



Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет)

СЕЧЕНОВСКИЙ SECHENOV MEDICAL JOURNAL вестник

Том/Volume 15
№ 3, 2024

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ОБЗОР:

Фибрилляция предсердий в послеоперационном
периоде коронарного шунтирования

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ:

Факторы прогрессирования
метаболически
ассоциированной жировой
болезни печени

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ:

Первичная брюшная
беременность
с жизнеспособным плодом

СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
Sechenovskii vestnik



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

Цели и задачи

К основным целям журнала относятся представление актуальных научных достижений российских и зарубежных ученых в области медико-биологических наук, фундаментальной и клинической медицины, увеличение значимости и авторитета российской медицинской науки за счет повышения качества научных публикаций.

Научно-практический медицинский журнал «Сеченовский вестник» публикует статьи по актуальным вопросам медико-биологических наук, клинической медицине. Издание предназначено для профессионалов в области здравоохранения.

Главный редактор

П.В. Глыбочко – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, ректор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-5541-2251>, Scopus Author ID: 26435273000

Заместитель главного редактора

Т.А. Демура – д-р. мед. наук, проф., начальник управления по научному развитию и клиническим исследованиям Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-6946-6146>, Scopus Author ID: 25936132400

Научные редакторы

М.Ю. Надинская – канд. мед. наук, доц., руководитель Издательского центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>, Scopus Author ID: 6507949442

Н.В. Эберле – научный редактор Издательского центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0009-0006-6165-8983>

Ответственный секретарь

С.С. Кардашева – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>, Scopus Author ID: 57212196771

Технический редактор

А.В. Седова – канд. мед. наук, ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0003-1644-264X>, Scopus Author ID: 57208300041

Редакционный совет

• **Е. Айкава** – канд. мед. наук, доц. медицинской школы Гарвардского университета (Бостон, США); <https://orcid.org/0000-0001-7835-2135>, Scopus Author ID: 55303859000 • **Г.Б. Белякович** – д-р мед. наук, проф. Нишского университета (Ниш, Сербия); <https://orcid.org/0000-0002-3796-9945>, Scopus Author ID: 34567603700 • **Э. Грандоне** – д-р мед. наук, проф. госпиталя Casa Sollievo della Sofferenza (Сан-Джованни-Ротондо, Италия); <https://orcid.org/0000-0002-8980-9783>, Scopus Author ID: 7006391091 • **М.Ю. Капитонова** – д-р мед. наук, проф. кафедры фундаментальных медицинских наук факультета Медицины и Здравоохранения Университета Малайзии Sarawak (Unimas) (Кота Самарахан, Малайзия); <https://orcid.org/0000-0001-6055-3123>, Scopus Author ID: 8854275100 • **О.Д. Мяделец** – д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета (Витебск, Беларусь); <https://orcid.org/0000-0000-8796-052X>, Scopus Author ID: 55790984400 • **С. Петанидис** – канд. мед. наук, науч. сотрудник Университета имени Аристотеля в Салониках (Салоники, Греция); <https://orcid.org/0000-0001-7482-6559>, Scopus Author ID: 55362289600 • **Д. Риццо** – MD, профессор, Университет Рома Тор Вергата, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, Центральная поликлиника Тор Вергата (Рим, Италия); <https://orcid.org/0000-0002-5525-4353>, Scopus Author ID: 7102724281 • **Х.Э. Санер** – д-р мед. наук, проф. Бернского университета (Берн, Швейцария); <https://orcid.org/0000-0002-8025-7433>, Scopus Author ID: 55835032800 • **А.А. Свистанов** – д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, первый проректор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 55578030700 • **А. Спаллоне** – д-р мед. наук, проф., директор отделения клинических нейронаук нейрочентра Latium NCL (Рим, Италия); <https://orcid.org/0000-0002-7017-1513>, Scopus Author ID: 7005531516 • **В. Яковлевич** – д-р мед. наук, проф., декан факультета медицинских наук Университета г. Крагуевац (Крагуевац, Сербия); <https://orcid.org/0000-0002-0071-8376>, Scopus Author ID: 56425747600

Редакционная коллегия

• **В.Б. Аникин** – канд. мед. наук, проф. The Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust (Лондон, Великобритания); Scopus Author ID: 7005592092 • **О.Б. Блюсс** – канд. физ.-мат. наук, науч. сотрудник Лондонского университета королевы Марии (Лондон, Великобритания); <https://orcid.org/0000-0002-0194-6389>, Scopus Author ID: 56020531500 • **С.Б. Болевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. патологии человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-1574-477X>, Scopus Author ID: 6603144931 • **М.Ю. Бровка** – д-р мед. наук, проф., проректор по международной деятельности Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0003-0023-2701>, Scopus Author ID: 56525278100 • **Д.В. Бутнару** – д-р мед. наук, гл. врач Университетской клинической больницы №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0003-2173-0566>, Scopus Author ID: 15758889100 • **А.А. Заикин** – канд. физ.-мат. наук, проф. системной медицины Университетского колледжа Лондона (Лондон, Великобритания); <https://orcid.org/0000-0001-7540-1130>, Scopus Author ID: 7103103296 • **А.В. Зорькина** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. амбулаторно-поликлинической терапии Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева (Саранск, Россия); <https://orcid.org/0000-0003-1122-9532>, Scopus Author ID: 6508247780 • **В.Т. Ивашкин** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>, Scopus Author ID: 57201595785 • **А.М. Казарян** – д-р мед. наук, проф. Университета Осло (Осло, Норвегия); <https://orcid.org/0000-0001-9960-0820>, Scopus Author ID: 7003922201 • **С.Л. Кузнецов** – д-р мед. наук, член-корр. РАН, проф. кафедры анатомии и гистологии человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-0704-1660>, Scopus Author ID: 27267733100 • **А.Д. Макацария** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. акушерства и гинекологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>, Scopus Author ID: 6602363216 • **Д. Макфарланд** – доц., Автономный Мадридский университет (Мадрид, Испания); <https://orcid.org/0000-0003-3994-4570>, Scopus Author ID: 57203783686 • **Л. Матронарди** – руководитель отделения нейрохирургии, больница Сан-Филиппо Нери (Рим, Италия); <https://orcid.org/0000-0003-0105-5786>, Scopus Author ID: 56228961100 • **Д.Б. Мунблит** – канд. мед. наук, проф. Imperial College London (Лондон, Великобритания); <https://orcid.org/0000-0001-9652-6856>, Scopus Author ID: 55233686800 • **Д.А. Напалков** – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-6241-2711>, Scopus Author ID: 7801384884 • **Ч.С. Павлов** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии, руководитель Центра доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-5031-9798>, Scopus Author ID: 57196355076 • **С.В. Пирожков** – д-р мед. наук, проф. каф. патофизиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-7116-3398>, Scopus Author ID: 7004383734 • **И.В. Решетов** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>, Scopus Author ID: 6701353127 • **М.И. Секачева** – д-р мед. наук, проф., директор Института персонализированной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0003-0015-7094>, Scopus Author ID: 24342526600 • **А.Н. Стрижаков** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-7718-7465>, Scopus Author ID: 7005104683 • **А.А. Суфианов** – д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН, главный врач Федерального центра нейрохирургии (Тюмень, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-7580-0385>, Scopus Author ID: 6603558501 • **Г.Т. Сухих** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, директор НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0003-0214-1213>, Scopus Author ID: 7005776727 • **А.С. Шершевер** – д-р мед. наук, проф. Свердловского областного онкологического диспансера (Екатеринбург, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-8515-6017>, Scopus Author ID: 7006207122

История издания журнала: издается с 2010 г.

Периодичность: выходит 4 раза в год.

Префикс DOI: 10.47093

Свидетельство о регистрации средства массовой информации: ПИ № ФС77-78884 от 28 августа 2020 года выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Условия распространения материалов: контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.

Учредитель, издатель, редакция: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Телефон редакции: +7 (905) 517-27-99

Сайт: <https://www.sechenovmedj.com/jour>

E-mail: sechenovmedj@staff.sechenov.ru

Выход в свет: 25.10.2024

Копирайт: © Сеченовский вестник, 2024

Индексирование: журнал входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК, и библиографическую базу данных РИНЦ.

Журнал представлен в Федеральной электронной медицинской библиотеке:

<http://www.femb.ru>

Подписной индекс: в каталоге агентства «Пресса России» – 29124

Цена: свободная

Заведующая редакцией: А.В. Седова

Редакторы-корректоры: И.С. Пигулевская, Л.А. Зелексон

Верстка: О.А. Юнина

Отпечатано: ООО «БЕАН»

Адрес: 603003, г. Нижний Новгород, ул. Баррикад, д. 1

Формат 60х90 1/8.

Печать офсетная. Тираж 25 экз.

SECHENOV MEDICAL JOURNAL

SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL JOURNAL



Focus and Scope

The Sechenov Medical Journal is committed to presenting important scientific achievements in the field of biomedical sciences, fundamental and clinical medicine, increasing the authority of the Russian medical science by improving the quality of scientific publications.

The academic and clinical Sechenov Medical Journal publishes articles related to the issues of medical and biological sciences, clinical medicine. The information contained in Sechenov Medical Journal is intended for healthcare professionals only.

Editor-in-Chief

Peter V. Glybochko – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Rector of Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-5541-2251>, Scopus Author ID: 26435273000

Deputy Editor-in-Chief

Tatiana A. Demura – MD, PhD, DMSc, Professor, Head of Department for Scientific Development and Clinical Research, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-6946-6146>, Scopus Author ID: 25936132400

Scientific Editors

Maria Yu. Nadinskaia – MD, PhD, Associate Professor, Head of Publishing Center, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>, Scopus Author ID: 6507949442

Nataliya V. Eberle – MD, Scientific Editor of Publishing Center, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0009-0006-6165-8983>

Executive Secretary

Svetlana S. Kardasheva – MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>, Scopus Author ID: 57212196771

Content Editor

Alla V. Sedova – MD, PhD, Assistant Professor, Department of Internal Medicine Propaedeutics and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0003-1644-264X>, Scopus Author ID: 57208300041

Editorial Council

• **Elena Aikawa** – MD, PhD, Associate Professor of Medicine Harvard Medical School (Boston, USA); <https://orcid.org/0000-0001-7835-2135>, Scopus Author ID: 55303859000 • **Goran B. Bjelaković** – MD, DMSc, Professor, University of Nis (Nis, Serbia); <https://orcid.org/0000-0002-3796-9945>, Scopus Author ID: 34567603700 • **Elvira Grandone** – MD, PhD, Professor, Hospital Casa Sollievo della Sofferenza (San Giovanni Rotondo, Italy); <https://orcid.org/0000-0002-8980-9783>, Scopus Author ID: 7006391091 • **Marina Yu. Kapitonova** – MD, PhD, DMSc, Professor, Department of Basic Medical Sciences, Faculty of Medicine and Health Sciences, University Malaysia Sarawak (Kota Samarahan, Malaysia); <https://orcid.org/0000-0001-8796-052X>, Scopus Author ID: 55790984400 • **Savvas Petanidis** – PhD, Research Assistant, Aristotle University of Thessaloniki (Thessaloniki, Greece); <https://orcid.org/0000-0001-7482-6559>, Scopus Author ID: 55362289600 • **Giuseppe Rizzo** – MD, Professor and Chairman, University of Rome Tor Vergata, Department of Obstetrics and Gynecology, Fondazione Policlinico Tor Vergata (Rome, Italy); <https://orcid.org/0000-0002-5525-4353>, Scopus Author ID: 7102724281 • **Hugo E. Saner** – MD, DMSc, Professor, University of Bern (Bern, Switzerland); <https://orcid.org/0000-0002-8025-7433>, Scopus Author ID: 55835032800 • **Andrey A. Svistunov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Corresponding Member of RAS, First Vice-rector, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); Scopus Author ID: 55578030700 • **Aldo Spallone** – MD, PhD, Professor of Neurosurgery, Department Director, Neurological Centre of Latium NCL (Rome, Italy); <https://orcid.org/0000-0002-7017-1513>, Scopus Author ID: 7005531516 • **Vladimir Jakovljevic** – MD, PhD, DMSc, Professor, Dean of the Faculty of Medical Sciences University of Kragujevac (Serbia); <https://orcid.org/0000-0002-0071-8376>, Scopus Author ID: 56425747600

Editorial Board

• **Vladimir B. Anikin** – MD, PhD, Professor of Thoracic Surgery and Consultant Thoracic Surgeon, The Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust, Harefield Hospital (London, UK); Scopus Author ID: 7005592092 • **Oleg B. Blyuss** – PhD, Research Associate, Queen Mary University of London (London, UK); <https://orcid.org/0000-0002-0194-6389>, Scopus Author ID: 56020531500 • **Sergey B. Bolevich** – MD, PhD, DMSc, Professor, Head of Pathology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-1574-477X>, Scopus Author ID: 6603144931 • **Michail Yu. Brovko** – MD, PhD, DMSc, Professor, Vice-Rector for International Affairs, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0003-0023-2701>, Scopus Author ID: 56525278100 • **Denis V. Butnaru** – MD, PhD, DMSc, Head of University Clinical Hospital No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0003-2173-0566>, Scopus Author ID: 15758889100 • **Alexey A. Zaikin** – PhD, Professor of Systems Medicine and Applied Mathematics, University College London (London, UK); <https://orcid.org/0000-0001-7540-1130>, Scopus Author ID: 7103103296 • **Angelina V. Zorkina** – MD, PhD, DMSc, Professor, Head of Department of Outpatient Polyclinic Therapy, National Research Mordovia State University (Saransk, Russia); <https://orcid.org/0000-0003-1122-9532>, Scopus Author ID: 6508247780 • **Vladimir T. Ivashkin** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Department of Internal Medicine Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>, Scopus Author ID: 57201595785 • **Airazat M. Kazaryan** – MD, PhD, Professor of Surgery, Oslo University Hospital (Oslo, Norway); <https://orcid.org/0000-0001-9960-0820>, Scopus Author ID: 7003922201 • **Sergey L. Kuznetsov** – MD, PhD, DMSc, Corresponding member of the RAS, Professor, Human Anatomy and Histology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-0704-1660>, Scopus Author ID: 27267733100 • **Alexander D. Makatsariya** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Obstetrics and Gynaecology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>, Scopus Author ID: 6602363216 • **J. McFarland** – Associate Professor, Autonomous University of Madrid (Madrid, Spain); <https://orcid.org/0000-0003-3994-4570>, Scopus Author ID: 57203783686 • **L. Mastronardi** – Head of the Division of Neurosurgery, San Filippo Neri Hospital (Roma, Italy); <https://orcid.org/0000-0003-0105-5786>, Scopus Author ID: 56228961100 • **Daniel B. Munblit** – MD, MSc, PhD, Honorary Senior Lecturer, Imperial College London (London, UK); <https://orcid.org/0000-0001-9652-6856>, Scopus Author ID: 55233686800 • **Dmitrii A. Napalkov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Faculty Therapy Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-6241-2711>, Scopus Author ID: 7801384884 • **Chavdar S. Pavlov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Head of Therapy Department, Head of Center for Evidence-Based Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-5031-9798>, Scopus Author ID: 57196355076 • **Sergey V. Pirozhkov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Pathophysiology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-7116-3398>, Scopus Author ID: 7004383734 • **Igor V. Reshetov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>, Scopus Author ID: 6701353127 • **Marina I. Sekacheva** – MD, PhD, DMSc, Professor, Director of the Institute of Personalized Medicine of Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0003-0015-7094>, Scopus Author ID: 24342526600 • **Alexander N. Strizhakov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-7718-7465>, Scopus Author ID: 7005104683 • **Albert A. Sufianov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Corresponding member of RAS, Head of Federal Center of Neurosurgery (Tyumen, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-7580-0385>, Scopus Author ID: 6603558501 • **Gennadiy T. Sukhikh** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Director of Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0003-0214-1213>, Scopus Author ID: 7005776727 • **Alexander S. Shershever** – MD, PhD, DMSc, Professor, Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary (Yekaterinburg, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-8515-6017>, Scopus Author ID: 7006207122

Founded: the journal has been published since 2010.

Frequency: quarterly

DOI Prefix: 10.47093

Mass Media Registration Certificate: PI No FS77-78884 as of 28 August 2020 issued by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor).

Distribution: content is distributed under Creative Commons Attribution 4.0 License

Founder, Publisher, Editorial Office: Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991

Editorial office phone number: +7 (905) 517-27-99

Website: <https://www.sechenovmedj.com/jour>

E-mail: sechenovmedj@staff.sechenov.ru

Published: 25.10.2024

Copyright: © Sechenov Medical Journal, 2024

Indexation: the Journal is included in the index of periodical publications recommended by the State Commission for Academic Degrees and Titles, and in the Russian Science Citation Index database

The Journal is available in the Federal Electronic Medical Library: <http://www.femb.ru>

Subscription index in the Russian Press Agency catalog – 29124.

Price: flexible

Managing Editor: Alla V. Sedova

Editors-proofreaders: Irina S. Pigulevskaya, Lev A. Zelexon

Page layout: Olga A. Yunina

Printed by LLC BEAN

Address: 1, Barrikad str., Nizhny Novgorod, 603003

Format 60x90 1/8. Off set print. Print run 25 copies.

СОДЕРЖАНИЕ

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

ФАКТОРЫ РИСКА И ПРОФИЛАКТИКА
РАЗВИТИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ
В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ
КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ:
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

М.А. Кузьмичкина, В.С. Кавешников

КОМПЕНСИРОВАННОЕ ПРОДВИНУТОЕ
ХРОНИЧЕСКОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ПЕЧЕНИ
У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИ
АССОЦИИРОВАННОЙ ЖИРОВОЙ
БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ: АССОЦИАЦИЯ
С КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ
*В.П. Гомонова, К.Л. Райхельсон,
Е.В. Пазенко, М.К. Прашнова, С.В. Лапин,
В.Д. Назаров, Д.В. Сидоренко*

ОНКОЛОГИЯ

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ
С ПЕРВИЧНЫМ МИЕЛОФИБРОЗОМ НА ФОНЕ
ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ
РУКСОЛИТИНИБА

*О.Г. Головина, Н.Н. Силина, Н.Е. Корсакова,
О.Ю. Матвиенко, Л.Р. Тарковская, Т.В. Морозова*

КЛЕТочНАЯ БИОЛОГИЯ, ЦИТОЛОГИЯ, ГИСТОЛОГИЯ

ГИСТОМОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ
ГОНАДОТРОПНЫХ ЭНДОКРИНОЦИТОВ
ГИПОФИЗА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ
ТЕМНОВОЙ ДЕПРИВАЦИЕЙ

Л.И. Кондакова, С.А. Калашникова

ЭКСПРЕССИЯ МАРКЕРОВ НЕЙРОГЛИИ
В ЦИНГУЛЯРНОЙ И РЕТРОСПЛЕНИАЛЬНОЙ
КОРЕ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО
МОЗГА МЫШЕЙ ПРИ ВВЕДЕНИИ
НЕСЕПТИЧЕСКОЙ ДОЗЫ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА
*А.А. Венедиктов, К.С. Покидова, Д.М. Оганесян,
В.В. Голоборицева, Г.А. Пьявченко, С.Л. Кузнецов*

АКУШЕРСТВО

ПЕРВИЧНАЯ БРЮШНАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ
С ЖИЗНЕСПОСОБНЫМ ПЛОДОМ:
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО
ВЕДЕНИЯ

*С. Донел, Мунаввар Адхар Лубис,
Ситра Утами Эффенди*

CONTENT

INTERNAL DISEASES

- 4 RISK FACTORS AND PREVENTION
OF ATRIAL FIBRILLATION
IN THE POSTOPERATIVE PERIOD AFTER
CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING:
A LITERATURE REVIEW

Maria A. Kuzmichkina, Vladimir S. Kaveshnikov

- 15 COMPENSATED ADVANCED CHRONIC LIVER
DISEASE IN PATIENTS WITH METABOLIC
DYSFUNCTION-ASSOCIATED STEATOTIC
LIVER DISEASE: ASSOCIATION WITH
CARDIOMETABOLIC FACTORS
*Veronika P. Gomonova, Karina L. Raikhelson,
Ekaterina V. Pazenko, Maria K. Prashnova,
Sergey V. Lapin, Vladimir D. Nazarov,
Darya V. Sidorenko*

ONCOLOGY

- 26 HEMOSTASIS IN PATIENTS
WITH PRIMARY MYELOFIBROSIS TREATED
WITH RUXOLITINIB

*Olga G. Golovina, Natalia N. Silina,
Natalia E. Korsakova, Olesya U. Matvienko,
Lana R. Tarkovskaya, Tatyana V. Morozova*

CELL BIOLOGY, CITOTOLOGY, HISTOLOGY

- 36 HISTOMORPHOMETRIC CHANGES
IN PITUITARY GONADOTROPIC
ENDOCRINOCYTES WHEN EXPOSED
TO DARK DEPRIVATION

Larisa I. Kondakova, Svetlana A. Kalashnikova

- 48 NEUROGLIA MARKERS EXPRESSION
IN THE CINGULATE AND RETROSPLENIAL
CORTEX OF MICE AFTER NONSEPTIC DOSE
OF LIPOPOLYSACCHARIDE
*Artem A. Venediktov, Ksenia S. Pokidova,
David M. Oganessian, Valeria V. Goloborshcheva,
Gennadii A. Piavchenko, Sergey L. Kuznetsov*

OBSTETRICS

- 58 PRIMARY ABDOMINAL PREGNANCY
WITH A VIABLE FETUS: CLINICAL CASE
OF SUCCESSFUL MANAGEMENT

S. Donel, Munawar Adhar Lubis, Citra Utami Effendy

Обзор / Review

УДК [616.127-005.4-089.843.168.1-06:616.12-008.313.2]-084(048)

<https://doi.org/10.47093/2218-7332.2024.15.3.4-14>

Факторы риска и профилактика развития фибрилляции предсердий в послеоперационном периоде коронарного шунтирования: обзор литературы

М.А. Кузьмичкина[✉], В.С. Кавешников

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
ул. Киевская, д. 111а, г. Томск, 634012, Россия

Аннотация

Возросший объем выполняемых операций коронарного шунтирования неизбежно способствует росту количества послеоперационных осложнений. Фибрилляция предсердий (ФП) развивается у каждого второго-третьего пациента. Данное осложнение продлевает сроки стационарного этапа и увеличивает расходы системы здравоохранения. В обзоре представлены данные о факторах риска послеоперационной ФП, а также предлагаемые методы профилактики и лечения. Результаты исследований свидетельствуют о роли сахарного диабета 2-го типа, ожирения, артериальной гипертензии; среди лабораторных показателей прогностическое значение отводится среднему объему тромбоцитов, ширине распределения эритроцитов по объему, С-реактивному белку, скорости оседания эритроцитов, соотношению уровня моноцитов к уровню холестерина липопротеинов высокой плотности. Обсуждены медикаментозные и немедикаментозные способы профилактики и лечения послеоперационной ФП. Указанные методы в представленных работах показали эффективность, однако имели ряд ограничений.

Ключевые слова: коронарное шунтирование; фибрилляция предсердий; послеоперационное осложнение; биатриальная синхронная стимуляция; хирургическая реваскуляризация

Рубрики MeSH:

КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ ШУНТИРОВАНИЕ – МЕТОДЫ
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ – ПРОФИЛАКТИКА И КОНТРОЛЬ
ПРЕДСЕРДИЙ ФИБРИЛЛЯЦИЯ – ДИАГНОСТИКА
ПРЕДСЕРДИЙ ФИБРИЛЛЯЦИЯ – ПРОФИЛАКТИКА И КОНТРОЛЬ
ПРЕДСЕРДИЙ ФИБРИЛЛЯЦИЯ – ЭТИОЛОГИЯ
ФАКТОРЫ РИСКА
ОБЗОР

Для цитирования: Кузьмичкина М.А., Кавешников В.С. Факторы риска и профилактика развития фибрилляции предсердий в послеоперационном периоде коронарного шунтирования: обзор литературы. Сеченовский вестник. 2024; 15(3): 4–14. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2024.15.3.4-14>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Кузьмичкина Мария Анатольевна, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории регистров сердечно-сосудистых заболеваний, высокотехнологичных вмешательств и телемедицины Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

Адрес: ул. Киевская, д. 111а, г. Томск, 634012, Россия

E-mail: mak@cardio-tomsk.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Поступила: 12.07.2024

Принята: 09.08.2024

Дата печати: 25.10.2024

Risk factors and prevention of atrial fibrillation in the postoperative period after coronary artery bypass grafting: a literature review

Maria A. Kuzmichkina✉, Vladimir S. Kaveshnikov

Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russia

Abstract

The increasing volume of coronary artery bypass grafting inevitably contributes to a growing number of postoperative complications. Atrial fibrillation (AF) develops in every second or third patient. This complication prolongs inpatient stays and increases costs of the healthcare system. The review presents data on the risk factors for postoperative AF, as well as the proposed methods of prevention and treatment. The research results indicate the role of type 2 diabetes mellitus, obesity, arterial hypertension; among laboratory parameters, mean platelet volume, red blood cell distribution width, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, monocyte/high-density lipoprotein cholesterol ratio are of prognostic value. Drug and non-drug methods of prevention and treatment of postoperative AF are discussed. The methods indicated in the presented works showed effectiveness, but had a number of limitations.

Keywords: coronary bypass surgery; atrial fibrillation; postoperative complication; simultaneous biatrial pacing; surgical revascularization

MeSH terms:

CORONARY ARTERY BYPASS – METHODS
POSTOPERATIVE COMPLICATIONS – PREVENTION & CONTROL
ATRIAL FIBRILLATION – DIAGNOSIS
ATRIAL FIBRILLATION – PREVENTION & CONTROL
ATRIAL FIBRILLATION – ETIOLOGY
RISK FACTORS
REVIEW

For citation: Kuzmichkina M.A., Kaveshnikov V.S. Risk factors and prevention of atrial fibrillation in the postoperative period after coronary artery bypass grafting: a literature review. Sechenov Medical Journal. 2024; 15(3): 4–14. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2024.15.3.4-14>

CONTACT INFORMATION:

Maria A. Kuzmichkina, Cand. of Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Cardiovascular Disease Registries, High-Tech Interventions and Telemedicine, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС

Address: 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russia

E-mail: mak@cardio-tomsk.ru

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Financial support. The study had no sponsorship (own resources).

Received: 12.07.2024

Accepted: 09.08.2024

Date of publication: 25.10.2024

Список сокращений

HbA1C – Glycated Hemoglobin, гликированный гемоглобин

ДИ – доверительный интервал

КШ – коронарное шунтирование

ОШ – отношение шансов

ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты

РЧА – радиочастотная абляция

СД – сахарный диабет

ФП – фибрилляция предсердий

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ	HIGHLIGHTS
Частота развития послеоперационной фибрилляции предсердий после хирургической реваскуляризации миокарда достигает 40%.	The incidence of postoperative atrial fibrillation after surgical myocardial revascularization is as high as 40%.
Развитию фибрилляции предсердий при искусственном кровообращении во время проведения коронарного шунтирования способствует системный воспалительный ответ, ассоциированный с нарушением процессов деполяризации.	The development of atrial fibrillation under artificial circulation during coronary bypass surgery is facilitated by a systemic inflammatory response associated with impaired depolarization.
У коморбидных пациентов, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда, окислительный стресс и хроническое воспаление способствуют развитию фибрилляции предсердий.	In comorbid patients undergoing surgical myocardial revascularization, oxidative stress and chronic inflammation contribute to the development of atrial fibrillation.
С целью снижения частоты послеоперационной фибрилляции предсердий, помимо бета-адреноблокаторов и антиаритмических препаратов, в настоящее время изучается применение омега-3-полиненасыщенных жирных кислот, статинов, глюкокортикостероидов, ботулотоксина.	To reduce the incidence of postoperative atrial fibrillation, the use of omega-3 polyunsaturated fatty acids, statins, glucocorticosteroids, botulinum toxin, in addition to beta-adrenergic blockers and antiarrhythmic drugs, is currently being studied.

Последние десятилетия в России наблюдается значительный рост числа проводимых операций хирургической реваскуляризации миокарда: с 2 590 в 1996 г. до 35 458 в 2022 г. [1]. Прогресс в области коронарной хирургии привел к увеличению 5-летней выживаемости до 85–95% и 10-летней до 75% [2]. Вместе с тем остается высокий риск послеоперационных осложнений: так фибрилляция предсердий (ФП) после хирургической реваскуляризации миокарда развивается в 40% случаев [3]. Помимо этого, при возникающей в послеоперационном периоде ФП возрастает риск острой сердечной недостаточности, тромбоэмболических осложнений в виде острого нарушения мозгового кровообращения или инфаркта миокарда, госпитальной летальности [4]. ФП также является экономически значимым заболеванием, так как ее наличие у пациента связано с увеличением длительности его пребывания в стационаре [5].

Учитывая, что сердечно-сосудистая патология занимает первое место в структуре заболеваемости и смертности как в России¹, так и во всем мире и объем выполняемых операций коронарного шунтирования (КШ) продолжает расти, встает задача профилактики послеоперационных осложнений и сокращения сроков восстановления пациентов после хирургического лечения [1, 6, 7].

Цель данного обзора – обобщить литературные данные, посвященные факторам риска послеоперационной ФП, способам ее лечения и профилактики у пациентов, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда.

Проведен анализ 66 публикаций за 2004–2024 гг., включающих клинические исследования, рекомендации и обзоры, полный текст которых доступен на ресурсах PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, Google Scholar и eLibrary. Поиск

проводился по ключевым словам и их сочетаниям: «коронарное шунтирование», «послеоперационные осложнения», «послеоперационная фибрилляция предсердий», «искусственное кровообращение», «лечение фибрилляции предсердий», «факторы риска», «снижение риска», «профилактика», “coronary artery bypass grafting”, “postoperative complications”, “postoperative atrial fibrillation”, “cardiopulmonary bypass”, “treatment of atrial fibrillation”, “risk factors”, “risk reduction”, “prevention”.

Факторы риска возникновения ФП разделены на дооперационные, интра- и послеоперационные.

Дооперационные факторы

С увеличением возраста пациентов, направляемых на хирургическую реваскуляризацию, отмечается рост частоты развития послеоперационной ФП [8, 9]. Средний возраст таких пациентов (без эпизодов ФП в анамнезе) составляет $64,3 \pm 7,0$ года против $61,1 \pm 8,0$ у лиц без ФП после КШ ($p = 0,045$) [10]. Аналогичные данные получены в другом исследовании: многофакторный регрессионный анализ подтвердил, что возраст является значимым независимым предиктором развития послеоперационной ФП: средний возраст у пациентов с ФП составил $65,3 \pm 5,3$ года против $54,5 \pm 6,7$ без нее ($p < 0,001$) [11].

В ряде работ, посвященных изучению механизмов и причин возникновения ФП в послеоперационном периоде, в качестве фактора риска определена дилатация левого предсердия: увеличение объема на 1 мл/м^2 ассоциировано с повышением риска аритмии [9, 12–14]. Определенная роль в развитии ФП отводится артериальной гипертензии и, как следствие, диастолической дисфункции и гипертрофии миокарда, ассоциированных со структурным ремоделированием левого предсердия [14, 15]. Так, при наличии диастолической

¹ Клинические рекомендации по стабильной ишемической болезни сердца. 2020 г. https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_IBS-unlocked.pdf (дата обращения: 11.09.2024).

дисфункции левого желудочка риск возникновения послеоперационной ФП вырастает в 3,5 раза [14]. Увеличение длительности пароксизмов ФП и развитие нарушений ритма в ранние сроки после операции чаще отмечаются среди пациентов с индексом объема левого предсердия более 36 мл/м² [14]. В отдельных исследованиях показано, что риск возникновения послеоперационной ФП выше у пациентов с фракцией выброса левого желудочка < 30% [16].

Среди пациентов с ишемической болезнью сердца растет коморбидность по сахарному диабету 2-го типа (СД 2), достигая 22–48%, и 33% среди пациентов, перенесших инфаркт миокарда [17–19]. Показано, что при СД повышается риск послеоперационной ФП за счет развития интерстициального фиброза, который в последующем вызывает изменения предсердной проводимости [20]. Выраженные колебания гликемии связаны с выработкой митохондриального супероксида, высвобождением воспалительных цитокинов и окислительным повреждением клеточных структур. Окислительный стресс, хроническое воспаление тканей, а также повышение уровня свободных жирных кислот, наблюдающиеся при СД, вызывают электрофизиологические и структурные изменения предсердий, приводящие к развитию ФП [20].

Наиболее чувствительным и специфичным предиктором ранних послеоперационных осложнений является вариабельность гликемии в первые сутки после госпитализации и на протяжении суток до хирургического лечения [21]. У пациентов с более выраженным колебанием уровня глюкозы в крови отмечается увеличение сроков пребывания в палате интенсивной терапии до 24 ч [21].

Мнения по уровню гликированного гемоглобина (Glycated Hemoglobin, HbA1c) как фактора риска послеоперационной ФП расходятся. Так, в одном из исследований показано, что повышенный уровень HbA1c ассоциирован с меньшей частотой развития послеоперационной ФП – 15,1% при HbA1c $\geq$ 7,0%, в то время как у пациентов с уровнем HbA1c < 7,0% частота ФП была выше: 20,9% [22]. В качестве объяснения полученных результатов исследователи предположили, что при высоком уровне HbA1c проводится интенсивная инсулинотерапия, которая способствует снижению риска развития послеоперационной ФП [22]. В другом исследовании уровень HbA1c > 6,5% рассматривается в качестве биологического маркера послеоперационной ФП и ассоциирован с двукратным увеличением риска развития аритмии: отношение шансов (ОШ) 2,0; 95% доверительный интервал (95% ДИ): 1,3–3,1; $p = 0,001$ [23].

Значимым фактором, способствующим развитию послеоперационной ФП, считается индекс массы тела более 30 кг/м² [24]. Наличие метаболического синдрома способствует повышению риска послеоперационной ФП в 2,46 раза [25].

Повышенный уровень мозгового натрийуретического пептида (N-Terminal Pro-brain Natriuretic Peptide, Pro-B-Type Natriuretic Peptide, NT-proBNP) также связан с повышенным риском послеоперационной ФП [26, 27].

Дискутируется вопрос о роли дефицита витамина D в возникновении ФП после КШ [28, 29]. Считается, что данный дефицит активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, которая отвечает за электрофизиологическое ремоделирование предсердий [29]. Появились данные о том, что прием высоких доз витамина D – назначение 50 тыс. МЕ витамина D трижды в день за 3 дня до КШ – значительно снижает частоту послеоперационной ФП в сравнении с группой контроля (11,4 и 26% соответственно, $p = 0,003$) [30]. В другом исследовании показано отсутствие связи между уровнем витамина D и возникновением послеоперационной ФП [31].

Средний объем тромбоцитов [32] и гематологические индексы [33] могут рассматриваться в качестве предикторов развития послеоперационной ФП в дооперационном и раннем послеоперационном периодах. Продемонстрирована прогностическая значимость ширины распределения эритроцитов: повышенные значения указывают на наличие анизцитоза, отражающего хроническое воспаление и высокий уровень окислительного стресса [33]. Прямой связи между повышенным уровнем ширины распределения эритроцитов и сердечно-сосудистыми заболеваниями не определено, однако данный показатель коррелирует с маркерами хронического воспаления: интерлейкинами 6, 8, 12, 17, 18 и фактором некроза опухоли альфа [33]. Также были выявлены значимые различия уровней С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов между группами пациентов с послеоперационной ФП и без нарушений ритма сердца [33]. Метаанализ с участием более 6 000 пациентов показал значимость таких показателей, как средний объем тромбоцитов, ширина распределения эритроцитов и отношение нейтрофилов к лейкоцитам [32]. В качестве маркера послеоперационной ФП и ранней послеоперационной смертности было предложено использовать и отношение уровня моноцитов к уровню холестерина липопротеинов высокой плотности (monocyte/high-density lipoprotein cholesterol ratio, M/HDL-C ratio) [34]. Ранее было установлено, что повышение этого индекса является предиктором сердечно-сосудистых событий [35].

Нарушение функции почек, в частности, скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м², является независимым фактором риска послеоперационной ФП [36, 37].

В качестве других предикторов предлагается использование продолжительности зубца Р на электрокардиограмме [38], а также атеросклеротическое поражение правой коронарной артерии, кровоснабжающей синусовый узел [39]. Пациенты

с продолжительностью зубца Р > 100 мс имели риск послеоперационной ФП в 2,69 раза выше, чем с показателем < 100 мс [38].

Не было выявлено связи между степенью атеросклеротического поражения русла правой коронарной артерии и развитием послеоперационной ФП у пациентов с высоким функциональным классом стенокардии, как и связи с локализацией атеросклеротического поражения в коронарных артериях [40].

Интраоперационные и послеоперационные факторы

Исследователями изучалась связь нарушений ритма с особенностями проведения операции КШ и состоянием пациентов в ближайшем послеоперационном периоде [41]. Наблюдаемый при использовании аппарата искусственного кровообращения системный воспалительный ответ организма, вызывающий в том числе отек миокарда и изменения электрофизиологических свойств кардиомиоцитов, может приводить к нарушению процессов деполяризации, рефрактерного периода и, как результат, развитию ФП. Было установлено, что время искусственного кровообращения ≥ 100 мин ($p = 0,001$), а также интенсивность инотропной поддержки (добутамин > 15–30 мг/кг мин, $p = 0,016$) были значительно больше у пациентов, у которых развилась послеоперационная ФП [16, 42]. В другом исследовании было установлено, что КШ с искусственным кровообращением не является предиктором возникновения послеоперационной ФП [43]. Также не было выявлено различий в продолжительности операции, искусственного кровообращения и ишемии миокарда, объеме кровопотери, степени поражения коронарных артерий и количестве наложенных шунтов между группами пациентов с послеоперационной ФП и без нее [10].

