

А.Н. Куликов, С.В. Сосновский, Н.А. Грибанов,  
Р.Д. Березин, Д.Х. Осканов, К.С. Иванова

УПК 617.736



## Оценка эффективности смены ингибитора ангиогенеза при тахифилаксии неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации к систематической антиангиогенной терапии

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

**Резюме.** Одним из возможных способов преодоления тахифилаксии к антиангиогенным препаратам у пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией является смена препарата. Целью исследования была краткосрочная оценка эффективности смены антиангиогенного препарата в реальных условиях. Сформированы две группы испытуемых с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией и показаниями к 6-й инъекции ингибитора ангиогенеза. В первой группе (7 пациентов, 9 глаз) выполняли интравитреальное введение афлиберцепта с интервалом в месяц, во второй группе (8 пациентов, 8 глаз) – каждые 2 месяца. Оценивали остроту зрения по таблицам ETDRS, толщину центральной сетчатки по данным оптической когерентной томографии. У пациентов первой группы через 1 месяц после 2-го интравитреального введения афлиберцепта острота зрения значимо не изменилась: повышение по таблицам Early Treatment Diabetic Retinopathy Study составило  $+1 \pm 6$  знаков. Но при этом толщина центральной сетчатки достоверно ( $p < 0,05$ ) уменьшилась с  $431,2 \pm 202,8$  мкм до  $293,8 \pm 39,7$  мкм. У пациентов второй группы через 1 месяц после 2-го интравитреального введения афлиберцепта значимых изменений остроты зрения по таблицам Early Treatment Diabetic Retinopathy Study не произошло ( $p > 0,05$ ). Кроме того, в отличие от первой группы, не отмечено достоверного уменьшения толщины центральной сетчатки – зафиксировано снижение с  $336,9 \pm 69,3$  мкм до  $311 \pm 91,7$  мкм ( $p > 0,05$ ). Таким образом, смена препарата для антиангиогенной терапии не дает повышения зрительных функций. В то же время, ежемесячное введение афлиберцепта приводит к значимому снижению толщины центральной сетчатки и обеспечивает значимо лучший анатомический результат, чем введение с интервалом в два месяца, что может в перспективе отразиться на длительности поддержания остроты зрения.

**Ключевые слова:** афлиберцепт, ранибизумаб, неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация, смена терапии, антиангиогенная терапия, тахифилаксия, резистентность.

**Введение.** Одной из ведущих причин инвалидности по зрению у взрослого населения является возрастная макулярная дегенерация (ВМД), особенно ее неоваскулярная форма [4, 20].

В настоящее время доказана ведущая роль в патогенезе неоваскулярной ВМД нарушений регуляции эндотелиального сосудистого фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) [11, 21]. Интравитреальное введение (ИВВ) ингибиторов VEGF является эффективным методом лечения этого заболевания, способным приводить к улучшению зрения [9, 15, 18, 19, 22]. В Российской Федерации в настоящее время зарегистрированы два ингибитора ангиогенеза для интравитреального применения – ранибизумаб и афлиберцепт [1, 3]. Накопленный большой опыт применения ранибизумаба обозначил проблему резистентности или тахифилаксии неоваскулярной ВМД к антиангиогенной терапии [2, 6, 10, 12, 13, 16, 22]. Регистрация в Российской Федерации в 2016 году афлиберцепта представляется наиболее перспективным путем решения проблемы тахифилаксии за счет смены ингибитора ангиогенеза.

**Цель исследования.** На основании функциональных и анатомических критериев оценить краткосроч-

ную эффективность перехода на афлиберцепт при тахифилаксии неоваскулярной ВМД к ранибизумабу в реальных условиях.

**Материалы и методы.** Критерии включения пациентов в исследование: диагноз неоваскулярная ВМД; необходимость продолжения антиангиогенной терапии после 5 ИВВ ранибизумаба; острота зрения не ниже 0,1; соблюдение комплаенса диспансерного наблюдения. Критерии исключения пациентов из исследования: получение любого иного лечения по поводу неоваскулярной ВМД; наличие сопутствующих офтальмологических заболеваний, вызывающих снижение зрения (глаукома, пролиферативная диабетическая ретинопатия); наличие иной офтальмологической патологии, сопровождающейся макулярным отеком (деабетический макулярный отек (ДМО), миопическая хориоидальная неоваскуляризация и т.п.); выполнение в период исследования любой операции на глазах (удаление катаракты, витрэктомия и т.п.). Из 736 пациентов с диагнозом неоваскулярная ВМД, находившихся под наблюдением в клинике офтальмологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова с декабря 2008 по август 2016 года, критериям включения в исследование соответствовали 15 пациентов

(17 глаз), из которых были сформированы две группы. В 1-ю группу вошли 7 пациентов (9 глаз), средний возраст  $63,4 \pm 11,8$  лет, во 2-ю группу – 8 пациентов (8 глаз), средний возраст  $65,2 \pm 13,4$  лет.

Пациентам 1-й группы реализовали протокол лечения впервые выявленной ХНВ: три ИВВ афлиберцепта с интервалом в месяц. Пациентам 2-й группы реализовали протокол лечения в фазе поддержания: ИВВ афлиберцепта каждые 2 месяца с момента начала исследования.

Каждому пациенту определяли остроту зрения по таблицам Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) и максимальную толщину центральной сетчатки (МТЦС) с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) на томографе «RTVue 100» фирмы «Optovue, Fremont» (Соединенные Штаты Америки) в начале исследования и далее перед каждым ИВВ афлиберцепта.

Сравнение функциональных и анатомических критериев проводили в следующих контрольных точках: после 1-го ИВВ афлиберцепта (для пациентов 1-й группы срок этой контрольной точки составил 1 месяц, для пациентов 2-й группы – 2 месяца после начала антиVEGF-терапии); через 2 месяца после начала антиангиогенной терапии афлиберцептом: пациенты 1-й группы к этому моменту получили 2 ИВВ, пациенты 2-й группы – 1 ИВВ афлиберцепта; после 2-го ИВВ афлиберцепта (для пациентов 1-й группы срок этой контрольной точки составил 2 месяца, для пациентов 2-й группы – 4 месяца после начала антиVEGF-терапии).

**Результаты и их обсуждение.** Исходная острота зрения в 1-й группе составила  $22 \pm 19$  знаков, во 2-й группе –  $27 \pm 15$  знаков ( $p > 0,05$ ). Исходная толщина центральной сетчатки в 1-й группе составила  $431 \pm 202$  мкм, во 2-й группе –  $367 \pm 69$  мкм ( $p > 0,05$ ).

Через 1 месяц после 1-го ИВВ афлиберцепта острота зрения у больных 1-й группы составила  $21 \pm 19$  знаков ( $p > 0,05$ ), изменение по сравнению с исходными данными составило –  $1 \pm 8$  знаков. ТЦС составила  $313 \pm 100$  мкм ( $p > 0,05$ ), изменение по сравнению с исходными данными составило –  $117 \pm 145$  мкм. Че-

рез 1 месяц после 2-го ИВВ афлиберцепта острота зрения составила  $23 \pm 19$  знаков ( $p > 0,05$ ), изменение по сравнению с исходными данными составило  $+1 \pm 6$  знаков. ТЦС составила  $294 \pm 40$  мкм ( $p < 0,05$ ), изменение по сравнению с исходными данными составило –  $137 \pm 223$  мкм.

