **Affiliation in English.** You should use the OFFICIAL ENGLISH NAME of an INSTITUTION. The most complete list of names of Russian institutions and their official English version can be found on the RUNEB website: eLibrary.ru.

- **Keywords in English.** When selecting keywords in English, you should use the thesaurus of the U. S. National Library of Medicine — Medical Subject Headings (MeSH).

- **Full text** (in Russian and/or English) should be structured in sections. The structure of the full text of the manuscript devoted to the description of the results of the original research should correspond to the format **IMRAD** (Introduction, Methods, Results and Discussion) with marking appropriate sections.

- **Acknowledgements in Russian:** this section should contain full names of people who helped in the work on the manuscript, but are not authors, as well as information about the financing of both scientific work and the process of publication of the manuscript (fund, commercial or public organization, private person, etc.). You do not need to indicate the amount of funding.

- **Acknowledgements in English** (Acknowledgements).

- **Conflict of interest information** (translation of this information should also be done). Authors should disclose potential and obvious conflicts of interest related to the manuscript. A conflict of interest can be any situation (financial relations, service or

work in institutions with financial or political interest in the published materials, official duties, etc.) that can affect the author of the manuscript and lead to concealment, distortion of data or change their interpretation. The presence of a conflict of interest for one or more authors is not a reason for refusal to publish the manuscript. The concealment of potential and obvious conflicts of interests of the authors revealed by the Editorial Board can become the reason for refusal in consideration and publication of the manuscript.

• **References (and translation).** Reference list should be prepared in accordance with the requirements of the «Vancouver style» noting at the end the DOI (Digital Object Identifier; a unique digital identifier of the article in the CrossRef system). Search for DOI on the website: <http://search.crossref.org/>. You should enter the article title in English in a search string to obtain a DOI.

• **Reference list guidelines.** References should be enumerated in the order in which they are cited, but not in alphabetical order. Bibliographic references in the text of the manuscript should be listed in Arabic numerals figures and enclosed in square brackets: [1, 2, 3, 4, 5].

Important!

NOT QUOTED:

– theses, textbooks, manuals. Conference materials can be included in the list of references only if they are available, detected by search engines;

– statistic digests (indicated in pageby page footnotes);
– dissertations without depositing are not indicated at all!

Sources in references can be published and electronic versions of publications (books with ISBN, or articles from periodicals with ISSN).

For example:

When listed references, it is recommended to pay attention to the example below, taking into account all the details (intervals, punctuation marks, capital letters, etc.):

Dulaev A. L., Tsed, A. N., Usabaliev, L. N., Iliushchenko K. G., Mushtin N. E. Results of primary hip endoprosthesis replacement at fractures of trochanteric region of the femur in elderly patients // The Scientific Notes of Pavlov University. — 2016. — T. 23, № 1. — P. 54–58.

• **References** (in English).

Important! All author names of the Russian-language sources should be printed in accordance with the transliteration system «BSI», and author names of foreign sources — in English. The name of Russian-language journals in English should be taken from the publisher (as a rule, English version is on the website of the journal). Names of foreign journals and books should be put in the original. Specify all authors. It is excluded changing the order of authors in published sources. Please begin with the author's surname, then initials:

Dulaev A. K., Tsed A. N., Usabaliev K. T., Iliushchenko N. E., Mushtin N. E. Results of primary hip endoprosthesis replacement at fractures of trochanteric region of the femur in elderly patients. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2016;23(1):54–58. (In Russ.).

The author is fully responsible for the accuracy and reliability of the presented data in the manuscript sent to the journal.

• **English translation.** When publishing the article, part or all of the information should be repeated in English or transliterated (proper names).

We recommend to use BGN/PCGN standard (United States Board on Geographic Names / Permanent Committee on geographic Names for British Official Use) recommended by Oxford University Press as «British Standard». You can use the following link to transliterate your text in accordance with the BGN standard: <http://www.transliteration.com/transliteration/en/russian/bgnpcgn/>.

• **Tables** should be placed in the text of the manuscript, have enumerated title and clearly marked columns, be convenient

and understandable for reading. The data of tables should correspond to figures in the text, but should not repeated the information presented in the text. References to tables in the text are required. Names of tables should be translated into English.