Интраоперационная ишемия миокарда предсердий, как и интраоперационное повреждение перикарда и миокарда, считаются важными факторами развития послеоперационной ФП. Во время оперативного вмешательства в целях снижения потребности миокарда в кислороде локально охлаждают структуры сердца. Высказывается мнение, что при охлаждении межпредсердная перегородка и предсердия остаются более теплыми, чем миокард левого желудочка. Применение более интенсивной кардиopleгии ассоциировано со снижением частоты послеоперационной ФП. Предложено ввести понятие «индекс ишемии миокарда» (Myocardial Ischemia Index, MII), который рассчитывался по формуле:

$$MI = [V_c \times F_c \times (P_d - P_s)] / [B.M.I. \times I.i. \times T_c],$$

где V_c = volume of cardioplegia (объем раствора для кардиopleгии), F_c = cardioplegia flow (скорость введения раствора для кардиopleгии – постоянный

параметр 250 мл/мин), T_c = cardioplegia temperature (температура вводимого раствора для кардиopleгии – постоянный показатель 6 °C), $(P_d - P_s)$ = давление доставляемого раствора для кардиopleгии минус давление в коронарном синусе, постоянный показатель 100 мм рт. ст., I.i. = ischemia interval (время между каждым введением раствора для кардиopleгии для каждого анастомоза), B.M.I. – индекс массы тела. Использование предлагаемой модели позволило установить, что значение среднего показателя MII менее 0,27 мл/м²/кг/мин было связано с более высокой частотой послеоперационной ФП ($p = 0,011$) [16].

Развившийся во время операции инфаркт миокарда может усиливать ишемию предсердий в зависимости от локализации: задние инфаркты непосредственно влияют на стенку и перегородку предсердий, передние способствуют повышению давления наполнения предсердий. С увеличением частоты послеоперационной ФП связано и оглушение миокарда желудочков [16]. Наблюдаемая во время операции КШ объемная перегрузка камер сердца способствует нарушению гемодинамики и развитию послеоперационной ФП. В этой ситуации имеет значение уровень центрального венозного давления, повышение которого на каждые 5 мм рт. ст. способствует увеличению риска внутрибольничной и 30-дневной смертности после операции [41].

К послеоперационным факторам риска развития ФП относят электролитные нарушения, продолжительность искусственной вентиляции легких, наличие гиперволемии, гиповолемии [41, 44]. Было установлено, что гипокалиемия < 3,5 ммоль/л вызывает гиперполяризацию клеток, увеличивает потенциал покоя, приводит к ускорению деполяризации, повышению автоматизма и возбудимости клеток, что является основой развития ФП [44]. Однако не все исследователи в своих работах отметили связь гипокалиемии и послеоперационной ФП [45]. Так, не было выявлено различий по уровню калия между пациентами с и без ФП со дня операции по 5-й день после вмешательства [45]. В другой работе было продемонстрировано, что уровень калия < 4,5 ммоль/л связан с повышенным риском послеоперационной ФП (ОШ: 1,43; 95% ДИ: 1,17–1,75; $p < 0,001$) [46].

Медикаментозные способы профилактики и лечения

Для профилактики и лечения ФП, возникшей после хирургической реваскуляризации миокарда, предлагают медикаментозные и хирургические методы. Согласно клиническим рекомендациям по фибрилляции и трепетанию предсердий, с целью профилактики послеоперационной ФП применяется терапия бета-адреноблокаторами². У пациентов с пароксизмальной или персистирующей формами

² Клинические рекомендации по фибрилляции и трепетанию предсердий. 2020. https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_IBS-unlocked.pdf (дата обращения: 11.09.2024).

ФП целесообразно применять изоляцию устьев легочных вен или операцию «Лабиринт». В случае гемодинамической нестабильности пациентам с послеоперационной ФП рекомендуется восстановление синусового ритма с помощью электрической или медикаментозной кардиоверсии. Пациентам с ФП без нарушений гемодинамики рекомендуется контроль частоты желудочкового ритма².

Появились данные о новом высокоселективном бета-адреноблокаторе ландилоле, который снижает частоту сердечных сокращений, при этом минимально воздействуя на уровень артериального давления [47]. Использование препарата в послеоперационном периоде является перспективным направлением, поскольку уменьшает риск развития послеоперационной ФП в 2,8 раза без увеличения частоты развития осложнений [47].

Известно о профилактическом использовании антиаритмического препарата III класса амиодарона. При его применении коротким курсом в периоперационном периоде наблюдается снижение риска развития послеоперационной ФП на 50%, но вместе с этим имеется риск развития побочных эффектов [48]. Показано, что амиодарон превосходит плацебо в снижении риска послеоперационной ФП, однако не установлено преимущество его использования в сравнении с бета-адреноблокаторами. При профилактическом применении амиодарона в дозе 900 мг (разведенной на 500 мл 5% раствора декстрозы) со скоростью 1 мг/мин в первые 6 часов после реваскуляризации и последующим снижением скорости инфузии до 0,5 мг/мин на протяжении 18 часов наблюдалось снижение риска развития послеоперационной ФП (16,8% в группе амиодарона против 25,5% в группе плацебо, $p = 0,0001$) [49]. При эпикардальном применении гидрогеля с амиодароном (60 мг) отмечалось значимое снижение частоты развития послеоперационной ФП в сравнении с контрольной группой (3,3 и 37% соответственно, $p < 0,001$), уменьшалось время пребывания в стационаре [50].

В отношении профилактического эффекта недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов данные противоречивы. Одни работы свидетельствуют о снижении риска возникновения ФП на фоне их приема: ОШ 0,62; 95% ДИ: 0,41–0,93; $p = 0,02$ [51]. По данным других исследований не установлено влияния верапамила на риск развития ФП в послеоперационном периоде: ОШ: 0,73, 95% ДИ: 0,48–1,12 [51, 52].

Во многих исследованиях продемонстрирована эффективность статинов в профилактике послеоперационной ФП. В группе пациентов, принимавших аторвастатин в дозе 40 мг за 7 дней до операции, было установлено снижение риска послеоперационной ФП по сравнению с группой плацебо (35 и 57% соответственно, $p = 0,003$), а также снижение продолжительности госпитализации ($6,3 \pm 1,2$ против

$6,9 \pm 1,4$ дня; $p = 0,001$) [53]. Вместе с тем есть данные исследований, в которых не было выявлено различий по частоте развития послеоперационной ФП у пациентов, принимающих розувастатин [54]. Использование статинов для профилактики послеоперационной ФП остается спорным. Очевидны их плеiotропные эффекты при активации воспалительной реакции. Поскольку в настоящее время статины принимают большинство пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца, их использование играет положительную роль при активации системного воспалительного ответа.

Влияние омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) на структурное ремоделирование миокарда было изучено *in vivo* и *in vitro*. Омега-3-ПНЖК оказывают мембраностабилизирующее действие и подавляют индуцированное растяжением миокарда сокращение рефрактерного периода. Отмечается снижение риска послеоперационной ФП при приеме омега-3 ПНЖК (отношение рисков: 0,84; 95% ДИ: 0,73–0,98; $p = 0,03$) [55]. Крупный метаанализ подтвердил эффективность омега-3 ПНЖК в профилактике ФП после КШ (ОШ: 0,66; 95% ДИ: 0,48–0,90; $p = 0,008$) [56]. Замедленный антиаритмический эффект омега-3 ПНЖК может быть связан с достижением стабильных концентраций в плазме с последующим их включением в фосфолипиды мембран клеток предсердий [57].

Учитывая, что одним из основных факторов в развитии послеоперационной ФП является индукция воспалительного ответа, исследователи предположили, что прием кортикостероидов может способствовать предупреждению послеоперационной ФП посредством снижения высвобождения провоспалительных цитокинов. Наиболее выраженный эффект по снижению частоты развития аритмии наблюдался при назначении средних доз кортикостероидов (эквивалент дексаметазона 50–210 мг), в то время как более низкие (до 8 мг) и более высокие (236–2850 мг) дозировки приводят к ослаблению эффекта [58]. Метаанализ 72 исследований с участием 17 282 пациентов не выявил влияния кортикостероидов на риск развития ФП после операций на сердце [59].

Более 10 лет назад было показано, что ботулинический токсин блокирует холинергическую нейротрансмиссию и носит временный характер. Привлекательность данной гипотезы была обоснована сохранением анатомической целостности структур и достижением эффекта временного подавления вагус-опосредованной ФП у собак [60]. В ходе совместной работы отечественных и зарубежных исследователей выполнялась инъекция ботулотоксина в четыре основные эпикардальные жировые подушки во время выполнения КШ. По результатам трехлетнего наблюдения частота предсердных тахикардий в группе лечения составила 23,3% против 50% в группе плацебо ($p = 0,02$). Сделан вывод,

что инъекция ботулотоксина приводит к устойчивому снижению частоты послеоперационной ФП, а также снижению частоты госпитализаций [61]. В настоящий момент проводится уникальное перспективное исследование применения ботулотоксина типа А в дозах 125 и 250 Ед с целью профилактики послеоперационной ФП NOVA (Botulinum Toxin Type A [AGN-151607] for the Prevention of Post-operative Atrial Fibrillation in Adult Participants Undergoing Open-chest Cardiac Surgery) [62, 63]. У пациентов 65 лет и моложе, получавших ботулотоксин в дозе 125 Ед, реже развивалась ФП ($p = 0,02$) [63].

Немедикаментозные способы профилактики

В качестве немедикаментозных способов профилактики послеоперационной ФП длительное время применяется биатриальная синхронная стимуляция с помощью временных эпикардиальных электродов [63]. Она способствует предотвращению повторного входа волны возбуждения (механизм re-entry) посредством коррекции асинхронности и разнонаправленности активации волны возбуждения при органической или функциональной блокаде проведения. При использовании биатриальной синхронной стимуляции наблюдается укорочение времени проведения импульсов по предсердиям, удлиняется интервал сцепления предсердных экстрасистол. Установлено, что независимо от места

или алгоритма профилактическая стимуляция предсердий снижает частоту послеоперационной ФП [64]. Предполагается, что стимуляция предсердий с частотой, превышающей собственный предсердный ритм, способствует подавлению предсердной эктопической активности. У пациентов, которым проводилась биатриальная синхронная стимуляция, снижалась частота послеоперационной ФП в сравнении с контрольной группой (6,7 и 33,3% соответственно, $p = 0,0082$), а также сокращались сроки госпитального периода ($7,27 \pm 1,41$ и $8,49 \pm 1,68$ дня соответственно, $p = 0,0011$) [65].

В превентивных целях послеоперационной ФП можно рассматривать радиочастотную абляцию (РЧА) устьев легочных вен. Проведено исследование с включением 96 пациентов без эпизода ФП в анамнезе, которым проводили КШ. Пациентов разделили на три группы: первой не проводилась профилактика ФП; второй профилактика проводилась с помощью РЧА; третьей – с помощью РЧА и назначения амиодарона. Амиодарон назначался в послеоперационном периоде в насыщающей дозе 5–10 мг/кг массы тела с последующим пероральным приемом по 200 мг 3 раза в сутки. Частота послеоперационной ФП снижалась в третьей группе: при сочетании РЧА с амиодароном после операции КШ [66]. При этом превентивная биполярная РЧА устьев легочных вен значимо не усложняла выполнение КШ,

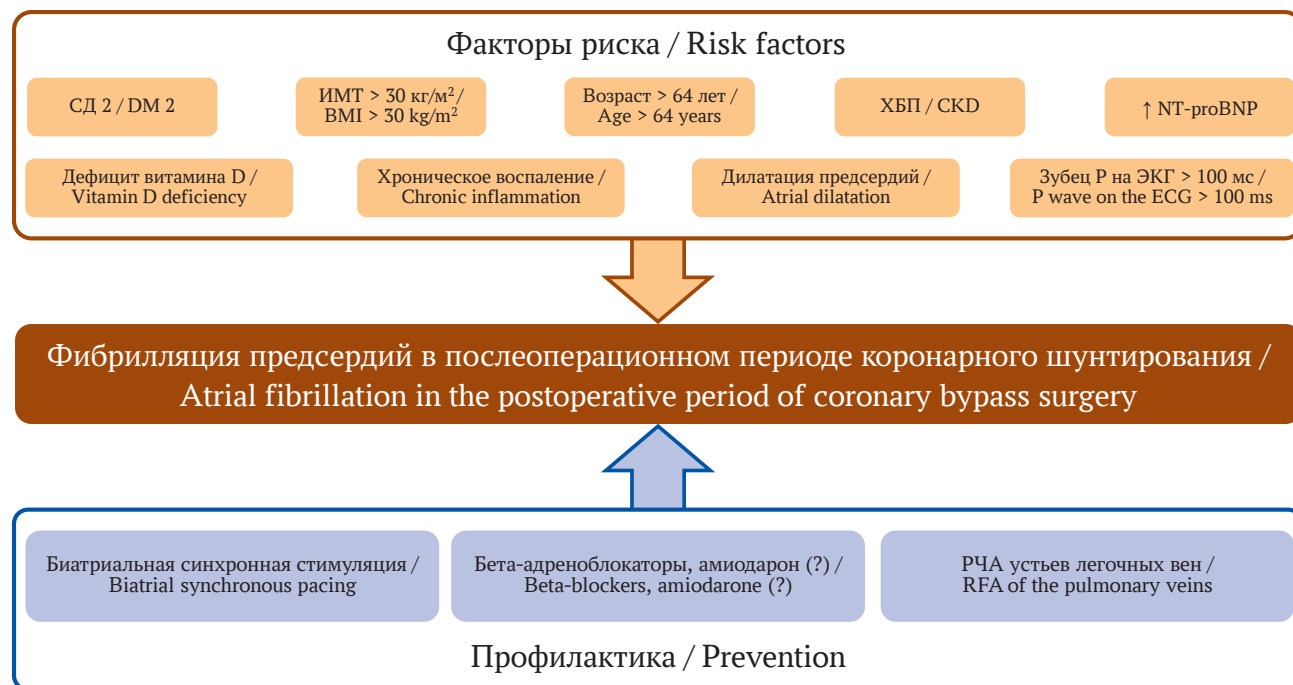


РИС. Факторы риска развития фибрилляции предсердий после коронарного шунтирования и методы профилактики. Примечание: СД 2 – сахарный диабет 2-го типа; ИМТ – индекс массы тела; ХБП – хроническая болезнь почек; NT-proBNP – N-Terminal Pro-brain Natriuretic Peptide, мозговой натрийуретический пептид; ЭКГ – электрокардиограмма; РЧА – радиочастотная абляция.

FIG. Risk factors in the development of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting and prevention methods. Note: DM 2 – type 2 diabetes mellitus; BMI – body mass index; CKD – chronic kidney disease; NT-proBNP – N-Terminal Pro-brain Natriuretic Peptide; ECG – electrocardiogram; RFA – radiofrequency ablation.

а также не вызывала изменений частоты и структуры осложнений, что, по мнению авторов, может свидетельствовать о безопасности методики [66].

Ограничения исследования

Данный обзор имеет ограничения, обусловленные несистематическим поиском литературы и выбором источников только с полными текстами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Послеоперационная ФП – частое осложнение после КШ, которое существенно влияет на качество жизни пациента и затраты системы здравоохранения. К факторам риска послеоперационной ФП относятся: возраст старше 64–65 лет, наличие ожирения, СД,

ВКЛАД АВТОРОВ

Кузьмичкина М.А., Кавешников В.С. участвовали в обсуждении концепции обзора, редактировании текста. Кузьмичкина М.А. отвечала за отбор источников литературы, написание статьи. Кавешников В.С. доработал исходный вариант рукописи. Все авторы утвердили окончательную версию статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бокерия Л.А., Семенов В.Ю., Милиевская Е.Б. и др. Хирургическое и интервенционное лечение пациентов с ишемической болезнью сердца в Российской Федерации (статистика: 1996–2022 годы). Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2024; 3 (66): 291–301. <https://doi.org/10.24022/0236-2791-2024-66-3-291-301>. EDN: KDWONA / Bockeria L.A., Semenov V.Yu., Milievskaya E.B., et al. Surgical and interventional treatment of patients with coronary heart disease in Russian Federation (1996–2022). Russian journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2024; 3 (66): 291–301 (In Russian). <https://doi.org/10.24022/0236-2791-2024-66-3-291-301>. EDN: KDWONA
2. Head S.J., Milojevic M., Taggart D.P., et al. Current practice of state-of-the-art surgical coronary revascularization. Circulation. 2017 Oct 3; 136(14): 1331–1345. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.116.022572>. PMID: 28972063
3. Bonilla-Bonilla D.M., Osorio-Toro L.M., Daza-Arana J.E., et al. Risk factors for postoperative atrial fibrillation in myocardial revascularization surgery: a 15-year experience. J Clin Med. 2024 Aug 31; 13(17): 5171. <https://doi.org/10.3390/jcm13175171>. PMID: 39274384
4. Rizza V., Maranta F., Cianfanelli L., et al. Subacute postoperative atrial fibrillation after heart surgery: Incidence and predictive factors in cardiac rehabilitation. J Arrhythm. 2023 Nov 27; 40(1): 67–75. <https://doi.org/10.1002/joa3.12956>. PMID: 38333376
5. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Гафуров Ф.С. Современное состояние проблемы профилактики фибрилляции предсердий в раннем периоде после операций аортокоронарного шунтирования. Новости хирургии. 2018; 26(5): 605–615. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2018.5.605>. EDN: YOWDBR / Bokeria L.A., Bokeria O.L., Gafurov F.S. Current state of the problem in prevention of atrial fibrillation in the early postoperative period after coronary artery bypass surgery. Surgery News. 2018; 26(5): 605–615 (In Russian). <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2018.5.605>. EDN: YOWDBR
6. Кузьмичкина М.А., Серебрякова В.Н. Инвалидность и возврат к труду среди пациентов, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда. Сибирский журнал клинической

метаболического синдрома, хронической болезни почек, дилатации предсердий, хронического воспаления, дефицита витамина D, повышенный уровень NT-proBNP, электролитные нарушения, низкий индекс ишемии миокарда. В качестве профилактики применяются медикаментозные средства (бета-адреноблокаторы), немедикаментозные средства (временная биатриальная синхронная стимуляция) и сочетанное лечение: РЧА с введением амиодарона (рис.). Ведется поиск новых средств, направленных на уменьшение воспалительной реакции и окислительного стресса. Данный обзор имеет ограничения, обусловленные выбором источников только с полными текстами и несистематическим поиском литературы.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Maria A. Kuzmichkina, Vladimir S. Kaveshnikov participated in the discussion of the review concept, editing the text. Maria A. Kuzmichkina was responsible for selecting literature sources, writing the article. Vladimir S. Kaveshnikov revised the original version of the manuscript. All authors approved the final version of the article.

- и экспериментальной медицины. 2020; 35(2): 44–49. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-44-49> / Kuzmichkina M.A., Serebryakova V.N. Disability and return to work among patients undergoing surgical myocardial revascularization. Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2020; 35(2): 44–49 (In Russian). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-44-49>
7. Кузьмичкина М.А., Серебрякова В.Н. Реабилитация пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию, с позиции восстановления трудоспособности. Клиническая медицина. 2020; 98(4): 266–274. <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-4-266-274>. EDN: YBMTAQ / Kuzmichkina M.A., Serebryakova V.N. Rehabilitation of patients who underwent coronary bypass surgery from the point of view of restoring labor potential. Clinical medicine (Russian journal). 2020; 98(4): 266–274 (In Russian). <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-4-266-274>. EDN: YBMTAQ
8. Шахгельдян К.И., Рублев В.Ю., Гельцер Б.И. и др. Оценка предиктивного потенциала дооперационных факторов риска фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2020; 35(4): 128–136. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-128-136>. EDN: ZFTVWF / Shakhgelydyan K.I., Rublev V.Y., Geltser B.I., et al. Predictive potential assessment of preoperative risk factors for atrial fibrillation in patients with coronary artery disease after coronary artery bypass grafting. Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2020; 35(4): 128–136 (In Russian). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-128-136>. EDN: ZFTVWF
9. Mekonen Gdey M., Buch P., Pareesa F., et al. Predictors of developing postoperative atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass graft: A systematic review and meta-analysis. Cureus. 2023 Dec 30; 15(12): e51316. <https://doi.org/10.7759/cureus.51316>. PMID: 38288215
10. Ревизишвили А.Ш., Попов В.А., Коростелев А.Н. и др. Предикторы развития фибрилляции предсердий после операции аортокоронарного шунтирования. Вестник аритмологии. 2018 Nov; (94): 11–16. <https://doi.org/10.25760/>

- va-2018-94-11-16. EDN: VNFTHO / Revishvili A.S., Popov V.A., Korostelev A.N., et al. Predictors of new onset of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting surgery. *Journal of Arrhythmology*. 2018 Nov; (94): 11–16 (In Russian). <https://doi.org/10.25760/va-2018-94-11-16>. EDN: VNFTHO
11. Mohamed Sabry A.S., El-Kader Mansour H.A., Abo El-Azm T.H., et al. Clinical and echocardiographic predictors of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *J Atr Fibrillation*. 2020 Dec 31; 13(4): 2320. <https://doi.org/10.4022/jafib.2320>. PMID: 34950315
 12. Gerçek M., Börgermann J., Gummert J., et al. Postoperative atrial fibrillation prediction by left atrial size in coronary artery bypass grafting and five-year survival outcome. *J Clin Med*. 2024 Jun 26; 13(13): 3738. <https://doi.org/10.3390/jcm13133738>. PMID: 38999309
 13. Cui X., Xu C., Chen C., et al. New-onset post-operative atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery – A retrospective case-control study. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2023 Feb 10; 38(1): 149–156. <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2021-0220>. PMID: 35436075
 14. Lotter K., Yadav S., Saxena P., et al. Predictors of atrial fibrillation post coronary artery bypass graft surgery: new scoring system. *Open Heart*. 2023 Jun; 10(1): e002284. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2023-002284>. PMID: 37316327
 15. Metkus T.S., Suarez-Pierre A., Crawford T.C., et al. Diastolic dysfunction is common and predicts outcome after cardiac surgery. *J Cardiothorac Surg*. 2018 Jun 15; 13(1): 67. <https://doi.org/10.1186/s13019-018-0744-3>. PMID: 29903030
 16. Koletsis E.N., Prokakis C., Crockett J.R., et al. Prognostic factors of atrial fibrillation following elective coronary artery bypass grafting: the impact of quantified intraoperative myocardial ischemia. *J. Cardiothorac. Surg*. 2011; 6: 127. <https://doi.org/10.1186/1749-8090-6-127>
 17. Петракова Е.С., Савина Н.М., Молочков А.В. Фибрилляция предсердий после операций аортокоронарного шунтирования: факторы риска, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2020 Октябрь 14; 60(9): 134–148. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.9.n1074>. PMID: 33131484. EDN: VQVACV / Petrakova E.S., Savina N.M., Molochkov A.V. Atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: Risk factors, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2020 Oct 14; 60(9): 134–148 (In Russian). <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.9.n1074>. PMID: 33131484. EDN: VQVACV
 18. D'Agostino R.S., Jacobs J.P., Badhwar V., et al. The Society of Thoracic Surgeons adult cardiac surgery database: 2018 update on outcomes and quality. *Ann Thorac Surg*. 2018 Jan; 105(1): 15–23. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.10.035>. PMID: 29233331
 19. Ferrannini G., Norhammar A., Gyberg V., et al. Is coronary artery disease inevitable in type 2 diabetes? From a glucocentric to a holistic view on patient management. *Diabetes Care*. 2020 Sep; 43(9): 2001–2009. <https://doi.org/10.2337/dci20-0002>. Epub 2020 Jul 13. PMID: 32661109
 20. Zakyntinos G.E., Tsolaki V., Oikonomou E., et al. Metabolic syndrome and atrial fibrillation: different entities or combined disorders. *J Pers Med*. 2023 Aug 28; 13(9): 1323. <https://doi.org/10.3390/jpm13091323>. PMID: 37763092
 21. Sim M.A., Liu W., Chew S.T.H., et al. Wider perioperative glycaemic fluctuations increase risk of postoperative atrial fibrillation and ICU length of stay. *PLoS One*. 2018 Jun 8; 13(6): e0198533. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198533>. PMID: 29883468; PMCID: PMC5993260
 22. Kinoshita T., Asai T., Suzuki T., et al. Preoperative hemoglobin A1c predicts atrial fibrillation after off-pump coronary bypass surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. 2012; 41(1): 102–107. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2011.04.011>
 23. Turkkolü S.T., Selçuk E., Köksal C. Biochemical predictors of postoperative atrial fibrillation following cardiac surgery. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021 Apr 9; 21(1): 167. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-01981-z>. PMID: 33836659
 24. Serban C., Arinze J.T., Starreveld R., et al. The impact of obesity on early postoperative atrial fibrillation burden. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2020 Mar; 159(3): 930–938.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.03.073>. Epub 2019 Apr 4. PMID: 31043315
 25. Vural Ü., Ağlar A.A. What is the role of metabolic syndrome and obesity for postoperative atrial fibrillation after coronary bypass grafting? *BMC Cardiovasc Disord*. 2019 Jun 17; 19(1): 147. <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1130-3>. PMID: 31208345
 26. Thet M.S., Hlwar K.E., Thet K.S., et al. Preoperative B-type natriuretic peptides to predict postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *Heart Lung. Circ*. 2024 Jan; 33(1): 23–32. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2023.10.015>. Epub 2023 Dec 23. PMID: 38143193
 27. Ahmadzadeh K., Hajebi A., Adel Ramawad H. Value of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide for embolic events risk prediction in patients with atrial fibrillation; a systematic review and meta-analysis. *Arch Acad Emerg Med*. 2023 Jan 1; 11(1): e8. <https://doi.org/10.22037/aaem.v11i1.1808>. PMID: 36620735
 28. Belen E., Aykan A.C., Kalaycioglu E., et al. Low-level vitamin D is associated with atrial fibrillation in patients with chronic heart failure. *Adv Clin Exp Med*. 2016 Jan-Feb; 25(1): 51–57. <https://doi.org/10.17219/acem/34690>. PMID: 26935498
 29. Ozsin K.K., Sanrı U.S., Toktaş F., et al. Effect of plasma level of vitamin D on postoperative atrial fibrillation in patients undergoing isolated coronary artery bypass grafting. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2018 May-Jun; 33(3): 217–223. <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2017-0214>. PMID: 30043913
 30. Alirezai T., Ansari Aval Z., Karamian A., et al. Effect of preoperative vitamin D on postoperative atrial fibrillation incidence after coronary artery bypass grafting. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2024 Mar 15: Published online. <https://doi.org/10.1007/s11748-024-02020-2>. Epub ahead of print. PMID: 38485852
 31. Daie M., Hajhossein Talasaz A., Karimi A., et al. Relationship between Vitamin D levels and the incidence of post coronary artery bypass graft surgery atrial fibrillation. *J. Tehran. Heart Cent*. 2018 Oct; 13(4): 159–165. PMID: 30972113
 32. Pala A.A., Urcun Y.S. Is the mean platelet volume a predictive factor for atrial fibrillation developing after coronary artery bypass grafting in elderly patients? *Heart Surg. Forum*. 2020 Nov 2; 23(6): E809–E814. <https://doi.org/10.1532/hcf.3201>. PMID: 33234211
 33. Şaşkın H., Görür D.A. A new biomarker to predict atrial fibrillation and its adverse events after coronary artery bypass surgery: red blood cell distribution volume. *Cardiovasc. J. Afr*. 2023 Nov-Dec 23; 34(5): 299–306. <https://doi.org/10.5830/cvja-2022-063>. Epub 2023 Jan 11. PMID: 36637452
 34. Saskin H., Serhan Ozcan K., Yılmaz S. High preoperative monocyte count/high-density lipoprotein ratio is associated with postoperative atrial fibrillation and mortality in coronary artery bypass grafting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2017 Mar 1; 24(3): 395–401. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivw376>. PMID: 28040764
 35. Sucato V., Comparato F., Ortello A., et al. Residual cardiovascular risk: role of remnants cholesterol, monocyte/HDL ratio and lipoprotein ratios on personalized cardiovascular prevention. *J Pers Med*. 2024 Apr 26; 14(5): 460. <https://doi.org/10.3390/jpm14050460>. PMID: 38793042
 36. Perrier S., Meyer N., Hoang Minh T., et al. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: A Bayesian analysis. *Ann Thorac Surg*. 2017 Jan; 103(1): 92–97. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.05.115>. Epub 2016 Aug 28. PMID: 27577036

37. Taha A., Hjärpe A., Martinsson A., et al. Cardiopulmonary bypass management and risk of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery. *Interdiscip Cardiovasc Thorac Surg.* 2023 Sep 2; 37(3): ivad153. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivad153>. PMID: 37713475
38. Kawczynski M.J., Van De Walle S., Maesen B., et al. Preoperative P-wave parameters and risk of atrial fibrillation after cardiac surgery: A meta-analysis of 20 201 patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2022 Sep 9; 35(4): ivac220. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivac220>. PMID: 35993895
39. Jannati M. Atrial fibrillation post coronary artery graft surgery: a review of literature. *Int J Gen Med.* 2019 Nov 7; 12: 415–420. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S227761>. PMID: 31807054
40. Мингалимова А.Р., Драпкина О.М., Сагиров М.А. и др. Роль поражения коронарного русла в развитии фибрилляции предсердий, впервые развившейся после операции коронарного шунтирования. *Кардиология.* 2021 Дек 31; 61(12): 41–48. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.12.n1541>. PMID: 35057720. EDN: OCOWLS / Mingalimova A.R., Drapkina O.M., Sagirov M.A., et al. The role of atherosclerotic coronary arteries lesions in the development of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Kardiologiya.* 2021 Dec 31; 61(12): 41–48 (In Russian). <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.12.n1541>. PMID: 35057720. EDN: OCOWLS
41. Williams J.B., Peterson E.D., Wojdyla D., et al. Central venous pressure after coronary artery bypass surgery: Does it predict post-operative mortality or renal failure? *Journal of Critical Care.* 2014; 29(6): 1006–1010. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.05.027>
42. Lotter K., Yadav S., Saxena P., et al. Predictors of atrial fibrillation post coronary artery bypass graft surgery: new scoring system. *Open Heart.* 2023 Jun; 10(1): e002284. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2023-002284>. PMID: 37316327
43. Taha A., Nielsen S.J., Bergfeldt L., et al. New-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting and long-term outcome: a population-based nationwide study from the SWEDEHEART Registry. *J Am Heart Assoc.* 2021 Jan 5; 10(1): e017966. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017966>. Epub 2020 Nov 30. PMID: 33251914
44. Greenberg J.W., Lancaster T.S., Schuessler R.B., et al. Postoperative atrial fibrillation following cardiac surgery: a persistent complication. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017 Oct 1; 52(4): 665–672. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx039>. PMID: 28369234
45. Puscas A., Harpa M.M., Brinzaniuc K., et al. Evaluation of peri-operative beta-blockers and factors associated with postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery: a single center experience. *Rev Cardiovasc Med.* 2023 Dec 27; 24(12): 370. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2412370>. PMID: 39077087
46. Howitt S.H., Grant S.W., Campbell N.G., et al. Are serum potassium and magnesium levels associated with atrial fibrillation after cardiac surgery? *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020 May; 34(5): 1152–1159. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2019.10.045>. Epub 2019 Nov 2. PMID: 31948890
47. Balik M., Sander M., Trimmel H., et al. Landiolol for managing post-operative atrial fibrillation. *Eur Heart J Suppl.* 2018 Jan; 20(Suppl. A): A10–A14. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/sux036>. Epub 2018 Jan 8. PMID: 30188958
48. Alqahtani A.A. Atrial fibrillation post cardiac surgery trends toward management. *Heart Views.* 2010; 11(2): 57–63. <https://doi.org/10.4103/1995-705x.73212>
49. Mehaffey J.H., Hawkins R.B., Byler M., et al. Amiodarone protocol provides cost-effective reduction in postoperative atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 2018 Jun; 105(6): 1697–1702. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.12.029>. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29374511
50. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Канаметов Т.Н. и др. Рандомизированное исследование эпикардального применения гидрогеля с амиодароном для профилактики послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов после аортокоронарного шунтирования. *Анналы аритмологии.* 2018; 15(4): 196–203. <https://doi.org/10.15275/annaritm.2018.4.1>. EDN: WYLOVP / Bockeria L.A., Bockeria O.L., Kanametov T.N., et al. A randomized study of the epicardial use of hydrogel with amiodarone for the prevention of postoperative atrial fibrillation in patients after coronary artery bypass grafting. *Annals of Arrhythmology.* 2018; 15(4): 196–203 (In Russian). <https://doi.org/10.15275/annaritm.2018.4.1>. EDN: WYLOVP
51. Gaudio M., Di Franco A., Rong L.Q., et al. Postoperative atrial fibrillation: from mechanisms to treatment. *Eur Heart J.* 2023 Mar 21; 44(12): 1020–1039. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad019>. PMID: 36721960
52. Turagam M.K., Downey F.X., Kress D.C., et al. Pharmacological strategies for prevention of postoperative atrial fibrillation. *Expert Review of Clinical Pharmacology.* 2015; 8(2): 233–250. <https://doi.org/10.1586/17512433.2015.1018182>
53. Patti G., Chello M., Candura D., et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for reduction of myocardial dysrhythmia after cardiac surgery) study. *Circulation.* 2006 Oct 3; 114(14): 1455–1461. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.621763>. Epub 2006 Sep 25. PMID: 17000910
54. Nomani H., Mohammadpour A.H., Reiner Ž., et al. Statin therapy in post-operative atrial fibrillation: focus on the anti-inflammatory effects. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2021 Feb 26; 8(3): 24. <https://doi.org/10.3390/jcdd8030024>. PMID: 33652637
55. Wang H., Chen J., Zhao L. N-3 polyunsaturated fatty acids for prevention of postoperative atrial fibrillation: updated meta-analysis and systematic review. *J Interv Card Electrophysiol.* 2018 Mar; 51(2): 105–115. <https://doi.org/10.1007/s10840-018-0315-5>. Epub 2018 Jan 29. PMID: 29580237
56. Gupta R., Jacobson J., Cooper H.F., et al. Meta-analysis of n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for the prevention of post-operative atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Journal of Cardiac Failure.* 2019; 25(8): S83. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2019.07.236>
57. Camm A.J., Savelieva I. Fish oil for secondary prevention of atrial fibrillation: should we still believe in its antiarrhythmic effect? *Circulation.* 2011; 124(10): 1093–1096. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.111.048140>. PMID: 21900094
58. Nomani H., Mohammadpour A.H., Moallem S.M.H., et al. Anti-inflammatory drugs in the prevention of post-operative atrial fibrillation: a literature review. *Inflammopharmacology.* 2020 Feb; 28(1): 111–129. <https://doi.org/10.1007/s10787-019-00653-x>. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31673892
59. Abbasciano R.G., Olivieri G.M., Chubsey R., et al. Prophylactic corticosteroids for cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024 Mar 20; 3(3): CD005566. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005566.pub4>. PMID: 38506343
60. Oh S., Choi E.K., Zhang Y., et al. Botulinum toxin injection in epicardial autonomic ganglia temporarily suppresses vagally mediated atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011 Aug; 4(4): 560–565. <https://doi.org/10.1161/circep.111.961854>. Epub 2011 Jun 9. PMID: 21659633
61. Romanov A., Pokushalov E., Ponomarev D., et al. Long-term suppression of atrial fibrillation by botulinum toxin injection into epicardial fat pads in patients undergoing cardiac surgery: Three-year follow-up of a randomized study. *Heart Rhythm.* 2019 Feb; 16(2): 172–177. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.08.019>. Epub 2018 Nov 7. PMID: 30414841
62. Piccini J.P., Ahlsson A., Dorian P., et al. Design and rationale of a phase 2 study of NeurOtoxin (Botulinum Toxin Type

- A) for the PreVention of Post-Operative Atrial Fibrillation – The NOVA Study. *Am. Heart J.* 2022 Mar; 245: 51–59. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2021.10.114>. Epub 2021 Oct 20. PMID: 34687654
63. Piccini J.P., Ahlsson A., Dorian P., et al. NOVA-AF Investigators. Efficacy and safety of Botulinum Toxin Type A for the prevention of postoperative atrial fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol.* 2024 May; 10(5): 930–940. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2024.01.020>. Epub 2024 Apr 24. PMID: 38661602
64. Quan L., Belley-Côté E.P., Spence J., et al. A systematic review of ongoing registered research studies on post-operative atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Clin Med.* 2024 Aug 22; 13(16): 4948. <https://doi.org/10.3390/jcm13164948>. PMID: 39201089
65. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Фатулаев З.Ф. и др. Влияние временной биатриальной электрокардиостимуляции на профилактику фибрилляции предсердий после коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. *Анналы аритмологии.* 2018; 15(2): 123–132. <https://doi.org/10.15275/annaritm.2018.2.7>. EDN: YSOAJN / Bockeria L.A., Bockeria O.L., Fatulaev Z.F., et al. The role of biatrial pacing in prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Annals of Arrhythmology.* 2018; 15(2): 123–132 (In Russian). <https://doi.org/10.15275/annaritm.2018.2.7>. EDN: YSOAJN
66. Ревишвили А.Ш., Попов В.А., Плотников Г.П. и др. Сравнительная оценка эффективности радиочастотной изоляции устьев легочных в сочетании с медикаментозной терапией амиодароном для профилактики фибрилляции предсердий после аортокоронарного шунтирования. *Вестник аритмологии.* 2019; 26(3): 29–36. <https://doi.org/10.35336/va-2019-3-29-36>. EDN: IYNKCQ / Revishvili A.Sh., Popov V.A., Plotnikov G.P., et al. Comparative effectiveness of radiofrequency pulmonary vein isolation plus amiodarone therapy in preventing post-coronary artery bypass grafting atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology.* 2019; 26(3): 29–36 (In Russian). <https://doi.org/10.35336/va-2019-3-29-36>. EDN: IYNKCQ

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Кузьмичкина Мария Анатольевна , канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории регистров сердечно-сосудистых заболеваний, высокотехнологичных вмешательств и телемедицины НИИ кардиологии Томского НИМЦ.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5587-3947>

Кавешников Владимир Сергеевич, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории регистров сердечно-сосудистых заболеваний, высокотехнологичных вмешательств и телемедицины НИИ кардиологии Томского НИМЦ.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0211-4525>

Maria A. Kuzmichkina , Cand. of Sci. (Med.), Researcher, Laboratory of Cardiovascular Disease Registries, High-Tech Interventions and Telemedicine, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5587-3947>

Vladimir S. Kaveshnikov, Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Laboratory of Cardiovascular Disease Registries, High-Tech Interventions and Telemedicine, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0211-4525>



Компенсированное продвинутое хроническое заболевание печени у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени: ассоциация с кардиометаболическими факторами

В.П. Гомонова^{1,✉}, К.Л. Райхельсон¹, Е.В. Пазенко¹, М.К. Прашнова¹, С.В. Лапин², В.Д. Назаров², Д.В. Сидоренко²

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Университетская набережная, д. 7–9, г. Санкт-Петербург, 199034, Россия

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Льва Толстого, д. 6–8, г. Санкт-Петербург, 197022, Россия

Аннотация

Цель: изучить ассоциацию кардиометаболических факторов и полиморфизма гена *PNPLA3* I148M (rs738409 C>G) с развитием компенсированного продвинутого хронического заболевания печени (КПХЗП) у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени (МАЗБП).