Динамика изменений остроты зрения в 1-й группе за весь период исследования представлена на рисунке 1.

После 1-го ИВВ афлиберцепта улучшение остроты зрения наблюдалось в 4 случаях (44,4%), ухудшение – в 4 случаях (44,4%), отсутствие динамики – в 1 случае (11,2%); после 2-го ИВВ афлиберцепта улучшение остроты зрения наблюдалось в 3 случаях (33,3%), ухудшение – в 4 случаях (44,4%), отсутствие динамики – в 2 случаях (22,3%).

Динамика изменений толщины центральной сетчатки в 1-й группе за весь период исследования представлена на рисунке 2.

После 1-го ИВВ афлиберцепта уменьшение ТЦС наблюдалось в 5 случаях (55,5%), увеличение ТЦС – в 1 случае (12,2%), отсутствие динамики ТЦС – в 3 случаях (33,3%); после 2-го ИВВ афлиберцепта уменьшение ТЦС наблюдалось в 5 случаях (55,6%), увеличение ТЦС – в 2 случаях (22,2%), отсутствие динамики ТЦС – в 2 случаях (22,2%).

Через 1 месяц после 1-го ИВВ афлиберцепта острота зрения у больных 2-й группы составила  $29 \pm 16$  знаков ( $p > 0,05$ ), изменение по сравнению с исходными данными составило  $+2 \pm 2,5$  знака. ТЦС составила  $311 \pm 92$  мкм ( $p > 0,05$ ), изменение по сравнению с исходными данными составило –  $27 \pm 64$  мкм. Через 1 месяц после 2-го ИВВ афлиберцепта острота зрения составила  $29 \pm 17$  знаков ( $p > 0,05$ ), изменение по сравнению с исходными данными составило  $+2 \pm 5$  знаков. ТЦС составила  $313 \pm 55$  мкм ( $p > 0,05$ ), изменение по сравнению с исходными данными составило –  $24 \pm 82$  мкм.

Динамика изменений остроты зрения во 2-й группе за весь период исследования представлена на рисунке 3.

После 1-го ИВВ афлиберцепта улучшение остроты

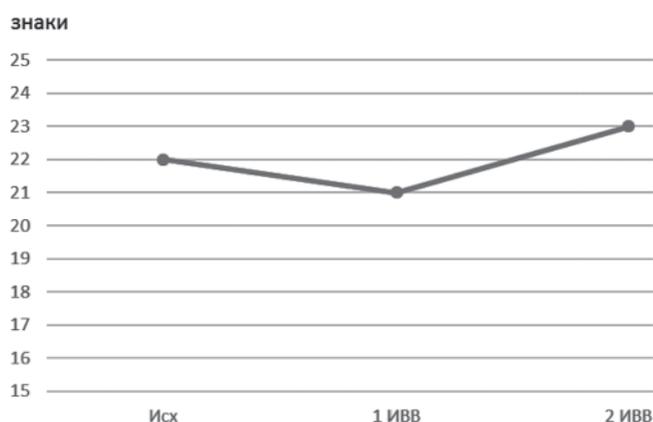


Рис. 1. Динамика изменений остроты зрения в 1-й группе

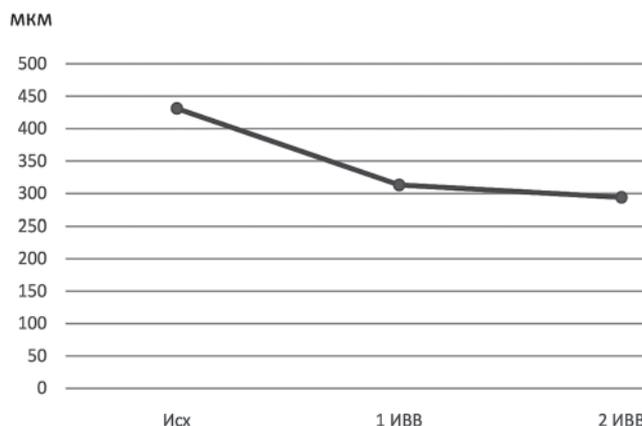


Рис. 2. Динамика изменений ТЦС в 1-й группе

зрения наблюдалось в 4 случаях (50,0%), ухудшение – в 1 случае (12,5%), отсутствие динамики – в 3 случаях (37,5%); после 2-го ИВВ афлиберцепта улучшение остроты зрения наблюдалось в 1 случае (12,5%), ухудшение – в 2 случаях (25,0%), отсутствие динамики – в 5 случаях (62,5%).

Динамика изменений толщины центральной сетчатки во 2-й группе за весь период исследования представлена на рисунке 4.

После 1-го ИВВ афлиберцепта уменьшение ТЦС наблюдалось в 4 случаях (50,0%), увеличение ТЦС – в 3 случаях (37,5%), отсутствие динамики ТЦС – в 1 случае (12,5%); после 2-го ИВВ афлиберцепта уменьшение ТЦС наблюдалось в 4 случаях (50,0%), увеличение ТЦС – в 4 случаях (50,0%).

В условиях реальной антиангиогенной терапии, которые существенно отличаются от условий многоцентровых исследований, тахифилаксия и резистентность могут быть обусловлены большим разнообразием клинических проявлений заболеваний, различными стадиями их развития на момент начала лечения, наличием другой офтальмологической патологии, способной влиять на эффективность лечения, неполным комплаенсом в режиме диспансерного наблюдения и лечения [2, 5]. Пути решения проблемы тахифилаксии и резистентности являются увеличение дозы лекарственного препарата, увеличение частоты лечебных процедур или смена лекарственного препарата [16]. В западной литературе появился и активно используется термин «switching», под которым понимают смену ингибитора ангиогенеза для регулярной антиангиогенной терапии [8, 17]. Анатомический эффект от смены ингибитора ангиогенеза с ранибизумаба на афлиберцепт в виде достоверного уменьшения ТЦС по данным ОКТ отмечают все авторы [7, 10, 14, 22]. Результаты функциональных изменений на фоне «switching» не столь однозначны [7, 10, 14, 22].

