

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

БСМ

ISSN 1682-0363 (print)
ISSN 1819-3684 (on-line)

БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ

BULLETIN OF SIBERIAN MEDICINE

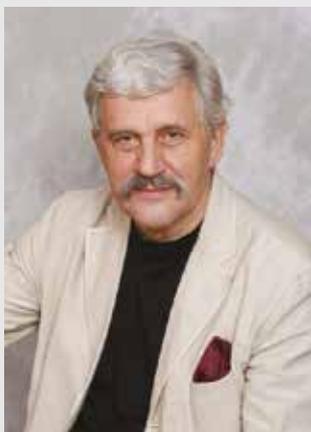
BSM



Том 20

№ 1. 2021

7 января 2021 года ушел из жизни главный редактор журнала НОВИЦКИЙ Вячеслав Викторович (родился 23 августа 1946 г.) – ученый-патолофизиолог с мировым именем, академик РАН (РАМН)



Вячеслав Викторович окончил лечебный факультет Томского медицинского института (1969, в н.в. Сибирский государственный медицинский университет – СибГМУ). Свою научную деятельность он начал в студенческие годы (со 2-го курса) под непосредственным руководством заведующего кафедрой патофизиологии, заслуженного деятеля науки РСФСР, профессора Д.И. Гольдберга. Как активный кружковец и общественник, по окончании вуза был оставлен для дальнейшей работы в институте, где прошел все этапы становления как научного сотрудника, педагога и администратора.

Защитив в 1972 г. под научным руководством профессоров Д.И. Гольдберга и Е.Д. Гольдберга кандидатскую диссертацию «Реакции системы крови при введении 5-фторурацила и фторафура в эксперименте», продолжил изучение побочных эффектов различных противоопухолевых препаратов, а также исследования в области радиационной гематологии и экспериментальной онкологии. В 1986 г. защитил докторскую диссертацию «Реактивность системы крови в ранние и отдаленные сроки после действия противоопухолевых антибиотиков антрациклинового ряда» (научный консультант – член-корреспондент АМН СССР, профессор Е.Д. Гольдберг). Ученое звание старшего научного сотрудника по специальности «патологическая физиология» присвоено в 1977 г., ученое звание доцента по кафедре патологической физиологии – в 1985 г., звание профессора – в 1989 г., звание член-корреспондента РАМН – в 1989 г., звание действительного члена (академика) РАМН – в 2005 г., звание действительного члена (академика) РАН – в 2014 г.

В 1988 г. был первым избранным на альтернативной основе проректором по научной работе, в декабре 1997 г. – первым избранным ректором Томского медицинститута (СибГМУ). В период 2000-2017 гг. заведовал кафедрой патофизиологии.

Будучи прогрессивным, талантливым администратором и человеком, истинно преданным науке, Вячеслав Викторович большое внимание уделял воспитанию научно-педагогических кадров и вовлечению молодежи в науку. Он создал собственное направление в томской школе патофизиологов – патофизиология системы крови и онкофармакология, в рамках которого объединились опытные и молодые преподаватели-исследователи СибГМУ для изучения вопросов патогенеза цитостатической болезни, фундаментальных механизмов нарушений структурно-метаболических свойств клеток крови при психических расстройствах и соматической патологии, патологической реактивности системы крови при инфекционном процессе. Подготовил 108 кандидатов и 45 докторов наук, большинство из которых защитились в возрасте до 35 лет. Научная школа академика РАН В.В. Новицкого шесть раз подтверждала звание «ведущей научной школы РФ» (2003, 2006, 2008, 2012, 2014, 2016). В 2010 году коллектив научной школы В.В. Новицкого был удостоен одной из наиболее престижных наград академии наук – премии им. И.В. Давыдовского по общей патологии за цикл работ «Молекулярные основы патологии клеток крови при социально значимых заболеваниях».