Материалы и методы. Проведено ретроспективное одномоментное исследование с включением 108 пациентов с МАЗБП (33 мужчины и 75 женщин в возрасте от 28 до 89 лет), которые по данным транзитной эластографии были разделены на две группы: группа 1 – с наличием КПХЗП (жесткость печени $\geq 8,0$ кПа) – 18 пациентов и группа 2 – с отсутствием КПХЗП ($<8,0$ кПа) – 90 пациентов. В обеих группах изучались кардиометаболические факторы риска, полиморфизм гена *PNPLA3* I148M (rs738409 C>G). Рассчитаны отношения шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (ДИ), построена модель логистической регрессии обнаружения КПХЗП.

Результаты. У пациентов с КПХЗП по сравнению с группой 2 статистически значимо чаще выявлялись: артериальная гипертензия ($p < 0,05$), сахарный диабет 2-го типа ($p < 0,01$), ожирение ($p < 0,05$), дислипидемия ($p < 0,05$) и полиморфизм гена *PNPLA3* ($p < 0,05$). ОШ для КПХЗП у лиц с артериальной гипертензией составило 5,58 (95% ДИ: 1,21–25,71; $p < 0,05$), с сахарным диабетом 2-го типа – 4,58 (95% ДИ: 1,59–13,21; $p < 0,01$), с ожирением – 3,83 (95% ДИ: 1,17–12,52; $p < 0,05$), с дислипидемией – 6,12 (95% ДИ: 1,33–28,20; $p < 0,05$), при наличии полиморфного варианта гена *PNPLA3* в гетеро- или гомозиготном состоянии – 3,9 (95% ДИ: 1,28–11,89; $p < 0,05$). В модель бинарной логистической регрессии обнаружения КПХЗП вошли сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия и окружность талии. Площадь под ROC-кривой составила 0,81 (95% ДИ: 0,70–0,92), чувствительность – 72,2%, специфичность – 74,4%, точность – 84,3%.

Заключение. Сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия и значения окружности талии являются определяющими факторами в развитии КПХЗП у пациентов с МАЗБП. Полиморфизм гена *PNPLA3* I148M не имеет ведущего значения в развитии прогрессирующего течения МАЗБП в исследуемой когорте.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени; *PNPLA3*; транзитная эластография; контролируемый параметр затухания ультразвука; дислипидемия; сахарный диабет 2-го типа; окружность талии

Рубрики MeSH:

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ – ГЕНЕТИКА

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ – ОСЛОЖНЕНИЯ

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ – ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА

ГЕНОТИПИРОВАНИЯ МЕТОДЫ

Для цитирования: Гомонова В.П., Райхельсон К.Л., Пазенко Е.В., Прашнова М.К., Лапин С.В., Назаров В.Д., Сидоренко Д.В. Компенсированное продвинутое хроническое заболевание печени у пациентов с метаболически

ассоциированной жировой болезнью печени: ассоциация с кардиометаболическими факторами. Сеченовский вестник. 2024; 15(3): 15–25. Публикация онлайн 04.09.2024. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2024.1075.16>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Гомонова Вероника Павловна, ассистент Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».

Адрес: Университетская набережная, д. 7–9, г. Санкт-Петербург, 199034, Россия

E-mail: veronikakovyazina@yandex.ru

Соответствие принципам этики. Рассмотрение данного исследования на заседании Комитета по биомедицинской этике Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова (поликлиники, стационара) ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» не требовалось в связи ретроспективным дизайном и использованием данных пациентов в деперсонифицированном виде (исх. № 11/22 от 12 ноября 2022 г.).

Доступ к данным исследования. Данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у авторов по обоснованному запросу.

Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование редактором журнала – сертифицированным специалистом по биостатистике.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Благодарности. Выражаем особую благодарность профессору, д-ру мед. наук Пальговой Людмиле Константиновне за неоценимый вклад в организацию проведения исследования.

Поступила: 06.06.2024

Принята: 19.07.2024

Дата публикации онлайн: 04.09.2024

Дата печати: 25.10.2024

Compensated advanced chronic liver disease in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: association with cardiometabolic factors

Veronika P. Gomonova^{1,✉}, Karina L. Raikhelson¹, Ekaterina V. Pazenko¹, Maria K. Prashnova¹, Sergey V. Lapin², Vladimir D. Nazarov², Darya V. Sidorenko²

¹ St. Petersburg University

7–9, Universitetskaya Embankment, Saint Petersburg, 199034, Russia

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

6–8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia

Abstract

Aim. To study cardiometabolic factors and the *PNPLA3* I148M (rs738409 C>G) gene polymorphism in association with the compensated advanced chronic liver disease (cACLD) in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD).

Materials and methods. A retrospective cross-sectional study was conducted. The total of 108 patients with MASLD (33 men and 75 women aged 28 to 89 years) involved were divided into two groups based on results of transient elastography: group 1 – with the presence of cACLD (liver stiffness ≥ 8.0 kPa) – 18 patients and group 2 – without cACLD (<8.0 kPa) – 90 patients. Cardiometabolic risk factors and the *PNPLA3* I148M (rs738409 C>G) gene polymorphism were studied in both groups. Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) were calculated, and a logistic regression model was constructed for the detection of cACLD.

Results. Compared to group 2, patients with cACLD had statistically significant higher prevalence of: arterial hypertension ($p < 0.05$), type 2 diabetes mellitus ($p < 0.01$), obesity ($p < 0.05$), dyslipidemia ($p < 0.05$), and *PNPLA3* gene polymorphism ($p < 0.05$). The OR for cACLD in individuals with arterial hypertension was 5.58 (95% CI: 1.21–25.71; $p < 0.05$), with type 2 diabetes mellitus – 4.58 (95% CI: 1.59–13.21; $p < 0.01$), with obesity – 3.83 (95% CI: 1.17–12.52; $p < 0.05$), with dyslipidemia – 6.12 (95% CI: 1.33–28.20; $p < 0.05$), in the presence of a polymorphic variant of the *PNPLA3* gene in a hetero or homozygous state – 3.9 (95% CI: 1.28–11.89; $p < 0.05$). The binary logistic regression model for detecting cACLD included type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, and waist circumference. The area under the ROC curve was 0.81 (95% CI: 0.70–0.92), sensitivity was 72.2%, specificity was 74.4%, and accuracy was 84.3%.

Conclusion. Type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, and waist circumference are the determining factors for the development of cACLD in patients with MASLD. The *PNPLA3* I148M gene polymorphism does not play a leading role in the development of progressive MASLD in the study cohort.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease; *PNPLA3*; transient elastography; controlled attenuation parameter; dyslipidemia; type 2 diabetes mellitus; waist circumference

MeSH terms:

FATTY LIVER DISEASE – GENETICS

FATTY LIVER DISEASE – COMPLICATIONS

FATTY LIVER DISEASE – PHYSIOPATHOLOGY

CARDIOMETABOLIC RISK FACTORS

GENOTYPING TECHNIQUES

For citation: Gomonova V.P., Raikhelson K.L., Pazenko E.V., Prashnova M.K., Lapin S.V., Nazarov V.D., Sidorenko D.V. Compensated advanced chronic liver disease in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: association with cardiometabolic factors. *Sechenov Medicine Journal*. 2024; 15(3): 15–25. Epub ahead of print 04.09.2024. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2024.1075.16>

CONTACT INFORMATION:

Veronika P. Gomonova, Research Assistant, Clinical Research and Education Centre for Gastroenterology and Hepatology, St. Petersburg University.

Address: 7–9, Universitetskaya Embankment, Saint Petersburg, 199034, Russia

E-mail: veronikakovyazina@yandex.ru

Ethics statements. This study was not required to be reviewed by the Biomedical Ethics Committee of the N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies (outpatient clinic, hospital) of St. Petersburg State University due to the retrospective design and the use of patient data in an anonymized form (outgoing No. 11/22 dated November 12, 2022).

Data availability. The data that support the findings of this study are available from the corresponding authors on reasonable request. Data and statistical methods used in the article were examined by a professional biostatistician on the Sechenov Medical Journal editorial staff.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

Acknowledgments. We would like to express special gratitude to Professor, Doctor of Medical Sciences Lyudmila Konstantinovna Palgova for invaluable contribution to the organization of the study.

Received: 06.06.2024

Accepted: 19.07.2024

Date of publication online: 04.09.2024

Date of publication: 25.10.2024

Список сокращений

PNPLA3 – Patatin-Like Phospholipase Domain Containing 3, пататин-подобный домен фосфолипазы, содержащий белок-3

АГ – артериальная гипертензия

ГЦР – гепатоцеллюлярный рак

ДИ – доверительный интервал

КПЗУ – контролируемый параметр затухания

ультразвука

КПХЗП – компенсированное продвинутое хроническое заболевание печени

МАЗБП – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

СД2 – сахарный диабет 2-го типа

ТЭ – транзиентная эластография

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее распространенным заболеванием печени в мире и ведущей причиной заболеваемости и смертности, связанных с печенью [1–4]. Согласно данным недавно проведенных мета-анализов глобальная распространенность НАЖБП составляет более 30% и продолжает расти [1, 3],

аналогичная ситуация наблюдается в Российской Федерации [4].

Известно, что подавляющее большинство случаев стеатоза печени связано с метаболической дисфункцией. Международным консенсусом в 2023 г. было уточнено понятие «метаболически ассоциированной жировой болезни печени» (МАЗБП) и предложены

новые критерии: наличие стеатоза печени в сочетании с хотя бы одним из пяти факторов кардиометаболического риска. В ходе работы над консенсусом показано, что 98% пациентов с НАЖБП соответствуют критериям МАЖБП [5]. По мнению российских экспертов, несмотря на продолжающееся использование термина НАЖБП на территории нашей страны в официальной медицинской документации, при публикации результатов научных исследований следует активно применять понятие МАЖБП и его диагностические критерии [6].

У ряда пациентов МАЖБП может прогрессировать с формированием таких неблагоприятных исходов, как цирроз печени, гепатоцеллюлярный рак (ГЦР), увеличивать смертность, связанную с заболеванием печени [7]. Поскольку тяжесть фиброза является одним из самых сильных предикторов клинических исходов МАЖБП, большое внимание уделяется его диагностике. Биопсия печени остается эталонным методом для этой цели, но она не подходит для широкой клинической практики ввиду хорошо известных ограничений (инвазивность процедуры и ее осложнения) [8]. Поэтому в последние годы для выявления пациентов с вероятным прогрессирующим течением заболевания акцент делается на использовании неинвазивных методов оценки фиброза, прежде всего транзитной эластографии (ТЭ) [9–11].

Совершенствование и широкое распространение неинвазивных методов, сокращение потребности в проведении биопсии печени для определения стадии заболевания и необходимость выработки новых способов стратификации риска развития клинически значимой портальной гипертензии привели к появлению в 2015 г. нового термина «компенсированное продвинутое хроническое заболевание печени» (КПХЗП) [12]. Он представляет тяжелый фиброз и компенсированный цирроз как континуум, стадии которого различить в клинической практике зачастую невозможно. Для выявления КПХЗП предложены пороговые значения жесткости печени по данным ТЭ (<10 кПа – при отсутствии других клинических признаков исключают КПХЗП, 10–15 кПа – указывают на вероятность наличия КПХЗП, для подтверждения которого необходимы дополнительные исследования, >15 кПа – с высокой вероятностью указывают на наличие КПХЗП) [11, 13].

В последние годы пороговые значения ТЭ были пересмотрены для отдельных заболеваний печени. Так, для НАЖБП рекомендовано использовать значения <8 кПа для исключения КПХЗП, а результат ≥ 12 кПа для диагностики КПХЗП (при отсутствии других известных клинических/визуализирующих признаков КПХЗП) [14]. Данные критерии порогов жесткости печени рекомендованы и для использования в РФ [15].

Высокая распространенность патологии, рост заболеваемости и частоты тяжелых осложнений

определяют значимость изучения факторов прогрессирования МАЖБП. Необходимо учитывать, что одни и те же факторы в зависимости от ряда особенностей (генетических, этнических, экологических, диетических и других) в различных популяциях и регионах мира могут по-разному влиять на прогрессирование заболевания [16]. В частности, в развитии МАЖБП ключевая роль отводится полиморфизму гена *PNPLA3* I148M (Patatin-Like Phospholipase Domain Containing 3, пататин-подобный домен фосфолипазы, содержащий белок-3), однако его влияние в различных этнических группах неоднозначно, что, вероятно, зависит от эпигенетических составляющих [17]. В российской популяции влияние этого полиморфизма на течение МАЖБП изучалось лишь в отдельных регионах и единичных работах [18–20].

Цель исследования: изучить ассоциацию кардиометаболических факторов и полиморфизма гена *PNPLA3* I148M (rs738409 C>G) с развитием КПХЗП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное одномоментное исследование. Проанализирована первичная медицинская документация всех пациентов с диагнозом НАЖБП (K76.0 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра), которым выполнялась эластография печени в Клинике высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ в период с 14.10.2019 по 04.11.2022. Оценка жесткости печени и выраженности стеатоза проводилась на аппарате FibroScan® 502 Touch (Echosens, Франция) с функцией контролируемого параметра затухания ультразвука (КПЗУ).

Критерии включения в исследование: возраст 18 лет и старше, принадлежность к европеоидной расе, наличие стеатоза по данным ТЭ: КПЗУ > 248 дБ/м², наличие одного или более кардиометаболических факторов риска (дополнительные материалы на сайте журнала <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2024.1075.16-table>).

Критериями не включения служили: беременность, наследственные нарушения липидного обмена, сахарный диабет 1-го типа, ВИЧ-инфекция, дополнительная этиология заболевания печени: алкогольная (употребление этанола >30 г/д для мужчин и >20 г/д для женщин), вирусная (гепатиты В и С), лекарственная, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит, гемохроматоз, болезнь Вильсона, врожденный фиброз печени, наличие установленного диагноза цирроза печени и/или признаков портальной гипертензии (варикозное расширение вен пищевода, портосистемные коллатерали, асцит).

Из 423 пациентов с диагнозом НАЖБП в исследование включено 108 человек: 33 мужчины и 75 женщин, в возрасте от 28 до 89 лет (рис. 1). Далее

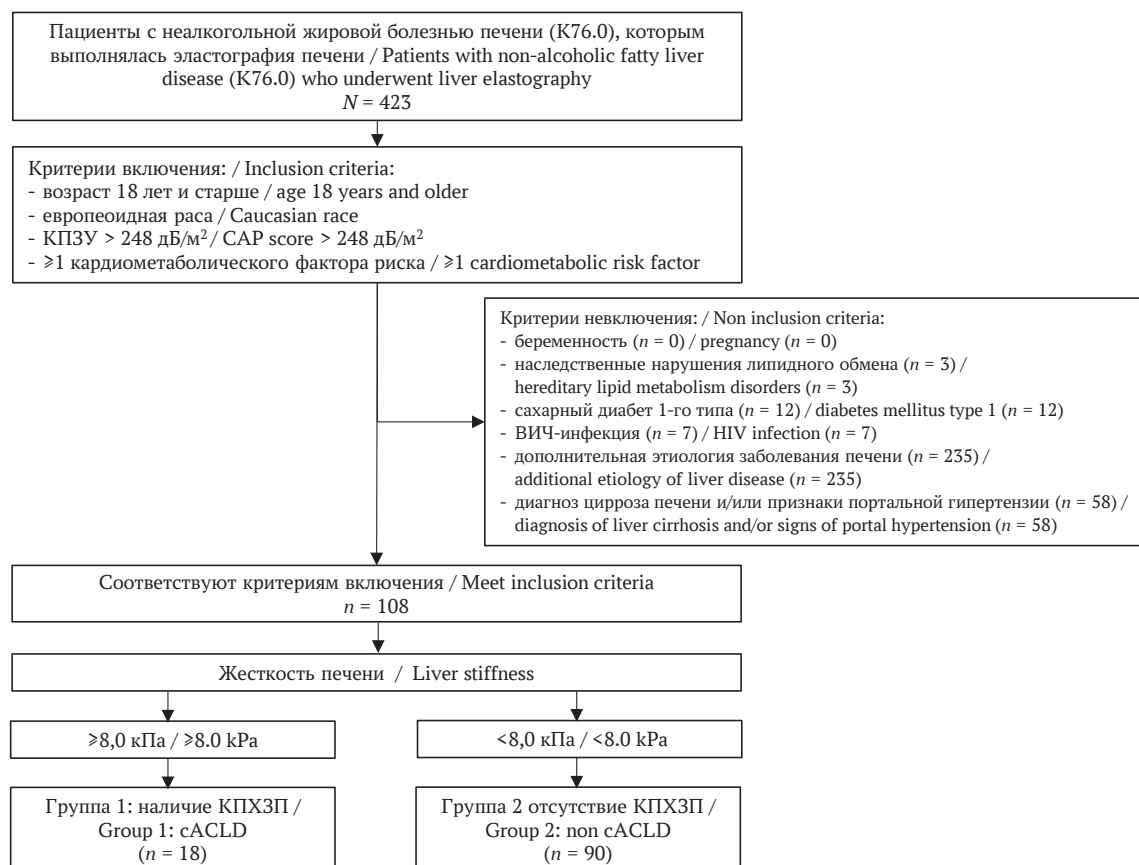


РИС. 1. Поточковая диаграмма включения пациентов в исследование.

Примечание: КПЗУ – контролируемый параметр затухания ультразвука; КПХЗП – компенсированное продвинутое хроническое заболевание печени.

FIG. 1. Study enrollment flowchart.

Note: CAP score – The Controlled Attenuation Parameter; cACLD – compensated advanced chronic liver disease.

пациенты были разделены на две группы по пороговому значению жесткости печени 8,0 кПа по данным ТЭ. В группу 1 (наличие КПХЗП) включены 18 пациентов со значениями $\geq 8,0$ кПа, в группу 2 (отсутствие КПХЗП) – 90 пациентов с показателями $< 8,0$ кПа.

В обеих группах изучались кардиометаболические факторы риска (дополнительные материалы на сайте журнала <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2024.1075.16-table>): индекс массы тела (для классификации использовались критерии Всемирной организации здравоохранения, где значения индекса ≥ 30 кг/м² расценивались как наличие ожирения¹), окружность талии, наличие артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета 2-го типа (СД2), дислипидемии. Под дислипидемией принималось наличие одного или более признаков: концентрация триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л, концентрация липопротеинов высокой плотности $\leq 1,0$ ммоль/л (у мужчин) и $\leq 1,3$ ммоль/л (у женщин) или прием липидснижающей терапии.

У всех пациентов был определен уровень тромбоцитов, сывороточных показателей аланиновой

и аспарагиновой аминотрансфераз, гамма-глутамил-трансферазы, щелочной фосфатазы, билирубина, глюкозы; липидный спектр.

Полиморфизм гена *PNPLA3* I148M (rs738409 C>G) изучен методом полимеразной цепной реакции в образцах слюны (набор «ТестГен», Россия) в лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра Минздрава России по молекулярной медицине (ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России).

Статистическая обработка данных

В исследовании использованы методы параметрического и непараметрического анализа. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50), а также показатели асимметрии и эксцесса. При сравнении

¹ World Health Organization. https://www.who.int/health-topics/obesity/#tab=tab_1 (дата обращения: 10.05.2024).

средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался *t*-критерий Стьюдента, в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался *U*-критерий Манна – Уитни. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона; в тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. Для количественной оценки эффекта рассчитывалось отношение шансов с определением границ 95% доверительного интервала (ДИ). Сила связи между категориальными данными оценивалась с помощью коэффициента *V* Крамера.

Построение прогностической модели риска развития КПХЗП выполнялось методом бинарной логистической регрессии. В логистическую регрессионную модель были включены следующие данные: наличие АГ, СД2, ожирения, дислипидемии, значения ОТ, КИЗУ, наличие полиморфизма гена *PNPLA3*.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании КПХЗП применялся метод анализа ROC-кривых. С его помощью определялось оптимальное пороговое значение (cut-off), позволяющее классифицировать пациентов по степени риска КПХЗП, обладающее наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности. Качество прогностической модели, полученной данным методом, оценивалось с помощью коэффициента детерминации Найджелкерка и площади под ROC-кривой со стандартной ошибкой и 95% ДИ.

Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05. Статистическая обработка данных выполнялась с помощью программы IBM SPSS v.26.0 (SPSS: An IBM Company, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные результаты антропометрических, лабораторных и инструментальных исследований представлены в таблице 1.

В группе с КПХЗП по сравнению с группой 2 наблюдалось статистически значимое повышение лабораторных маркеров цитолиза (аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз), а также гамма-глутамилтрансферазы, в то время как концентрация тромбоцитов, билирубина, глюкозы и активность щелочной фосфатазы не различалась. В группе 1 наблюдались более высокий средний показатель стеатоза печени – КИЗУ, чем во 2-й группе ($p < 0,01$), а также более высокие значения отдельных показателей кардиометаболического риска: окружности талии и содержания триглицеридов (табл. 1).

У подавляющего большинства пациентов выявлен абдоминальный тип ожирения, без значимых

различий между группами, при этом показатели окружности талии оказались выше в группе КПХЗП.

Анализ анамнестических данных показал, что у пациентов с КПХЗП чаще выявлялись АГ, СД2, ожирение, дислипидемия и полиморфизм гена *PNPLA3* по сравнению с группой 2. Шансы обнаружения КПХЗП у лиц с АГ увеличивались в 5,58 раза (95% ДИ: 1,21–25,71; $p < 0,05$), с СД2 – в 4,58 раза (95% ДИ: 1,59–13,21; $p < 0,01$), при наличии ожирения – в 3,83 раза (95% ДИ: 1,17–12,52; $p < 0,05$), дислипидемии – в 6,12 раза (95% ДИ: 1,33–28,20; $p < 0,05$), полиморфного варианта гена *PNPLA3* в гетеро- или гомозиготном состоянии – в 3,9 раза (95% ДИ: 1,28–11,89; $p < 0,05$). Между всеми этими признаками и наличием КПХЗП отмечалась средняя сила взаимосвязи (диапазон *V* Крамера = 0,2–0,3).

Методом бинарной логистической регрессии была разработана прогностическая модель для определения вероятности развития КПХЗП в зависимости от наличия кардиометаболических факторов, полиморфизма гена *PNPLA3* I148M и значения КИЗУ.

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (1):

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}, \quad (1)$$

$$z = -9,14 + 1,13 \times X_{\text{СД2}} + 1,77 \times X_{\text{Д}} + 0,05 \times X_{\text{ОТ}},$$

где p – вероятность наличия КПХЗП, $X_{\text{СД2}}$ – наличие сахарного диабета 2-го типа (0 – отсутствие, 1 – наличие), $X_{\text{Д}}$ – наличие дислипидемии (0 – отсутствие, 1 – наличие), $X_{\text{ОТ}}$ – окружность талии (см).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Согласно значению коэффициента детерминации Найджелкерка модель (1) учитывает 30,3% факторов, определяющих дисперсию вероятности выявления КПХЗП. Исходя из значений регрессионных коэффициентов, значение окружности талии, наличие дислипидемии и СД2 имели прямую связь с вероятностью выявления КПХЗП. Характеристики каждого из факторов представлены в таблице 2.

Пороговое значение логистической функции p было определено с помощью метода анализа ROC-кривых. Полученная кривая представлена на рисунке 2.

Площадь под ROC-кривой составила 0,81 (95% ДИ: 0,70–0,92). Значение логистической функции (1) в точке отсечения (cut-off) составило 0,192. Чувствительность и специфичность модели (1) при данном пороговом значении составили 72,2 и 74,4% соответственно, точность – 84,3%.

ОБСУЖДЕНИЕ

В исследуемой нами когорте пациентов показана ассоциация ожирения, окружности талии, СД2, АГ, дислипидемии, полиморфизма гена *PNPLA3* и показателя КИЗУ с выявлением КПХЗП. При этом

Таблица 1. Характеристики исследуемых групп
Table 1. Characteristics of the study groups

Параметр / Variable	Группа 1 (наличие КПХЗП) / Group 1 (cACLD), n=18	Группа 2 (отсутствие КПХЗП) / Group 2 (non cACLD), n=90	Значение p / p-value
Возраст, полных лет / Age, years	61,17 ± 3,06	61,26 ± 1,51	n.s.
Пол, мужчины, n (%) / Sex, men, n (%)	7 (39)	25 (28)	n.s.
Пол, женщины, n (%) / Sex, women, n (%)	11 (61)	65 (72)	n.s.
Индекс массы тела, кг/м ² / Body mass index, kg/m ²	33,92 ± 6,09	31,02 ± 6,63	n.s.
Ожирение, n (%) / Obesity, n (%)	14 (78)	43 (48)	<0,05
Окружность талии, см / Waist circumference, cm	109,71 ± 16,25	98,41 ± 11,69	<0,01
Абдоминальное ожирение, n (%) / Abdominal obesity, n (%)	18 (100)	80 (89)	n.s.
Артериальная гипертензия, n (%) / Arterial hypertension, n (%)	16 (89)	53 (59)	<0,05
Сахарный диабет 2-го типа, n (%) / Type 2 diabetes mellitus, n (%)	11 (61)	23 (26)	<0,01
Антигипертензивная терапия, n (%) / Antihypertensive therapy, n (%)	16 (89)	53 (59)	<0,05
Липидснижающая терапия, n (%) / Lipid-lowering therapy, n (%)	11 (61)	43 (48)	n.s.
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л / Platelets, ×10 ⁹ /l	225,91 ± 83,72	262,5 ± 61,5	n.s.
Глюкоза крови натощак, ммоль/л / Fasting blood glucose, mmol/l	6,59 (5,15; 8,05)	5,73 (5,33; 6,12)	n.s.
Общий холестерин, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/l	6,11 ± 1,25	5,45 ± 1,27	n.s.
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л / High-density lipoprotein, mmol/l	1,41 ± 0,46	1,37 ± 0,39	n.s.
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л / Low-density lipoprotein, mmol/l	4,05 ± 1,09	3,36 ± 1,17	n.s.
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/l	2,08 (1,61; 2,56)	1,83 (1,16; 2,49)	<0,01
Дислипидемия, n (%) / Dyslipidemia, n (%)	16 (89)	51 (57)	<0,05
АЛТ, Ед/л / ALT, U/L	73,02 (44,11; 101,93)	46,14 (39,11; 53,18)	<0,05
АСТ, Ед/л / AST, U/L	54,94 (38,55; 71,34)	32,17 (27,23; 37,12)	<0,01
Щелочная фосфатаза, Ед/л / Alkaline phosphatase, U/L	103,62 ± 38,61	110,52 ± 65,11	n.s.
Гамма-глутамилтрансфераза, Ед/л / Gamma-glutamyl transferase, U/L	114,22 (46,71; 181,72)	71,42 (42,13; 100,74)	<0,05
Билирубин общий, мкмоль/л / Total bilirubin, μmol/l	17,28 (4,26; 30,31)	15,44 (11,74; 19,14)	n.s.
Жесткость печени, кПа / Liver stiffness, kPa	10,92 ± 3,69	5,53 ± 1,08	<0,0001
КПЗУ, дБ/м ² / CAP, dB/m ²	321,42 ± 25,33	295,81 ± 42,62	<0,01
PNPLA3 I148M (IM+MM)	13 (72)	36 (40)	<0,05

Примечание: КПХЗП – компенсированное продвинутое хроническое заболевание печени; АЛТ – аланиновая аминотрансфераза; АСТ – аспарагиновая аминотрансфераза; КПЗУ – контролируемый параметр затухания ультразвука; PNPLA3 I148M – Patatin-Like Phospholipase Domain Containing 3, пататин-подобный домен фосфолипазы, содержащий белок-3; n.s. – not significant, не значимо.

Note: cACLD – compensated advanced chronic liver disease; ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase; CAP – controlled attenuation parameter; PNPLA3 I148M – Patatin-Like Phospholipase Domain Containing 3; n.s. – not significant.

у пациентов с дислипидемией повышение уровня триглицеридов стало определяющим фактором ассоциации с КПХЗП, тогда как остальные показатели липидограммы (общий холестерин, уровень липопротеидов высокой и низкой плотности) значимо не различались в исследуемых группах.

Тромбоцитопения в периферической крови считается одним из ранних маркеров цирроза печени [21], в наших группах значимых различий выявлено не было: у большинства пациентов концентрация тромбоцитов находилась в пределах референсных значений.

При составлении прогностической модели, которая учитывала совокупность вклада изученных факторов, было обнаружено, что значимое влияние на развитие КПХЗП оказали только СД2, окружность талии

и наличие дислипидемии. Анализ данных мировой литературы показывает неоднозначное влияние метаболических факторов на исходы МАЖБП в различных странах. В исследовании F. Kanwal и соавт. 2020 г. [22] изучалось независимое и совместное влияние СД2, ожирения, АГ, дислипидемии на риск развития цирроза и ГЦР в американской популяции. Самый низкий риск прогрессирования наблюдался у пациентов с одним признаком метаболической дисфункции или без него. Отмечено, что каждый дополнительный метаболический фактор увеличивал риск цирроза печени и ГЦР: при наличии АГ и дислипидемии риск увеличивался в 1,8 раза; сочетание СД2, ожирения, дислипидемии и АГ повышало риск в 2,6 раза [22].

В мексиканской популяции логистический многомерный регрессионный анализ показал, что СД2, АГ,

Таблица 2. Кардиометаболические факторы и полиморфизм *PNPLA3* I148M в модели выявления компенсированного продвинутого хронического заболевания печени
Table 2. Cardiometabolic factors and *PNPLA3* I148M polymorphism in a model for detecting compensated advanced chronic liver disease

Фактор / Factor	Нескорректированное ОШ (95% ДИ) / Unadjusted OR (95% CI)	Значение <i>p</i> / <i>p</i> -value	Скорректированное ОШ (95% ДИ) / Adjusted OR (95% CI)	Значение <i>p</i> / <i>p</i> -value
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	5,58 (1,21–25,71)	0,016	3,28 (0,62–17,33)	n.s.
Сахарный диабет 2-го типа / Type 2 diabetes mellitus	4,58 (1,59–13,21)	0,005	3,09 (1,05–9,92)	0,047
Ожирение / Obesity	3,13 (1,1–8,9)	0,02	1,21 (0,23–6,34)	n.s.
Окружность талии, см / Waist circumference, cm	1,08 (1,02–1,15)	0,006	1,05 (1,01–1,11)	0,018
Дислипидемия / Dyslipidemia	6,12 (1,33–28,19)	0,015	5,89 (1,21–28,67)	0,028
КПЗУ, дБ/м ² / CAP, dB/m ²	1,01 (1,00–1,03)	0,002	1,01 (0,99–1,02)	n.s.
<i>PNPLA3</i> I148M (IM+MM)	3,9 (1,28–11,88)	0,018	1,29 (0,63–2,63)	n.s.

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; КПЗУ – контролируемый параметр затухания ультразвука; *PNPLA3* I148M – Patatin-Like Phospholipase Domain Containing 3, пататин-подобный домен фосфолипазы, содержащий белок-3; n.s. – not significant, не значимо.
Note: OR – odds ratio; CI – confidence interval; CAP – controlled attenuation parameter; *PNPLA3* I148M – Patatin-Like Phospholipase Domain Containing 3; n.s. – not significant.

высокий уровень общего холестерина и гипертриглицеридемия повышают риск развития фиброза печени, но только СД2 и гипертриглицеридемия значительно повышали риск развития цирроза печени [23].

Исследование AMORIS, проведенное на шведской когорте пациентов, показало, что ожирение ассоциировано с развитием ГЦР, но не циррозом, в то время как другие метаболические факторы (дислипидемия, гипергликемия, СД2) были связаны с высоким риском и ГЦР, и цирроза [24].

В европейской когорте пациентов продемонстрировано, что СД2 являлся независимым фактором риска прогрессирования НАЖБП до ГЦР или цирроза

печени, при этом ожирение и АГ в этой популяции не оказывали значимого влияния на развитие неблагоприятных исходов [25], что согласуется с нашими данными.

Интересным результатом нашего исследования является то, что хотя полиморфизм гена *PNPLA3* ассоциирован с прогрессирующим течением МАЖБП, он оказался менее значим по сравнению с СД2, дислипидемией и окружностью талии. В некоторых работах именно полиморфизмы генов играли ведущую роль в развитии фиброза при неалкогольном стеатогепатите по сравнению с компонентами кардиометаболического риска [26, 27]. Так, по данным крупного исследования с участием 13 298 жителей США, наличие полиморфизма гена *PNPLA3* было ассоциировано с избыточным накоплением жира в печени, развитием фиброза и увеличением смертности от заболеваний печени [26]. В то же время метаанализ не выявил значимой связи между полиморфизмом гена *PNPLA3* и простым стеатозом в азиатской популяции, при этом у европейцев была обнаружена сильная связь. В этом же метаанализе проанализирована связь полиморфизма с развитием неалкогольного стеатогепатита – получены убедительные данные о влиянии полиморфного аллеля на развитие прогрессирующих форм заболевания печени как в европейской, так и в азиатской популяциях. У европейцев шансы развития неалкогольного стеатогепатита были выше, чем у азиатов: 3,11 (95% ДИ: 1,82–5,33; $p < 0,0001$) против 2,33 (95% ДИ: 1,83–2,96; $p < 0,00001$) соответственно [28].

Данные другого метаанализа также демонстрируют разные шансы развития НАЖБП в различных популяциях: отношение шансов и 95% ДИ для европейского, азиатского и испаноязычного населения составили 3,29 (2,47–4,39), 2,43 (2,06–2,87) и 3,98 (2,71–5,86) соответственно, все $p < 0,001$ [29].

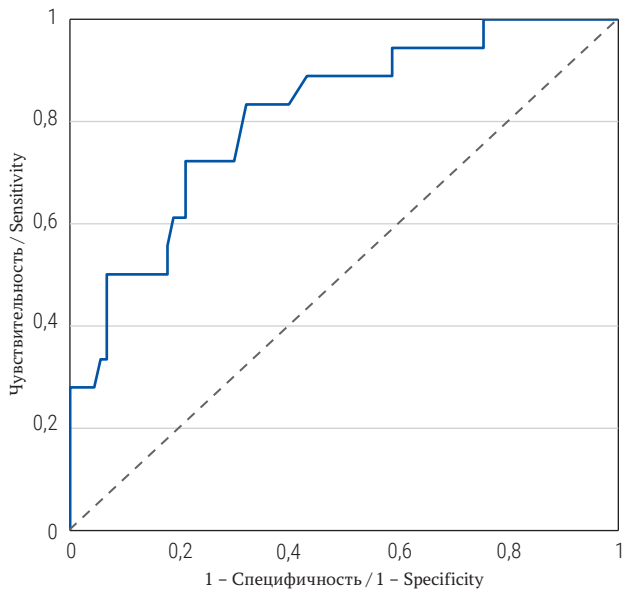


РИС. 2. ROC-кривая выявления компенсированного продвинутого хронического заболевания печени.
FIG. 2. ROC curve for detection of compensated advanced chronic liver disease.

Нами создана прогностическая модель для выявления КПХЗП, которая включает в себя неинвазивные параметры (наличие СД2, дислипидемии и значения окружности талии). Таким образом, в отличие от наиболее общепринятых [9] и рекомендуемых для применения в РФ скрининговых индексов для определения риска поздних стадий заболевания (индекс FIB-4 (англ. Fibrosis-4 index) и NFS (англ. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score, оценка фиброза при неалкогольной жировой болезни печени)) [15, 27, 30], наша модель не содержит лабораторных показателей, а базируется на анамнестических данных и одном антропометрическом исследовании. Поэтому может использоваться в качестве скрининговой оценки для выявления групп высокого риска прогрессирующего течения МАЖБП в широкой клинической практике. Кроме того, эта модель впервые создана при изучении когорты пациентов, соответствующих новым критериям МАЖБП, а не НАЖБП, а также направлена именно на выявление КПХЗП. Важно, что она разработана на основании данных пациентов, проживающих в Российской Федерации.

ВКЛАД АВТОРОВ

В.П. Гомонова и К.Л. Райхельсон в равной степени внесли вклад в данную работу и должны считаться первыми соавторами. В.П. Гомонова внесла существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, сбор и анализ данных, статистический анализ, интерпретацию результатов и составление текста рукописи. К.Л. Райхельсон внесла существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, сбор и анализ данных, интерпретацию результатов и внесение в рукопись важных правок с целью повышения научной ценности статьи. Е.В. Пазенко, М.К. Прашнова, С.В. Лапин, В.Д. Назаров и Д.В. Сидоренко внесли существенный вклад в сбор и анализ данных, внесение в рукопись важных правок. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nassir F. NAFLD: Mechanisms, treatments, and biomarkers. *Biomolecules*. 2022; 12(6): 824. <https://doi.org/10.3390/biom12060824>. PMID: 35740949
2. Riazi K., Azhari H., Charette J.H., et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 Sep; 7(9): 851–861. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00165-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00165-0). Epub 2022 Jul 5. PMID: 35798021
3. Younossi Z.M., Golabi P., Paik J.M., et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023; 77(4): 1335–1347. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000004>. Epub 2023 Jan 3. PMID: 36626630
4. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени в России: метаанализ. *Consilium Medicum*. 2023; 25(5): 313–319 <https://doi.org/10.26442/20751753.2023.5.202155>. EDN: BNGAZT / Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A. Prevalence of non-alcoholic fat disease liver in Russian Federation: meta-analysis. *Consilium Medicum*. 2023; 25(5): 313–319 (In Russian). <https://doi.org/10.26442/20751753.2023.5.202155>. EDN: BNGAZT

Модель характеризуется средней чувствительностью и специфичностью и требует валидации и дальнейшей оценки у пациентов, проживающих в других регионах страны.