В данном исследовании показатели остроты зрения на 1-й контрольной точке оказались сопоставимы в обеих группах. В 1-й группе улучшение наблюдали у 44,4% пациентов, во 2-й группе – у 50%. По доле пациентов с ухудшением остроты зрения лучшие

показатели были определены во 2-й группе (0%) по сравнению с 1-й группой (22,3%). Различия остроты зрения до и после 1-го ИВВ были также незначимы в обеих группах. Анатомический результат на 1-й контрольной точке по качественному критерию был также сопоставим в обеих группах: уменьшение ТЦС в 1-й группе выявлено у 55,5%, во 2-й группе – у 50% пациентов, хотя доля пациентов с увеличением ТЦС была больше во 2-й группе (37,5%) по сравнению с 1-й группой (12,2%). Показатели остроты зрения на 2-й контрольной точке оказались лучше во 2-й группе, где у 50% пациентов имело место улучшение остроты зрения, а пациентов с ухудшением не было вообще. В это же время в 1-й группе улучшение наблюдали у 33,3% пациентов, ухудшение – у 44,4%. Различия остроты зрения до и через 2 месяца после начала терапии афлиберцептом были незначимы в обеих группах. Анатомический результат на 2-й контрольной точке по качественному критерию был в целом сопоставим в обеих группах: уменьшение ТЦС в 1-й группе выявлено у 55,5%, во 2-й группе – у 50% пациентов, хотя доля пациентов с увеличением ТЦС была больше во 2-й группе (37,5%) по сравнению с 1-й группой (22,3%). Показатели остроты зрения на 3-й контрольной точке по качественному критерию улучшения остроты зрения оказались сопоставимы в обеих группах: 33,3% в 1-й группе и 37,5% во 2-й группе. Однако по критерию ухудшения зрения лучше были показатели во 2-й группе – 25% по сравнению с 44,4% в 1-й группе. Различия остроты зрения до и после 2-го ИВВ были незначимы в обеих группах. Анатомический результат на 3-й контрольной точке по качественному критерию улучшения был сопоставим в обеих группах: уменьшение ТЦС в 1-й группе выявлено у 55,5%, во 2-й группе – у 50% пациентов. По качественному критерию ухудшения в 1-й группе показатели были лучше – 22,2% по сравнению с 50% во 2-й группе. При этом только в 1-й группе различия в ТЦС до и после 2-го ИВВ афлиберцепта оказались значимы ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** В ряде случаев тахифилаксия не-

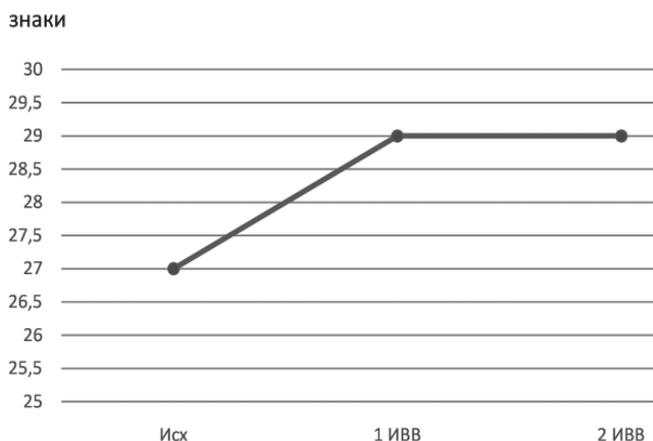


Рис. 3. Динамика изменений остроты зрения во 2-й группе

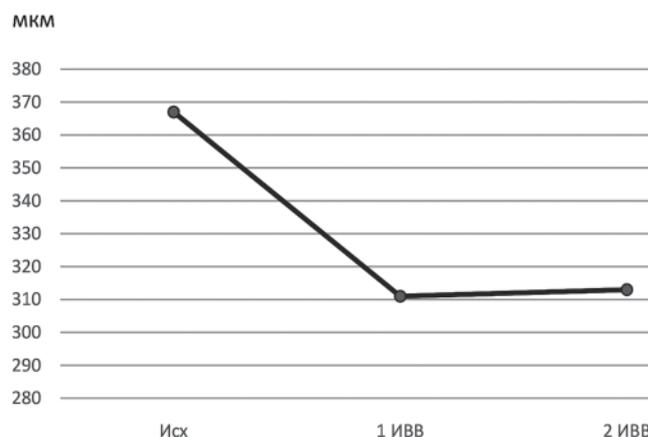


Рис. 4. Динамика изменений ТЦС во 2-й группе

оваскулярной ВМД к антиангиогенной терапии может быть преодолена сменой ингибитора ангиогенеза с ранибизумаба на афлиберцепт. По динамике остроты зрения ни один из протоколов смены ингибитора ангиогенеза не показал преимуществ. По динамике толщины центральной сетчатки протокол применения афлиберцепта в виде ежемесячных ИВВ обеспечивает значимо лучший анатомический результат, чем введение с интервалом в два месяца, что может в перспективе отразиться на длительности поддержания остроты зрения.

### Литература

1. Бикбов, М.М. Изменения центральной области сетчатки при влажной форме возрастной макулярной дегенерации после введения ранибизумаба / Р.Р. Файзрахманов, А.Л. Ярмухаметова // Вестн. офтальмол. – 2015. – № 131 (4). – С. 60–65.
2. Бобыкин, Е.В. Влияние уровня комплаенса на эффективность антиангиогенной терапии неоваскулярной формы возрастной макулярной дегенерации // Вестн. офтальмол. – 2014. – № 130 (4). – С. 88–96.
3. Бойко, Э.В. Антиангиогенная терапия в офтальмологии / Э.В. Бойко [и др.] – СПб.: ВМА, 2013. – 292 с.
4. Либман, Е.С., Комплексная характеристика инвалидности вследствие офтальмопатологии в Российской Федерации / Э.В. Калева, Д.П. Рязанов. – Росс. офтальмол. – 2012. – № 5. – С. 24–26.
5. Amoaku, W.M. Defining response to anti-VEGF therapies in neovascular AMD / W.M. Amoaku [et. al.] // Eye. – 2015. – Vol. 29. – P. 721–731.
6. Arcinue, C.A. One-year outcomes of aflibercept in recurrent or persistent neovascular age-related macular degeneration / C.A. Arcinue [et. al.] // Am. J. Ophthalmol. – 2015. – Vol. 159 (3). – P. 426–36.
7. Bakkal, B. Aflibercept Therapy for Exudative Age-related Macular Degeneration Resistant to Bevacizumab and Ranibizumab / B. Bakkal [et. al.] // Am. J. Ophthalmol. – 2013. – Vol. 156. – P. 15–22.
8. Batioglu, F. Short-term outcomes of switching anti-VEGF agents in eyes with treatment-resistant wet AMD / F. Batioglu [et. al.] // BMC Ophthalmol. – 2015. – Vol. 11; 15. – 40 p.
9. Busbee, B. Twelve-Month Efficacy and Safety of 0.5 mg or 2.0 mg Ranibizumab in Patients with Subfoveal Neovascular Age-related Macular Degeneration / B. Busbee [et. al.] // Ophthalmology. – 2013. – Vol. 120. – P. 1046–1056.
10. Chang, A.A. Intravitreal aflibercept for treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration / A.A. Chang [et. al.] // Ophthalmology. – 2014. – Vol. 121. – P. 188–192.
11. Das, A. Therapy for ocular angiogenesis: Principles and Practice / A. Das, T. Friberg // Philadelphia: LWW. – 2011. – 377 p.
12. Eghoj, M.S. Tachyphylaxis during treatment of exudative age-related macular degeneration with ranibizumab / M.S. Eghoj, T.L. Sorensen // Br. J. Ophthalmol. – 2012. – Vol. 96. – P. 21–23.
13. Gasperini, J.L. Bevacizumab and ranibizumab tachyphylaxis in the treatment of choroidal neovascularization / J.L. Gasperini [et. al.] // Br. J. Ophthalmol. – 2012. – Vol. 96. – P. 14–20.
14. Grewal, D.S. Visual and anatomical outcomes following intravitreal aflibercept in eyes with recalcitrant neovascular age-related macular degeneration: 12-month results / D.S. Grewal [et. al.] // Eye. – 2014. – № 28. – P. 895–899.
15. Heier, J.S. Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-related Macular Degeneration / J.S. Heier [et. al.] // Ophthalmology. – 2012. – Vol. 119. – № 12. – P. 2537–2548.
16. Lazzari, S. Aflibercept administration in neovascular age-related macular degeneration refractory to previous anti-vascular endothelial growth factor drugs: a critical review and new possible approaches to move forward / S. Lazzari [et. al.] // Angiogenesis. – 2015. – Vol. 18. – P. 397–432.
17. Pinheiro-Costa, J. Switch to Aflibercept in the Treatment of Neovascular AMD: One-Year Results in Clinical Practice / J. Pinheiro-Costa [et. al.] // Ophthalmologica. – 2015. – 233 (3–4). – P. 155–161.
18. Rosenfeld, P.J. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration / P.J. Rosenfeld [et. al.] // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 355 (14). – P. 1419–1431.
19. Schmidt-Erfurth, U. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies / U. Schmidt-Erfurth [et. al.] // Ophthalmology. – 2014. – Vol. 121 (1). – P. 193–201.
20. Stahl, A. Anti-angiogenic therapy in ophthalmology / A. Stahl [et. al.] // Essentials in Ophthalmology. – Germany: Springer – 2016. – 193 p.
21. Stewart, M.W. The expanding role of vascular endothelial growth factor inhibitors in ophthalmology / M.W. Stewart [et. al.] // Mayo Clin. Proc. – 2012. – Vol. 87. – P. 77–88.
22. Wyckoff, C.C. Aflibercept treatment for patients with exudative age-related macular degeneration who were incomplete responders to multiple ranibizumab injections (TURF trial) / C.C. Wyckoff [et. al.] // Br. J. Ophthalmol. – 2014. – Vol. 98. – P. 951–955.