В.В. Новицкий является автором более 800 научных работ в области теоретической гематологии, патофизиологии, цитологии и клеточной биологии, в том числе 44 монографий, 18 учебных пособий, 2 авторских свидетельств и 17 патентов РФ на изобретения. Создатель, редактор и соавтор уникального атласа по электронной микроскопии эритроцитов и пяти изданий учебника по патологической физиологии для студентов медицинских вузов (1994, 2001, 2006, 2009, 2018 гг.).

Научные достижения Вячеслава Викторовича Новицкого признаны не только в России, но и за рубежом: действительный член Польской Академии медицины (с 1998), действительный член Международной академии медицины Альберта Швейцера (Польша, с 1999), professor honoris causa of philosophy (in humanities) Польской Академии медицины (2006). Кавалер 15 орденов и медалей научных сообществ и академий Польши, Германии, Франции, Великобритании, в том числе трех орденов командорского класса.

Член правления Российского научного общества патофизиологов.

Заслуженный деятель науки РФ (2000). Заслуженный работник культуры РФ (1996). Почетный гражданин г. Томска (2006). Почетный профессор СибГМУ (2016). Депутат Государственной думы Томской области 2-го, 3-го и 4-го созывов (1997–2001, 2001–2006, 2006–2011).

БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал
Выходит 4 раза в год

Том 20, № 1, 2021

ISSN 1682-0363 (print)
ISSN 1819-3684 (online)

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ:

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный
медицинский университет» Минздрава России

Журнал основан в 2001 году
Зарегистрирован в Министерстве РФ
по делам печати, телерадиовещания
и средств массовых коммуникаций
Свидетельство регистрации ПИ
№ 77-7366 от 26.03.2001 г.

Журнал входит в Перечень ведущих
рецензируемых научных журналов и изданий,
выпускаемых в РФ, в которых должны быть
опубликованы основные научные результаты
диссертаций на соискание ученой степени
доктора и кандидата наук

Индексация:

Scopus
Web of Science (WoS (ESCI))
РИНЦ (Science Index)
RSCI
Ulrich's International Periodicals Directory
Cyberleninka
DOAS

Редакция:

634050, г. Томск, пр. Ленина, 107.
Тел.: (382-2)-51-41-53.
<http://bulletin.tomsk.ru>
E-mail: bulletin@bulletin.tomsk.ru

Оригинал-макет:

Издательство СибГМУ.
634050, г. Томск, Московский тракт, 2.
Редакторы: Е.Е. Степанова, Ю.П. Готфрид
Перевод: М.Е. Орлова, Дж. Палацца
Электронная верстка, дизайн обложки
Л.Д. Кривцова

Отпечатано в ООО «Литбюро»,
634055, г. Томск, ул. Королёва, 4.

Подписано в печать 23.03.2021 г.
Формат 60 × 84/8. Печать офсетная.
Бумага мелованная. Гарнитура «Мысль».
Печ. л. 27,5. Усл. печ. л. 27.
Тираж 500 экз. Заказ 126.

Цена – свободная.

Дата выхода в свет 26.03.2021.

Подписной индекс 10650 в Объединенном каталоге
«Пресса России» и интернет-каталоге
агентства «Книга-Сервис».

При перепечатке ссылка на
«Бюллетень сибирской медицины» обязательна.

Ответственность за достоверность информации,
содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

О.И. Уразова, *член-корреспондент РАН (Томск)*

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

Л.М. Огородова, *член-корреспондент РАН (Томск)*

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

В.В. Калюжин, *профессор, д-р мед. наук (Томск)*

РЕДКОЛЛЕГИЯ:

В.М. Алифирова, *профессор, д-р мед. наук (Томск)*
Л.И. Афтанас, *академик РАН (Новосибирск)*
А.А. Баранов, *академик РАН (Москва)*
А.И. Венгеровский, *профессор, д-р мед. наук (Томск)*
Е.Г. Григорьев, *член-корреспондент РАН (Иркутск)*
А.М. Дыгай, *академик РАН (Томск)*
М.В. Завьялова, *профессор, д-р мед. наук (Томск)*
Л.В. Капилевич, *профессор, д-р мед. наук (Томск)*
С.И. Карась, *профессор, д-р мед. наук (Томск)*
Р.С. Карпов, *академик РАН (Томск)*
В.И. Киселев, *член-корреспондент РАН (Барнаул)*
Н.А. Корнетов, *профессор, д-р мед. наук (Томск)*
С.В. Логвинов, *профессор, д-р мед. наук (Томск)*
А.Д. Макацария, *член-корреспондент РАН (Москва)*
Л.С. Намазова-Баранова, *академик РАН (Москва)*
С.А. Некрылов, *профессор, д-р ист. наук (Томск)*
В.П. Пузырев, *академик РАН (Томск)*
В.И. Стародубов, *академик РАН (Москва)*
Е.А. Степовая, *профессор, д-р мед. наук (Томск)*
А.Т. Тепляков, *профессор, д-р мед. наук (Томск)*
В.А. Ткачук, *академик РАН (Москва)*
В.А. Труфакин, *академик РАН (Новосибирск)*
О.С. Федорова, *профессор, д-р мед. наук (Томск)*
И.А. Хлусов, *профессор, д-р мед. наук (Томск)*
Е.Л. Чойнзонов, *академик РАН (Томск)*
А.Г. Чучалин, *академик РАН (Москва)*
А.В. Шабров, *академик РАН (Санкт-Петербург)*
В.А. Шкурупий, *академик РАН (Новосибирск)*
М.С. Юсубов, *профессор, д-р хим. наук (Томск)*
А. Antsaklis, *профессор (Греция)*
F. Chervenak, *профессор (США)*
C. Dadak, *профессор (Австрия)*
Y. Dekhtyar, *профессор (Латвия)*
M. Erppl, *профессор (Германия)*
D. Gailani, *профессор (США)*
P. Odermatt, *(Швейцария)*
J. Odland, *(Норвегия)*
M. Poyurovsky, *профессор (Израиль)*
V. Zhdankin, *профессор (США)*

BULLETIN OF SIBERIAN MEDICINE

Peer-reviewed scientific-practical journal
Issued quarterly

Volume 20, No. 1, 2021

ISSN 1682-0363 (print)
ISSN 1819-3684 (online)

FOUNDER AND PUBLISHER:

Siberian State Medical University, the Ministry
for Healthcare of the Russian Federation

Registered by the Ministry of the Russian Federation for
Affairs of the Press, Television and Radio Broadcasting and
Mass Communication Media

Certificate of registration PI No. 77-7366
dated to 26.03.2001

Bulletin of Siberian Medicine is included:
in the List of peer-reviewed scientific journals
and publications issued in the Russian Federation,
which should publish main scientific results
of doctor's and candidate's theses

Bulletin of Siberian Medicine is indexed:

Scopus
Web of Science (WoS (ESCI))
Science Index
RSCI
Ulrich's International Periodicals Directory
Cyberleninka
DOAS

Editorial Board Office:

107, Lenin Av., Tomsk, 634050, Russian Federation
Telephone: +7-(382-2)-51-41-53.
<http://bulletin.tomsk.ru>
E-mail: bulletin@bulletin.tomsk.ru

Publisher: the Siberian State Medical University,
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050,
Russian Federation.

Editors: E.E. Stepanova, Yu.P. Gotfrid
Translate: M.E. Orlova, D. Palazza
Electronic makeup, cover design
L.D. Krivtsova

Printed in Litbuo LLC,
4, Korolev Str., Tomsk, 634055, Russian Federation

Signed to print 23.03.2021
Format 60 × 84/8. Offset print.
Coated paper. Mysl' font.
P.l. 27,5. C.p.l. 27.
500 copies. Odder no 126.

The price – free.
Date of publication 26.03.2021.

Pass-through copyright.
Advertising providers are liable for the truthfulness
of information in advertising materials.