Ограничениями проведенного исследования является небольшая выборка пациентов, оценка влияния только одной мутации гена *PNPLA3* I148M rs738409 C>G. В дальнейших исследованиях целесообразно оценить вклад полиморфизмов других генов, имеющих значение для формирования МАЖБП (таких, как *TM6SF2*, *MBOAT7*, *HSD17B13*, *GCKR*, *APOB*) у пациентов в различных регионах РФ.

ВЫВОДЫ

Результаты исследования продемонстрировали, что СД2, дислипидемия и значения окружности талии являются определяющими факторами, ассоциированными с выявлением КПХЗП у российских пациентов с МАЖБП. Полиморфизм гена *PNPLA3* I148M не имеет ведущего значения в развитии прогрессирующего течения МАЖБП в исследуемой когорте.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Veronika P. Gomonova and Karina L. Raikhelson contributed equally to this work and should be considered first co-authors. Veronika P. Gomonova: study concept and design, data collection and analysis, statistical analysis, the interpretation of the results, drafting of the manuscript. Karina L. Raikhelson: study concept and design, data collection and analysis, the interpretation of the results, drafting of the manuscript, critical revision of the manuscript for important intellectual content. Ekaterina V. Pazenko, Maria K. Prashnova, Sergey V. Lapin, Vladimir D. Nazarov, and Darya V. Sidorenko data collection and analysis, manuscript revision. All authors approved the final version of the article before publication.

5. Rinella M.E., Lazarus J.V., Ratziu V., et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023 Dec 1; 78(6): 1966–1986. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000520>. Epub 2023 Jun 24. PMID: 37363821
6. Райхельсон К.Л., Маевская М.В., Жаркова М.С. и др. Жировая болезнь печени: новая номенклатура и ее адаптация в Российской Федерации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024; 34(2): 35–44 <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-961>. EDN: RVLEHF / Raikhelson K.L., Maevskaia M.V., Zharkova M.S., et al. Fatty liver disease: new nomenclature and its adaptation in the Russian Federation. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024; 34(2): 35–44 (In Russian). <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-961>. EDN: RVLEHF
7. Mundi M.S., Velapati S., Patel J., et al. Evolution of NAFLD and its management. *Nutr Clin Pract*. 2020; 35(1): 72–84. <https://doi.org/10.1002/ncp.10449>. Epub 2019 Dec 16. PMID: 31840865
8. Sanyal A.J., Castera L., Wong V.W. Noninvasive assessment of liver fibrosis in NAFLD. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023 Jul; 21(8): 2026–2039. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.03.042>.

- Epub 2023 Apr 14. Erratum in: Clin Gastroenterol Hepatol. 2024 Mar; 22(3): 676. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.12.014>. PMID: 37062495
9. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; Clinical Practice Guideline Panel; Chair; EASL Governing Board representative; Panel members. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. J Hepatol. 2021 Sep; 75(3): 659–689. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.05.025>. Epub 2021 Jun 21. PMID: 34166721
 10. Shiha G., Ibrahim A., Helmy A., et al. Asian-Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) consensus guidelines on invasive and non-invasive assessment of hepatic fibrosis: a 2016 update. Hepatol Int. 2017 Jan; 11(1): 1–30. <https://doi.org/10.1007/s12072-016-9760-3>. Epub 2016 Oct 6. PMID: 27714681
 11. Sterling R.K., Duarte-Rojo A., Patel K., et al. AASLD Practice Guideline on imaging-based non-invasive liver disease assessments of hepatic fibrosis and steatosis. Hepatology. 2024 Mar 15. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000843>. Epub ahead of print. PMID: 38489518
 12. de Franchis R. Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. J Hepatol. 2015 Sep; 63(3): 743–752. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.05.022>. Epub 2015 Jun 3. PMID: 26047908
 13. de Franchis R., Bosch J., Garcia-Tsao G., et al. Baveno VII Faculty. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. J Hepatol. 2022 Apr; 76(4): 959–974. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.022>. Epub 2021 Dec 30. Erratum in: J Hepatol. 2022 Jul; 77(1): 271. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.03.024>. PMID: 35120736
 14. Papatheodoridi M., Hiriart J.B., Lupsor-Platon M., et al. Refining the Baveno VI elastography criteria for the definition of compensated advanced chronic liver disease. J Hepatol. 2021; 74(5): 1109–1116. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.11.050>. Epub 2020 Dec 9. PMID: 33307138
 15. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022; 32(4): 104–140. <https://doi.org/10.22416/1582-4376-2022-32-4-104-140>. EDN: EXTLXM / Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., et al. Clinical Practice Guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Liver Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022; 32(4): 104–140 (In Russian). <https://doi.org/10.22416/1582-4376-2022-32-4-104-140>. EDN: EXTLXM
 16. Calzadilla B.L., Adams L.A. The natural course of non-alcoholic fatty liver disease. Int J Mol Sci. 2016; 17(5): 774. <https://doi.org/10.3390/ijms17050774>. PMID: 27213358
 17. Carlsson B., Lindén B., Brolén G., et al. Review article: the emerging role of genetics in precision medicine for patients with non-alcoholic steatohepatitis. Aliment Pharmacol Ther. 2020; 51(12): 1305–1320. <https://doi.org/10.1111/apt.15738>. Epub 2020 May 7. PMID: 32383295
 18. Куртанов Х.А., Сыдыкова Л.А., Павлова Н.И. и др. Полиморфизм гена адипонутрина (PNPLA3) у коренных жителей Республики Саха (Якутия), страдающих сахарным диабетом 2-го типа. Альманах клинической медицины. 2018; 46(3): 258–263. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-3-258-263>. EDN: XULSWT / Kurtanov K.H., Sydykova L.A., Pavlova N.I., et al. Polymorphism of the adiponutrin gene (PNPLA3) in indigenous residents of the Republic of Sakha (Yakutia) suffering from type 2 diabetes mellitus. Almanac of Clinical Medicine. 2018; 46(3): 258–263 (In Russian). <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-3-258-263>. EDN: XULSWT
 19. Крелевец Т.С., Ливзан М.А., Ахмедов В.А., Новиков Д.Г. Исследование полиморфизма гена PNPLA3 у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и различной стадией фиброза. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; 159(11): 24–32. EDN: YDNUBU / Krolevets T.S., Livzan M.A., Akhmedov V.A., Novikov D.G. Study of PNPLA3 gene polymorphism in patients with non-alcoholic fatty liver disease and various stages of fibrosis. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018; 159(11): 24–32 (In Russian). EDN: YDNUBU
 20. Райхельсон К.Л., Ковязина В.П., Сидоренко Д.В. и др. Влияние полиморфизма гена PNPLA3 на течение неалкогольной жировой болезни печени. ПМЖ. 2019; 12: 85–88. EDN: AOMSJO / Raikhelson K.L., Kovyazina V.P., Sidorenko D.V., et al. PNPLA3 gene polymorphism impact on the nonalcoholic fatty liver disease course. RMJ. 2019; 12: 85–88 (In Russian). EDN: AOMSJO
 21. Peck-Radosavljevic M. Thrombocytopenia in chronic liver disease. Liver Int. 2017; 37(6): 778–793. <https://doi.org/10.1111/liv.13317>. Epub 2016 Dec 27. PMID: 27860293
 22. Kanwal F., Kramer J.R., Li L., et al. Effect of metabolic traits on the risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2020; 71(3): 808–819. <https://doi.org/10.1002/hep.31014>. Epub 2020 Feb 26. PMID: 31675427
 23. Méndez-Sánchez N., Cerda-Reyes E., Higuera-de-la-Tijera F., et al. Dyslipidemia as a risk factor for liver fibrosis progression in a multicentric population with non-alcoholic steatohepatitis. F1000Res. 2020 Jan 28; 9: 56. <https://doi.org/10.12688/f1000research.21918.1>. PMID: 32595949
 24. Nderitu P., Bosco C., Garmo H., et al. The association between individual metabolic syndrome components, primary liver cancer and cirrhosis: A study in the Swedish AMORIS cohort. Int J Cancer. 2017; 141(6): 1148–1160. <https://doi.org/10.1002/ijc.30818>. Epub 2017 Jun 21. PMID: 28577304
 25. Alexander M., Loomis A.K., van der Lei J., et al. Risks and clinical predictors of cirrhosis and hepatocellular carcinoma diagnoses in adults with diagnosed NAFLD: real-world study of 18 million patients in four European cohorts. BMC Med. 2019; 17(1): 95. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1321-x>. PMID: 31104631
 26. Unalp-Arida A., Ruhl C.E. Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 I148M and liver fat and fibrosis scores predict liver disease mortality in the U.S. population. Hepatology. 2020; 71(3): 820–834. <https://doi.org/10.1002/hep.31032>. Epub 2020 Mar 5. PMID: 31705824
 27. Sterling R.K., Lissen E., Clumeck N., et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis patients with HIV/HCV co-infection. Hepatology. 2006; 43: 1317–1325. <https://doi.org/10.1002/hep.21178>. PMID: 16729309
 28. Xu R., Tao A., Zhang S., et al. Association between patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) polymorphisms and nonalcoholic fatty liver disease: a HuGE review and meta-analysis. Sci Rep. 2015; 5: 9284. <https://doi.org/10.1038/srep09284>. PMID: 25791171
 29. Dai G., Liu P., Li X., et al. Association between PNPLA3 rs738409 polymorphism and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) susceptibility and severity: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019; 98(7): e14324. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014324>. PMID: 30762732

30. Angulo P, Hui J.M., Marchesini G., et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in

patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007; 45: 846–854. <https://doi.org/10.1002/hep.21496>. PMID: 17393509

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Гомонова Вероника Павловна✉, ассистент Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8159-9745>

Райхельсон Карина Леонидовна, д-р мед. наук, профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8821-6142>

Пазенко Екатерина Владимировна, канд. мед. наук, младший научный сотрудник Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7590-8932>

Прашнова Мария Константиновна, канд. мед. наук, доцент Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5402-8266>

Лапин Сергей Владимирович, канд. мед. наук, заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра Минздрава России по молекулярной медицине ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>

Назаров Владимир Дмитриевич, канд. мед. наук, младший научный сотрудник лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра Минздрава России по молекулярной медицине ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9354-8790>

Сидоренко Дарья Владимировна, врач – лабораторный генетик лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра Минздрава России по молекулярной медицине ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8503-0759>

Veronika P. Gomonova✉, Research Assistant, Clinical Research and Education Centre for Gastroenterology and Hepatology, St. Petersburg University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8159-9745>

Karina L. Raikhelson, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Clinical Research and Education Centre for Gastroenterology and Hepatology, St. Petersburg University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8821-6142>

Ekaterina V. Pazenko, Cand. of Sci. (Medicine), Junior Researcher, Clinical Research and Education Centre for Gastroenterology and Hepatology, St. Petersburg University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7590-8932>

Maria K. Prashnova, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Clinical Research and Education Centre for Gastroenterology and Hepatology, St. Petersburg University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5402-8266>

Sergey V. Lapin, Cand. of Sci. (Medicine), Head of the Laboratory of Diagnostics of Autoimmune Diseases, Scientific and Methodological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation for Molecular Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>

Vladimir D. Nazarov, Cand. of Sci. (Medicine), Junior Researcher, Laboratory of Diagnostics of Autoimmune Diseases, Scientific and Methodological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation for Molecular Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9354-8790>

Darya V. Sidorenko, Laboratory Geneticist, Laboratory of Diagnostics of Autoimmune Diseases, Scientific and Methodological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation for Molecular Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8503-0759>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Система гемостаза у пациентов с первичным миелофиброзом на фоне таргетной терапии с применением руксолитиниба

О.Г. Головина, Н.Н. Силина[✉], Н.Е. Корсакова, О.Ю. Матвиенко, Л.Р. Тарковская, Т.В. Морозова

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии
Федерального медико-биологического агентства»
ул. 2-я Советская, д. 16, г. Санкт-Петербург, 191024, Россия

Аннотация

Цель. Оценить влияние терапии руксолитинибом на состояние системы гемостаза у пациентов с первичным миелофиброзом (ПМФ).

Материалы и методы. Обследованы 30 пациентов с ПМФ, из них 16 человек получали руксолитиниб (группа 1) на момент обследования и 14 были без лечения (группа 2). Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц. Исследовался общий анализ крови, оценена функциональная активность тромбоцитов, активность фактора Виллебранда, фактора VIII и естественных антикоагулянтов. В тесте генерации тромбина определен эндогенный потенциал тромбина (ЭПТ, нмоль/мин); рассчитана чувствительность к тромбомодулину (ЧТМ) и индекс коагуляции. Для сравнения групп применялся тест Краскела – Уоллиса с апостериорным тестом Данна.

Результаты. Уровень гемоглобина и тромбоцитов был ниже в группе 1 по сравнению с группой 2 и контролем. Функциональная активность тромбоцитов при индукции коллагеном у пациентов с ПМФ была ниже, чем в контроле, а в группе 1 ниже, чем в группе 2: 2,2 (1,6; 5,7) % vs 41,6 (3,4; 64,8) %, $p < 0,05$. У пациентов в группе 1 активность фактора Виллебранда – 150,0 (122,5; 195) % и фактора VIII – 173 (148,5; 200) % была выше ($p < 0,05$), чем в контроле – 97 (84,8; 110) % и 104 (85; 130) % соответственно. Активность антитромбина не различалась в группах ПМФ и контроле. Активность протеина S была снижена в обеих группах с ПМФ: группа 1 – 70 (58; 86,6) %, группа 2 – 65 (43,6; 107,5) %, контроль – 102 (86; 109,0) %, $p < 0,001$. ЭПТ и ЧТМ_{ЭПТ} в группах 1 и 2 были статистически значимо ниже, а индекс коагуляции имел тенденцию к более высоким значениям, чем в контроле: 5,3 (3,0; 11,4) – группа 1; 3,2 (2,4; 7,3) – группа 2; контроль – 1,9 (1,6; 2,2), $p = 0,073$.

Заключение. На фоне терапии руксолитинибом отмечена несостоятельность тромбоцитарного звена гемостаза и прокоагулянтная направленность в плазменном звене с увеличением активности фактора Виллебранда и фактора VIII и снижением активности протеина S.

Ключевые слова: агрегация тромбоцитов с АДФ; агрегация тромбоцитов с коллагеном; фактор Виллебранда; фактор VIII; тест генерации тромбина; индекс коагуляции

Рубрики MeSH:

МИЕЛОФИБРОЗ ПЕРВИЧНЫЙ – КРОВЬ

МИЕЛОФИБРОЗ ПЕРВИЧНЫЙ – ТЕРАПИЯ

ПРОТЕИНКИНАЗЫ ИНГИБИТОРЫ – ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

ПРОТЕИНКИНАЗЫ ИНГИБИТОРЫ – ФАРМАКОЛОГИЯ

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ – МЕТОДЫ

ГЕМОСТАЗ – ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Для цитирования: Головина О.Г., Силина Н.Н., Корсакова Н.Е., Матвиенко О.Ю., Тарковская Л.Р., Морозова Т.В. Система гемостаза у пациентов с первичным миелофиброзом на фоне таргетной терапии с применением руксолитиниба. Сеченовский вестник. 2024; 15(3): 26–35. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2024.15.3.26-35>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Силина Наталья Николаевна, канд. мед. наук, руководитель научно-исследовательского отдела патологии гемостаза ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства».

Адрес: улица 2-я Советская, д. 16, г. Санкт-Петербург, 191024, Россия

E-mail: silina@niigt.ru

Соответствие принципам этики. Исследование проведено в соответствии с разрешением Локального этического комитета ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» № 41-13.05.2021. Все пациенты, включенные в исследование, дали письменное информированное согласие на участие в работе.

Доступ к данным исследования. Данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у авторов по обоснованному запросу.

Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование редактором журнала – сертифицированным специалистом по биостатистике.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Благодарности. Авторы выражают искреннюю благодарность врачу-гематологу клинического отделения гематологии, химиотерапии и трансплантации костного мозга с блоком интенсивной терапии ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» Ефремовой Елизавете Викторовне за помощь в подборе пациентов.

Поступила: 01.07.2024

Принята: 12.08.2024

Дата печати: 25.10.2024

Hemostasis in patients with primary myelofibrosis treated with ruxolitinib

Olga G. Golovina, Natalia N. Silina✉, Natalia E. Korsakova, Olesya U. Matvienko, Lana R. Tarkovskaya, Tatyana V. Morozova

*Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology
16, 2nd Sovetskaya str., St. Petersburg, 191024, Russia*

Abstract

Aim. To evaluate the effect of ruxolitinib therapy on hemostasis in patients with primary myelofibrosis (PMF).

Materials and methods. 30 patients with PMF were examined, 16 of them received ruxolitinib (group 1) at the time of examination and 14 were untreated (group 2). The control group consisted of 30 healthy individuals. A complete blood count was performed, the platelets aggregation, the activity of Willebrand factor, factor VIII and natural anticoagulants were evaluated. In the thrombin generation test, the endogenous thrombin potential (ETP, nMxmin) was determined; sensitivity to thrombomodulin and coagulation index were calculated. Kruskal-Wallis test with post hoc Dunn test was used to compare groups.

Results. Hemoglobin and platelet count were lower in group 1 compared to group 2 and control. Platelet aggregation with collagen was lower in patients with PMF than in the control group, and lower in group 1 than in group 2: 2.2 (1.6; 5.7) % vs 41.6 (3.4; 64.8) %, $p < 0.05$. In patients in group 1, the activity of Willebrand factor – 150.0 (122.5; 195) % and factor VIII – 173 (148.5; 200) % was higher ($p < 0.05$) than in the control: 97 (84.8; 110) % and 104 (85; 130) % respectively. Antithrombin did not differ in the PMF and control group. Protein S was reduced in both groups with PMF: group 1 – 70 (58; 86.6) %, group 2 – 65 (43.6; 107.5) %, control – 102 (86; 109.0) %, $p < 0.001$. ETP and sensitivity to thrombomodulin in groups 1 and 2 were low, $p < 0.001$. The coagulation index tended to higher values than in the control: 5.3 (3.0; 11.4) – group 1; 3.2 (2.4; 7.3) – group 2; control – 1.9 (1.6; 2.2), $p = 0.073$.

Conclusion. Ruxolitinib therapy leads to the failure of the platelet hemostasis, the procoagulant activity of plasma with an increase in the activity of Willebrand factor and factor VIII and a decrease in the activity of protein S.

Keywords: ADP-induced platelet aggregation; collagen-induced platelet aggregation; Willebrand factor; factor VIII; thrombin generation test; coagulation index

MeSH terms:

PRIMARY MYELOFIBROSIS – BLOOD
 PRIMARY MYELOFIBROSIS – THERAPY
 PROTEIN KINASE INHIBITORS – THERAPEUTIC USE
 PROTEIN KINASE INHIBITORS – PHARMACOLOGY
 MOLECULAR TARGETED THERAPY – METHODS
 HEMOSTASIS – DRUG EFFECTS

For citation: Golovina O.G., Silina N.N., Korsakova N.E., Matvienko O.U., Tarkovskaya L.R., Morozova T.V. Hemostasis in patients with primary myelofibrosis treated with ruxolitinib. Sechenov Medical Journal. 2024; 15(3): 26–35. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2024.15.3.26-35>

CONTACT INFORMATION:

Natalia N. Silina, Cand. of Sci. (Medicine), Head of the Research Department of Hemostasis Pathology, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology.

Address: 16, 2nd Sovetskaya str., St. Petersburg, 191024, Russia

E-mail: silina@niigt.ru

Ethics statements. The study was conducted in accordance with the permission of the Local Bioethics Committee of the Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology No. 41, of 13.05.2021. Written informed consent was obtained from all patients included in the study.

Data availability. The data that support the findings of this study are available from the corresponding authors on reasonable request. Data and statistical methods used in the article were examined by a professional biostatistician on the Sechenov Medical Journal editorial staff.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

Acknowledgments. The authors express their deep gratitude to Elizaveta Efremova, a hematologist at the Clinical Department of Hematology, Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation with Intensive Care Unit of the Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, for her assistance in the selection of patients.

Received: 01.07.2024

Accepted: 12.08.2024

Date of publication: 25.10.2024

Список сокращений:

JAK2 – Janus kinase 2, янус-киназа 2

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ПМФ – первичный миелофиброз

ТГТ – тест генерации тромбина

ЧТМ – чувствительность к тромбомодулину

ЭПТ – эндогенный потенциал тромбина

ЧТМ_{ЭПТ} – чувствительность к тромбомодулину, выраженная в процентах падения эндогенного потенциала тромбина

ЧТМ_{Пик} – чувствительность к тромбомодулину, выраженная в процентах падения пика тромбина

Первичный миелофиброз (ПМФ) – одна из нозологий Ph-негативных миелопролиферативных новообразований, которые характеризуются клональной пролиферацией гемопоэтических стволовых клеток миелоидного ростка кроветворения и соединительнотканых структур костного мозга [1]. Как правило, данные аномальные изменения реализуются на фоне приобретенных мутаций в генах *JAK2* (Janus kinase 2, янус-киназа 2), *CALR* (calreticulin, кальретикулин) и *MPL* (myeloproliferative leukemia virus, thrombopoietin receptor, вирус миелопролиферативного лейкоза, рецептор тромбopoэтина).

ПМФ ассоциируется с развитием фиброза костного мозга и экстрамедуллярного гемопоэза,

приводящего к гепато- и спленомегалии. Сосудистые осложнения, такие как тромбоемболические события или кровотечения, в значительной степени влияют на течение заболевания, приводя не только к ухудшению качества жизни, но и к росту смертности. По данным ряда авторов, тромбозы и тромбоемболии при ПМФ встречаются у 9,5% пациентов, кровотечения, среди которых значительную часть составляют желудочно-кишечные, отмечаются у 6,4–8,9% пациентов [2, 3]. Полагают, что подобные осложнения могут возникать как из-за особенностей самого заболевания, так и под влиянием терапии, направленной на купирование патологических проявлений различного генеза [3].

Известно, что гиперактивация JAK-STAT5 сигнального пути, зависящая в основном от наличия драйверных мутаций в генах *JAK2*, *CALR* и *MPL*, лежит в основе патогенеза ПМФ [4]. Руксолитиниб, являясь селективным ингибитором JAK1 и JAK2 киназ и, следовательно, JAK-STAT5 сигнального пути, стал первым препаратом таргетной терапии ПМФ [5]. Применение руксолитиниба ассоциировано с уменьшением аллельной нагрузки мутации в гене *JAK2*, уменьшением спленомегалии, повышением качества жизни пациентов за счет облегчения симптомов, обусловленных заболеванием, и улучшением прогноза [6].

Предполагается, что отличительные особенности ПМФ: фиброз костного мозга, экстрамедуллярное кроветворение с развитием спленомегалии, мобилизация незрелых миелоидных клеток в периферическую кровь, лейкоцитоз – частично обусловлены повышением продукции провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-1, интерлейкина-6 [7]. На фоне лечения руксолитинибом отмечается снижение концентрации этих маркеров воспаления [8]. Однако подобная терапия сопровождается развитием выраженной тромбоцитопении и анемии, которые достигают наиболее значительных изменений к 4–8 и к 8–12 неделям лечения соответственно [5, 9, 10]. В связи с наличием данных побочных эффектов, которые могут быть напрямую

связаны с развитием тромботических или геморрагических осложнений, встает вопрос об их влиянии на состояние системы гемостаза у пациентов, получающих руксолитиниб.

Цель исследования: изучить влияние терапии руксолитинибом на состояние системы гемостаза у пациентов с ПМФ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одномоментное исследование пациентов с ПМФ, проходивших лечение и обследование в ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России») с 01.01.2019 по 31.12.2022, осуществлялся сплошной набор пациентов.

Критерии включения в исследование: возраст 18 лет и старше; подписанное информированное согласие на участие в исследовании; установленный диагноз ПМФ на основании критериев классификации ВОЗ 2016 г.

Критерии не включения в исследование представлены на рисунке.

В исследование включены 30 пациентов с ПМФ, из них 24 женщины и 6 мужчин в возрасте от 38 до 88 лет. Пациенты были разделены на две группы: группа 1 – получавшие на момент включения



РИС. Поток-диаграмма включения пациентов и лиц контрольной группы в исследование.

FIG. Flowchart for inclusion of patients and controls in the study.

в исследование руксолитиниб две и более недели ($n = 16$) и группа 2 – не получавшие никакого лечения в течение двух недель до включения в исследование ($n = 14$). В группе 1 длительность приема руксолитиниба колебалась от 2 недель до 12 месяцев, доза препарата составляла 10–30 мг/сут.

В обеих группах изучены социально-демографические признаки (пол, возраст), проведена оценка заболевания по прогностической шкале DIPSS⁺¹, исследованы параметры общего анализа крови, определено наличие тромботических, геморрагических осложнений.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц: сотрудников ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России».

Методы исследования системы гемостаза

Подсчет концентрации тромбоцитов производили на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XN-10 (XN-1000) (Sysmex, Япония) комбинацией импедансного, оптического и флуоресцентного методов.

Оценку функциональной активности тромбоцитов осуществляли с помощью метода оптической индуцированной агрегатометрии по Борну на 4-канальном анализаторе агрегации тромбоцитов АТ-02 (НПФ «Медицина-Техника», Россия). В качестве индукторов агрегации использовали аденозиндифосфат (АДФ) в двух концентрациях (1 и 5 мкМ), коллаген в концентрации 2 мкг/мл и ристомин в концентрации 1,2 мг/мл. Оценивали максимальную амплитуду агрегации.

Для изучения состояния плазменного звена гемостаза выполняли рутинную коагулограмму, а также определяли активность отдельных факторов свертывания крови. Определение параметров скрининговой коагулограммы, таких как индекс активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), который рассчитывался как отношение АЧТВ больного (сек) к АЧТВ контрольной плазмы (сек), протромбиновый тест по Квику и концентрация фибриногена, а также активность фактора VIII, фактора Виллебранда, антитромбина, протеина С и свободного протеина S осуществляли на автоматических коагулометрах серии ACL: ACL Top 300 CTS и ACL Elite Pro (Automated Coagulation Laboratory, Instrumentation Laboratory, США) с использованием реактивов HemosIL (Instrumentation Laboratory, США). Уровень фактора Виллебранда (антиген) оценивали при помощи иммунотурбидиметрического метода.

Оценку суммарного эффекта про- и антикоагулянтов на общий гемостатический потенциал плазмы крови проводили с помощью теста генерации тромбина (ТГТ), который выполняли без добавления и с добавлением рекомбинантного тромбомодулина

на планшетном флуориметре (Fluoroskan Ascent, ThermoFisher Scientific, Финляндия). Конечная концентрация тканевого фактора и фосфолипидов составила 5 пМ и 4 мкМ соответственно; определяли следующие показатели ТГТ: эндогенный потенциал тромбина (ЭПТ, нмоль×мин), максимальную концентрацию тромбина (Пик, нмоль). Рассчитывали чувствительность к тромбомодулину (ЧТМ), которую выражали как процент падения ЭПТ ($\text{ЧТМ}_{\text{ЭПТ}}$) и пик ($\text{ЧТМ}_{\text{Пик}}$) после добавления тромбомодулина.

Чтобы оценить сохранность гемостатического баланса между про- и антикоагулянтными влияниями, вычислили индекс коагуляции, который представляет собой отношение про- и антикоагулянтных потенциалов плазмы крови, определяемых в ТГТ. Индекс коагуляции вычисляли по формуле: индекс коагуляции = $\text{ЭПТ}_{(\text{ТМ-})} / \text{ЧТМ}_{\text{ЭПТ}}$, где $\text{ЭПТ}_{(\text{ТМ-})}$ – эндогенный потенциал тромбина пациента, полученный в ТГТ без добавления тромбомодулина, выраженный в процентах по отношению к значению медианы ЭПТ в группе лиц контрольной группы.

Статистическая обработка данных

Распределение показателей непрерывных переменных не подчинялось нормальному распределению (критерий Колмогорова – Смирнова, Крамера фон Мизеса), для их описания использовали медиану и межквартильный интервал (25-й; 75-й процентиля). Для сравнения трех групп применялся аналог межгруппового ANOVA – тест Краскела – Уоллиса с апостериорным тестом Данна.

Для выявления различий по качественным признакам между обследованными группами пациентов с ПМФ применяли критерий хи-квадрат и точный тест Фишера. Корреляционные связи оценивали, определяя коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s); шкала Чеддока применена для оценки силы связи: при значениях коэффициентов 0–0,3 связь оценена как очень слабая; 0,3–0,5 – слабая; 0,5–0,7 – средняя; 0,7–0,9 – высокая; 0,9–1 – очень высокая. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическую обработку проводили при помощи программы Statistica 13.0 (TIBCO, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общие характеристики пациентов

Общие характеристики представлены в таблице 1. Возраст пациентов с ПМФ был статистически значимо выше, чем у лиц контрольной группы, соотношение по полу в исследованных группах не различалось.

Выявлены статистически значимые различия в составе обследованных групп с ПМФ по количеству пациентов, принадлежащих к промежуточным 1 и 2 классу по шкале DIPSS+. В группе получавших

¹ https://qxmd.com/calculate/calculator_315/dipss-plus-score-for-prognosis-in-myelofibrosis (дата обращения: 10.09.2024).

Таблица 1. Общие характеристики пациентов с первичным миелофиброзом, получавших и не получавших руксолитиниб, и лиц контрольной группы

Table 1. General characteristics of patients with primary myelofibrosis treated and not treated with ruxolitinib, and controls

Параметр / Parameter	Контроль / Control (n = 30)	Группа 1: ПМФ + руксолитиниб / Group 1: PMF + ruxolitinib (n = 16)	Группа 2: ПМФ / Group 2: PMF (n = 14)	Значение p / p value
Возраст, годы / Age, years	45 (35; 53,5)	65 (59; 68) ^a	51 (38; 68) ^{a,b}	<0,01
Мужчины, n (%) / Men, n (%)	14 (47)	4 (25)	2 (14)	n.s.
Женщины, n (%) / Women, n (%)	16 (53)	12 (75)	12 (86)	n.s.
DIPSS+ риск / DIPSS + score:				
низкий, n (%) / low, n (%)		0	2 (14)	n.s.
промежуточный 1, n (%) / intermediate-1, n (%)		2 (13)	7 (50)	<0,05
промежуточный 2, n (%) / intermediate-2, n (%)		12 (75)	2 (14)	<0,01
высокий, n (%) / high, n (%)		2 (13)	3 (22)	n.s.
JAK2, n (%):		11 (69)	12 (86)	n.s.
CALR, n (%):		5 (31)	2 (14)	n.s.
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/L	125 (121; 131,75)	91,5 (83,3; 103)	121,0 (72,2; 156,9) ^b	<0,05
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л / white blood cells, ×10 ⁹ /L	8,10 (6,26; 9,83)	9,2 (4,4; 15,5) ^a	8,3 (6,1; 10,7)	n.s.
Тромботические осложнения, n (%) / Thrombotic complications, n (%)		3 (19)	3 (21)	n.s.
Геморрагические осложнения, n (%) / Hemorrhagic complications, n (%)		3 (19)	3 (21)	n.s.

Примечание: ПМФ – первичный миелофиброз; DIPSS – Dynamic International Prognostic Scoring System, динамическая международная шкала оценки прогноза; JAK2 – Janus kinase 2, янус-киназа 2; CALR – calreticulin, кальретикулин; n.s. – not significant, не значимо.

^a p < 0,05 при сравнении с группой контроля.

^b p < 0,05 при сравнении с группой 1.

Note: PMF – primary myelofibrosis; DIPSS – Dynamic International Prognostic Scoring System; JAK2 – Janus kinase 2; CALR – calreticulin; n.s. – not significant.

^ap < 0.05 when compared to the control group.

^bp < 0.05 when compared to the group 1.

руксолитиниб большая часть – 12 (75 %) пациентов – относилась к промежуточному классу риска 2; в группе 2 к этому классу отнесены только 2 (14 %). Обратная ситуация наблюдалась для промежуточного риска 1: к нему относилась половина пациентов – 7 (50 %) в группе 2 и только 2 (13 %) – в группе 1. Высокий и низкий риск по шкале DIPSS+ имели несколько пациентов в обеих группах без статистически значимых различий между ними.

Мутация *JAK2V617F* выявлялась наиболее часто в обеих группах с ПМФ (69–86%), у оставшихся пациентов выявлена мутация в гене *CALR*.

Венозные тромбозы в анамнезе встречались у 3 (19%) в группе 1 (у 2 – тромбоз глубоких вен нижних конечностей, 1 – тромбоз легочной артерии) и у аналогичного числа пациентов в группе 2 (у всех – тромбоз глубоких вен нижних конечностей). Проявления геморрагического синдрома (желудочно-кишечные кровотечения) выявлены у 3 (19%) в группе 1 и у 3 (21%) пациентов в группе 2.

Уровень гемоглобина на фоне приема руксолитиниба был статистически значимо ниже, чем у пациентов без таргетной терапии. Количество лейкоцитов в группах пациентов с ПМФ не различалось.

Показатели системы гемостаза

Результаты исследования системы гемостаза представлены в таблице 2.

Как видно из представленных данных, число тромбоцитов у пациентов с ПМФ, получавших руксолитиниб, было статистически значимо ниже, чем в группе без таргетной терапии и в контроле. Функциональная активность тромбоцитов при индукции аденозиндифосфатом 1 мкМ и коллагеном у пациентов обеих групп с ПМФ оказалась статистически значимо ниже, чем у лиц контрольной группы. При этом на фоне приема руксолитиниба функциональная активность тромбоцитов при индукции коллагеном была статистически ниже по сравнению с группой ПМФ, не получавших лечения.

Показатели рутинной коагулограммы АЧТВ и фибриноген не отличались в группах ПМФ от контроля, при этом наблюдалось статистически значимое снижение протромбинового теста по Квику (табл. 2)

В группе таргетной терапии по сравнению с контролем отмечены более высокие значения активности фактора Виллебранда и фактора VIII. Также выявлены значения p, близкие к уровню значимости для показателя антигена фактора Виллебранда

Таблица 2. Показатели системы гемостаза у пациентов с первичным миелофиброзом, получавших и не получавших руксолитиниб, и у лиц контрольной группы
Table 2. Hemostasis parameters in patients with primary myelofibrosis receiving and not receiving ruxolitinib and in the control group

Параметр / Parameter	Контроль / Control (n = 30)	Группа 1: ПМФ + руксолитиниб / Group 1: PMF + ruxolitinib (n = 16)	Группа 2: ПМФ / Group 2: PMF (n = 14)	Значение p / p value
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ / Platelets, $\times 10^9/\text{L}$	250 (238,5; 265,0)	146,5 (78,1; 196,1) ^{a,b}	224,5 (153,4; 564,8)	<0,001
Агрегация тромбоцитов / Platelets aggregation				
АДФ 1 мкМ, % / ADP, 1 μM , %	19,6 (16,5; 23,6)	7,9 (5,1; 12,7) ^a	6,8 (4,7; 10,6) ^a	<0,05
АДФ 5 мкМ, % / ADP, 5 μM , %	54,1 (47,6; 62,3)	25,5 (17,1; 37,0)	40,0 (18,0; 51,7) ^a	n.s.
Коллаген, % / Collagen, %	53,3 (44,9; 70,1)	2,2 (1,6; 5,7) ^{a,b}	41,6 (3,4; 64,8) ^a	<0,001
Ристомин, % / Ristocetin, %	73,7 (66,3; 80,0)	57,4 (31,5; 75,1)	75,4 (63,3; 82,6)	n.s.
АЧТВ, индекс / APTT, index	1,01 (1,0; 1,07)	1,05 (0,9; 1,1)	1,09 (0,9; 1,4) ^a	n.s.
Протромбиновый тест по Квику, % / Prothrombin Quick's test, %	93,4 (91,2; 105,4)	79,8 (70,2; 84,6) ^a	81,2 (61,8; 88,2) ^a	<0,05
Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g/L	2,7 (2,5; 2,9)	3,5 (3,0; 4,4)	2,9 (2,0; 5,3)	n.s.
Уровень (антиген) фактора Виллебранда, % / Willebrand factor (antigen), %	107 (77,9; 144,0)	201,5 (151,4; 216,1) ^a	123,6 (77,9; 385,4)	0,087
Активность фактора Виллебранда, % / Activity of Willebrand factor, %	97 (84,8; 110,0)	150,0 (122,5; 195,0) ^a	88 (69,3; 332,4)	< 0,00001
Фактор VIII, % / Factor VIII, %	104 (85,0; 130,0)	173,0 (148,5; 200,0) ^a	135 (90,8; 155,3)	< 0,00001
Антитромбин, % / Antithrombin, %	94 (81,5; 105,5)	104,0 (93,8; 115,5)	102,5 (60,5; 127,1)	n.s.
Протеин С, % / Protein C, %	102 (89,5; 114,3)	94 (88,0; 102,5)	80,0 (78,0; 91,0)	n.s.
Протеин S, % / Protein S, %	102 (86,0; 109,0)	70,0 (58,0; 86,6) ^a	65,0 (43,6; 107,5) ^a	< 0,001
Эндогенный потенциал тромбина, нмоль $\times$ мин / Endogenous thrombin potential, nM $\times$ min	1642,3 (1489,9; 1777,0)	1368,4 (1114,9; 1700,0) ^a	1239,6 (1202,4; 1460,9) ^a	< 0,001
Пик, максимальная концентрация тромбина, нмоль / Peak, maximal thrombin concentration, nM	285,6 (265,5; 311,8)	232,0 (157,7; 258,3) ^a	227,3 (165,3; 254,5) ^a	n.s.
ЧТМ _{ЭПТ} , % / Sensitivity to thrombomodulin _{ETP} , %	52,9 (47,8; 57,7)	17,8 (5,5; 30,3) ^a	22,6 (12,3; 30,2) ^a	< 0,001
ЧТМ _{Пик} , % / Sensitivity to thrombomodulin _{Peak} , %	42,1 (36,2; 47,0)	9,4 (2,5; 17,1) ^a	8,5 (5,0; 17,6) ^a	0,063
Индекс коагуляции / Coagulation index	1,9 (1,6; 2,2)	5,3 (3,0; 11,4) ^a	3,2 (2,4; 7,3) ^a	0,073

Примечание: ПМФ – первичный миелофиброз; АДФ – аденозиндифосфат; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ЧТМ_{ЭПТ} – чувствительность к тромбомодулину, выраженная в процентах падения эндогенного потенциала тромбина; ЧТМ_{Пик} – чувствительность к тромбомодулину, выраженная в процентах падения пика тромбина; n.s. – not significant, не значимо.