A.N. Kulikov, S.V. Sosnovsky, N.A. Gribanov, R.D. Berezin, D.H. Oskanov, K.S. Ivanova

### Assessment of efficiency of change of inhibitor of angiogenesis at a takhifilaksiya of a neovascular age makulyarny degeneration to systematic antiangiogenic therapy

**Abstract.** One of possible ways of overcoming a takhifilaksiya to antiangiogenic medicines at patients with a neovascular age makulyar degeneration is medicine change. The short-term assessment of efficiency of change of antiangiogenic medicine in actual practice was a research objective. Two groups of examinees with a neovascular age makulyarny degeneration and indications to the 6th injection of inhibitor of angiogenesis are created. In the first group (7 patients, 9 eyes) carried out intravitrealny introduction of an aflibercept at an interval of a month, in the second group (8 patients, 8 eyes) – each 2 months. Estimated visual acuity according to tables of Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, thickness of the central retina according to an optical coherent tomography. At patients of the first group in 1 month after the 2nd intravitrealny introduction of an aflibercept visual acuity significantly hasn't changed: increase according to tables of ETDRS has made  $1 \pm 6$  signs. Thickness of the central retina opposite has authentically decreased ( $p < 0,05$ ) by  $137 \pm 223$  microns. At patients of the second group in 1 month after the 2nd intravitrealny introduction of an aflibercept of significant changes of visual acuity according to tables of Early Treatment Diabetic Retinopathy Study hasn't occurred ( $p > 0,05$ ). Unlike the first group of reliable reduction of thickness of the central retina it is noted, average decrease has made  $24 \pm 82$  microns ( $p > 0,05$ ). Thus change of medicine for antiangiogenic therapy doesn't give increase in visual functions. At the same time, monthly introduction of an aflibercept leads to significant decrease in thickness of the central retina and provides significantly the best anatomic result, than introduction at an interval of two months that can affect visual acuity maintenance duration in the long term.

**Key words:** aflibercept, ranibizumab, neovascular age makulyar degeneration, therapy change, antiangiogenic therapy, takhifilaksiya, resistance.

Контактный телефон: +7-921-330-69-94; e-mail: Gribanov84@ya.ru

И.В. Гайворонский<sup>1, 2</sup>, А.А. Родионов<sup>2</sup>,  
Д.Ю. Анохин<sup>1</sup>, А.В. Янишевский<sup>1</sup>

## Вариантная анатомия артерий тыла стопы и их топографо-анатомические отношения с костями и суставами

<sup>1</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

**Резюме.** На 60 нижних конечностях взрослых людей изучена ангиоархитектоника тыльной артерии стопы и ее основных ветвей. Топографо-анатомическое исследование состояло из взаимно дополняющих методик исследования, включающих в себя инъекцию сосудов голени и стопы несжимаемыми, затвердевающими рентгеноконтрастными массами с последующей рентгенографией и препарирование. Выделено 3 варианта ангиоархитектоники тыльной артерии стопы – прямолинейный, с латеральным и медиальным изгибами. При этом для каждого из них характерны определенные топографо-анатомические отношения ветвей тыльной артерии стопы с костями и суставами стопы. Установлено, что местоположение ствола тыльной артерии стопы влияет на уровни отхождения и количество ее ветвей. Приводятся средние значения величины внутренних диаметров исследуемых артерий. Полученные данные свидетельствуют о широком диапазоне различий между минимальными и максимальными значениями внутренних диаметров как самой тыльной артерии стопы, так и ее основных ветвей. Выявлено, что во всех случаях тыльные плюсневые артерии начинались либо от дугообразной артерии, либо от тыльной артерии стопы, обнаружены варианты слабо выраженной дугообразной артерии, когда она практически не визуализировалась. Макроскопически видимые анастомозы между ветвями тыльной артерии стопы в норме отсутствуют, за исключением хорошо выраженного соустья между подошвенной ветвью тыльной артерии стопы и латеральной подошвенной артерией.

**Ключевые слова:** артерии тыла стопы, тыльная артерия стопы, тыльные предплюсневые артерии, тыльные плюсневые артерии, дугообразная артерия, кости и суставы стопы, рентгенангиография, препарирование, вариантная анатомия.

**Введение.** В настоящее время существует большое число анатомических и клинических работ, посвященных изучению артерий стопы. Основными отечественными фундаментальными трудами в этой области являются работы Н.А. Амосова [1], В.В. Кованова [5], Е.М. Маргорина [6], И.В. Гайворонского [4]. Вместе с тем развитие современных технологий в медицине позволяет расширить возможности изучения артерий стопы и способствует появлению прикладных клинических работ (А.П. Пospelовой [9], Э.Р. Молера [7], Р.Е. Нойт [15] A.R. Golas [14]) по ее исследованию.