• **Figures** (graphics, diagrams, schemes, drawings and other illustrations drawn by MS Office) should be contrasting and clear. Reduce graphical material to minimum (unless the nature of your study dictates otherwise). Each figure should be placed in the text and accompanied by enumerated caption. References to figures in the text are required. Captions should be translated in English.

• **Pictures, screenshots** and other not drawn illustrations should be uploaded as separate files via our web form in *.jpg, *.bmp or *.gif (*.doc and *.docx — if the image contains additional notes). The image resolution should be >300 dpi. Image files should be named according to the number of the picture in the text. The description of the file should contain the separate caption, which should correspond to the name of the picture placed in the text (for example: Fig. 1. Sechenov Ivan Mikhailovich).

• **Ethics statement.** When publishing results of original work, it is necessary to indicate whether the participants signed the informed consent. In the case of studies involving animals, it is necessary to indicate whether the protocol of the research corresponded the ethical principles and standards of biomedical research involving animals. In both cases, it is necessary to indicate whether the protocol of the research was approved by the ethics committee (with the name of the organization, its location, protocol number and date of the meeting of the committee).

• **Supporting documents.** When submitting a manuscript to the Journal Editorial Board, it is necessary to additionally upload files containing scanned images of filled and certified supporting documents (*.pdf). Supporting documents include a cover letter from the author's place of work authenticated by seal and signed by the head of the organization, as well as signed by all co-authors (we require a separate letter for each of the affiliations declared in the manuscript). The cover letter should contain information that this material has not been published in other publications and is not under consideration for publication in another publisher/publishing organization, and there is no conflict of interest. The article does not contain information that cannot be published.

• **Cover letter.** The cover letter should be signed by each co-author: «I hereby confirm the transfer of rights to publish the article of author FULL NAMES «Article title» in an unlimited number of copies in the journal «The Scientific Notes of Pavlov University», including the electronic version of the journal».

IV. Copyright

Authors who publish with this journal agree to the following terms:

1. The authors retain their copyrights of the work and grant the journal the right to publish the work in the first place under the terms of the Creative Commons Attribution License, which allows others to distribute this work with the mandatory preservation of references to authors of the original work and the original publication in this journal.

2. The authors retain their rights to conclude separate contractual arrangements for the non-exclusive distribution of the published version of the work (for example, placement in an institutional data warehouse, publication in a book), with reference to its original publication in this journal.

3. The authors have the right to post their work on the Internet (for example, in institutional data warehouse or personal website) before and during the process of reviewing it by this journal, as this can lead to productive discussion and more references to this work (See The Effect of Open Access).

SOFT COPIES OF MATERIALS SHOULD BE UPLOADED TO THE WEBSITE OF THE JOURNAL

Information of filling in of electronic form for sending article to the journal can be found on the website <http://www.sci-notes.ru/jour>.

197022, Saint Petersburg, 6-8 Lev Tolstoy str.,
Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Tel.: 7 (812) 338-70-07
Fax: 7 (812) 338-66-77
e-mail: nauka@spb-gmu.ru

Editorial Office of the journal «The Scientific Notes of IPP-SPSMU» <http://www.sci-notes.ru>

Editor-in-chief — *S. F. Bagnenko*, MD, PhD, DMSc, professor, academician of RAS

Deputy Editors — *E. E. Zvartau*, MD, PhD, DMSc, professor

Deputy Editors — *Yu. S. Polushin*, MD, PhD, DMSc, professor, academician of RAS

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ!

Сообщаем Вам, что на журнал «Ученые записки» проводится подписка по каталогу «Пресса России». Подписной индекс для организаций и частных лиц — 29248.

Информацию о подписке на журнал «Ученые записки» Вы также можете получить в РИЦ ПСПбГМУ им. И. П. Павлова.

Адрес: 193089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6-8

Телефон: (812) 338-70-07

Факс: (812) 338-66-77

Компьютерная верстка и подготовка оригинал-макета *А. А. Чиркова*
Корректор *В. А. Черникова*

18+

Журнал зарегистрирован
Государственным комитетом Российской Федерации по печати.

Свидетельство № 017631 от 22 мая 1998 г.

Подписано в печать 08.07.2022 г. Формат бумаги 60×90^{1/8}.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 10,5. Тираж 1000 экз. № 125/22.

РИЦ ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова,
197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8.

© УЧЕННЫЕ ЗАПИСКИ СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, 2022