^a $p < 0,05$ при сравнении с группой контроля.

^b $p < 0,05$ при сравнении с группой 2.

Note: PMF – primary myelofibrosis; ADP – adenosine diphosphate; APTT – activated partial thromboplastin time; ETP – endogenous thrombin potential; n.s. – not significant.

^a $p < 0.05$ when compared to the control group.

^b $p < 0.05$ when compared to the group 2.

с тенденцией к более высоким значениям в группе получавших руксолитиниб ($p = 0,087$).

При изучении естественных антикоагулянтов в обеих группах пациентов с ПМФ по сравнению с контролем выявлено статистически значимое снижение уровня свободного протеина S. Активность антитромбина и протеина С у лиц с ПМФ не имела различий с группой контроля, независимо от терапии.

Выполнение ТГТ дало возможность оценить суммарное действие про- и антикоагулянтов на общий гемостатический потенциал плазмы крови обследованных пациентов. Полученные результаты свидетельствуют о выраженных отклонениях (снижении)

показателей ЭПТ и ЧТМ_{ЭПТ} от группы контроля как у пациентов, не получающих руксолитиниб, так и на фоне таргетной терапии (табл. 2).

Индекс коагуляции у пациентов с ПМФ обнаружил значения p , близкие к уровню значимости ($p = 0,073$).

Изучение корреляционных связей показало наличие обратной корреляции средней силы между уровнем гемоглобина и индексом коагуляции в группе пациентов с ПМФ, получающих руксолитиниб ($r_s = -0,536$; $p = 0,039$).

Между активностью протеина С и индексом коагуляции обнаружена обратная корреляционная

зависимость высокой силы ($r_s = -0,781$; $p < 0,001$) в группе получавших руксолитиниб и средней силы ($r_s = -0,615$; $p = 0,033$) в группе без таргетной терапии.

У пациентов с ПМФ, не получающих руксолитиниб, прослеживается прямая корреляция средней-высокой силы между индексом коагуляции и активностью и содержанием фактора Виллебранда ($r_s = 0,781$; $p = 0,002$ и $r_s = 0,824$; $p < 0,001$), активностью фактора VIII ($r_s = 0,593$; $p = 0,033$) и обратная корреляция с протромбином ($r_s = -0,604$; $p = 0,029$). В группе пациентов, получавших руксолитиниб, статистически значимых корреляционных зависимостей между индексом коагуляции и перечисленными факторами не выявлено; отмечена слабая прямая связь с концентрацией фибриногена ($r_s = 0,469$; $p = 0,049$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В выполненном исследовании проведено сравнение показателей системы гемостаза пациентов с редким Rh-негативным миелопролиферативным новообразованием – ПМФ с контрольной группой. Несмотря на разницу по возрасту в этих группах, мы посчитали правомерным данное сравнение, поскольку влияние самого заболевания на показатели системы гемостаза было более выражено, чем возрастные отличия.

Разница в распределении обследуемых пациентов по группам риска по шкале DIPSS+ свидетельствует о различном клиническом статусе лиц, получавших таргетную терапию или не проходящих лечения на момент обследования, что и учитывалось при назначении терапии. Возникает вопрос о правомерности сравнения состояния плазменного звена гемостаза в данных группах пациентов. Учитывая, что усугубление воспалительного статуса ассоциируется с прокоагулянтной направленностью изменений гемостаза, было проведено сравнение обеих обследованных групп пациентов по уровню лейкоцитов, который является одним из основных показателей активности воспаления. Различий по этому параметру между группами пациентов с ПМФ не наблюдалось, что позволило провести сравнение состояния системы гемостаза. Несмотря на обнаруженную разницу по количеству пациентов, относящихся к промежуточной – 2-й группе риска, и учитывая известные данные о влиянии руксолитиниба на снижение количества тромбоцитов [5, 10], мы посчитали возможным оценить не только количество тромбоцитов, но и их функциональную активность в обследованных группах.

Известно, что нарушения тромбоцитарного звена гемостаза оказывают существенное влияние на реализацию гемостаза и/или тромбоза. У обследованных пациентов с ПМФ на фоне лечения руксолитинибом обнаружены не только снижение количества

тромбоцитов, но и выраженная несостоятельность их функциональной активности, что может быть причиной развития кровоточивости. Патологические изменения рецепторного аппарата тромбоцитов при Rh-негативных миелопролиферативных новообразованиях, отмеченные в ряде работ, способствуют нарушению их функциональной активности [11].

Оценка состояния плазменного звена гемостаза при ПМФ не обнаружила значимых различий между пациентами, проходящими лечение руксолитинибом и не получающими терапии. Об этом свидетельствуют как показатели коагулограммы, так и параметры интегрального ТГТ и индекса коагуляции.

В нашем исследовании активность и содержание фактора Виллебранда и активность фактора VIII у пациентов с ПМФ, получающих руксолитиниб, были значимо повышены по сравнению с контролем, что может указывать на наличие прокоагулянтной составляющей [12]. Однако, учитывая различный клинический статус пациентов, составляющих обследованные группы, не представляется возможным сделать однозначный вывод о влиянии таргетной терапии на показатели коагуляционного гемостаза. Возможно, воспалительный статус пациентов, получающих руксолитиниб, до назначения терапии значительно превышал таковой, определяемый на фоне лечения. В этом случае можно говорить о противовоспалительном действии таргетной терапии руксолитинибом, что было подчеркнуто рядом других авторов [13].

Необходимо отметить особенности состояния естественных антикоагулянтов у пациентов с ПМФ. Нормальная активность одного из основных антикоагулянтов – антитромбина – сохранялась в обеих группах. В то же время обнаружена выраженная несостоятельность системы протеина С, отмеченная у пациентов независимо от терапии, обусловленная низкими значениями уровня свободного протеина S. Можно предположить, что перечисленные изменения способствуют ограничению прокоагулянтной направленности гемостатического баланса у пациентов.

Результаты интегрального теста ТГТ обнаружили снижение ЭПТ у пациентов с ПМФ в обеих обследованных группах. В то же время недостаточная чувствительность к тромбомодулину указывает на наличие выраженного тромботического риска [14].

Полученные данные не выявили значимого влияния руксолитиниба на состояние плазменного звена гемостаза. С целью получения однозначных выводов о состоянии плазменного гемостаза у обследованных пациентов с ПМФ был определен индекс коагуляции, который оценивает отношение про- и антикоагулянтных влияний у конкретного пациента. Увеличение индекса коагуляции относительно нормальных значений свидетельствует о сдвиге гемостатического

баланса в сторону гиперкоагуляции, снижение указывает на гипокоагуляционные изменения [15]. Высокие значения индекса коагуляции у обследованных пациентов обеих групп с ПМФ не имеют значимых различий между собой и указывают на преобладание прокоагулянтных влияний. Заметная степень обратной корреляционной связи между уровнем гемоглобина и индексом коагуляции на фоне приема руксолитиниба указывает на усугубление прокоагулянтной составляющей при развитии анемии.

К ограничениям исследования относятся малое количество пациентов в обследованных группах, значимая разница их распределения по шкале риска DIPPS+, несоответствие по возрасту пациентов и лиц

контрольной группы. При проведении будущих исследований необходимо учитывать эти факторы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прием руксолитиниба ассоциируется со снижением числа тромбоцитов и их качественной неполноценностью, изменения плазменного звена гемостаза характеризуются прокоагулянтной направленностью, что в целом способствует поддержанию общего гемостатического баланса. Выявление выраженных отклонений показателей, характеризующих состояние гемостаза у конкретного пациента, позволит своевременно оценивать риски сосудистых осложнений.

ВКЛАД АВТОРОВ

О.Г. Головина, Н.Н. Силина и Н.Е. Корсакова участвовали в разработке основной идеи исследования, формулировке цели и задач, сборе материала, лабораторной и клинической диагностике, статистической обработке, написании рукописи. О.Ю. Матвиенко осуществляла лабораторную и клиническую диагностику. Л.Р. Тарковская и Т.В. Морозова проводили лабораторную диагностику. Все авторы одобрили финальную версию статьи.

AUTHORS CONTRIBUTIONS

Olga G. Golovina, Natalia N. Silina and Natalia E. Korsakova developed the idea of the study, the goals and objectives, participated in the collection of material, laboratory and clinical diagnostics, statistical processing, writing the article. Olesya U. Matvienko conducted laboratory and clinical diagnostics. Lana R. Tarkovskaya and Tatyana V. Morozova conducted laboratory diagnostics. All authors approved the final version of the article

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mahmud M., Vasireddy S., Gowin K., Amaraneni A. Myeloproliferative neoplasms: contemporary review and molecular landscape. *Int J Mol Sci.* 2023 Dec 12; 24(24): 17383. <https://doi.org/10.3390/ijms242417383>. PMID: 38139212
- Hernández-Boluda J.C., Pastor-Galán I., Arellano-Rodrigo E., et al.; Spanish MPN Group (GEMFIN). Predictors of thrombosis and bleeding in 1613 myelofibrosis patients from the Spanish registry of myelofibrosis. *Br J Haematol.* 2022 Nov; 199(4): 529–538. <https://doi.org/10.1111/bjh.18440>. Epub 2022 Sep 12. PMID: 36089912
- Papageorgiou L., Elalamy I., Vandredon P., Gerotziakas G.T. Thrombotic and hemorrhagic issues associated with myeloproliferative neoplasms. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2022 Jan-Dec; 28: 10760296221097969. <https://doi.org/10.1177/10760296221097969>. PMID: 35733370
- Gangat N., Tefferi A. Myelofibrosis biology and contemporary management. *Br J Haematol.* 2020 Oct; 191(2): 152–170. <https://doi.org/10.1111/bjh.16576>. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32196650
- Verstovsek S., Mesa R.A., Livingston R.A., et al. Ten years of treatment with ruxolitinib for myelofibrosis: a review of safety. *Journal of Hematology & Oncology.* 2023; 16: 82. <https://doi.org/10.1186/s13045-023-01471-z>. PMID: 37501130
- Ross D.M., Babon J.J., Tvorogov D., Thomas D. Persistence of myelofibrosis treated with ruxolitinib: biology and clinical implications. *Haematologica.* 2021 May 1; 106(5): 1244–1253. <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.262691>. PMID: 33472356
- Fisher D.A.C., Miner C.A., Engle E.K., et al. Cytokine production in myelofibrosis exhibits differential responsiveness to JAK-STAT, MAP kinase, and NFκB signaling. *Leukemia.* 2019 Aug; 33(8): 1978–1995. <https://doi.org/10.1038/s41375-019-0379-y>. Epub 2019 Feb 4. PMID: 30718771
- Parampalli Yajnanarayana S., Stübiger T., Cornez I., et al. JAK1/2 inhibition impairs T cell function in vitro and in patients with myeloproliferative neoplasms. *Br J Haematol.* 2015 Jun; 169(6): 824–833. <https://doi.org/10.1111/bjh.13373>. Epub 2015 Mar 30. PMID: 25824483
- Passamonti F., Harrison C.N., Mesa R.A., et al. Anemia in myelofibrosis: Current and emerging treatment options. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2022 Dec; 180: 103862. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103862>. Epub 2022 Nov 1. PMID: 36332787
- Виноградова О.Ю., Панкрашкина М.М., Шихбабаева Д.И. и др. Возможности таргетной терапии миелофиброза: опыт применения в Москве. *Онкогематология.* 2022; 17(4): 94–105. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2022-17-4-94-105>. EDN: SSBTCO / Vinogradova O.Yu., Pankrashkina M.M., Shikhbabaeva D.I., et al. Possibilities of targeted therapy for myelofibrosis: Moscow experience. *Oncohematology.* 2022; 17(4): 94–105 (In Russian). <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2022-17-4-94-105>. EDN: SSBTCO
- Ross D.M., Liang H.P.H., Iqra Z., et al. Platelets from patients with myeloproliferative neoplasms have increased numbers of mitochondria that are hypersensitive to depolarization by thrombin. *Sci Rep.* 2023 Jun 6; 13(1): 9172. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-36266-2>. PMID: 37280424
- van Paridon P.C.S., Panova-Noeva M., van Oerle R., et al. Relationships between coagulation factors and thrombin generation in a general population with arterial and venous disease background. *Thromb J.* 2022 Jun 8; 20(1): 32. <https://doi.org/10.1186/s12959-022-00392-0>. PMID: 35676710
- Masciulli A., Ferrari A., Carobbio A., et al. Ruxolitinib for the prevention of thrombosis in polycythemia vera: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv.* 2020 Jan 28; 4(2): 380–386. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019001158>. PMID: 31985808
- Силина Н.Н., Корсакова Н.Е., Головина О.Г. и др. Влияние проводимой терапии на состояние плазменного гемостаза у больных истинной полицитемией. *MEDLINE.RU.* 2020; 21: 75–86. URL: <http://medline.ru/public/art/tom21/art7.html> (дата публикации: 12.02.2020) / Silina N.N., Korsakova N.E., Golovina O.G., et al. Influence of therapy on the plasma hemostasis in patients with polycythemia vera. *MEDLINE.RU.* 2020; 21:

75–86. URL: <http://medline.ru/public/art/tom21/art7.html> (Data publication: 12.02.2020).

15. Матвиенко О.Ю., Головина О.Г., Кобылянская В.А. и др. Состояние системы гемостаза у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Эффективность антикоагулянтной профилактики. Бюллетень медицинской науки. 2022;

27(3): 30–36. https://doi.org/10.31684/25418475_2022_3_30. EDN: DUWJNC / Matvienko O.Yu., Golovina O.G., Kobylanskaya V.A., et al. Assessment of hemostasis state in patients after new coronavirus infection. Efficiency of anticoagulant prophylaxes. Bulletin of Medical Science. 2022; 27(3): 30–36 (In Russian). https://doi.org/10.31684/25418475_2022_3_30. EDN: DUWJNC

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Головина Ольга Георгиевна, канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела патологии гемостаза ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8532-8958>

Силина Наталья Николаевна✉, канд. мед. наук, руководитель научно-исследовательского отдела патологии гемостаза ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4165-0475>

Корсакова Наталья Евгеньевна, канд. биол. наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела патологии гемостаза ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1762-6862>

Матвиенко Олеся Юрьевна, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела патологии гемостаза ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2728-6590>

Тарковская Лана Ростиславна, канд. биол. наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела патологии гемостаза ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5227-1158>

Морозова Татьяна Владимировна, канд. мед. наук, научный сотрудник научно-исследовательского отдела патологии гемостаза ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России». ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0815-8177>

Olga G. Golovina, Cand. of Sci. (Biology), Leading Researcher, Research Department of Hemostasis Pathology, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8532-8958>

Natalia N. Silina✉, Cand. of Sci. (Medicine), Head of the Research Department of Hemostasis Pathology, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4165-0475>

Natalia E. Korsakova, Cand. of Sci. (Biology), Senior Researcher, Research Department of Hemostasis Pathology, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1762-6862>

Olesya U. Matvienko, Cand. of Sci. (Medicine), Leading Researcher, Research Department of Hemostasis Pathology, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2728-6590>

Lana R. Tarkovskaya, Cand. of Sci. (Biology), Senior Researcher, Research Department of Hemostasis Pathology, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5227-1158>

Tatyana V. Morozova, Cand. of Sci. (Medicine), Researcher, Research Department of Hemostasis Pathology, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0815-8177>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



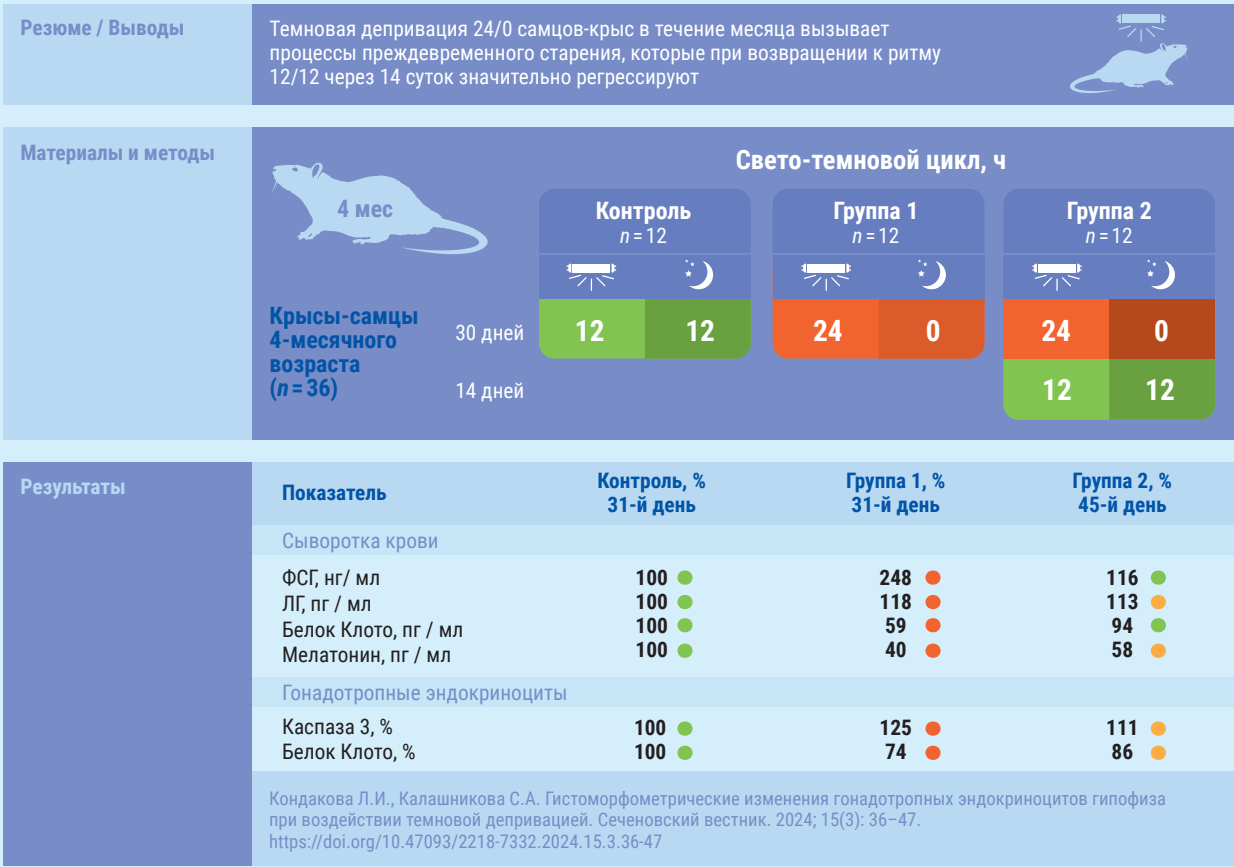
Гистоморфометрические изменения гонадотропных
эндокриноцитов гипофиза при воздействии
темновой депривацией

Л.И. Кондакова✉, С.А. Калашникова

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России
пл. Павших Борцов, д. 1, г. Волгоград, 400066, Россия

СЕЧЕНОВСКИЙ
ВЕСТНИК
ГРАФИЧЕСКИЙ АБСТРАКТ

Гистоморфометрические изменения гонадотропных эндокриноцитов
гипофиза при воздействии темновой депривацией



Аннотация

Цель. Оценить влияние 30-суточной темновой депривации на функциональные и гистоморфометрические изменения гонадотропных эндокриноцитов аденогипофиза и их обратимость у половозрелых крыс-самцов.

Материалы и методы. Беспородные белые крысы самцы (n = 36) массой тела 365–375 г 4-месячного возраста были случайно разделены на три группы (каждая по n = 12). В течение 30 суток контрольная группа находилась при автоматическом свето-темновом режиме 12/12, а крысы экспериментальных групп 1 и 2 – при круглосуточном искусственном освещении (24/0, 300 люкс), затем крыс группы 2 возвращали в режим 12/12 на последующие 14 дней. У животных контрольной и группы 1 прижизненно на 31-е сутки, у группы 2 на 45-е сутки производили забор крови из брюшной аорты и определяли уровни фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, мелатонина, белка Клото методом твердофазного

иммуноферментного анализа, после чего выводили из эксперимента путем декапитации. Посмертно гистологически и иммуногистохимически исследовали гипофиз с помощью поликлональных кроличьих антител к каспазе-3, белку Клото, проводили морфометрию. Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи теста Краскела – Уоллиса с апостериорным критерием Данна.

Результаты. Световой десинхроноз в виде 30-суточной темновой депривации вызвал увеличение уровня ФСГ и ЛГ и уменьшение уровня мелатонина и белка Клото в крови самцов крыс; увеличение площади, объема и периметра гонадотропных эндокриноцитов на 23,1% ($p < 0,001$), 48,7% ($p < 0,001$), 10,9% ($p < 0,001$) соответственно; увеличение площади, объема и периметра ядра на 16, 11,7, 2,5% соответственно. Иммуногистохимическое исследование показало увеличение удельной площади иммунореактивных на каспазу-3 гонадотропных эндокриноцитов на 25,2% без явных морфологических признаков апоптоза, при этом уменьшение экспрессии белка Клото на 25,7%. Все показатели носили обратимый характер, уровни ФСГ и белка Клото в крови животных практически достигли исходных значений через 14 суток восстановления свето-темного цикла 12/12.

Заключение. Темновая депривация в течение 30 суток у крыс-самцов индуцировала обратимые процессы ускоренного старения и апоптоза в клетках, о чем свидетельствуют изменения экспрессии маркеров старения в гонадотропных эндокриноцитах и уровней гонадотропных гормонов в крови. При восстановлении свето-темного режима уже через 14 дней уровни ФСГ и белка Клото нормализуются.

Ключевые слова: гонадотропные гормоны; каспаза-3; белок Клото; фертильность; преждевременное старение; световой десинхроноз

Рубрики MeSH:

ФОТОПЕРИОД

СЕНСОРНАЯ ДЕПРИВАЦИЯ

ГИПОФИЗА ПЕРЕДНЯЯ ДОЛЯ, ВОЗДЕЙСТВИЕ ОБЛУЧЕНИЯ

ЭНДОКРИННЫЕ КЛЕТКИ, ВОЗДЕЙСТВИЕ ОБЛУЧЕНИЯ

ЭНДОКРИННЫЕ КЛЕТКИ, ЦИТОЛОГИЯ

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Для цитирования: Кондакова Л.И., Калашникова С.А. Гистоморфометрические изменения гонадотропных эндокриноцитов гипофиза при воздействии темновой депривацией. Сеченовский вестник. 2024; 15(3): 36–47. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2024.15.3.36-47>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Кондакова Лариса Игоревна, канд. мед. наук, доцент кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Адрес: пл. Павших Борцов, д. 1, г. Волгоград, 400066, Россия

E-mail: larisakondakova@gmail.com

Соответствие принципам этики. Исследование проведено с соблюдением положений Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и других научных целей. Все манипуляции с животными проведены в соответствии с разрешением Локального этического комитета ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (№ 2022/164 от 25.11.2022 г.).

Доступ к данным исследования. Данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у авторов по обоснованному запросу.

Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование редактором журнала – сертифицированным специалистом по биостатистике.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Поступила: 04.07.2024

Принята: 20.08.2024

Дата печати: 25.10.2024

Histomorphometric changes in pituitary gonadotropic endocrinocytes when exposed to dark deprivation

Larisa I. Kondakova✉, Svetlana A. Kalashnikova

Volgograd State Medical University

Pavshykh Bortsov square, 1, Volgograd, 400066, Russia

Abstract

Aim. To assess the effect of 30-day dark deprivation on functional and histomorphometric changes in adenohypophysis gonadotropic endocrinocytes and their reversibility in mature male rats.

Materials and methods. Mongrel white male rats ($n = 36$) weighing 365–375 g at 4 months of age were randomly divided into three groups (each $n = 12$). For 30 days the control group was in automatic light-dark mode 12/12, and the rats of experimental groups 1 and 2 were in round-the-clock artificial lighting (24/0, 300 Lux), then the rats of group 2 were returned to 12/12 mode for the next 14 days. In the animals of the control and group 1 during their lifetime on the 31st day, and in group 2 on the 45th day, blood was taken from the abdominal aorta and levels of follicle-stimulating (FSH) and luteinizing (LH) hormones, melatonin, and Klotho protein were determined an enzyme-linked immunosorbent assay and immunoassay and after which they were removed from the experiment by decapitation. Postmortem histological and immunohistochemical examination of the pituitary gland was done using rabbit polyclonal antibodies targeting caspase-3 and Klotho protein, as well as morphometry. Statistical data processing was performed using the Kruskal-Wallis test with post-hoc Dunn's test.

Results. Light desynchronization in the form of 30 days of dark deprivation increased FSH and LH levels and decreased melatonin and Klotho protein levels in the blood of male rats; increased gonadotropic endocrine cell area, volume, and perimeter by 23.1% ($p < 0.001$), 48.7% ($p < 0.001$), and 10.9% ($p < 0.001$), respectively; and increased nucleus area, volume, and perimeter by 16%, 11.7%, and 2.5%, respectively. An immunohistochemical study showed an increase in the specific area of caspase-3-immunoreactive gonadotropic endocrinocytes by 25.2% without obvious morphological signs of apoptosis, and a decrease in the expression of Klotho protein by 25.7%. All indicators were reversible, the levels of FSH and Klotho protein in the blood of animals almost reached their initial values after 14 days of restoration of the light-dark cycle 12/12.

Conclusion. Dark deprivation for 30 days in male rats induced reversible processes of accelerated aging and apoptosis in cells, as evidenced by changes in the expression of aging markers in gonadotropic endocrinocytes and levels of gonadotropic hormones in the blood. When the light-dark mode is restored, the levels of FSH and Klotho protein normalize as early as 14 days.

Keywords: gonadotropic hormones; caspase-3; Klotho protein; fertility; premature aging; light desynchronization

MeSH terms:

PHOTOPERIOD

SENSORY DEPRIVATION

PITUITARY GLAND, RADIATION EFFECTS

ENDOCRINE CELLS, RADIATION EFFECTS

ENDOCRINE CELLS, CYTOLOGY

HISTOLOGICAL TECHNIQUES

For citation: Kondakova L.I., Kalashnikova S.A. Histomorphometric changes in pituitary gonadotropic endocrinocytes when exposed to dark deprivation. Sechenov Medical Journal. 2024; 15(3): 36–47. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2024.15.3.36-47>

CONTACT INFORMATION:

Larisa I. Kondakova, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Histology, Embryology, Cytology, Volgograd State Medical University.

Address: Pavshykh Bortsov square, 1, Volgograd, 400066, Russia

E-mail: larisakondakova@gmail.com

Ethics statements. The study complies with the standards of the EU Directive for the Protection of the Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes. All manipulations with animals were approved by the Local Bioethics Committee of the Volgograd State Medical University, No. 2022/164 of 25.11.2022.

Data availability. The data that support the findings of this study are available from the corresponding authors on reasonable request. Data and statistical methods used in the article were examined by a professional biostatistician on the Sechenov Medical Journal editorial staff.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship (own resources).

Received: 04.07.2024

Accepted: 20.08.2024

Date of publication: 25.10.2024

Список сокращений

ИГХ – иммуногистохимическое (окрашивание)

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

12/12 – свето-темновой цикл: 12 ч свет / 12 ч темнота

24/0 – свето-темновой цикл: 24 часа свет / 0 ч темнота

По данным Всемирной организации здравоохранения, бесплодием страдает около 17,5% взрослого населения, что требует повышенного внимания со стороны государств¹. Рост мужского бесплодия в Российской Федерации обусловлен, с одной стороны, увеличением продолжительности жизни и, соответственно, более частой регистрацией заболеваний среди лиц старше трудоспособного возраста – за период 2021–2023 гг. прирост данной возрастной группы составил 1,8%². С другой стороны, отмечено увеличение частоты воспалительных заболеваний мочеполовой системы, в том числе инфекций, передающихся половым путем, например прирост числа вновь установленных случаев сифилиса составил 81,7%³ за период 2020–2022 гг., также увеличилась заболеваемость врожденными аномалиями (пороками развития), деформациями и хромосомными нарушениями у детей 0–14 лет – прирост составил 3% за тот же период.

На мужскую фертильность также влияют и различные стрессовые факторы внешней среды, например нарушение свето-темнового режима [1]. Темновая депривация в целом оказывает негативное влияние на физиологические и морфологические реакции в организме [2–7] и приводит к нарушению циркадных ритмов, находящихся под контролем супрахиазматического ядра гипоталамуса и гонадотропных эндокриноцитов аденогипофиза [8], что способствует повышению выработки фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего гормонов (ЛГ) гонадотропными эндокриноцитами гипофиза и снижению выработки тестостерона клетками Лейдига семенников [9]. Длительная темновая депривация может приводить к преждевременному старению клеток организма [10] за счет ускоренной апоптотической гибели клеток и уменьшения выработки белка Клото, который обладает антиоксидантной и антиапоптотической активностью [11–13]. Другим маркером

старения является изменение экспрессии каспаз [11, 14], запускающих каскад ферментативных реакций при апоптозе [15].

Малоизученной остается взаимосвязь между темновой депривацией и морфометрическими изменениями гонадотропных эндокриноцитов аденогипофиза, которая представляет научный и практический интерес.

Цель исследования: выявить гистоморфометрические изменения гонадотропных эндокриноцитов аденогипофиза крысы при воздействии полной темновой депривации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 36 половозрелых 4-месячных беспородных белых крысах-самцах массой тела 365–375 г. В качестве модели для изучения влияния старения на организм, особенно на гипоталамо-гипофизарно-гонадную систему, нами были выбраны крысы, учитывая чувствительность этих животных к стрессу [16]. Количество животных рассчитано согласно стандартным правилам для дизайна экспериментов на грызунах и составило 12 крыс в каждой группе [17]. Выбор возраста в 4 месяца на начало эксперимента обусловлен необходимостью в полной мере оценить изменения в гипоталамо-гипофизарно-гонадной системе.

Животные были получены из филиала «Столбовая» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» России, содержались в виварии по 3–5 особей в клетках для лабораторных крыс PP-4, 466×314×200 мм (Suzhou Fengshi Laboratory Animal Equipment Co., Ltd, Китай) при относительной влажности воздуха 40–50% и температуре 22–24 °C со свободным доступом к воде и гранулированному корму (ЗАО «Тосненский комбикормовый завод», Россия). Содержание животных соответствовало

¹ Всемирная организация здравоохранения. ВОЗ: бесплодием страдает каждый шестой человек в мире. <https://www.who.int/ru/news/item/04-04-2023-1-in-6-people-globally-affected-by-infertility/> (дата обращения: 12.06.2023).

² Росстат. Заболеваемость населения социально значимыми болезнями. <https://rosstat.gov.ru/> (дата обращения: 12.06.2023).

³ Росстат. Заболеваемость детей в возрасте 0–14 лет по основным классам болезней. <https://rosstat.gov.ru/> (дата обращения: 12.06.2023).

ГОСТ 33216-2014 от 01.07.2016 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами»⁴; ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики»; руководству по содержанию и использованию лабораторных животных» (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 8th edition⁵).

После двухнедельного карантина всех животных при помощи простой рандомизации разделили на три группы: контрольную ($n = 12$) и две экспериментальные (каждая по $n = 12$). Животные контрольной группы во время эксперимента находились при искусственном световом режиме 12 ч свет / 12 ч темнота (12/12). В обеих экспериментальных группах (группа 1, группа 2) моделировали ускоренное старение: в течение 30 суток крысы находились при искусственном освещении 300 люкс в течение всех суток (свето-темновой цикл 24/0) [18]. При проведении эксперимента световой режим в контрольной и экспериментальных группах регулировался автоматически. Через 30 суток животных контрольной и группы 1 выводили из эксперимента путем декапитации с использованием гильотины (ООО «Открытая наука», Россия), а крыс группы 2

возвращали в искусственный свето-темновой режим 12/12 на последующие 14 дней [19], затем тем же способом выводили из эксперимента (рис. 1).

Перед выводом из эксперимента после внутрибрюшинной анестезии хлоралгидратом 400 мг/кг у животных всех групп производили забор крови в объеме 5 мл из брюшной аорты в пробирки с 3,8% водным раствором цитрата натрия (НЦИЛС ВолГМУ, Россия). Далее методом твердофазного иммуноферментного анализа на автоматическом микропланшетном фотометре Sunrise TS4TECAN (Tecan Austria GmbH, Австрия) с помощью наборов ELISA Kit (Cloud-Clone Corp., США) определяли уровни ФСГ и ЛГ, мелатонина, белка Клото в сыворотке крови по методикам, рекомендованным производителем.

Морфологическое исследование

После вскрытия черепной коробки и выделения головного мозга из полости турецкого седла извлекали гипофиз [20], фиксировали его в 10%-ном растворе забуференного формалина с последующей автоматизированной гистологической проводкой на гистопроцессоре Leica TP1020 (Leica Biosystems Nussloch GmbH, Германия). Гистологический

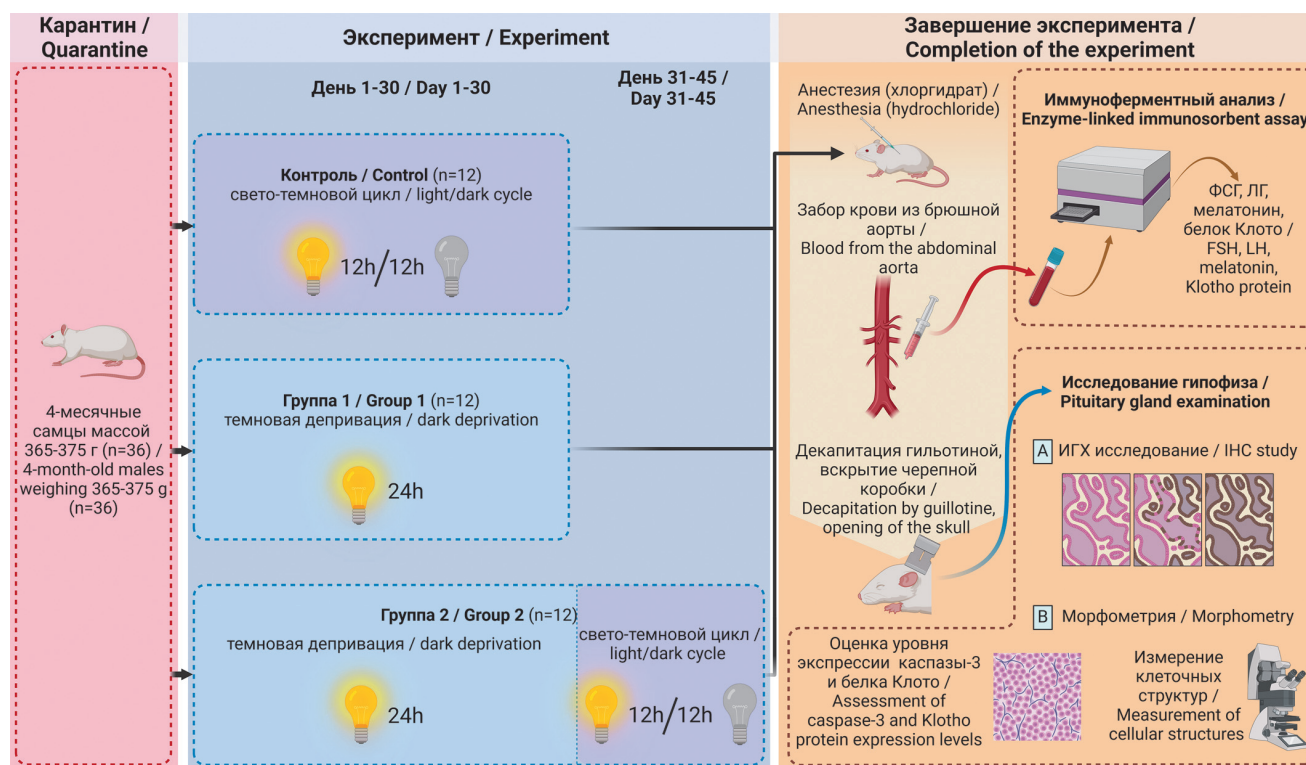


РИС. 1. Схема эксперимента.

Примечание: ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ЛГ – лютеинизирующий гормон; ИГХ – иммуногистохимическое (исследование).

FIG. 1. Experimental design.

Note: FSH – follicle-stimulating hormone; LH – luteinizing hormone; IHC – immunohistochemical (study).

⁴ Межгосударственный стандарт ГОСТ 33216 – 2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами. https://rosstd.ru/file/gost/13/020/gost_33216-2014.pdf (дата обращения: 12.06.2023).

⁵ National Research Council (US) Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. 8th ed. National Academies Press (US); 2011. <https://doi.org/10.17226/12910>. PMID: 21595115 (дата обращения: 12.06.2023).

материал для определения ацидофильных, базофильных и хромофобных эндокриноцитов обрабатывали по стандартной методике с окраской гематоксилином Майера и эозином [21]. Идентификацию гонадотропных эндокриноцитов осуществляли по эксцентричному расположению ядра и центрально расположенной макуле. Определение экспрессии биологических маркеров программируемой гибели и старения проводили с помощью маркера апоптоза каспазы-3 и биомаркера старения белка Клото.

Парафиновые блоки резали на ротационном микротоме Microm HM340E (Thermo Fisher Scientific, Германия), получали срезы толщиной 4 мкм, которые монтировали на предметные стекла, обработанные поли-L-лизином (Menzel, Германия). Срезы подвергали иммуногистохимическому (ИГХ) окрашиванию в соответствии с рекомендуемыми протоколами фирм производителей по стандартной методике с использованием поликлональных антител к каспазе-3 PAA626Ra01 в разведении 1:100 и поликлональных антител к белку Клото DF10309 в разведении 1:100 (Cloud-Clone Corp., США). Для визуализации применяли набор вспомогательных реагентов для ИГХ IS086 согласно инструкции производителя (Cloud-Clone Corp., США). На заключительном этапе реакции срезы докрашивали гематоксилином Майера. В соответствии с протоколами фирм производителей при определении экспрессии первичных антител использовали позитивные контроли: для каспазы-3 – ткань почки (крыса), для белка Клото – ткань поджелудочной железы (человек) (НЦИЛС ВолгГМУ, Россия). Негативным контролем служили срезы без инкубации с первичными антителами при полном соблюдении остальных этапов протокола.