Одним из таких аспектов является изучение вариантной анатомии артериального русла стопы, которое продиктовано запросами клинической практики в различных направлениях хирургии [2, 3, 5]. Кроме того, широкое внедрение миниинвазивных технологий в клиническую практику требует глубоких знаний и понимания особенностей строения и кровоснабжения конкретной области, где непосредственно выполняется доступ или оперативный прием [3, 8]. При этом нарушение проходимости артерий тыла стопы в клинической практике встречается очень часто (10–29%), особенно при сахарном диабете [11, 13]. Для правильной интерпретации изменений, возникающих при

заболеваниях стопы, необходимо обстоятельно знать вопросы вариантной анатомии.

Одной из наиболее информативных методик выявления ангиоархитектоники является посмертная рентгеноангиография. Она позволяет исследовать не только диаметр, характер ветвления и длину отдельных сосудов, но и устанавливать связи между ними.

**Цель исследования.** Определение с помощью поствитальной ангиографии и препарирования наиболее часто встречающихся вариантов архитектоники артерий тыла стопы и их топографо-анатомических отношений с костями и суставами.

**Материалы и методы.** Исследование артериального русла тыла стопы проведено на базе кафедры нормальной анатомии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова на 60 нижних конечностях, взятых у 30 трупов людей, умерших в возрасте от 40 до 60 лет. Внешних повреждений, травм и заболеваний нижних конечностей у данных трупов не выявлено, также в анамнезе отсутствовал сахарный диабет.

Топографо-анатомическое исследование состояло из взаимно дополняющих методик исследования, включающих в себя инъекцию сосудов голени и стопы несжимаемыми, затвердевающими рентгенокон-

трастными массажами с последующей рентгенографией и препарирование.

Рентгеноконтрастную инъекционную массу (свинцовую акриловую краску) в объеме 70 мл вводили в нижнюю треть бедренной артерии после предварительного промывания артериального русла 5мл раствора гепарина (5000 ЕД/мл) и 200 мл 0,9% NaCl. После контрастирования сосудов при помощи портативного рентгеновского аппарата «ПАРДУС-У» выполняли рентгенографию исследуемой области в двух проекциях – прямой подошвенной и боковой. Рентгенограммы выполняли во всех случаях в стандартных укладках. Размер фокусного пятна используемого аппарата составлял 0,1 мм; напряжение от 50 до 70 кВ; средний ток 0,1 мА; время экспозиции от 0,1 до 5 с. Расстояние от источника излучения до приемника изображения (кассеты) составляло 40 см. Рентгеновское изображение получали при помощи CR-системы визуализации.

Морфометрические исследования артерий тыла стопы выполняли на ангиорентгенограммах с помощью программы RadiAnt DICOM Viewer, которая при заданных параметрах съемки позволяет визуализировать и обрабатывать полученное изображение, а также оценить внутренний диаметр кровеносных сосудов с точностью до 0,1 мм.

Измерение внутреннего диаметра артерий тыла стопы проводили в следующих точках: начальный отдел тыльной артерии – в проекции таранно-ладьевидного сустава, конечный ее отдел – на уровне середины длины I плюсневой кости, начальные отделы латеральной, медиальной предплюсневых, I тыльной плюсневой и дугообразной артерий – на 5 мм дистальнее от места их отхождения. При оценке ангиорентгенограмм и в процессе послойного препарирования обращали внимание на расположение основных артерий относительно костных структур и суставов стопы.

**Результаты и их обсуждение.** На рентгеновских снимках, выполненных в прямой и боковой проекциях, отчетливо определялась архитектура тыльной артерии стопы (ТАС), ее ветви и топографо-анатомические отношения с костями и суставами стопы. ТАС является продолжением передней большеберцовой артерии, а ее началом следует считать линию, проводимую через основания лодыжек.

При боковой укладке ТАС проецируется на тыльную поверхность костей предплюсны в проекции мягких тканей, затем наслаивается на основание I плюсневой кости и область первого межпальцевого промежутка, где отдает крупную подошвенную ветвь. Последняя анастомозирует с латеральной подошвенной артерией, формируя вертикально ориентированную дугу в дистальном отделе стопы. В области середины таранной и ладьевидной костей от ТАС отходят соответственно латеральная предплюсневая и дугообразная артерии, которые направляются латерально и вниз. На уровне середины тела плюсневых костей от ТАС берут

начало тыльные плюсневые артерии. Они следуют параллельно плюсневым костям, а в области их головок делятся на тыльные пальцевые артерии (рис. 1).

При прямой укладке ТАС проецируется на передней поверхности большеберцовой кости по середине между лодыжками. В 32 наблюдениях обнаружен вариант архитектуры тыльной артерии стопы, описанный в учебниках и атласах по анатомии человека (рис. 2).

При данном варианте ТАС имеет прямолинейный ход. От места своего начала она направляется к первому межкостному плюсневому промежутку, пересекая в косом направлении проекции костей предплюсны. ТАС проецируется на латеральный край головки таранной кости, затем на латеральный край ладьевидной кости, переходит по середине проекции промежуточной клиновидной кости и у латерального края первой плюсневой кости, на границе ее тела и основания продолжается в глубокую подошвенную ветвь. Последняя анастомозирует с латеральной подошвенной артерией. На всем протяжении просвет основного ствола артерий существенно не меняется, а глубокая подошвенная ветвь по своему диаметру равна диаметру конечной ветви латеральной подошвенной артерии. Следовательно, ТАС играет важную роль в кровоснабжении дистального отдела подошвы. В месте отхождения глубокой подошвенной ветви от ТАС отходит первая тыльная плюсневая артерия, которая по направлению является продолжением ТАС и тянется вдоль латерального края первой плюсневой кости. На уровне головки первой плюсневой кости от нее отходят тыльные пальцевые артерии к первому и второму пальцам.

В области медиального края основания второй плюсневой кости от ТАС ответвляется вторая тыльная плюсневая артерия, которая во втором межкостном плюсневом промежутке направляется к пальцам. В

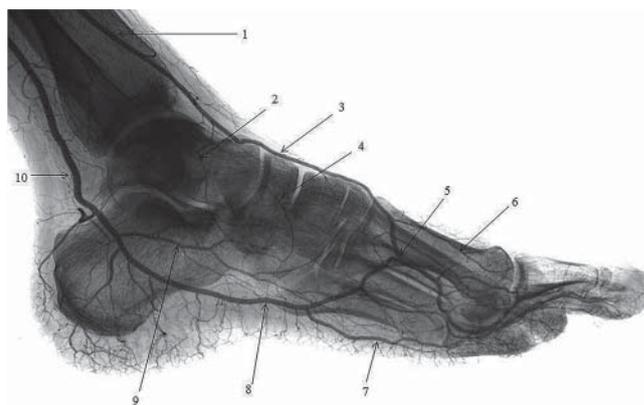
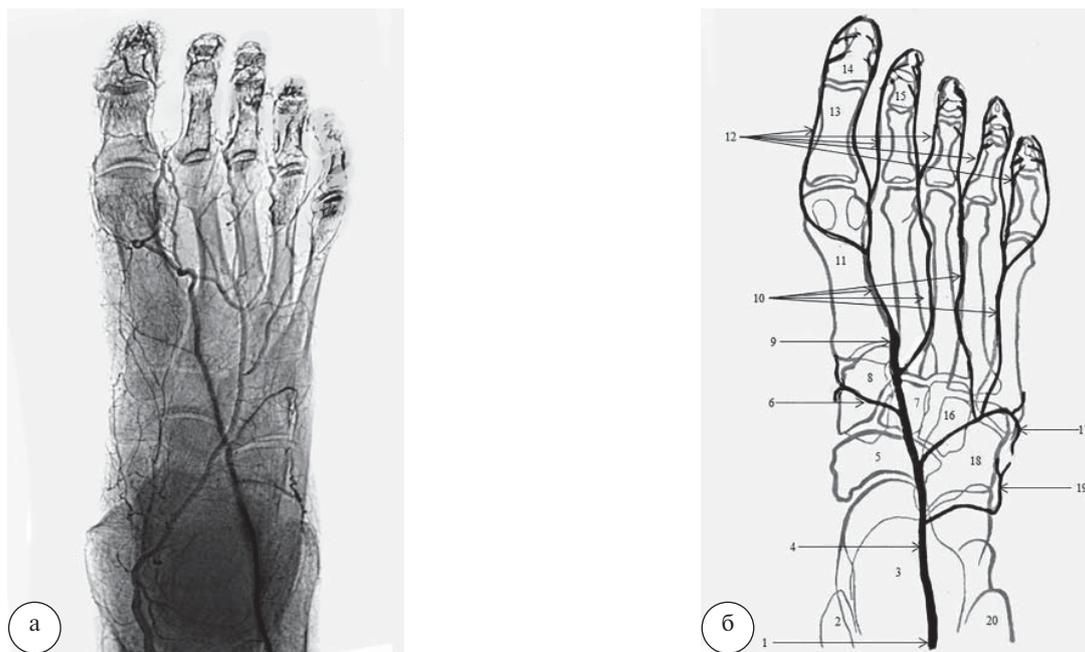


Рис. 1. Артерии стопы. Поствитальная ангиограмма.

Боковая проекция: 1 – передняя большеберцовая артерия; 2, 4 – латеральная предплюсневая артерия; 3 – тыльная артерия стопы; 5 – глубокая подошвенная ветвь; 6 – тыльная плюсневая артерия; 7 – подошвенная плюсневая артерия; 8 – латеральная подошвенная артерия; 9 – медиальная подошвенная артерия; 10 – задняя большеберцовая артерия



*Рис. 2.* Вариант прямолинейной архитектоники ствола ТАС: а – ангиорентгенограмма; б – схема ТАС и ее ветвей (подошвенные артерии на схеме отсутствуют). 1 – передняя большеберцовая артерия; 2 – медиальная лодыжка; 3 – таранная и пяточная кости; 4 – тыльная артерия стопы; 5 – ладьевидная кость; 6 – медиальная предплюсневая артерия; 7 – промежуточная клиновидная кость; 8 – медиальная клиновидная кость; 9 – глубокая подошвенная ветвь; 10 – тыльные плюсневые артерии; 11 – I плюсовая кость; 12 – тыльные пальцевые артерии; 13 – проксимальная фаланга I пальца; 14 – дистальная фаланга I пальца; 15 – средняя фаланга II пальца; 16 – латеральная клиновидная кость; 17 – дугообразная артерия; 18 – кубовидная кость; 19 – латеральная предплюсневая артерия; 20 – латеральная лодыжка

проекции середины промежуточной клиновидной кости от ТАС отходит медиальная предплюсневая артерия, которая направляется вперед и медиально и разветвляется на медиальной поверхности предплюсны.

На уровне латерального края головки таранной кости от ТАС берет свое начало латеральная предплюсневая артерия, которая отдает многочисленные ветви к латеральной поверхности предплюсны. В проекции латерального края ладьевидной кости от ТАС отходит дугообразная артерия, которая направляется в латеральном направлении и достигает основания пятой плюсневой кости. В этом месте дугообразная артерия делится на две самостоятельные тыльные плюсневые артерии, которые проходят вдоль боковых поверхностей четвертой и пятой плюсневых костей и делятся на пальцевые артерии.

Наряду с вариантом прямолинейной архитектоники ствола ТАС выявлены варианты архитектоники с медиальным и латеральным изгибами (17 и 11 наблюдений соответственно).

Вариант медиальной архитектоники ТАС с выраженным изгибом ствола в медиальную сторону представлен на рисунке 3.

ТАС образует дугу выпуклостью в медиальную сторону, вершина которой проецируется на таранно-ладьевидный сустав, пересекая ладьевидную кость посередине. Затем она устремляется к первому межпальцевому промежутку, где немного дистальнее

латерального края основания первой плюсневой кости продолжается в глубокую подошвенную ветвь, которая анастомозирует с глубокой подошвенной дугой. На уровне латерального края головки таранной кости от ТАС отходит латеральная предплюсневая артерия, которая далее направляется к латеральному краю кубовидной кости. В проекции таранно-ладьевидного сустава с латеральной стороны от ТАС ответвляется дугообразная артерия, которая направляется к бугру пятой плюсневой кости. От нее в дистальном направлении ответвляются тыльные плюсневые артерии ко II, III и IV межплюсневым промежуткам. На уровне плюснефаланговых артерий они делятся на пальцевые артерии. Медиальные предплюсневые артерии в количестве 2–3 отходят от ТАС в проекции краев ладьевидной и медиальной клиновидной костей, разветвляясь на медиальной поверхности предплюсны.

Вариант латеральной архитектоники ТАС с выраженным изгибом ствола в латеральную сторону представлен на рисунке 4. ТАС образует сильно выраженный изгиб в латеральную сторону в области костей предплюсны. Вершина изгиба приходится на середину кубовидной кости, в этом месте ответвляется дугообразная артерия. В отличие от предыдущих вариантов архитектоники ТАС, в данном случае дугообразная артерия имеет очень короткую протяженность. От нее ответвляется только четвертая тыльная плюсовая артерия, а также многочисленные предплюсневые ветви. При таком варианте архитектоники ТАС в боль-