Морфометрия

Серийные микрофотографии выполнены с помощью цифровой камеры Leica ICC50 HD, окуляра HC PLAN 10× и объектива HC PLAN 40× на базе бинокулярного микроскопа Leica DM1000 (все перечисленное – Leica Microsystems GmbH, Германия). В каждом гистологическом срезе анализировали 10 полей зрения. Проводили измерение максимального и минимального диаметра гонадотропных эндокриноцитов, их периметра (мкм), ядер, ядрышек (по 100 измерений для каждого животного), рассчитывали объемные показатели: площадь (мкм²), объем (мкм³) клеток, ядер и ядрышек. Анализ и расчет осуществлялся автоматически с помощью программного обеспечения LAS 4.7.1 (Leica Microsystems GmbH, Германия).

Оценку уровня экспрессии каспазы-3 и белка Клото определяли путем подсчета в поле зрения доли иммунопозитивных к данным маркерам клеток к общему числу гонадотропных эндокриноцитов аденогипофиза. Положительно окрашенные клетки подсчитывали при увеличении 400×, затем

на 10 рандомизированных микрофотографиях образцов гипофиза рассчитывали их удельную площадь в процентах относительно общей оцениваемой площади среза с помощью программного обеспечения LAS 4.7.1 (Leica Microsystems GmbH, Германия).

Статистический анализ

Нормальность распределения проверяли по критерию Шапиро – Уилка. При получении распределения значений непрерывного признака, отличного от нормального, данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й; 75-й процентиля), результаты обрабатывали тестом Краскела – Уоллиса с апостериорным критерием Данна. Для признаков, значения которых подчинялись нормальному распределению, данные представлены как среднее и стандартное отклонение. Для сравнения этих признаков использован тест ANOVA с апостериорным тестом Тьюки. Принятый уровень значимости $p < 0,05$. Для проведения статистического анализа использовали программное обеспечение GraphPad Prism 8.0.1 (GraphPad Software, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Интенсивное освещение животных группы 1 в течение 24 часов на протяжении 30 суток привело к статистически значимому росту уровня ФСГ в крови на 144,8% по сравнению с контрольной группой. На момент окончания эксперимента у крыс группы 2 уровень ФСГ значимо снизился по сравнению с группой 1 и не отличался от контроля (рис. 2А).

После 30-суточной темновой депривации уровень ЛГ в крови животных группы 1 повысился статистически значимо на 15,2% по сравнению с контрольной группой. У крыс группы 2 на момент окончания эксперимента уровень ЛГ значимо снизился на 3,8% ($p < 0,05$) по сравнению с группой 1, однако остался выше контрольных значений на 11,7% ($p < 0,01$) (рис. 2В).

Искусственное круглосуточное освещение животных группы 1 в течение 30 суток привело к снижению уровня мелатонина в крови на 60,3% по сравнению с контрольной группой. На момент окончания эксперимента у крыс группы 2 уровень мелатонина превысил значения группы 1 на 31,3% ($p < 0,05$), однако остался ниже контрольных значений на 42,2% ($p < 0,05$) (рис. 2С).

Также снизился уровень белка Клото в крови животных группы 1 на 41,4% ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой. У крыс группы 2 на момент окончания эксперимента уровень белка Клото практически восстановился и статистически не отличался от контрольной группы (рис. 2Д).

При морфологическом исследовании аденогипофиза животных контрольной группы была обнаружена паренхима, представленная тяжами эндокриноцитов, которые плотно прилегали друг к другу,

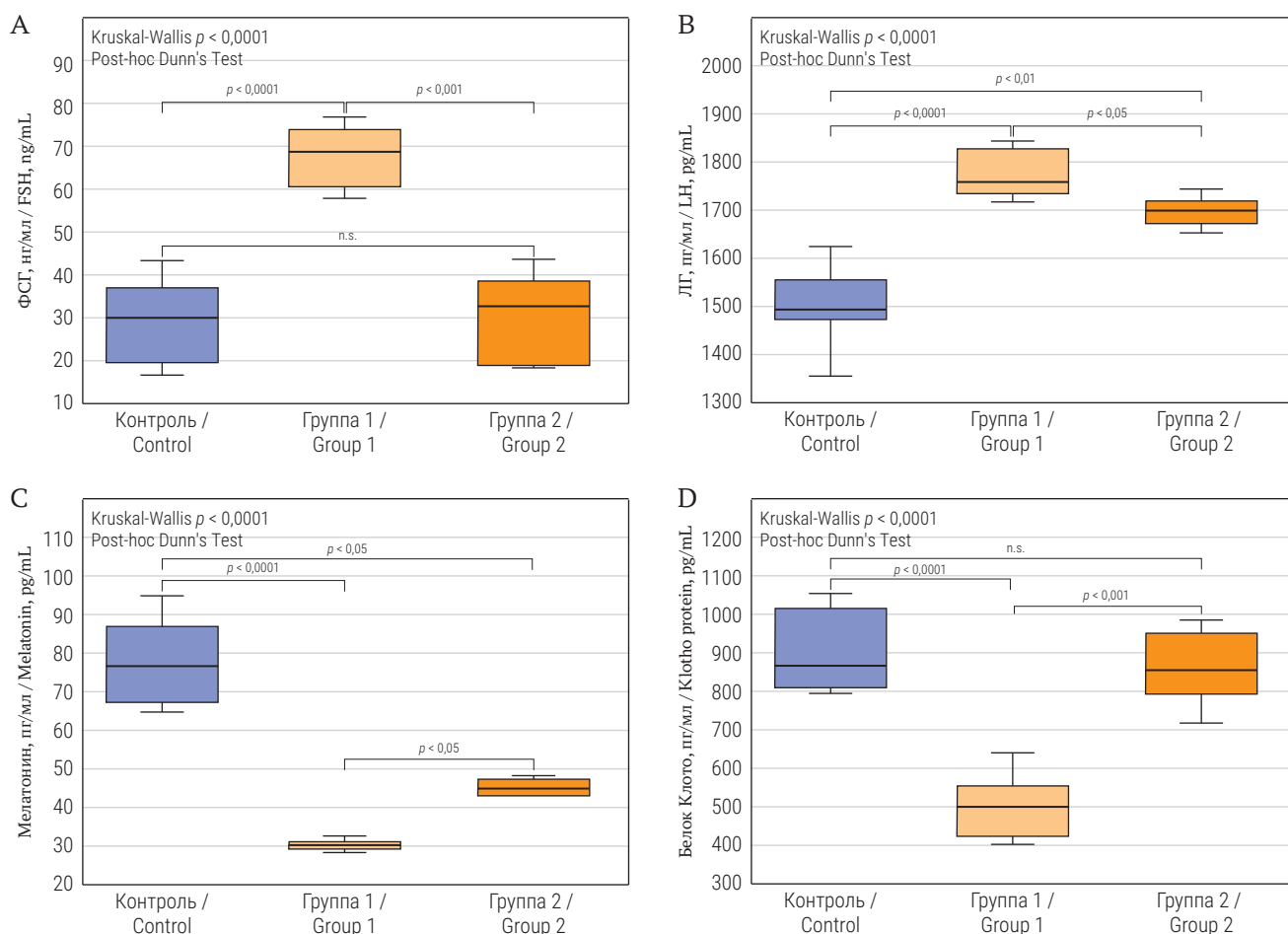


РИС. 2. Концентрация гормонов и белка Клото в сыворотке крови крыс в экспериментальных группах при темновой депривации и в контроле.

Примечание: ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ЛГ – лютеинизирующий гормон.

Контроль: 12/12 – 30 дней; группа 1: темновая депривация 24/0 – 30 дней; группа 2: темновая депривация 24/0 – 30 дней, 12/12 – 14 дней; n.s. – not significant, не значимо.

FIG. 2. Concentration of hormones and Klotho protein in the blood serum of rats in experimental groups under dark deprivation and in control.

Note: FSH – follicle – stimulating hormone; LH – luteinizing hormone.

Control: 12/12 – 30 days; Group 1: dark deprivation 24/0 – 30 days; Group 2: dark deprivation 24/0 – 30 days, 12/12 – 14 days; n.s. – not significant.

и соединительнотканная строма. Между клетками располагались синусоидальные капилляры. В тяжах гипофиза присутствовали хромофобные ($27,2 \pm 1,1\%$), ацидофильные ($64,7 \pm 2,9\%$) и базофильные ($8,1 \pm 0,9\%$) эндокриноциты, различные по форме и размеру. Гонадотропные базофильные эндокриноциты ($4,5 \pm 0,3\%$) располагались группами вблизи кровеносных капилляров (рис. 3А).

Гонадотропные эндокриноциты имели многоугольную форму с эксцентрично расположенным ядром и образовывали группы по 5–7 клеток. Характеристики гонадотропных эндокриноцитов представлены в таблице.

После 30-суточной темновой депривации наблюдалась гипертрофия гонадотропных эндокриноцитов: увеличение их размеров и морфометрических

показателей (рис. 3В). Клетки имели полигональную форму с эксцентрично расположенными ядрами и группировались по 2–5 клеток. Площадь клетки в группе 1 была статистически значимо больше ($p < 0,001$) на 23,1%, объем на 48,7% и периметр на 10,9% по сравнению с контрольной группой. Цитокариометрические исследования не показали значительных изменений ($p < 0,001$), при этом площадь ядра в условиях эксперимента увеличилась на 16%, объем на 11,7% и периметр на 2,5% по сравнению с контрольной группой.

ИГХ исследование показало экспрессию каспазы-3 в ядрах гонадотропных эндокриноцитов, что сопровождалось интенсивным окрашиванием хроматина. Удельная площадь иммунореактивных гонадотропных эндокриноцитов при окрашивании

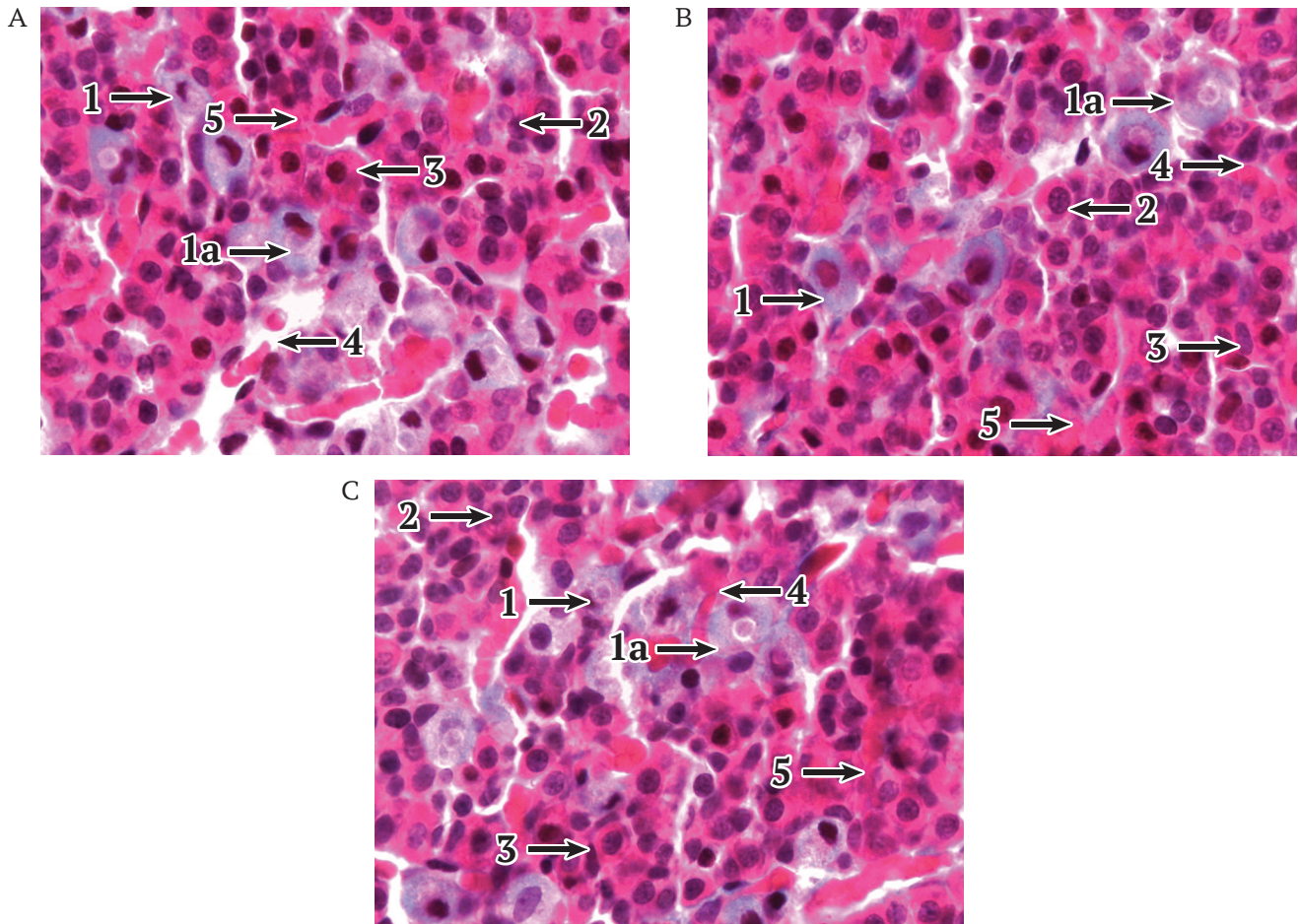


РИС. 3. Морфологическая картина аденогипофиза крысы-самца в экспериментальных группах при темновой депривации и в контроле (окраска: гематоксилин и эозин, ув. 400×).

A. Контроль: 12/12 – 30 дней.

B. Группа 1: темновая депривация 24/0 – 30 дней.

C. Группа 2: темновая депривация 24/0 – 30 дней, 12/12 – 14 дней.

Примечание: стрелки: 1 – базофильные эндокриноциты; 1а – базофильные гонадотропные эндокриноциты; 2 – хромофобные эндокриноциты; 3 – ацидофильные эндокриноциты; 4 – синусоидальные капилляры; 5 – соединительнотканная строма.

FIG. 3. Morphological picture of male rat adenohypophysis in experimental groups under dark deprivation and in control (hematoxylin and eosin stain, 400×).

A. Control: 12/12 – 30 days.

B. Group 1: dark deprivation 24/0 – 30 days.

C. Group 2: dark deprivation 24/0 – 30 days, 12/12 – 14 days.

Note: Arrows: 1 – basophilic endocrinocytes; 1a – basophilic gonadotropic endocrinocytes; 2 – chromophobic endocrinocytes; 3 – acidophilic endocrinocytes; 4 – sinusoidal capillaries; 5 – connective tissue stroma.

каспазой-3 в контрольной группе равнялась $3,89 \pm 0,89$, а удельная площадь иммунореактивных клеток с белком Клото составляла $0,35 \pm 0,01$.

После 30-суточной темновой депривации обнаружено увеличение экспрессии каспазы-3 – удельная площадь иммунореактивных гонадотропных эндокриноцитов увеличилась на 25,2% ($p < 0,05$) ($4,87 \pm 0,75$) по сравнению с контрольной группой. При этом отмечено уменьшение активности белка Клото, проявляющееся уменьшением удельной площади соответствующих эндокриноцитов на 25,7% ($p < 0,05$) ($0,26 \pm 0,01$) по сравнению с контрольной группой.

Через 14 суток после отмены темновой депривации размеры гонадотропных эндокриноцитов снова уменьшились (рис. 3C). Клетки полигональной формы с эксцентрично расположенными ядрами группировались в центре аденогипофиза. Отмечалось уменьшение площади, периметра и объема гонадотропных эндокриноцитов на 2, 0,3 и 1,6% соответственно по сравнению с группой 1 ($p < 0,001$). Цитокариметрические исследования также показали уменьшение площади, периметра и объема ядра на 4,1, 0,5 и 6% соответственно по сравнению с группой 1.

Таблица. Морфометрические показатели гонадотропных эндокриноцитов и их ядер у самцов-крыс в аденогипофизе в экспериментальных группах при темновой депривации и в контроле

Table. Morphometric parameters of gonadotrophic endocrinocytes and their nuclei in the adenohipophysis of male rats in experimental groups under dark deprivation and in control

Параметр / Parameter	Контроль / Control	Группа 1 / Group 1	Группа 2 / Group 2
Площадь, мкм ² / Area, μm^2	106,10 ± 0,70	130,60 ± 0,56 ^a	128,00 ± 0,79 ^{a,b}
Объем, мкм ³ / Volume, μm^3	744,20 ± 10,58	1099,00 ± 10,55 ^a	1086,00 ± 12,31 ^{a,b}
Периметр, мкм / Perimeter, μm	37,12 ± 0,17	41,48 ± 0,13 ^a	41,35 ± 0,13 ^a
Площадь ядра, мкм ² / Nucleus area, μm^2	27,32 ± 0,20	31,69 ± 0,28 ^a	30,39 ± 0,20 ^a
Объем ядра, мкм ³ / Nucleus volume, μm^3	119,90 ± 1,45	133,60 ± 1,61 ^a	125,60 ± 0,95 ^a
Периметр ядра, мкм / Nucleus perimeter, μm	19,50 ± 0,07	19,98 ± 0,09 ^a	19,88 ± 0,07 ^a

Примечание: контроль: 12/12 – 30 дней; группа 1: темновая депривация 24/0 – 30 дней; группа 2: темновая депривация 24/0 – 30 дней, 12/12 – 14 дней; n.s. – not significant, не значимо.

^ap = 0,001 при сравнении с контролем.

^bp = 0,01 при сравнении группы 2 с группой 1.

Note: Control: 12/12 – 30 days; Group 1: dark deprivation 24/0 – 30 days; Group 2: dark deprivation 24/0 – 30 days, 12/12 – 14 days; n.s. – not significant.

^ap = 0.001 when comparing with control.

^bp = 0.001 when comparing group 2 with group 1.

Через 14 суток после отмены темновой депривации наблюдалось уменьшение удельной площади иммунореактивных гонадотропных эндокриноцитов, содержащих каспазу-3, на 11,3% ($p < 0,05$) ($4,32 \pm 0,77$) по сравнению с группой 1, но она оставалась превышенной на 11,1% ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. Кроме того, в гонадотропных эндокриноцитах аденогипофиза отмечалось увеличение удельной площади иммунореактивных клеток с белком Клото на 15,4% ($p < 0,05$) ($0,30 \pm 0,01$) по сравнению с группой 1, но она оставалась ниже на 14,2% ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего исследования продемонстрировали, что световой десинхронизм в виде 30-суточной 24-часовой темновой депривации приводит к увеличению морфометрических показателей гонадотропных эндокриноцитов и секреции ФСГ и ЛГ и их обратному снижению при отмене темновой депривации, что обусловлено регуляцией скорости клеточного роста и деления [22–26]. Увеличение секреции ФСГ является одним из показателей старения [10, 27], а повышение уровня ЛГ обусловлено уменьшением отрицательной обратной связи на фоне снижения уровня тестостерона [28].

В ходе эксперимента нами установлено, что 30-суточная темновая депривация у самцов крыс приводит к статистически значимому снижению выработки эндогенного мелатонина, что является ключевым звеном в развитии преждевременного старения [29]. Круглосуточное воздействие света в течение месяца на 4-месячных животных привело к уменьшению уровня белка Клото, что может указывать на патологические изменения в клетках гипофиза, приводящие к преждевременному старению [10].

Увеличение уровня экспрессии каспазы-3 и белка Клото, обнаруженное нами при подсчете иммунопозитивных гонадотропных эндокриноцитов после 30-суточной темновой депривации, может указывать на возможное развитие апоптоза в аденогипофизе [28]. Динамика гистоморфометрических изменений гонадотропных эндокриноцитов, вызванная 30-суточной темновой депривацией, аналогична усилению функциональной активности, ассоциированной с возрастом, что проявляется преимущественно клеточной гиперплазией [22]. Отмена темновой депривации через 14 дней приводила к увеличению уровня белка Клото в крови, что, вероятно, указывает на восстановление процессов его выработки [29]. Идентификация экспрессии каспазы-3 в гонадотропоцитах без явных морфологических признаков апоптоза указывает на важность проведения дополнительных исследований для выявления механизмов, регулирующих более ранние стадии развития апоптоза в гонадотропных эндокриноцитах, и их влияние на функциональную активность и гистоморфометрию [30].

Важно также отметить, что рост гистоморфометрических параметров гонадотропных эндокриноцитов, вызванный темновой депривацией, может быть связан с компенсаторной реакцией аденогипофиза на изменения чувствительности клеток Лейдига и состояние отрицательной обратной связи между периферией и гонадотропинами ФСГ и ЛГ [31–33]. Эти выводы предполагают наличие сложных механизмов взаимодействия между различными компонентами эндокринной системы и важность подробного изучения их влияния на гонадотропную функцию. Дефицит мелатонина, вызванный темновой депривацией, может привести к недостатку его тормозящего воздействия на выработку гонадотропинов. Это

подтверждается нарушениями функции и дистрофическими изменениями в семенниках, которые не устраняются повышенной выработкой ФСГ [28, 34]. Взаимодействие половых стероидов и мелатонина свидетельствует об обратной связи между репродуктивной системой и эпифизом [35].

Ограничения исследования и перспективы дальнейших исследований

Данная работа выполнена на крысах-самцах, в дальнейшем необходимо оценить возможные гендерные различия при влиянии темновой депривации. В перспективе также необходимо изучить электронно-микроскопические особенности гонадотропных эндокриноцитов гипофиза и их связь с экспрессией тропных гормонов. Дальнейшее изучение и понимание про-

цессов, происходящих в аденогипофизе при темновой депривации, важно для расширения знаний в области эндокринологии и их клинического применения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

30-суточная темновая депривация привела к увеличению уровня ФСГ и ЛГ и уменьшению уровня мелатонина и белка Клото в крови самцов крыс, а также к гипертрофии гонадотропных эндокриноцитов, увеличению в них экспрессии каспазы-3 и уменьшению экспрессии белка Клото, что может демонстрировать процессы преждевременного старения. Они носят обратимый характер, и при отмене провоцирующего фактора уже через 14 суток уровни данных маркеров восстанавливаются практически до исходных значений.

ВКЛАД АВТОРОВ

Л.И. Кондакова участвовала в сборе и анализе литературных источников, написании текста статьи, оформлении списка литературы, подготовке материала для публикации. С.А. Калашникова провела научное редактирование статьи, доработала текст, отвечала за отбор ключевой информации по тематике, финальную подготовку текста. Все авторы утвердили окончательную версию статьи.

AUTHOR CONTRIBUTION

Larisa I. Kondakova contributed to the collection and analysis of literary sources, drafting the article, compiling the reference list, and preparing the manuscript for publication. Svetlana A. Kalashnikova conducted scientific editing of the manuscript, refining its content, curated essential information pertaining to the subject matter and coordinated the finalization of the manuscript. All the authors approved the final version of the article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wang X.R., Tao F.B. Progress in researches on the effect of artificial light at night on infertility. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2022 Jun 6; 56(6): 847–851 (In Chinese). <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112150-20211214-01155>. PMID: 35785868
2. Ricketts E.J., Joyce D.S., Rissman A.J., et al. Electric lighting, adolescent sleep and circadian outcomes, and recommendations for improving light health. *Sleep Med Rev*. 2022 Aug; 64: 101667. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2022.101667>. PMID: 36064209; PMCID: PMC10693907
3. Touitou Y., Reinberg A., Touitou D. Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: health impacts and mechanisms of circadian disruption. *Life Sci*. 2017 Mar 15; 173: 94–106. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.02.008>. PMID: 28214594
4. Koopman A.D.M., Rauh S.P., van 't Riet E., et al. The association between social jetlag, the metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus in the general population: the new hoorn study. *J Biol Rhythms*. 2017 Jun 20; 32(4): 359–368. <https://doi.org/10.1177/0748730417713572>. PMID: 28631524
5. Garcia-Saenz A., Sánchez de Miguel A., Espinosa A., et al. Evaluating the association between artificial light-at-night exposure and breast and prostate cancer risk in Spain (MCC-Spain study). *Environ Health Perspect*. 2018 Apr 5; 126(4): 047011. <https://doi.org/10.1289/ehp1837>. PMID: 29687979
6. Fleury G., Masis-Vargas A., Kalsbeek A. Metabolic implications of exposure to light at night: lessons from animal and human studies. *Obesity (Silver Spring)*. 2020 Jul; 28 Suppl 1(Suppl 1): S18–S28. <https://doi.org/10.1002/oby.22807>. PMID: 32700826
7. Munzel T., Hahad O., Daiber A. The dark side of nocturnal light pollution. Outdoor light at night increases risk of coronary heart disease. *Eur Heart J*. 2020 Nov 21; 42(8): 831–834. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa866>. PMID: 33221876; PMCID: PMC7897459
8. von Gall C. The effects of light and the circadian system on rhythmic brain function. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 3; 23(5): 2778. <https://doi.org/10.3390/ijms23052778>. PMID: 35269920
9. Lizneva D., Gavrilova-Jordan L., Walker W., et al. Androgen excess: investigations and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016 May 19; 37: 98–118. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.05.003>. PMID: 27387253
10. Кондакова Л.И., Калашникова С.А., Полякова Л.В. и др. Морфофункциональные изменения семенников крыс при преждевременном старении, вызванном темновой депривацией. *Вестник ВолгГМУ*. 2022; 19(4): 123–127. <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2022-19-4-123-127>. EDN: OGWTYM / Kondakova L.I., Kalashnikova S.A., Polyakova L.V., et al. Morphofunctional changes in rat testes during premature aging caused by dark deprivation. *Journal of VolgSMU*. 2022; 19(4): 123–127 (In Russian). <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2022-19-4-123-127>. EDN: OGWTYM
11. Кузьмин Е.А., Шамитко З.В., Пьявченко Г.А. и др. Биомаркеры нейровоспаления в диагностике черепномозговой травмы и нейродегенеративных заболеваний: обзор литературы. *Сеченовский вестник*. 2024; 15(1): 20–35. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2024.15.1.20-35>. EDN: PWFHHW / Kuzmin E.A., Shamitko Z.V., Pivachenko G.A., et al. Biomarkers of neuroinflammation in the diagnosis of traumatic brain injury and neurodegenerative diseases: a literature review. *Sechenov Medical Journal*. 2024; 15(1): 20–35 (In Russian). <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2024.15.1.20-35>. EDN: PWFHHW
12. Патракеева В.П., Контиевская Е.В. Современные представления об апоптозе. *Якутский медицинский журнал*. 2023; 3(83): 97–101. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2023.83.24>. EDN: ZAQONG / Patrakeeva V.P., Kontievskaya E.V. Modern concepts of apoptosis. *Yakut Medical Journal*. 2023; 3(83): 97–101 (In Russian). <https://doi.org/10.25789/YMJ.2023.83.24>. EDN: ZAQONG

13. Сорокина Ю.А., Мосина А.А., Постникова А.Д. и др. Влияние лекарственных средств на уровень белка Клото. Международный научно-исследовательский журнал. 2020; 12(102): 142–145. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2020.102.12.061>. EDN: FMQPML / Sorokina Yu.A., Mosina A.A., Postnikova A.D., et al. The effect of drugs on Klotho protein levels. International Research Journal. 2020; 12(102): 142–145 (In Russian). <https://doi.org/10.23670/IRJ.2020.102.12.061>. EDN: FMQPML
14. Lessard-Beaudoin M., Laroche M., Loudghi A., et al. Organ-specific alteration in caspase expression and STK3 proteolysis during the aging process. Neurobiol Aging. 2016; 47: 50–62. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.07.003>. PMID: 27552481
15. Beroske L., Van den Wyngaert T., Stroobants S., et al. Molecular imaging of apoptosis: the case of caspase-3 radiotracers. Int J Mol Sci. 2021 Apr 11; 22(8): 3948. <https://doi.org/10.3390/ijms22083948>. PMID: 33920463; PMCID: PMC8069194
16. Lo Y., Yi P.L., Hsiao Y.T., et al. A prolonged stress rat model recapitulates some PTSD-like changes in sleep and neuronal connectivity. Commun Biol. 2023 Jul 12; 6(1): 716. <https://doi.org/10.1038/s42003-023-05090-9>. PMID: 37438582; PMCID: PMC10338557
17. Макарова М.Н., Шекунова Е.В., Рыбакова А.В. и др. Объем выборки лабораторных животных для экспериментальных исследований. Фармация. 2018; 67(2): 3–8. <https://doi.org/10.29296/25419218-2018-02-01>. EDN: YTJSHU / Makarova M.N., Shekunova E.V., Rybakova A.V., et al. Sample size of laboratory animals for experimental studies. Pharmacy. 2018; 67(2): 3–8 (In Russian). <https://doi.org/10.29296/25419218-2018-02-01>. EDN: YTJSHU
18. Осиков М.В., Бойко М.С., Огнева О.И. и др. Этолого-иммунологические взаимосвязи при экспериментальном десинхронозе в условиях люминисцентного освещения. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2023; 67(3): 58–67. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2023.03.58-67>. EDN: BVPCAA / Osikov M.V., Boyko M.S., Ogneva O.I., et al. Ethological and immunological relationships in experimental desynchronization in fluorescent lighting. Pathological physiology and experimental therapy. 2023; 67(3): 58–67 (In Russian). <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2023.03.58-67>. EDN: BVPCAA
19. Пахомий С.С., Злобина О.В., Бугаева И.О. и др. Влияние длительности нарушения циркадных ритмов световым воздействием на морфологию печени лабораторных крыс. Оптика и спектроскопия. 2022; 130(6): 856–860. <https://doi.org/10.21883/OS.2022.06.52627.34-22>. EDN: LQBIGI / Pakhomiy S.S., Zlobina O.V., Bugaeva I.O., et al. Effect of duration of circadian rhythm disruption by light exposure on liver morphology in laboratory rats. Optics and Spectroscopy. 2022; 130(6): 856–860 (In Russian). <https://doi.org/10.21883/OS.2022.06.52627.34-22>. EDN: LQBIGI
20. Коптяева К.Е., Мужикян А.А., Гущин Я.А. и др. Методика вскрытия и извлечения органов лабораторных животных (крысы). Лабораторные животные для научных исследований. 2018; 2: 71–93. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2018-02-08>. EDN: XSMTCH / Koptyaeva K., Muzhikyan A.A., Gushin Ya., et al. Technique of dissection and extracting organs of laboratory animals (rats). Laboratory Animals for Science. 2018; 2: 71–93 (In Russian). <https://doi.org/10.29296/2618723X-2018-02-08>. EDN: XSMTCH
21. Feldman A.T., Wolfe D. Tissue processing and hematoxylin and eosin staining. Methods Mol Biol. 2014; 1180: 31–43. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1050-2_3. PMID: 25015141
22. Guligowska A., Krystek Z., Pawlikowski M., et al. Gonadotropins at advanced age – perhaps they are not so bad? Correlations between gonadotropins and sarcopenia indicators in older adults. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Dec 24; 12: 797243. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.797243>. PMID: 35002975; PMCID: PMC8739969
23. Okafor I.A., Okpara U.D., Ibeabuchi K.C. The reproductive functions of the human brain regions: a systematic review. J Hum Reprod Sci. 2022 Jun 30; 15(2): 102. https://doi.org/10.4103/jhrs.jhrs_18_22. PMID: 35928473; PMCID: PMC9345277
24. Берштейн Л.М., Цырлина Е.В. Гипоталамо-гипофизарная система: возраст и основные неинфекционные заболевания (злокачественные новообразования гормонозависимых тканей, кардиоваскулярная патология и сахарный диабет 2 типа). Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2020; 106(6): 667–682. <https://doi.org/10.31857/s0869813920060023>. EDN: NHSGMQ / Bershtejn L.M., Tsyrlina E.V. Hypothalamic-pituitary system: age and major non-communicable diseases (malignant neoplasms of hormone-dependent tissues, cardiovascular pathology and type 2 diabetes mellitus). Russian Journal of Physiology. 2020; 106(6): 667–682 (In Russian). <https://doi.org/10.31857/s0869813920060023>. EDN: NHSGMQ
25. Davies D.M., van den Handel K., Bharadwaj S., et al. Cellular enlargement – A new hallmark of aging? Front Cell Dev Biol. 2022 Nov 10; 10: 1036602. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.1036602>. PMID: 36438561; PMCID: PMC9688412
26. Cadart C., Venkova L., Piel M., et al. Volume growth in animal cells is cell cycle dependent and shows additive fluctuations. Elife. 2022 Jan 28; 11: e70816. <https://doi.org/10.7554/elife.70816>. PMID: 35088713; PMCID: PMC8798040
27. Осадчук Л.В., Клещев М.А., Туписова Е.В. и др. Показатели сперматогенеза, гормонального и метаболического статуса у мужчин разных возрастных групп на Европейском Севере России. Физиология человека. 2019; 45: 107–114. <https://doi.org/10.1134/S0131164619020073>. EDN: VXHKMF / Osadchuk L.V., Kleshchev M.A., Tipisova E.V., et al. Indicators of spermatogenesis, hormonal and metabolic status in men of different age groups in the European North of Russia. Human physiology. 2019; 45: 107–114 (In Russian). <https://doi.org/10.1134/S0131164619020073>. EDN: VXHKMF
28. Mey M., Bhatta S., Casadesus G. Luteinizing hormone and the aging brain. Vitam Horm. 2021; 115: 89–104. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2020.12.005>. PMID: 33706966; PMCID: PMC9853463
29. Кондакова Л.И., Багметова В.В., Сиротенко В.С. и др. Влияние мелатонина на динамику массы тела и уровень белка Клото в крови у животных с преждевременным старением, вызванным темновой депривацией. Вестник ВолгГМУ. 2022; 19(4): 110–117. <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2022-19-4-110-117>. EDN: QOGVHB / Kondakova L.I., Bagmetova V.V., Sirotenko V.S., et al. The effect of melatonin on the dynamics of body weight and the level of Klotho protein in the blood of animals with premature aging caused by dark deprivation. Journal of VolgSMU. 2022; 19(4): 110–117 (In Russian). <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2022-19-4-110-117>. EDN: QOGVHB
30. Дубиков А.И., Калиниченко С.Г., Матвеева Н.Ю. Апоптоз как фактор организации аутоиммунного воспаления при ревматоидном артрите. Современная ревматология. 2019; 13(3): 95–101. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-3-95-101>. EDN: SBABJJ / Dubikov A.I., Kalinichenko S.G., Matveeva N.Y. Apoptosis as a factor in the organization of autoimmune inflammation in rheumatoid arthritis. Modern Rheumatology Journal. 2019; 13(3): 95–101 (In Russian). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-3-95-101>. EDN: SBABJJ
31. Daugaard S., Markvart J., Bonde J.P., et al. Light exposure during days with night, outdoor, and indoor work. Ann Work Expo

- Health. 2019 Mar 13; 63(6): 651–665. <https://doi.org/10.1093/annweh/wxy110>. PMID: 30865270
32. Rahman S.A., Wright K.P., Lockley S.W., et al. Characterizing the temporal dynamics of melatonin and cortisol changes in response to nocturnal light exposure. *Sci Rep.* 2019 Dec 23; 9(1): 19720. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54806-7>. PMID: 31873098; PMCID: PMC6928018
 33. Злобина О.В., Москвина А.О., Иванов А.Н. и др. Функциональная активность звеньев стресс-реализующей и стресс-лимитирующей систем в условиях светового десинхроноза. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2021; 107(3): 312–320. <https://doi.org/10.31857/S0869813921030109>. EDN: JMSSKN / Zlobina O.V., Moskvina A.O., Ivanov A.N., et al. Functional activity of the links of stress-implementing and stress-limiting systems in conditions of light desynchronization. *Russian Journal of Physiology.* 2021; 107(3): 312–320 (In Russian). <https://doi.org/10.31857/S0869813921030109>. EDN: JMSSKN
 34. Еришов А.В., Грошева М.Н., Степанянц С.В. и др. Влияние сна на структурно-функциональное состояние предстательной железы. *Consilium Medicum.* 2022; 24(11): 816–821. <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.11.202022>. EDN: HZRRXT / Ershov A.V., Grosheva M.N., Stepanyants S.V., et al. The effect of sleep on the normal functioning of the prostate gland: A review. *Consilium Medicum.* 2022; 24(11): 816–821 (In Russian). <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.11.202022>. EDN: HZRRXT
 35. Хабаров С.В., Стерликова Н.А. Мелатонин и его роль в циркадной регуляции репродуктивной функции (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий.* 2022; 29(3): 17–31. <https://doi.org/10.24412/1609-2163-2022-3-17-31>. EDN: OQVYHS / Khabarov S.V., Sterlikova N.A. Melatonin and its role in circadian regulation of reproductive function (literature review). *Journal of New Medical Technologies.* 2022; 29(3): 17–31 (In Russian). <https://doi.org/10.24412/1609-2163-2022-3-17-31>. EDN: OQVYHS

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Кондакова Лариса Игоревна , канд. мед. наук, доцент кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9028-2993>

Калашникова Светлана Александровна, д-р мед. наук, доцент, заведующая кафедрой анатомии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7688-9366>

Larisa I. Kondakova , Cand. of Sci (Med.), Associate Professor, Department of Histology, Embryology, Cytology, Volgograd State Medical University.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9028-2993>

Svetlana A. Kalashnikova, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Anatomy, Volgograd State Medical University.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7688-9366>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Экспрессия маркеров нейроглии в цингулярной и ретроспленальной коре больших полушарий головного мозга мышей при введении несептической дозы липополисахарида

А.А. Венедиктов^{1,✉}, К.С. Покидова¹, Д.М. Оганесян¹, В.В. Голоборщев²,
Г.А. Пьявченко¹, С.Л. Кузнецов¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский университет)

ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119048, Россия

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»
ул. Балтийская, д. 8, г. Москва, 125315, Россия

Аннотация

Цель. Изучить экспрессию глиального фибриллярного кислого белка (glial fibrillary acidic protein, GFAP) и ионизированной кальций-связывающей адаптерной молекулы 1 (ionized calcium-binding adapter molecule 1, Iba1) в нейроглии цингулярной и ретроспленальной коры больших полушарий головного мозга у мышей на 5-е сутки после внутрибрюшинного (в/б) введения бактериального липополисахарида (ЛПС) в дозе, не вызывающей воспаление нервной ткани.