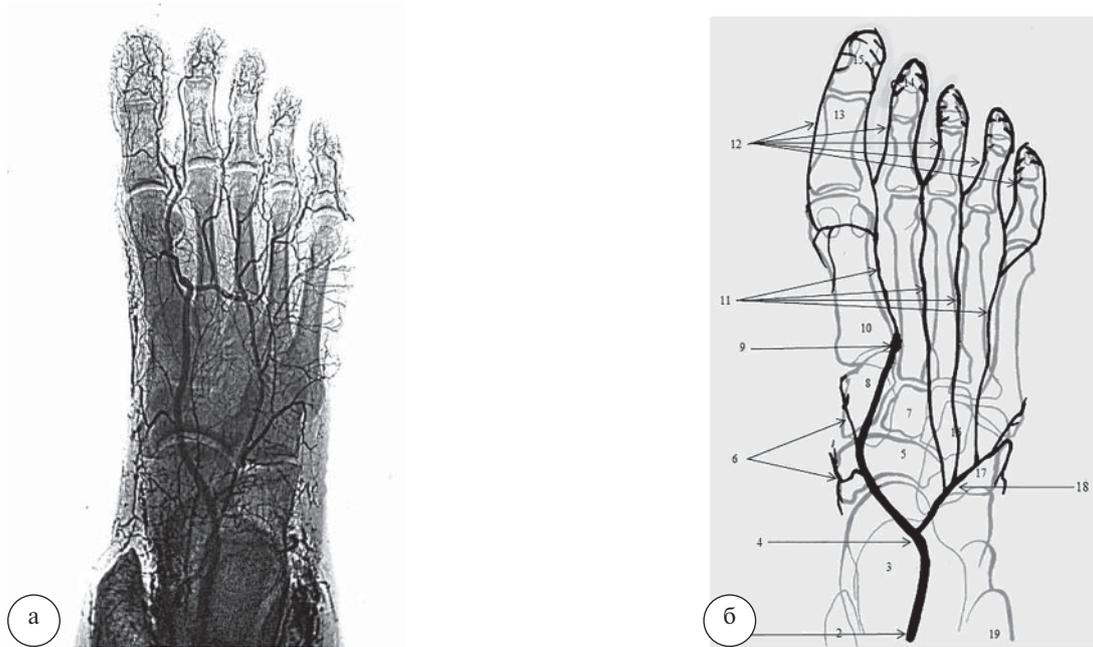


Рис. 3. Вариант архитектоники тыльной артерии стопы с изгибом ствола в медиальную сторону: а – ангиорентгенограмма; б – схема ТАС и ее ветвей (подошвенные артерии на схеме отсутствуют). 1 – передняя большеберцовая артерия; 2 – медиальная лодыжка; 3 – таранная и пяточная кости; 4 – тыльная артерия стопы; 5 – ладьевидная кость; 6 – медиальные предплюсневые артерии; 7 – промежуточная клиновидная кость; 8 – медиальная клиновидная кость; 9 – глубокая подошвенная ветвь; 10 – I плюсневая кость; 11 – тыльные плюсневые артерии; 12 – тыльные пальцевые артерии; 13 – проксимальная фаланга I пальца; 14 – средняя фаланга II пальца; 15 – дистальная фаланга I пальца; 16 – латеральная клиновидная кость; 17 – кубовидная кость; 18 – дугообразная артерия; 19 – латеральная лодыжка

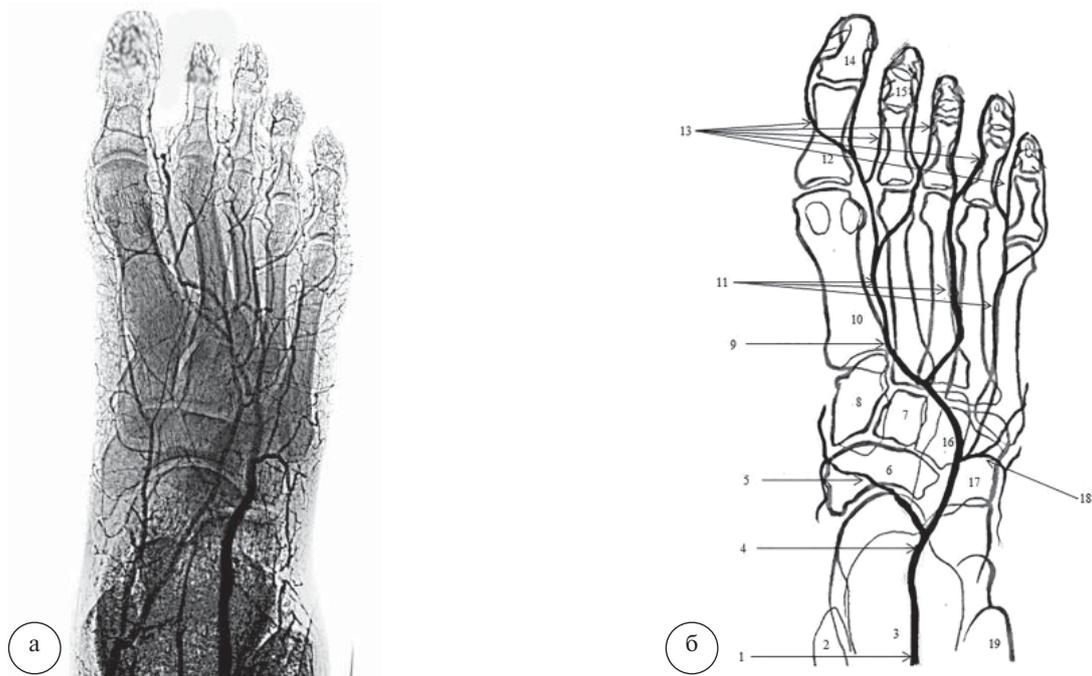


Рис. 4. Вариант архитектоники тыльной артерии стопы с выраженным изгибом ствола в латеральную сторону: а – ангиорентгенограмма; б – схема ТАС и ее ветвей (подошвенные артерии на схеме отсутствуют). 1 – передняя большеберцовая артерия; 2 – медиальная лодыжка; 3 – таранная и пяточная кости; 4 – тыльная артерия стопы; 5 – ладьевидная кость; 6 – медиальные предплюсневые артерии; 7 – промежуточная клиновидная кость; 8 – медиальная клиновидная кость; 9 – глубокая подошвенная ветвь; 10 – плюсневая кость; 11 – тыльные плюсневые артерии; 12 – проксимальная фаланга I пальца; 13 – тыльные пальцевые артерии; 14 – дистальная I фаланга пальца; 15 – средняя фаланга II пальца; 16 – латеральная клиновидная кость; 17 – кубовидная кость; 18 – дугообразная артерия; 19 – латеральная лодыжка

шинстве случаев латеральная предплюсневая артерия отсутствует. Вторая и третья плюсневые артерии самостоятельно отходят от материнского ствола ТАС, а первая является ее продолжением после ответвления глубокой подошвенной ветви. С медиальной стороны от ТАС отходит одна, две или даже три медиальные артерии предплюсны, которые обычно имеют большую протяженность. Формирование тыльных пальцевых артерий также вариабельно. Они могут происходить как от соответствующих плюсневых артерий, так и от соседних.

В 4 наблюдениях при варианте архитектоники ТАС с изгибом в латеральную сторону дугообразная артерия отсутствовала, а все тыльные плюсневые артерии происходили непосредственно от ствола ТАС.

Морфометрические характеристики внутренних диаметров основных артерий тыла стопы по данным рентгеноангиографии общей выборки (n=60) представлены в таблице.