Материалы и методы. Работа выполнена на 10 самках мышей линии C57BL/6 возрастом 90 ± 3 суток, массой $28,0 \pm 3,2$ г. На протяжении 4 дней в одно и то же время животным группы 1 вводили в/б физиологический раствор (NaCl 0,9%), группы 2 – эндотоксин ЛПС *E. coli* в дозе 1 мг/кг/сутки. На пятые сутки мышей выводили из эксперимента путем декапитации после введения ксилазина и тилетамина/золазепама, после чего изготавливали гистологические препараты цингулярной и ретроспленальной коры, окрашивали антителами к GFAP и Iba1. При помощи программного обеспечения QuPath подсчитывали количество: (1) GFAP-положительных клеток, (2) участки Iba1-положительной цитоплазмы. Для сравнения групп использовали U-критерий Манна – Уитни.

Результаты. Количество GFAP-положительных клеток после введения ЛПС в группе 2 было статистически значимо больше, чем в группе 1, и составило $22,5 (8,0; 32,0)$ vs. $9,0 (4,3; 17,0)$, $p = 0,0038$. Количество Iba1-положительных участков цитоплазмы также было статистически значимо больше в группе 2: $207,5 (154,8; 295,8)$ vs. $128 (89,3; 165,5)$, $p = 0,014$. В обеих группах не выявлено признаков воспаления: повышенного кровенаполнения сосудов и кровоизлияний, периваскулярного отека или миграции лейкоцитов.

Заключение. Доза ЛПС 1 мг/кг/сутки, вводимая в/б мышам в течение 4 дней, позволяет оценить изменения в центральной нервной системе со стороны глии при повреждении, не сопровождающемся развитием воспалительной реакции: в цингулярной и ретроспленальной коре увеличивается количество астроцитов с положительной реакцией антител к GFAP, а также макрофагов с экспрессией белка Iba1.

Ключевые слова: нервная ткань; астроциты; микроглия; липополисахарид; глиальный фибриллярный кислый белок; ионизированная кальций-связывающая адаптерная молекула 1

Рубрики MeSH:

МОЗГ ГОЛОВНОГО КОРА – ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

МОЗГ ГОЛОВНОГО КОРА – ПАТОЛОГИЯ

ЛИПОПОЛИСАХАРИДЫ – ФАРМАКОЛОГИЯ

НЕВРОГЛИЯ – ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Для цитирования: Венедиктов А.А., Покидова К.С., Оганесян Д.М., Голоборщев В.В., Пьявченко Г.А., Кузнецов С.Л. Экспрессия маркеров нейроглии в цингулярной и ретроспленальной коре больших полушарий головного мозга мышей при введении несептической дозы липополисахарида. Сеченовский вестник. 2024; 15(3): 48–57. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2024.15.3.48-57>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Венедиктов Артем Андреевич, аспирант, ассистент кафедры анатомии и гистологии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119048, Россия

E-mail: venediktov_a_a@staff.sechenov.ru

Соответствие принципам этики. Исследование проведено с соблюдением положений Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и других научных целей. Все манипуляции с животными проведены в соответствии с разрешением Локального этического комитета ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (№ 01-22 от 20.01.2022).

Доступ к данным исследования. Данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у авторов по обоснованному запросу.

Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование редактором журнала – сертифицированным специалистом по биостатистике.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Поступила: 15.07.2024

Принята: 26.08.2024

Дата печати: 25.10.2024

Neuroglia markers expression in the cingulate and retrosplenial cortex of mice after nonseptic dose of lipopolysaccharide

Artem A. Venediktov^{1,✉}, Ksenia S. Pokidova¹, David M. Oganessian¹,
Valeria V. Goloborshcheva², Gennadii A. Piavchenko¹, Sergey L. Kuznetsov¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119048, Russia

² Institute of General Pathology and Pathophysiology

8, Baltiyskaya str., Moscow, 125315, Russia

Abstract

Aim. To study the expression of glial fibrillary acidic protein (GFAP) and ionized calcium-binding adapter molecule 1 (Iba1) in the cerebral cingulate and retrosplenial cortex of mice on Day 5 after intraperitoneal (i.p.) administration of bacterial lipopolysaccharide (LPS) at the dose with no nervous tissue inflammation provoked.

Materials and methods. The work was performed on 10 female C57BL/6 mice aged 90 ± 3 days. At the same time for 4 days, animals of group 1 were intraperitoneally injected with saline (0.9% NaCl), and animals of group 2 were injected with *E. coli* LPS endotoxin at a dose of 1 mg/kg/day. On the fifth day, the mice were withdrawn from the experiment by decapitation with xylazine/tiletamine-zoletil premedication, after which histological preparations of the cingulate and retrosplenial cortex were made, stained with antibodies to GFAP and Iba1, and the number of: (1) GFAP-positive cells of cytoplasmic areas, (2) cells with a positive reaction of antibodies to Iba1 were counted using QuPath software. Groups were compared using Mann-Whitney *U*-test.

Results. The number of GFAP-positive cells after LPS administration in Group 2 was significantly higher than in Group 1, exactly 22.5 (8.0; 32.0) vs 9.0 (4.3; 17.0), respectively, $p = 0.0038$. The number of Iba1-positive portions of cytoplasm also was significantly higher in Group 2, namely 207.5 (154.8; 295.8) vs 128 (89.3; 165.5), respectively, $p = 0.014$. Both groups showed neither signs of inflammation, excessive blood supply nor hemorrhages, as well as no perivascular edema or leukocytic migration.

Conclusion. LPS, administered i.p. to mice at a dose of 1 mg/kg/day for 4 days, allows assessment of changes in glia of CNS in damage with no signs of inflammation there. In cerebral cingulate and retrosplenial cortex, the number of astrocytes with a positive reaction of antibodies to GFAP increases, as well as number macrophages with the expression of the Iba1 protein.

Keywords: nervous tissue; astrocytes; microglia; lipopolysaccharide; glial fibrillary acidic protein; ionized calcium-binding adapter molecule 1

MeSH terms:

CEREBRAL CORTEX – DRUG EFFECTS

CEREBRAL CORTEX – PATHOLOGY

LIPOPOLYSACCHARIDES – PHARMACOLOGY

NEUROGLIA – DRUG EFFECTS

For citation: Venediktov A.A., Pokidova K.S., Oganessian D.M., Goloborshcheva V.V., Piavchenko G.A., Kuznetsov S.L. Neuroglia markers expression in the cingulate and retrosplenial cortex of mice after nonseptic dose of lipopolysaccharide. Sechenov Medical Journal. 2024; 15(3): 48–57. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2024.15.3.48-57>

CONTACT INFORMATION:

Artem A. Venediktov, postgraduate student, Assistant Professor, Human Anatomy and Histology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119048, Russia

E-mail: venediktov_a_a@staff.sechenov.ru

Ethics statements. The study complies with the standards of the EU Directive for the Protection of the Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes. All manipulations with animals were approved by the Local Bioethics Committee of the Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), No. 01-22 of 20.01.2022.

Data availability. The data that support the findings of this study are available from the corresponding authors on reasonable request.

Data and statistical methods used in the article were examined by a professional biostatistician on the Sechenov Medical Journal editorial staff.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was not sponsored (own resources).

Received: 15.07.2024

Accepted: 26.08.2024

Date of publication: 25.10.2024

Список сокращений:

GFAP – glial fibrillary acidic protein, глиальный фибриллярный кислый белок

Iba1 – ionized calcium-binding adapter molecule 1, ионизированная кальций-связывающая адаптерная молекула 1

PBS – phosphate-buffered saline, фосфатно-солевой

буферный раствор

в/б – внутрибрюшинное

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ИГХ – иммуногистохимическое

ЛПС – липополисахарид

ЦНС – центральная нервная система

Астроциты и клетки микроглии центральной нервной системы (ЦНС) в первую очередь подвергаются изменениям при воздействии проникающих через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и повреждающих структуру нервной ткани химических соединений [1, 2]. В то же время изменения в астроцитах и клетках микроглии характерны для нейродегенеративных расстройств [1], нарушений памяти и обучения [3], старения [4].

Воздействия различных инфекционных и неинфекционных агентов на нервную ткань, приводящие к изменениям в популяциях макро- и микроглии, позволяют моделировать повреждение ЦНС и изучать его особенности. Исследования в этой области актуальны в связи с ростом нейродегенеративных заболеваний ЦНС и их влиянием на эпидемиологические и социально-экономические показатели благополучия населения, что побуждает искать терапевтические подходы и модели их апробации [5, 6].

Отмечено, что внутрибрюшинное (в/б) введение грызунам несептических доз бактериального липополисахарида (ЛПС) может быть использовано для оценки повреждения нейроглии [7]. После первого введения ЛПС астроциты и клетки микроглии реагируют выделением различных цитокинов, а спустя несколько суток в них становятся заметны структурные изменения. Это продемонстрировано при исследовании морфологии астроцитов и клеток микроглии в префронтальной коре больших полушарий головного мозга и гиппокампе после введения мышам высоких доз ЛПС однократно или невысоких доз ЛПС на протяжении нескольких дней [2].

В качестве направлений дальнейших исследований в ряде обзоров было предложено изучить изменения в астроцитах и микроглии при введении мышам несептических доз ЛПС в течение нескольких дней. Эти клетки цингулярной и ретроспленальной коры больших полушарий первыми затрагиваются

при возрастных заболеваниях ЦНС, нарушениях памяти и аффекта [8, 9].

Одним из ключевых маркеров для оценки состояния астроцитов является глиальный фибриллярный кислый белок (glial fibrillary acidic protein, GFAP). Он входит в состав промежуточных филаментов в астроцитах и обладает высокой специфичностью к ним. Количество GFAP в цитоплазме клеток глии увеличивается при повреждении нервной ткани и при старении [10]. Применение другого маркера, ионизированной кальций-связывающей адаптерной молекулы 1 (ionized calcium-binding adapter molecule 1, Iba1), позволяет выявить клетки микроглии в ЦНС [11]. Основная роль этого белка состоит в стабильном связывании нитей актина в пучки, поэтому его экспрессия в клетке нарастает при переходе микроглии из покоящегося состояния в активированное [12]. Следовательно, изменения экспрессии GFAP и Iba1 служат наиболее приемлемым показателем воздействия ЛПС на клетки астро- и микроглии [13].

Цель исследования: изучить экспрессию GFAP и Iba1 в нейроглии цингулярной и ретроспленальной коры больших полушарий головного мозга у мышей на 5-е сутки после в/б введения бактериального ЛПС в дозе, не вызывающей воспаление нервной ткани.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на самках мышей линии C57BL/6 ($n = 10$), полученных из филиала «Столбовая» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА России. Возраст животных на начало эксперимента составлял 90 ± 3 суток, средняя масса $28,0 \pm 3,2$ г. Выбор пола грызунов обусловлен данными литературы о более стойкой экспрессии толл-подобного рецептора 4 в нейроглии у самок, тогда как именно он опосредует ЛПС-сигнализацию [14]. Возраст мышей удовлетворяет двум принципам: избежать связанной со старением перестройки нервной ткани и не допустить искажения, которое у более молодых особей возможно из-за незавершенного прунинга и образования синапсов. Минимальное количество животных для разработки модели отображено согласно концепции 3R и стандартным правилам для дизайна экспериментов на грызунах [15].

Схема эксперимента

Мышей содержали в лабораторном виварии в условиях постоянной комнатной температуры $20-22^\circ\text{C}$ и относительной влажности 50–60% с доступом к чистой воде и гранулированному корму *ad libitum*. Перед экспериментом животные прошли двухнедельный карантин и осмотр ветеринарным врачом. После этого грызунов рандомизировали методом случайных чисел на две равные группы и с этого

момента содержали мышей каждой группы в отдельной клетке.

Животным группы 1 ($n = 5$) вводили 0,1 мл физиологического раствора (NaCl 0,9%) в/б, а мышам группы 2 ($n = 5$) ЛПС 1 мг/кг *E. coli* O111:B4 (партия 091M4031V, Sigma-Aldrich, США), разведенного физиологическим раствором до 0,1 мл. По данным литературы, экспрессия GFAP и Iba1 нарастает после введения мышам ЛПС 0,5–2 мг/кг в/б [2, 7]. На основе анализа этих методик для эксперимента выбрана усредненная доза ЛПС в 1 мг/кг. Инъекции выполняли в одно и то же время суток в течение последовательных 4 дней согласно общепринятой методике [16]. Выведение животных из эксперимента осуществляли путем декапитации с предварительным введением 5 мг/кг ксилазина гидрохлорида (Interchemie, Нидерланды) и 40 мг/кг тилетамина/золазепам (Vibrac, Франция) (рис. 1).

Забор органов и тканей осуществляли по следующей методике. Ножницами разрезали кожу на уровне затылка и делали продольный разрез по направлению к носу. После отделения кожи рассекали череп поперечно на уровне носовой перегородки и далее продолжали разрезать затылочную и теменную кости так, чтобы ножницы не слишком глубоко проникали в носовую полость. Удалив череп, извлекали головной мозг. Фиксацию проводили в 10% нейтральном забуференном формалине (ООО «ЭргоПродакшн», Россия). После этого выполняли стандартную проводку через изопропиловый спирт возрастающей концентрации и заливку в парафиновые блоки. На ручном ротационном микротоме HM 325 (Thermo Fisher Scientific, США) изготавливали фронтальные срезы головного мозга толщиной 5 мкм, переносили на предметные стекла с адгезивным покрытием силан (ООО «Минимед», Россия) и подсушивали в термостате при температуре 37°C в течение 25 суток.

Иммуногистохимическое исследование

Перед окрашиванием срезы головного мозга выдерживали в депарафинизирующем и демаскировочном фосфатном растворе (партия XF05RT4N9592) (Elabscience, США), разведенном дистиллированной водой 1:20, с нагревом в течение 20 мин. После этого промывали каждый срез фосфатно-солевым буферным раствором (phosphate-buffered saline, PBS) (ООО «ЭКО-СЕРВИС», Россия) трижды по 2 мин и во избежание собственной пероксидазной активности тканей инкубировали с 3% перекисью водорода в течение 20 мин. Далее, после вторичной промывки PBS трижды по 2 мин, наносили на срезы бычий сывороточный альбумин на 20 мин. После удаления альбумина препараты инкубировали с первичными моноклональными антителами к GFAP¹ в разведении 1:500 и поликлональными антителами

¹ Артикул ET1601-23, партия HO0913, Huabio, США. <https://huabioresearch.com/datasheet/ET1601-23> (дата обращения: 11.07.2024).

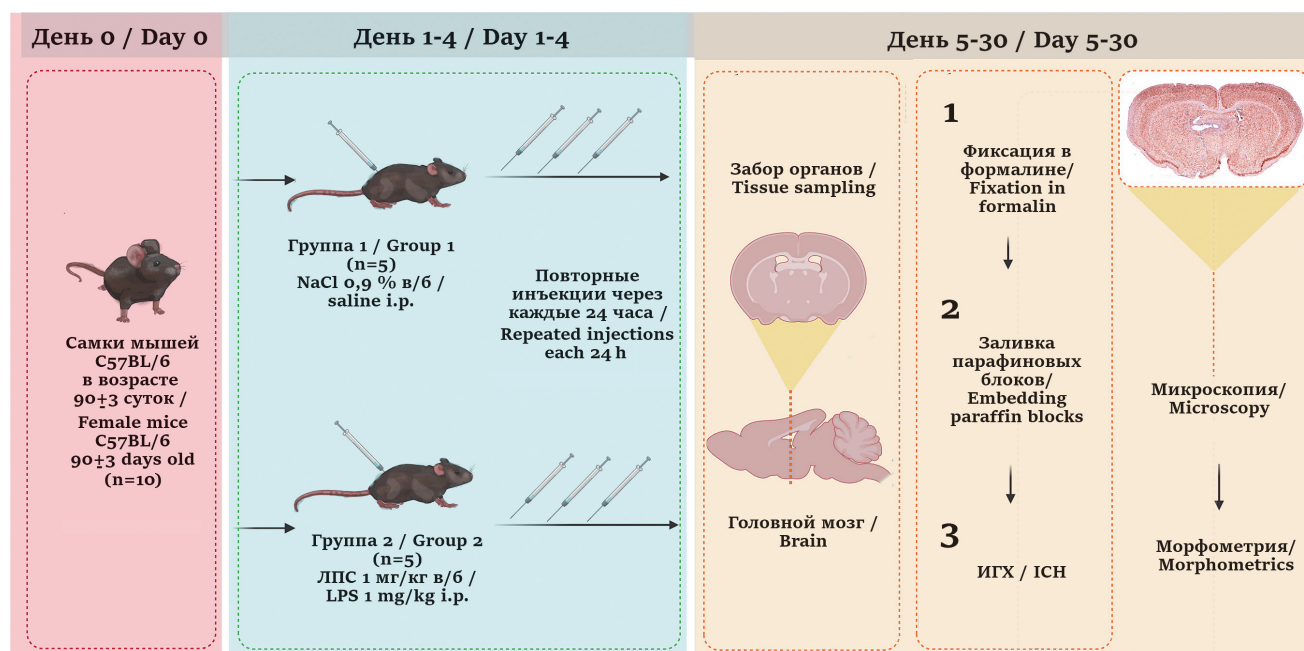


РИС. 1. Схема эксперимента.

Примечание: в/б – внутривенно; ЛПС – бактериальный липополисахарид; GFAP – glial fibrillary acidic protein, глиальный фибриллярный кислый белок; ИГХ – иммуногистохимическое исследование; Iba1 – ionized calcium-binding adapter molecule 1, ионизированная кальций-связывающая адаптерная молекула 1.

FIG. 1. Experimental design.

Note: i.p. – intraperitoneally; LPS – bacterial lipopolysaccharide; IHC – Immunohistochemistry; GFAP – glial fibrillary acidic protein; Iba1 – ionized calcium-binding adapter molecule 1.

к Iba1² в разведении 1:200. Сразу же после этого каждый срез промывали PBS трижды по 2 мин и наносили вторичные поликлональные антитела кролика с пероксидазой хрена³, за чем следовала полчасовая инкубация и промывка PBS раствором. В качестве хромогена использовали 3,3'-диаминобензидин (CDH, Индия), излишки которого смывали дистиллированной водой и докрашивали препараты гематоксилином Карацци (ГК «Биовитрум», Россия) с заключением в монтирующую среду.

Гистологическое исследование и морфометрия

Морфологические изменения изучали при помощи микроскопа Axio Imager.A1 с камерой Axioscam 305 color и программного обеспечения Zen 3.3 (все – производство Zeiss, Германия). Гистологическую оценку нормальной cito- и миелоархитектоники проводили на серийных срезах изокортекса. На микрофотографиях больших полушарий определяли зоны цингулярной и ретроспленальной коры при помощи стереотаксического атласа G. Paxinos и K.B.J. Franklin [17]: для подсчета были отобраны 12 корональных срезов между уровнями брегмы -0,2

и -0,3 на каждую группу. Для подсчета макрофагов снимки, полученные при увеличении объектива ×40 и фотографировании камерой Axioscam 305 color, обрабатывали с помощью программного обеспечения с открытым кодом QuPath 0.5.0 (Queen's University Belfast, Великобритания)⁴ [18] в режиме обнаружения 3,3'-диаминобензидин положительных структур в одном поле зрения.

Проведенное иммуногистохимическое (ИГХ) исследование показало неравномерное распределение белка Iba1 по цитоплазме клеток – обнаружены клетки как с множеством зон с Iba1-положительным окрашиванием, так и с единичными структурами. Поэтому в качестве показателя активации клеток микроглии интерпретировали участки Iba1-положительной цитоплазмы, а не сами клетки.

Маркер GFAP, напротив, распределялся в цитоплазме клеток равномерно, поэтому для количественной оценки его экспрессии учитывали число окрашенных клеток. Подсчет количества GFAP-положительных клеток производили в программном обеспечении Zen 3.3 по снимкам, сделанным при увеличении объектива ×10 и фотографировании камерой Axioscam 305 color, в одном поле зрения.

² Артикул ER1802-20, партия HL0213, Huabio, США. <https://huabiosearch.com/datasheet/ER1802-20> (дата обращения: 11.07.2024).

³ Артикул HA1119, партия M05-22-P2, Huabio, США. <https://huabiosearch.com/datasheet/HA1119> (дата обращения: 11.07.2024).

⁴ QuPath Open Software for Bioimage Analysis. <https://qupath.github.io> (дата обращения 07.10.2024).

Несмотря на то что олигодендроциты также относятся к нейроглии, их оценка в рамках настоящей работы представляется нецелесообразной. Поскольку олигодендроциты не входят в состав ГЭБ, изменения их морфологии при воздействии несептических доз ЛПС маловероятны. Реакция олигодендроцитов показана у новорожденных животных при в/б введении ЛПС 1 мг/кг массы тела [19], а также у животных при прямом стереотаксическом введении ЛПС в структуры головного мозга

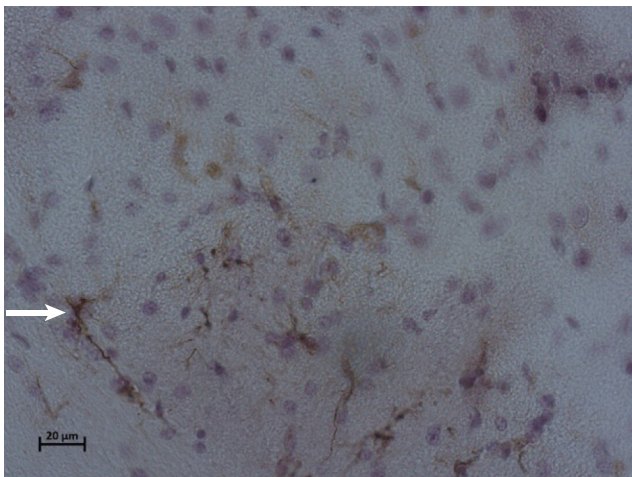
[20] и при моделировании острого нарушения мозгового кровообращения [21].

Статистический анализ

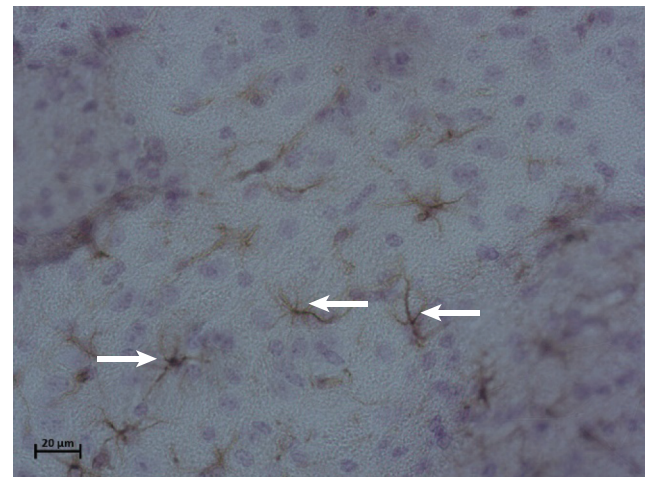
Значения представлены в виде медианы и межквартильного размаха (25-й; 75-й проценти-ли). Для межгруппового сравнения использовали *U*-критерий Манна – Уитни. Уровень статистической значимости в эксперименте принят как $p < 0,05$. Статистическую обработку данных выполняли

Группа 1 / Group 1

GFAP-положительные астроциты / GFAP-positive astrocytes



Группа 2 / Group 2



Iba1-положительные участки цитоплазмы / Iba1-positive portions of cytoplasm

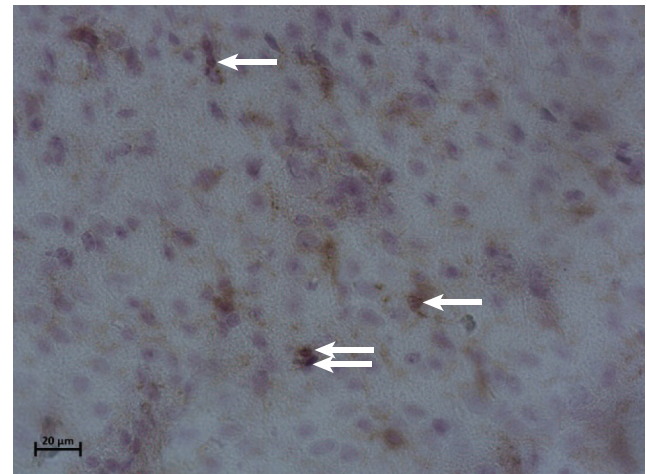
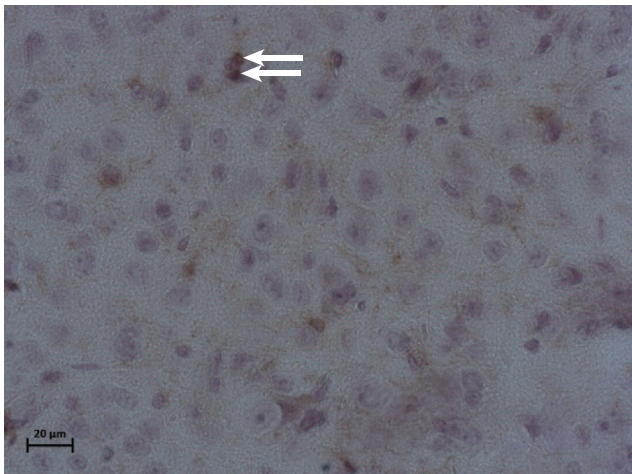


РИС. 2. Гистологические препараты цингулярной и ретроспленальной коры больших полушарий головного мозга мышей на пятые сутки эксперимента. Корональные срезы, $d = 5$ мкм. Окраска 3,3'-диаминобензидином и гематоксилином Карazzi, об. $\times 40$.

Примечание: стрелками указаны клетки или участки их цитоплазмы с положительной реакцией антител к GFAP или Iba1, двойными стрелками указаны клетки с несколькими зонами Iba1-положительного окрашивания.

GFAP – glial fibrillary acidic protein, глиальный фибриллярный кислый белок; Iba1 – ionized calcium-binding adapter molecule 1, ионизированная кальций-связывающая адаптерная молекула 1.

FIG. 2. Histological slides of cerebral cingulate and retrosplenial cortex of mice on Day 5 of the experiment. Coronal sections, $d = 5$ μm . 3,3'-diaminobenzidine and Carazzi hematoxylin staining, ob. $\times 40$.

Note: arrows mark cells or portions of their cytoplasm with positive reaction of antibodies to GFAP or Iba1, double arrows mark cells with multiple Iba1-positive areas.

GFAP – glial fibrillary acidic protein; Iba1 – ionized calcium-binding adapter molecule 1.

при помощи программного обеспечения Microsoft Excel (Microsoft, США) и OriginPro (OriginLab, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При гистологическом исследовании срезов головного мозга у мышей обеих групп не выявлено повышенного кровенаполнения сосудов и кровоизлияний. Также ни в одной структуре головного мозга не отмечено периваскулярного отека или миграции лейкоцитов. ИГХ исследование выявило положительную реакцию на антитела к белкам GFAP и Iba1 на срезах коры больших полушарий головного мозга в обеих группах. Экспрессия маркеров GFAP и Iba1 показана на рисунке 2.

При подсчете количества клеток, экспрессирующих GFAP, в группе 1 выявлено 9,0 (4,3; 17,0), в группе 2 – 22,5 (8,0; 32,0). Различие между медианными значениями статистически значимо с величиной $p = 0,0038$ (рис. 3А).

Анализ участков цитоплазмы, экспрессирующих Iba1, выявил 128 (89,3; 165,5) Iba1-положительных участков цитоплазмы в поле зрения в группе 1 и 207,5 (154,8; 295,8) в группе 2 (рис. 3В). Различия между медианными значениями статистически значимы ($p = 0,014$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о статистически значимом повышении экспрессии GFAP и Iba1 в цингулярной и ретросплениальной коре

больших полушарий головного мозга у мышей после введения ЛПС 1 мг/кг/сутки в течение 4 дней.

Известно, что белок GFAP характерен для промежуточных филаментов в астроцитах [22], хотя его можно выявить не только в астроглии [23]. При гистологическом исследовании в описанном эксперименте увеличение экспрессии GFAP наблюдалось именно в астроцитах мышей экспериментальной группы.

Белок Iba1 характерен для популяций реактивных макрофагов, в том числе и в нейроглии [24]. Кроме того, Iba1 является маркером не только клеток микроглии, но и клеток моноцитарно-макрофагального звена [24, 25]. Это обеспечивает широкий спектр применения Iba1, но не позволяет отличить клетки микроглии от макрофагов, если последние проникнут через ГЭБ при воспалительной инфильтрации. В то же время выбранные для эксперимента дозы ЛПС не привели к появлению признаков воспалительной инфильтрации или иных патологических изменений, видимых при световой микроскопии.

Эти данные согласуются с литературными источниками. Так, при режиме введения ЛПС мышам в дозе 2 мг/кг/сутки в/б в течение 3 суток, выбранном для моделирования нарушений аффекта и поведения, происходила активация как астроцитов, так и макрофагов [1]. Аналогичные морфологические изменения отмечены при в/б введении мышам ЛПС 0,25 мг/кг 7 раз в течение двух недель, что сопровождалось развитием повреждения нервной ткани, с помощью которого моделировали нейродегенеративные процессы [26].

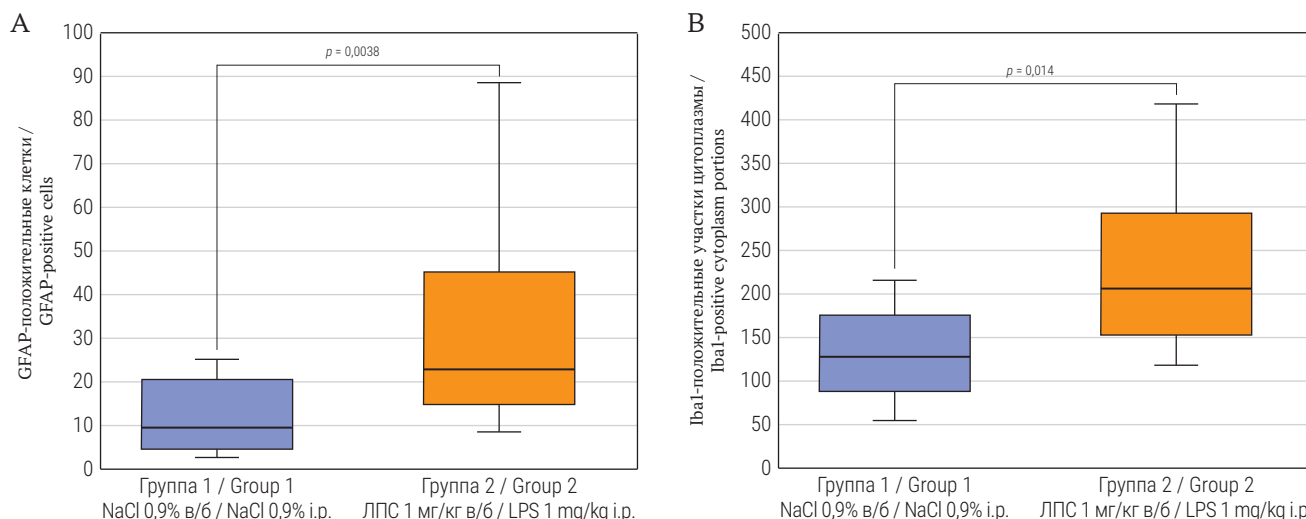


РИС. 3. Количество GFAP-положительных клеток (А) и Iba1-положительных участков цитоплазмы (В) в цингулярной и ретросплениальной коре больших полушарий головного мозга у мышей на пятые сутки эксперимента.

Примечание: GFAP – glial fibrillary acidic protein, глиальный фибриллярный кислый белок; Iba1 – ionized calcium-binding adapter molecule 1, ионизированная кальций-связывающая адаптерная молекула 1; ЛПС – бактериальный липополисахарид; в/б – внутривенный.

FIG. 3. The number of GFAP-positive cells (A) and the number of Iba1-positive cytoplasm areas (B) in the cingulate and retrosplenial cerebral cortex in mice on Day 5 of the experiment.

Note: GFAP – glial fibrillary acidic protein; Iba1 – ionized calcium-binding adapter molecule 1; LPS – bacterial lipopolysaccharide; i.p. – intraperitoneally.

Более высокие дозы ЛПС приводят к увеличению экспрессии Iba1 в клетках микроглии уже через несколько часов [27], поскольку ведут к нарушению целостности и проницаемости ГЭБ для большого количества популяций лейкоцитов [28–30].

Результаты проведенного исследования демонстрируют, что воздействие бактериального агента, приводящее к активации нейроглии, доступно количественной оценке по экспрессии ИГХ маркеров. В первые часы после введения ЛПС уровень Iba1 может не изменяться, а уровень GFAP реагирует и восстанавливается быстрее, чем уровень Iba1 [31].

Новизна настоящего исследования состоит в том, что режим введения ЛПС в течение 4 суток показан как эффективный с точки зрения одновременного изучения экспрессии GFAP и Iba1 в клетках нейроглии.

Следует подчеркнуть, что клетки, экспрессирующие GFAP, производят разное количество белков цитоскелета при различных повреждениях [18]. Другими словами, экспрессия GFAP является показателем активации астроцитов при воздействии типовым внешним сигналом повреждения, каковым является ЛПС. Именно такие сигналы в большей степени моделируют возрастные изменения при взаимодействии нейроглии и микробиоты толстой кишки, где *E. coli* составляет значительную долю бактерий [32].

В последнее время появляются сведения о положительной экспрессии маркера GFAP нейронами в ходе структурных изменений в нервной ткани при травматическом повреждении [33]. В сером веществе коры больших полушарий экспрессия GFAP наступает позже, чем в белом веществе, и в большей степени отражает усиление механической, опорной функции цитоскелета в астроцитах для укрепления ГЭБ [34].

Следует отметить, что введение ЛПС в некоторых случаях сопровождается морфологическими изменениями в нервной ткани головного мозга, например

снижением количества клеток, которые могут быть определены при рутинных методах окрашивания (по Нисслю) [35]. Однако увеличение экспрессии ИГХ маркеров GFAP и Iba1 в нервной ткани является более специфичной оценкой.

Ограничения исследования

Размер выборки в эксперименте был ограничен этической целесообразностью и концепцией 3R. Тем не менее полученные данные статистически значимы. Экстраполяция результатов эксперимента, выполненного на мышах, ограничено возможна на человека.

Направления для дальнейших исследований

Структурные изменения в нервной ткани при введении ЛПС могут развиваться в результате воздействия цитокинов, приводящего к изменению в жизненном цикле клеток нейроглии. Представляется перспективным изучение молекулярных каскадов и изменений в популяции нейронов при аналогичных дозе и способе введения ЛПС у мышей, а также реакции нейроглии и нейронов при воздействии других доз, режимах и способах введения ЛПС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Введение в/б несептической дозы ЛПС в течение 4 суток приводит к астроцитарной и микроглиальной активации: увеличивается количество астроцитов с повышенным содержанием промежуточных филаментов (GFAP-положительных клеток), а также экспрессия маркеров макрофагов (Iba1) в цингулярной и ретроспленальной коре больших полушарий головного мозга. Изученная доза позволяет оценить изменения в ЦНС со стороны глии при повреждении, не сопровождающемся развитием воспалительной реакции.

AUTHOR CONTRIBUTION

Artem A. Venediktov, Gennadii A. Piavchenko, and Sergey L. Kuznetsov developed the idea and design of the study. Artem A. Venediktov, David M. Oganessian, and Valeria V. Goloborshcheva studied the literature sources, carried out the experiments with animals and made the histological slides. Artem A. Venediktov carried statistical calculations for the results. Artem A. Venediktov, Valeria V. Goloborshcheva, Gennadii A. Piavchenko and Sergey L. Kuznetsov wrote the text of the article. Artem A. Venediktov and Ksenia S. Pokidova designed graphic elements of the work. All authors approved the final version of the article.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.А. Венедиктов, Г.А. Пьявченко и С.Л. Кузнецов сформулировали идею и разработали дизайн исследования. А.А. Венедиктов, Д.М. Оганесян и В.В. Голоборщевы изучили литературные источники, провели эксперименты с животными и изготовили гистологические препараты. А.А. Венедиктов выполнил статистическую обработку результатов. А.А. Венедиктов, В.В. Голоборщевы, Г.А. Пьявченко и С.Л. Кузнецов написали текст статьи. А.А. Венедиктов и К.С. Покидова оформили иллюстрации. Все авторы утвердили окончательную версию статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Li W., Ali T., He K., et al. Ibrutinib alleviates LPS-induced neuroinflammation and synaptic defects in a mouse model of depression. *Brain Behav Immun*. 2021 Feb; 92: 10–24. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.11.008>. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33181270
- Norden D.M., Trojanowski P.J., Villanueva E., et al. Sequential activation of microglia and astrocyte cytokine expression precedes

- increased Iba-1 or GFAP immunoreactivity following systemic immune challenge. *Glia*. 2016 Feb; 64(2): 300–316. <https://doi.org/10.1002/glia.22930>. Epub 2015 Oct 15. PMID: 26470014
- Sekio M., Seki K. Lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior is associated with α_1 -adrenoceptor dependent downregulation of the membrane GluR1 subunit in the mouse medial prefrontal cortex and ventral tegmental area. *Int J Neuropsychopharmacol*.

- 2014 Oct 31; 18(1): pyu005. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyu005>. Erratum in: *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016 Apr 27; 19(10): pyw031. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw031>. PMID: 25539502
4. Allen W.E., Blosser T.R., Sullivan Z.A., et al. Molecular and spatial signatures of mouse brain aging at single-cell resolution. *Cell*. 2023 Jan 5; 186(1): 194–208.e18. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.12.010>. Epub 2022 Dec 28. PMID: 36580914.
 5. Пьявченко Г.А., Венедиктов А.А., Кузьмин Е.А. и др. Морфофункциональные изменения у мышей после однократно введения высоких и низких доз Hsp70. *Сеченовский вестник*. 2023. 14(4): 31–41. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.918.13>. Публикация онлайн 29.11.2023. EDN: WALXAM / Pivachenko G.A., Venediktov A.A., Kuzmin E.A., et al. Morphofunctional features in mice treated by low and high Hsp70 doses. *Sechenov Medical Journal*. 2023. 14(4): 31–41 (In Russian). <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.918.13>. Epub 2023 Nov 29. EDN: WALXAM
 6. Venediktov A.A., Bushueva O.Y., Kudryavtseva V.A., et al. Closest horizons of Hsp70 engagement to manage neurodegeneration. *Front Mol Neurosci*. 2023 Sep 19; 16: 1230436. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2023.1230436>. PMID: 37795273
 7. Catorce M.N., Gevorkian G. LPS-induced murine neuroinflammation model: main features and suitability for pre-clinical assessment of nutraceuticals. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2016; 14(2): 155–164. <https://doi.org/10.2174/1570159x14666151204122017>. PMID: 26639457
 8. Rolls E.T. The cingulate cortex and limbic systems for emotion, action, and memory. *Brain Struct Funct*. 2019 Dec; 224(9): 3001–3018. <https://doi.org/10.1007/s00429-019-01945-2>. Epub 2019 Aug 26. PMID: 31451898
 9. Balcerak E., Włodkowska U., Czajkowski R. Retrosplenial cortex in spatial memory: focus on immediate early genes mapping. *Mol Brain*. 2021 Dec 4; 14(1): 172. <https://doi.org/10.1186/s13041-021-00880-w>. PMID: 34863215
 10. Middeldorp J., Hol E.M. GFAP in health and disease. *Progress in neurobiology*. 2011; 93(3): 421–443. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2011.01.005>
 11. Kierdorf K., Prinz M. Factors regulating microglia activation. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2013; 7: 44. <https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00044>
 12. Ohsawa K., Imai Y., Sasaki Y., Kohsaka S. Microglia/macrophage-specific protein Iba1 binds to filamin and enhances its actin-bundling activity. *Journal of neurochemistry*. 2004; 88(4): 844–856. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2003.02213.x>
 13. Huang H., He W., Tang T., et al. Immunological markers for central nervous system glia. *Neurosci Bull*. 2023 Mar; 39(3): 379–392. <https://doi.org/10.1007/s12264-022-00938-2>. Epub 2022 Aug 26. PMID: 360286412023
 14. Balu D., Valencia-Olvera A.C., Nguyen A., et al. A small-molecule TLR4 antagonist reduced neuroinflammation in female E4FAD mice. *Alzheimers Res Ther*. 2023 Oct 19; 15(1): 181. <https://doi.org/10.1186/s13195-023-01330-6>. PMID: 37858252
 15. Festing M.F.W., Altman D.G. Guidelines for the design and statistical analysis of experiments using laboratory animals. *ILAR J*. 2002; 43(4): 244–258. <https://doi.org/10.1093/ilar.43.4.244>. Erratum in: *ILAR J*. 2005; 46(3): 320. PMID: 12391400
 16. Harland M., Torres S., Liu J., et al. Neuronal mitochondria modulation of LPS-induced neuroinflammation. *J Neurosci*. 2020 Feb 19; 40(8): 1756–1765. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2324-19.2020>. Epub 2020 Jan 14. PMID: 31937559
 17. Paxinos G., Franklin K.B.J. The Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates. 5th Edition. Academic Press. 2019. 376p. eBook ISBN: 9780128161586
 18. Bankhead P., Loughrey M.B., Fernández J.A., et al. QuPath: Open-source software for digital pathology image analysis. *Sci Rep*. 2017 Dec 4; 7(1): 16878. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17204-5>. PMID: 29203879
 19. Huang P., Zhou Q., Lin Q., et al. Complement C3a induces axonal hypomyelination in the periventricular white matter through activation of WNT/β-catenin signal pathway in septic neonatal rats experimentally induced by lipopolysaccharide. *Brain Pathol*. 2020 May; 30(3): 495–514. <https://doi.org/10.1111/bpa.12798>. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31622511
 20. Yao S.Y., Ljunggren-Rose A., Chandramohan N., et al. In vitro and in vivo induction and activation of nNOS by LPS in oligodendrocytes. *Journal of Neuroimmunology*. 2010; 229(1-2): 146–156. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2010.07.023>
 21. Cammarota M., Boscia F. Contribution of oligodendrocytes, microglia, and astrocytes to myelin debris uptake in an explant model of inflammatory demyelination in rats. *Cells*. 2023 Sep 3; 12(17): 2203. <https://doi.org/10.3390/cells12172203>. PMID: 37681935
 22. Romero-Sandoval A., Chai N., Nutile-McMenemy N., Deleo J.A. A comparison of spinal Iba1 and GFAP expression in rodent models of acute and chronic pain. *Brain research*. 2008; 1219: 116–126. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.05.004>
 23. Oberheim N.A., Goldman S.A., Nedergaard M. Heterogeneity of astrocytic form and function. *Methods Mol Biol*. 2012; 814: 23–45. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-452-0_3. PMID: 2214429
 24. Woodburn S.C., Bollinger J.L., Wohleb E.S. The semantics of microglia activation: neuroinflammation, homeostasis, and stress. *J Neuroinflammation*. 2021 Nov 6; 18(1): 258. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02309-6>. PMID: 34742308
 25. Zhang X., Wang L.P., Ziober A., et al. Ionized Calcium Binding Adaptor Molecule 1 (IBA1). *Am J Clin Pathol*. 2021 Jun 17; 156(1): 86–99. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aaq209>. PMID: 33582751
 26. Muhammad T., Ikram M., Ullah R., et al. Hesperetin, a citrus flavonoid, attenuates LPS-induced neuroinflammation, apoptosis and memory impairments by modulating TLR4/NF-κB signaling. *Nutrients*. 2019 Mar 17; 11(3): 648. <https://doi.org/10.3390/nu11030648>. PMID: 30884890
 27. Arioz B.I., Tastan B., Tarakcioglu E., et al. Melatonin attenuates LPS-induced acute depressive-like behaviors and microglial NLRP3 inflammasome activation through the SIRT1/Nrf2 pathway. *Front Immunol*. 2019 Jul 2; 10: 1511. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01511>. PMID: 31327964
 28. Dumbuya J.S., Chen X., Du J., et al. Hydrogen-rich saline regulates NLRP3 inflammasome activation in sepsis-associated encephalopathy rat model. *Int Immunopharmacol*. 2023 Oct; 123: 110758. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110758>. Epub 2023 Aug 8. PMID: 37556997
 29. Park J.H., Hwang J.W., Lee H.J., et al. Lomerizine inhibits LPS-mediated neuroinflammation and tau hyperphosphorylation by modulating NLRP3, DYRK1A, and GSK3α/β. *Front Immunol*. 2023 Jun 26; 14: 1150940. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1150940>. PMID: 37435081
 30. Xing E., Koutsoudaki P.N., Thanou I., et al. LPS-induced systemic inflammation affects the dynamic interactions of astrocytes and microglia with the vasculature of the mouse brain cortex. *Cells*. 2023 May 17; 12(10): 1418. <https://doi.org/10.3390/cells12101418>. PMID: 374082522023
 31. Anderson M.A., Ao Y., Sofroniev M.V. Heterogeneity of reactive astrocytes. *Neuroscience letters*. 2014; 565: 23–29. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.12.030>
 32. Mayer E.A., Nance K., Chen S. The gut-brain axis. *Annu Rev Med*. 2022 Jan 27; 73: 439–453. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042320-014032>. Epub 2021 Oct 20. PMID: 34669432022
 33. Zwirner J., Lier J., Franke H., et al. GFAP positivity in neurons following traumatic brain injuries. *Int J Legal Med*. 2021 Nov;

135(6): 2323–2333. <https://doi.org/10.1007/s00414-021-02568-1>. Epub 2021 Jun 11. PMID: 34114049

34. Jurga A.M., Paleczna M., Kadluczka J., et al. Beyond the GFAP-astrocyte protein markers in the brain. *Biomolecules*. 2021 Sep 14; 11(9): 1361. <https://doi.org/10.3390/biom11091361>. PMID: 345725722021

35. Weng J., Wang Y., Tan Z., et al. Glabridin reduces neuroinflammation by modulating inflammatory signals in LPS-induced *in vitro* and *in vivo* models. *Inflammopharmacology*. 2024 Apr; 32(2): 1159–1169. <https://doi.org/10.1007/s10787-023-01424-5>. Epub 2024 Feb 19. PMID: 38372849

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Венедиктов Артем Андреевич✉, аспирант, ассистент кафедры анатомии и гистологии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5604-0461>

Покидова Ксения Сергеевна, студентка ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0323-7669>

Оганесян Давид Михайлович, студент ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2537-8370>

Голоборщева Валерия Владимировна, канд. мед. наук, младший научный сотрудник лаборатории общей патологии нервной системы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2540-4303>

Пьявченко Геннадий Александрович, канд. мед. наук, доцент кафедры анатомии и гистологии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7782-3468>

Кузнецов Сергей Львович, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор кафедры анатомии и гистологии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0704-1660>

Artem A. Venediktov✉, postgraduate student, Assistant Professor, Human Anatomy and Histology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5604-0461>

Ksenia S. Pokidova, student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0323-7669>

David M. Oganessian, student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2537-8370>

Valeria V. Goloborshcheva, Cand. of Sci. (Medicine), Junior researcher, Laboratory of General Pathology of Nervous System, Institute of General Pathology and Pathophysiology.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2540-4303>

Gennadii A. Piavchenko, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Human Anatomy and Histology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7782-3468>

Sergey L. Kuznetsov, Corresponding Member of RAS, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Human Anatomy and Histology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0704-1660>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Primary abdominal pregnancy with a viable fetus: clinical case of successful management

S. Donel[✉], Munawar Adhar Lubis, Citra Utami Effendy

University of Riau

Kampus Bina Widya KM. 12,5, Simpang Baru, Kec. Tampan, Kota Pekanbaru, Riau 28293, Indonesia

Abstract

Abdominal pregnancy, occurring outside typical intrauterine locations, poses substantial risks to maternal health due to the potential for severe bleeding from placental detachment. Despite its rarity, accounting for 1–1.5% of ectopic pregnancies, its mortality rates are significantly higher, with maternal mortality ranging from 2% to 30%.

Case report. A 42-year-old woman, pregnant with her third pregnancy at 33 weeks, was admitted to the hospital with abdominal pain. All antenatal visits were performed without the use of ultrasound. Utilizing ultrasound and magnetic resonance imaging (MRI), we diagnosed an abdominal pregnancy, revealing an extrauterine fetus and placenta, and clarified the location of the placenta, and the involvement of nearby structures. Prompt surgical intervention via laparotomy ensured successful delivery and maternal well-being. The male baby was born in good condition, and no congenital abnormalities were observed.

Discussion: Ultrasound remains the primary diagnostic tool, complemented by MRI for precise evaluation. Early diagnosis is paramount, emphasizing the need for improved clinical understanding and vigilance, with MRI serving as a valuable adjunct in uncertain cases. Early surgical intervention, guided by diagnostic imaging, improves outcomes, underscoring the importance of a multidisciplinary approach to the management of abdominal pregnancy.

Keywords: ectopic pregnancy; transabdominal ultrasound; magnetic resonance imaging; laparotomy; surgical intervention; multidisciplinary approach

MeSH terms:

PREGNANCY, ABDOMINAL – DIAGNOSIS

PREGNANCY, ABDOMINAL – DIAGNOSTIC IMAGING

PREGNANCY, ABDOMINAL – SURGERY

LAPAROTOMY – METHODS

PREGNANCY OUTCOME

CASE REPORTS

For citation: Donel S., Lubis M.A, Effendy C.U. Primary abdominal pregnancy with a viable fetus: clinical case of successful management. Sechenov Medical Journal. 2024; 15(3): 58–64. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2024.15.3.58-64>

CONTACT INFORMATION:

Suhaimi Donel, PhD, MD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Fetomaternal Division, Faculty of Medicine, University of Riau; Arifin Achmad General Hospital

Address: Kampus Bina Widya KM. 12,5, Simpang Baru, Kec. Tampan, Kota Pekanbaru, Riau 28293, Indonesia

E-mail: donelmy@yahoo.com

Compliance with ethical standards. Consent statement. The patient consented to the publication of the article “Primary abdominal pregnancy with a viable fetus: clinical case of successful management” in the “Sechenov Medical Journal”.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

Received: 14.07.2024

Accepted: 23.08.2024

Date of publication: 25.10.2024

УДК 618.318-089

Первичная брюшная беременность с жизнеспособным плодом: клинический случай успешного ведения

С. Донел✉, Мунаввар Адхар Лубис, Ситра Утами Эффенди

Университет Риау

Кампус Бина Видья КМ. 12,5, Симпанг Бару, Кеч. Тампан, Кота-Пеканбару, Риау 28293, Индонезия

Аннотация

Абдоминальная беременность представляет значительный риск для здоровья матери из-за возможности тяжелого кровотечения, обусловленного отслойкой плаценты. Несмотря на редкость абдоминальной беременности, доля которой составляет 1–1,5% всех внематочных беременностей, уровень материнской смертности очень высокий и колеблется от 2 до 30%.

Описание случая. Беременная женщина 42 лет (данная беременность третья) поступила в больницу на сроке 33 недели с болью в животе. Все дородовые визиты проводились без использования ультразвукового исследования (УЗИ). С помощью УЗИ и магнитно-резонансной томографии (МРТ) диагностирована брюшная беременность, выявлен внематочный плод и плацента, уточнено ее расположение и прилежание к близлежащим структурам. Своевременное хирургическое вмешательство посредством лапаротомии обеспечило успешные роды и благополучный исход матери и плода. Родился мальчик, врожденных патологий не наблюдалось.

Обсуждение. Основным инструментом диагностики внутрибрюшной беременности остается УЗИ, которое должно дополняться МРТ для точной оценки. Ранняя диагностика имеет первостепенное значение, а МРТ служит ценным дополнением в неясных случаях. Раннее хирургическое вмешательство, проводимое под контролем методов визуализации, улучшает результаты, подчеркивая важность междисциплинарного подхода к ведению брюшной беременности.

Ключевые слова: эктопическая беременность; трансабдоминальное ультразвуковое исследование; магнитно-резонансная томография; лапаротомия; хирургическое вмешательство; мультидисциплинарный подход

Рубрики MeSH:

БЕРЕМЕННОСТЬ БРЮШНАЯ – ДИАГНОСТИКА

БЕРЕМЕННОСТЬ БРЮШНАЯ – ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ИЗОБРАЖЕНИЕ

БЕРЕМЕННОСТЬ БРЮШНАЯ – ХИРУРГИЯ

ЛАПАРОТОМИЯ – МЕТОДЫ

БЕРЕМЕННОСТИ ИСХОД

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЕВ

Для цитирования: Донел С., Лубис М.А., Эффенди С.У. Первичная брюшная беременность с жизнеспособным плодом: клинический случай успешного ведения. Сеченовский вестник. 2024; 15(3): 58–64. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2024.15.3.58-64>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Сухайми Донел, доцент кафедры акушерства и гинекологии медицинского факультета, отделение медицины матери и плода, университет Риау; больница общего профиля Арифин Ахмад

Адрес: Кампус Бина Видья КМ. 12,5, Симпанг Бару, Кеч. Тампан, Кота-Пеканбару, Риау 28293, Индонезия

E-mail: donelmy@yahoo.com

Соблюдение этических норм. Заявление о согласии. Пациентка дала согласие на публикацию представленной выше статьи «Первичная брюшная беременность с жизнеспособным плодом: клинический случай успешного ведения» в журнале «Сеченовский вестник».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Поступила: 14.07.2024

Принята: 23.08.2024

Дата печати: 25.10.2024

List of abbreviation

MRI – magnetic resonance imaging

Pregnancy that arises in the peritoneal cavity outside of the typical tubal, ovarian, or wide ligament regions is referred to as abdominal pregnancy. The mesosalpinx, omentum, and pouch of Douglas are the most often occurring sites. On the other hand, there have been documented cases of implantation in the appendix, liver, and spleen in the abdomen. This rare syndrome is thought to account for 1–1.5 percent of all ectopic pregnancies, or 1 in 8000–10,000 pregnancies [1, 2].

The possibility of major bleeding from a partially or fully separated placenta during any trimester of pregnancy poses a serious risk to the mother's health and may even be fatal. When compared to other types of ectopic pregnancies and even pregnancies inside the uterus, the maternal death risk associated with abdominal pregnancies is significantly higher. Maternal death rates vary globally from 2% to 30%, whereas perinatal death in cases that remain undiagnosed ranges greatly from 40% to 95% [3].

Primary and secondary forms of abdominal pregnancies can be distinguished, with secondary cases being more common. Studdiford's criteria, which include the absence of a utero-peritoneal fistula, normal bilateral fallopian tubes and ovaries, and an exclusive pregnancy related to the peritoneal surface that occurs early enough to exclude secondary implantation following initial tubal location, are used to define primary abdominal pregnancies. Pregnancies that start in the ovaries or fallopian tubes and then re-implant in the peritoneum, where the embryo or fetus continues to develop, are referred to as secondary abdominal pregnancies [4–6].

We describe a case of a confirmed abdominal pregnancy that was initially misdiagnosed. Maintaining a high level of clinical suspicion is essential for ensuring timely diagnosis and effective management of this condition.

CASE REPORT

A 42-year-old woman, experiencing her third pregnancy, presented to Arifin Achmad Hospital in Pekanbaru at 33 weeks of gestation. She reported abdominal pain that had persisted for two months. Her two previous pregnancies had been uncomplicated. During this pregnancy, she had attended three antenatal care visits at 4, 6, and 7 months, all conducted by a midwife without the use of ultrasound.

On physical examination, the fetus was palpable through the abdomen. A transabdominal ultrasound revealed that the uterus was anteverted, measuring 10.49×7.43×6.63 centimeters with an endometrial thickness of 4.06 millimeters (fig. 1A, 1B). Notably, the fetus appeared to be separate from the uterus. The fetal heart rate was recorded at 142 beats per minute, with an estimated fetal weight of 1656 grams. There was no visible uterine wall between the fetus and the urinary bladder, and the fetus was situated very close to the abdominal wall. Visualization of the extrauterine placenta strongly suggested an abdominal pregnancy, a diagnosis that had previously been missed due to the lack of previous ultrasound studies.

Magnetic resonance imaging (MRI) was then performed to confirm the diagnosis. The MRI results showed an intra-abdominal extrauterine fetus in

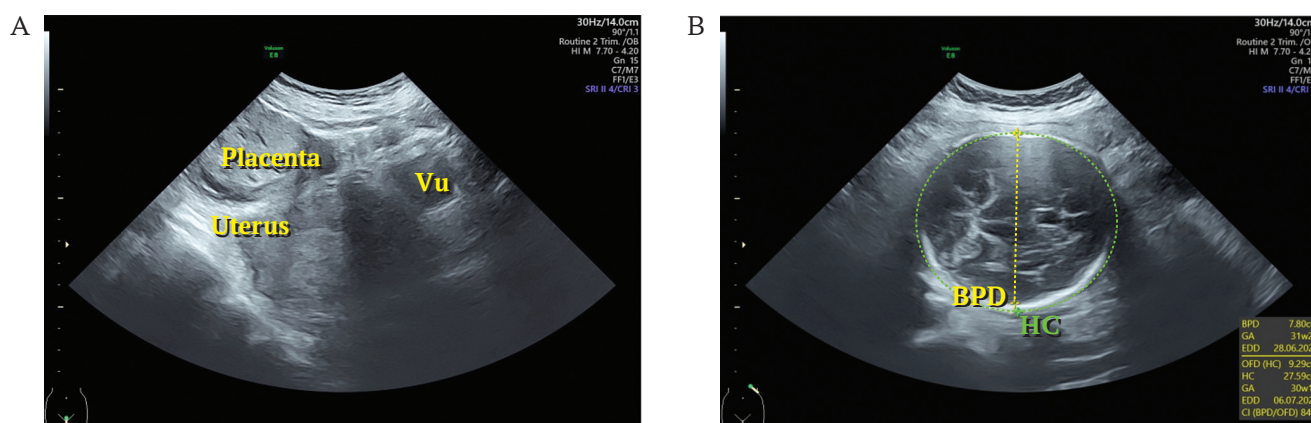


FIG. 1. Transabdominal ultrasound examination of a 42-year-old woman with an abdominal pregnancy (A, B).

Note: Vu – vesica urinary; BPD – Biparietal Diameter; HC – Head Circumference.

Рис. 1. Трансабдоминальное ультразвуковое исследование женщины 42 лет с брюшной беременностью (А, В).

Примечание: Vu – vesica urinary, мочевого пузыря; BPD – Biparietal Diameter, бипариетальный диаметр; HC – Head Circumference, окружность головы.

a transverse position (fig. 2). The placenta was located in the left lower abdomen and was attached to the uterine fundus. The mesentery and distal ileum were in the left abdomen, and the left internal iliac artery, left ovarian vein, and left psoas muscle were involved. The placental feeding artery originated from the left uterine artery, and oligohydramnios was noted.

The preoperative diagnosis was primary abdominal pregnancy without intrauterine pregnancy: O00.0 as classified by the International Classification of Diseases (ICD-10). A laparotomy was planned with surgical backup.

Surgical technique

During the operation, which lasted 90 minutes, a vertical incision was made along the midline. Upon opening the peritoneum, parts of the fetus' arms were visible (fig. 3A). By gently pulling the legs, a male baby was delivered, weighing 1800 grams and height 42 centimetres, with Apgar scores of 4 and 8 (fig. 3B). The baby was born in good condition, cried immediately after birth, and no congenital abnormalities were observed. The umbilical cord was clamped, and an abdominal exploration was performed.

The intestines were protected with a large gauze pad. During the exploration, it was found that the placenta had implanted in the left ovary and extended into the sigmoid colon, necessitating an intraoperative consultation with a surgeon, the technique of separating the placenta from the organs involved by peeling it off little by little with the fingertips if there are difficult parts with the tips of the scissors and there was no

intervention in the sigmoid colon or the left psoas muscle. Haemostasis was successfully achieved, and a tubectomy was performed on the right fallopian tube. The exploration revealed that the placenta was located in the left lower abdomen, attached to the uterine fundus (fig. 3C). The mesentery and distal ileum were also situated in the left abdomen. Additionally, the left internal iliac artery, left ovarian vein, and left psoas muscle were involved. The placental feeding artery originated from the left uterine artery and was accompanied by oligohydramnios. The estimated blood loss during the surgery was 1000 mL and during surgery the patient received 240 milliliters of packed red blood cells.

During the hospital stay, the patient's condition remained stable, and she received 480 millilitres of packed red blood cells. Her postoperative haemoglobin level was 9.3 g/dL. The patient was discharged after three days of treatment. The baby was admitted to the Neonatal Intensive Care Unit and was placed on continuous positive airway pressure therapy.

DISCUSSION

Advanced abdominal ectopic pregnancy is very rare and is usually associated with complications that lead to premature termination of pregnancy [7]. In the presented case, the patient carried her pregnancy to 33 weeks and was taken to the hospital due to abdominal pain.

Severe lower abdomen pain is a common symptom, however it might vary. The risk factors for abdominal pregnancy are similar to those for tubal pregnancy. These increase the likelihood of an ectopic pregnancy.

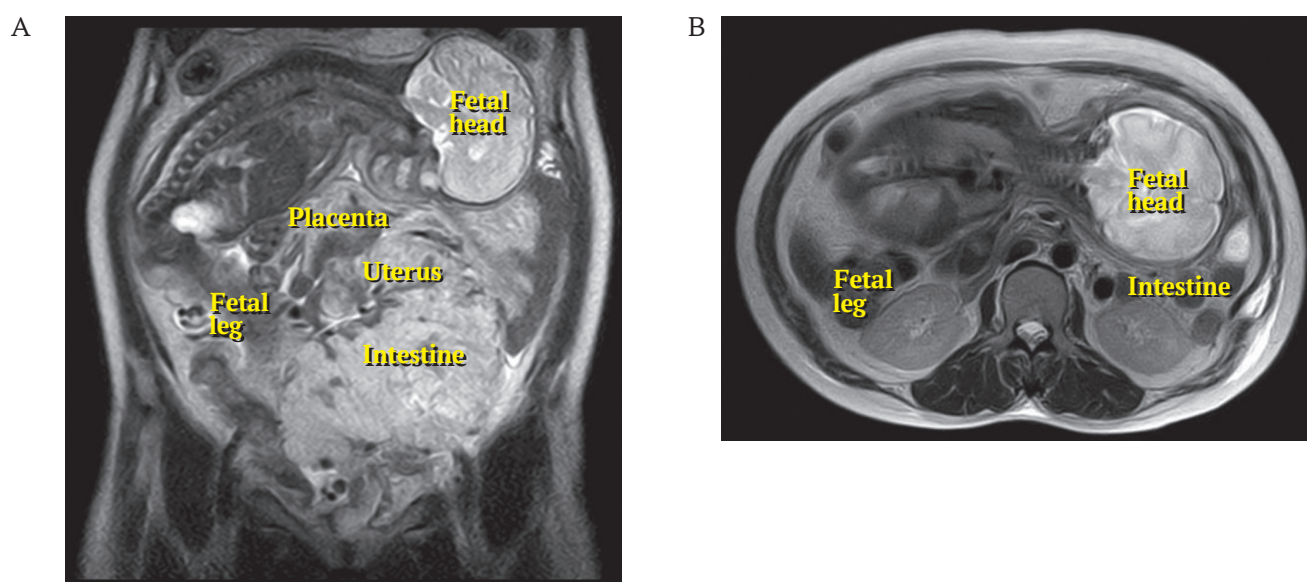


FIG. 2. The magnetic resonance T2-weighted imaging of a 42-year-old woman with an abdominal pregnancy: the extrauterine fetus is in a transverse position (A – Frontal, B – Axial).

РИС. 2. T2-взвешенные изображения магнитно-резонансной томографии женщины 42 лет с брюшной беременностью: внематочный плод в поперечном положении (А – фронтальная проекция, В – аксиальная проекция).

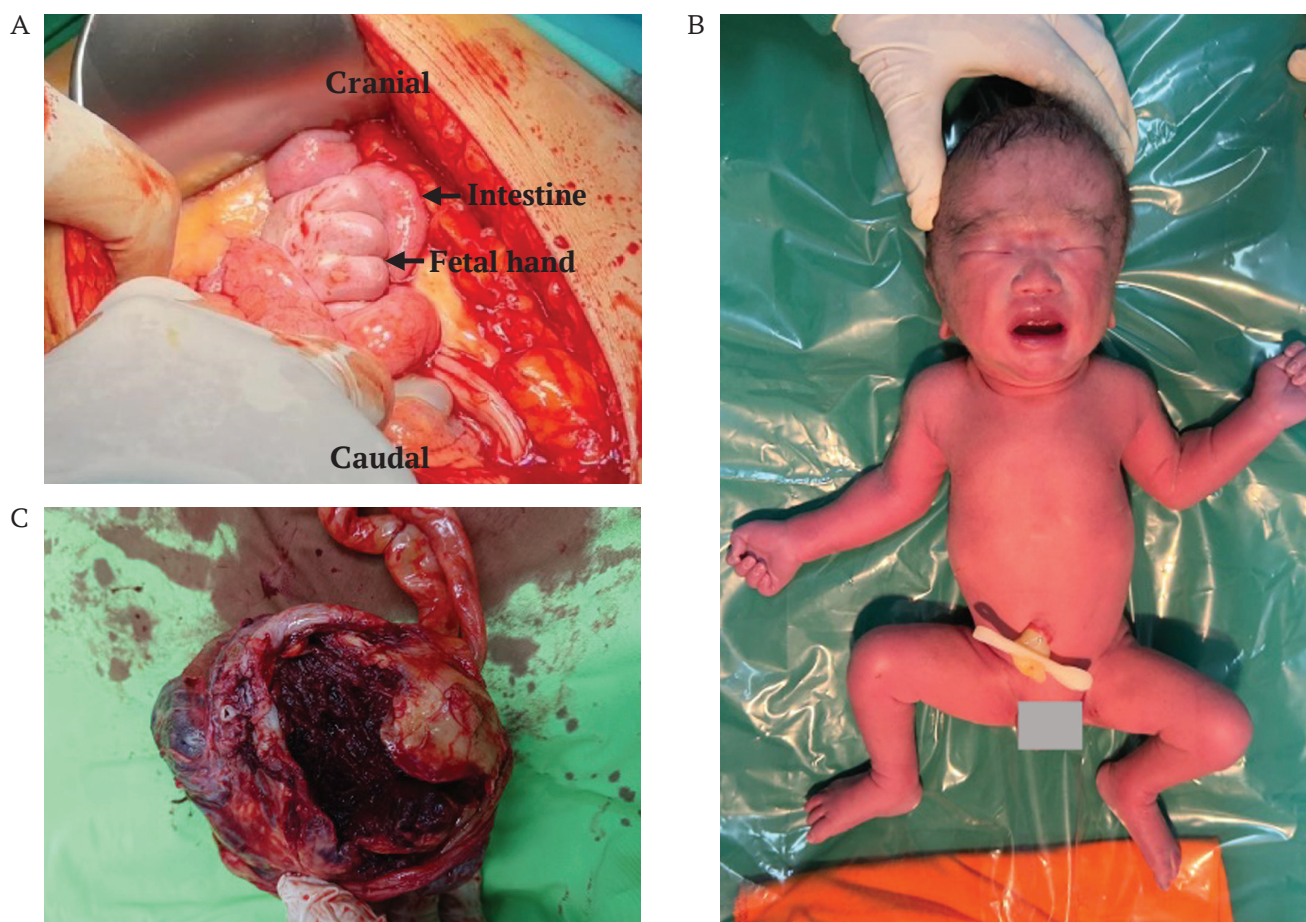


FIG. 3. Laparotomy of a 42-year-old woman with abdominal pregnancy (A. After opening the peritoneum, you can immediately see the fetus hand, B. Photo of the baby shortly after birth, C. Placenta after being removed from the uterus).

РИС. 3. Лапаротомия женщины 42 лет с брюшной беременностью (А. После вскрытия брюшины сразу можно увидеть ручку плода, В. Фотография ребенка вскоре после рождения, С. Плацента после извлечения из матки).

They include recent usage of intrauterine contraception and progesterone-only pills, as well as a history of pelvic surgery, pelvic inflammatory disease, sexually transmitted diseases, and allergies [7, 8]. This particular patient did not use contraception, did not report other risk factors, and did not have symptoms such as abnormal vaginal discharge. However, she was 42 years old at the time of this pregnancy. Maternal age of 35 years or older is linked to a four- to eight-fold increase in the risk of ectopic pregnancy [8, 9].

Diagnosis can often be missed in resource-limited settings due to poor provision of prenatal care, low socioeconomic status of the patient, and lack of adequate medical resources [5, 10]. During this pregnancy, the patient had three prenatal care visits without the use of ultrasound, which resulted in a missed diagnosis of an abdominal pregnancy.

Ultrasound, especially transvaginal ultrasound, is still the main method of detecting abdominal pregnancy. Expertise, careful consideration, clinical correlation, and a strong suspicion are crucial for

handling clinical uncertainty and ambiguous outcomes. In one case, abdominal pregnancy was detected through transabdominal ultrasonography [11]. Abdominal pregnancy may be diagnosed incidentally on first-trimester sonography or after a patient presents with abdominal pain or bleeding [12].

In our patient, transabdominal ultrasound showed clear signs of abdominal pregnancy: the placenta was located ectopically, the fetus was separated from the uterus and located very close to the abdominal wall. When an accurate diagnosis is required, or when it is unclear how far placental tissue has invaded the abdominal and pelvic organs, MRI can provide additional insight. When necessary, its use is allowed [13]. We used MRI to confirm the diagnosis and clarify the location of the placenta, the vessels that supply it and involvement of nearby structures.

Nontubal ectopic pregnancy has been reported to have a 7–8 times higher risk of maternal complications that include spontaneous separation of the placenta leading to massive haemorrhage, shock, disseminated intravascular

coagulation, organ failure, and death [14]. After diagnosis, treating an abdominal pregnancy usually requires an open laparotomy to provide access for managing bleeding and resolving placental adhesions. On the other hand, because there is little chance of vascularization, removing placental tissue in the early stages of pregnancy is really simple. However, placental extraction becomes more difficult in the third trimester [15, 16]. Therefore, we used an interdisciplinary approach. The placenta was implanted into the left ovary and extended into the sigmoid colon and left psoas muscle, requiring intraoperative surgical consultation, which avoided serious complications.

A recently published review of abdominal pregnancy included 113 cases from 2007 to 2019 [14]. Implantation in the bowel and mesenteries was described only in 9 cases, 4 of which required bowel resection [14].

AUTHORS CONTRIBUTIONS

Donel S. developed the main concept of the article, wrote the text, and agreed to take responsibility for all aspects of the case report. Munawar Adhar Lubis and Citra Utami Effendy participated in the development of the concept of the article and in the preparation of the text. All authors approved the final version of the article.

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

- Legesse T.K., Ayana B.A., Issa S.A. Surviving fetus from a full term abdominal pregnancy. *Int Med Case Rep J.* 2023 Mar 15; 16: 173–178. <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S403180>. PMID: 36950324
- Shurie S., Ogot J., Poli P., Were E. Diagnosis of abdominal pregnancy still a challenge in low resource settings: a case report on advanced abdominal pregnancy at a tertiary facility in Western Kenya. *Pan Afr Med J.* 2018 Dec 20; 31: 239. <https://doi.org/10.11604/pamj.2018.31.239.17766>. PMID: 31447996
- Paluku J.L., Kalole B.K., Furaha C.M., et al. Late abdominal pregnancy in a post-conflict context: case of a mistaken acute abdomen – a case report. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020 Apr 22; 20(1): 238. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-02939-3>. PMID: 32321457
- Aref Hamam Y., Zimmo M., Alqeeq B.F., et al. Advanced secondary abdominal ectopic pregnancy with live fetus at 26-weeks' gestation following in vitro fertilization: A case report. *SAGE Open Med Case Rep.* 2024 Jan 30; 12: 2050313X241226776. <https://doi.org/10.1177/2050313X241226776>. PMID: 38292876
- Mulisa O., Barasima G., Lugobe H.M., et al. Abdominal pregnancy with a live newborn in a low-resource setting: A case report. *Case Rep Womens Health.* 2023 Jan 11; 37:e 00480. <https://doi.org/10.1016/j.crwh.2023.e00480>. PMID: 36683781
- George R., Powers E., Gunby R., et al. Abdominal ectopic pregnancy. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2021 Mar 5; 34(4): 530–531. <https://doi.org/10.1080/08998280.2021.1884932>. PMID: 34219949
- Byamukama A., Bibangambah P., Rwebazibwa J. Advanced abdominal ectopic pregnancy and the role of antenatal ultrasound scan in its diagnosis and management. *Radiol Case Rep.* 2023 Oct 6; 18(12): 4409–4413. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2023.09.042>. PMID: 37840888
- Fessehaye A., Gashawbeza B., Daba M., et al. Abdominal ectopic pregnancy complicated with a large bowel injury: a case report. *J Med Case Rep.* 2021 Mar 22; 15(1): 127. <https://doi.org/10.1186/s13256-021-02713-9>. PMID: 33745446; PMCID: PMC7983259
- Cosentino F., Rossitto C., Turco L.C., et al. Laparoscopic management of abdominal pregnancy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2017 Jul-Aug; 24(5): 724–725. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2017.01.023>. Epub 2017 Feb 4. PMID: 28179200
- Zhang Y., Li M., Liu X., et al. A delayed spontaneous second-trimester tubo-abdominal pregnancy diagnosed and managed by laparotomy in a “self-identified” infertile woman, a case report and literature review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2023 Jul 13; 23(1): 511. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-05793-1>. PMID: 37442982
- Pak J.O., Durfee J.K., Pedro L., et al. Retroperitoneal ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018 Dec; 132(6): 1491–1493. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002965>. PMID: 30399096
- Mamo A., Adkins K. Abdominal pregnancy: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Gynecol Surg.* 2022; 38 (3): 193–196. <https://doi.org/10.1089/gyn.2022.0013>
- OuYang Z., Wei S., Wu J., et al. Retroperitoneal ectopic pregnancy: A literature review of reported cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021 Apr; 259: 113–118. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.02.014>. Epub 2021 Feb 18. PMID: 33640664
- Eisner S.M., Ebert A.D., David M. Rare ectopic pregnancies – A literature review for the period 2007–2019 on locations outside the uterus and fallopian tubes. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2020 Jul; 80(7): 686–701. <https://doi.org/10.1055/a-1181-8641>. Epub 2020 Jul 14. PMID: 32675831
- ELmiski F., Ouafidi B., Elazzouzi E., et al. Abdominal pregnancy diagnosed by ultrasonography and treated successfully by laparotomy: Two cases report. *Int J Surg Case Rep.* 2021 Jun; 83: 105952. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2021.105952>. Epub 2021 Apr 30. PMID: 34020404; PMCID: PMC8142248
- Tegene D., Nesha S., Gizaw B., et al. Laparotomy for advanced abdominal ectopic pregnancy. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2022 Mar 8; 2022: 3177810. <https://doi.org/10.1155/2022/3177810>. PMID: 35299756

CONCLUSION

Failure to recognise abdominal pregnancies may have serious repercussions. Gynaecologists need to keep an open mind and develop their ability to comprehend and interpret imaging and clinical results. Ultrasound is often the preferred method of diagnosis in certain cases of abdominal pregnancy. However, inexperienced ultrasound users or those who don't pay close attention to details can miss the diagnosis. When in doubt, MRI can be used with confidence. When a diagnosis is uncertain, early surgical intervention including minimally invasive methods, can be very helpful.

ВКЛАД АВТОРОВ

Донел С. разработал основную концепцию статьи, написал текст и согласился взять на себя ответственность за все аспекты отчета о случае. Мунавар Адхар Лубис и Ситра Утами Эффенди участвовали в разработке концепции статьи и подготовке текста. Все авторы одобрили окончательную версию статьи.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS / ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

S. Donel[✉], PhD, MD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Fetomaternal Division, Faculty of Medicine, University of Riau; Arifin Achmad General Hospital.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9282-3551>

Munawar Adhar Lubis, MD, Student, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, University of Riau; Arifin Achmad General Hospital.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0011-8946>

Citra Utami Effendy, MD, Student, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, University of Riau; Arifin Achmad General Hospital.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6650-4809>

С. Донел[✉], доцент кафедры акушерства и гинекологии медицинского факультета, отделение медицины матери и плода, университет Риау; больница общего профиля Арифин Ахмад.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9282-3551>

Мунавар Адхар Лубис, студент, кафедра акушерства и гинекологии медицинского факультета, отделение медицины матери и плода, университет Риау; больница общего профиля Арифин Ахмад.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0011-8946>

Ситра Утами Эффенди, студент, кафедра акушерства и гинекологии медицинского факультета, отделение медицины матери и плода, университет Риау; больница общего профиля Арифин Ахмад.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6650-4809>

✉ Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России
(Сеченовский Университет)