Таблица

**Внутренние диаметры артерий тыла стопы, мм**

Исследуемая артерия	Min-max	X±mx
Тыльная артерия стопы (начальный отдел)	2,2–3,1	2,8±0,3
Тыльная артерия стопы (конечный отдел)	1,2–2,4	1,4±0,4
1-я тыльная плюсневая артерия	0,8–1,6	1,1 ± 0,2
Латеральная предплюсневая артерия	0,3–0,8	0,5 ± 0,08
Медиальная предплюсневая артерия	0,2–0,7	0,4 ± 0,05
Дугообразная артерия	0,8–1,5	1,3 ± 0,09

Данные таблицы свидетельствуют о большом диапазоне различий между минимальными и максимальными значениями внутреннего диаметра артерий тыла стопы. Можно полагать, что величины внутренних просветов артерий стопы зависят как от размеров стопы, так и от диаметра передней большеберцовой артерии.

Установлено, что при крайних вариантах архитектоники ТАС (латеральном и медиальном) по сравнению с прямолинейным внутренним просветом ТАС всегда больше на 20–30%, а основные ветви на стороне соответствующей выпуклости короче, чем на противоположной. При этом отсутствуют макроскопически видимые анастомозы между ветвями ТАС. Такой анастомоз определяется только между подошвенной ветвью ТАС и латеральной подошвенной артерией.

Таким образом, выявлены 3 варианта архитектоники ТАС: прямолинейный (53%), с изгибом ствола в медиальную сторону (32%), с изгибом ствола в латеральную сторону (15%). Вместе с тем Л.В Ремнева [5] указывает, что ТАС только в 34% случаев имеет срединное положение, в 49% – медиальное и в 17% – латеральное. По-видимому, расхождение связано с особенностями исследуемой выборки. Нами выявлено, что вариабельность архитектоники касается не только магистрального ствола ТАС, но и ее ветвей. Так, наиболее вариабельным было отхождение II и IV тыльных плюсневых артерий. Они могут формироваться

как от дугообразной артерии, так и непосредственно от самой ТАС. A.R. Golas et al. [14], R.E. Hoyt [15] указывают, что тыльные плюсневые артерии отходят от ТАС только в 20% случаев, а в 6–10% наблюдений эти артерии могут происходить из прободающих ветвей подошвенных артерий.

Прецизионное препарирование позволило установить, что во всех случаях тыльные плюсневые артерии начинались либо от дугообразной артерии, либо от ТАС. Также вариабельно было количество медиальных предплюсневых артерий – от 1 до 3, а дугообразная артерия ответвлялась на разных уровнях и имела различную протяженность. Кроме того, обнаружены варианты слабо выраженной дугообразной артерии, когда она практически не визуализировалась. Это, возможно, обусловлено наличием резко выраженного изгиба ТАС в латеральную сторону.

**Заключение.** Архитектоника ТАС может иметь 3 варианта: прямолинейный, с выраженными изгибами в медиальную и латеральную стороны. Наиболее часто встречается прямолинейный вариант, на втором месте – с изгибом в медиальную сторону, на третьем – в латеральную сторону.

Наличие значительных различий между минимальными и максимальными размерами внутренних просветов артерий тыла стопы свидетельствует о широком диапазоне их индивидуальной анатомической изменчивости.

**Литература**

- Амосов, Н.А. Типовая анатомия артериальной сети стопы / Н.А. Амосов. – Пермь, – 1943. – 148 с.
- Бенсман, В.М. Хирургия гнойно-некротических осложнений диабетической стопы: руководство для врачей: изд. 2-е перераб. и доп. / В.М. Бенсман. – М.: Медпрактика, 2015. – 496 с.
- Большаков, О.П. Оперативная хирургия и топографическая анатомия / О.П. Большаков, Г.М. Семенов. – СПб.: Питер, 2004. – 1184 с.
- Гайворонский, И.В. Клиническая анатомия сосудов и нервов. Учебное пособие. Издание 6-е. / И.В. Гайворонский, Г.И. Ничипорук. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2009. – 144 с.
- Кованов, В.В. Хирургическая анатомия артерий человека / В.В. Кованов, Т.И. Аникина. – М.: Медицина, 1974. – 360 с.
- Маргорин, Е.М. Индивидуальная изменчивость артериальных стволов и ее значение / Е.М. Маргарин. – Л.: ВМА, 1954. – С. 14–17.
- Молер, Э.Р. Заболевания периферических артерий / Э.Р. Молер. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 224 с.
- Николаев, А.В. Топографическая анатомия и оперативная хирургия / А.В. Николаев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 784 с.
- Поспелова, А.П. К анатомии артерий голени и стопы человека: дис. ... канд. мед. наук / А.П. Поспелова. – М., 1955. – 17 с.
- Ремнева, Л. В. К морфологии и топографии сосудов и крупных нервов дорсальной поверхности стопы человека с их проекцией на кожу и её скелет: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.В. Ремнева. – Омск, 1954. – 17 с.
- Рисман, Б.В. Лечение гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Б.В. Рисман. – СПб.: ВМА, 2011. – 48 с.
- Черданцев, Д.В. Диабетические макроангиопатии: методы восстановления кровотока / Д.В. Черданцев [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 1. – С. 95–99.

13. Criqui, M. Peripheral arterial disease: epidemiological aspects / M. Criqui // Vascular Medicine. – 2001. – № 6 (suppl. 1). – P. 3–7.
14. Golas, A.R. Aberrant Lower Extremity Arterial Anatomy in Microvascular Free Fibula Flap Candidates: Management Algorithm and Case Presentations / A.R. Golas [et al.] // J. Craniofac. Surg. – 2016. – Vol. 27, № 8. – P. 2134–2137.
15. Hoyt, R.E. Peripheral arterial disease in people with diabetes. Consensus statement / R.E. Hoyt // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26. – P. 12.
- 

I.V. Gayvoronsky, A.A. Rodionov, D.Yu. Anokhin, A.V. Yanishewsky

**Variant anatomy of the dorsalis pedis arteries and their topographo-anatomical relationships with the bones and joints of the foot**

***Abstract.** With 60 lower limbs of adults studied angioarchitectonics of the dorsalis pedis artery and its main branches. We distinguished 3 variants of the dorsalis pedis artery angioarchitectonics – straight, with the medial and lateral bends. Moreover, for each of them can be characterized by specific topographo-anatomical relationships of their branches to the bones and joints of the foot. It was proved that the location of the dorsalis pedis artery trunk influence on the levels of its divergence and the amount of its branches. The morphometrical study shows a wide range of differences between the minimal and maximal values of the internal diameters of both the dorsalis pedis artery and its main branches. The average values of cured inner diameters of arteries were indicated. Grossly visible anastomoses between the branches of the dorsalis pedis artery are normally absent except for the well pronounced anastomosis revealed only between plantar branch of the dorsalis pedis artery and the lateral plantar artery.*

***Key words:** dorsalis pedis arteries, dorsal pedis artery, tarsal artery, arcuate arteries, bones and joints of the foot, rentgenoangiography, preparation, variant anatomy.*

Контактный телефон: 89119895082; e-mail: lcf89@mail.ru