EDITOR-IN-CHIEF

O.I. Urazova, *Corresponding Member of RAS (Tomsk)*

DEPUTY-EDITORS-IN-CHIEF:

L.M. Ogorodova, *Corresponding Member of RAS (Tomsk)*

SCIENCE EDITOR

V.V. Kalyuzhin, *Professor (Tomsk)*

EDITORIAL BOARD:

V.M. Alifirova, *Professor (Tomsk)*
L.I. Aftanas, *Academician of RAS (Novosibirsk)*
A.A. Baranov, *Academician of RAS (Moscow)*
A.I. Vengerovsky, *Professor (Tomsk)*
Ye.G. Grigoriyev, *Corresponding Member of RAS (Irkutsk)*
A.M. Dygai, *Academician of RAS (Tomsk)*
M.V. Zav'yalova, *Professor (Tomsk)*
L.V. Kapilevich, *Professor (Tomsk)*
S.I. Karas, *Professor (Tomsk)*
R.S. Karpov, *Academician of RAS (Tomsk)*
V.I. Kiselyov, *Corresponding Member of RAS (Barnaul)*
A.N. Kornetov, *Professor (Tomsk)*
S.V. Logvinov, *Professor (Tomsk)*
A.D. Makatsaria, *Corresponding Member of RAS (Moscow)*
L.S. Namazova-Baranova, *Academician of RAS (Moscow)*
S.A. Nekrylov, *Professor (Tomsk)*
V.P. Puzyryov, *Academician of RAS (Tomsk)*
V.I. Starodubov, *Academician of RAS (Moscow)*
Ye.A. Stepovaya, *Professor (Tomsk)*
A.T. Teplyakov, *Professor (Tomsk)*
V.A. Tkachuk, *Academician of RAS (Moscow)*
V.A. Trufakin, *Academician of RAS (Novosibirsk)*
O.S. Fedorova, *Professor (Tomsk)*
I.A. Khlusov, *Professor (Tomsk)*
Ye.L. Choinzonov, *Academician of RAS (Tomsk)*
A.G. Chuchalin, *Academician of RAS (Moscow)*
A.V. Shabrov, *Academician of RAS (St.-Petersburg)*
V.A. Shkurupiy, *Academician of RAS (Novosibirsk)*
M.S. Yusubov, *Professor (Tomsk)*
A. Antsaklis, *Professor (Greece)*
F. Chervenak, *Professor (USA)*
C. Dadak, *Professor (Austria)*
Y. Dekhtyar, *Professor (Latvia)*
M. Epple, *Professor (Germany)*
D. Gailani, *Professor (USA)*
P. Odermatt, *(Switzerland)*
J. Odland, *(Norway)*
M. Poyurovsky, *Professor (Israel)*
V. Zhdankin, *Professor (USA)*

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ	ORIGINAL ARTICLES
<p><i>Баздырев Е.Д., Максимов С.А., Галимова Н.А., Мулерова Т.А., Индукаева Е.В., Артамонова Г.В., Барбараш О.Л.</i> Связь курения с ишемической болезнью сердца в зависимости от других факторов сердечно-сосудистого риска</p>	<p><i>Bazdyrev E.D., Maksimov S.A., Galimova N.A., Mulerova T.A., Indukaeva E.V., Artamonova G.V., Barbarash O.L.</i> Association of smoking with coronary artery disease depending on other cardiovascular risk factors</p>
<p><i>Бесчастнов В.В., Рябков М.Г., Юданова Т.Н., Павленко И.В., Леонтьев А.Е., Тулупов А.А., Кичин В.В.</i> Новая возможность применения бактериофагов для профилактики инфекционных осложнений при свободной кожной пластике (бактериофаги при кожной пластике)</p>	<p><i>Beschastnov V.V., Ryabkov M.G., Yudanova T.N., Pavlenko I.V., Leont'ev A.E., Tulupov A.A., Kichin V.V.</i> New possibility of application of bacteriophages to prevent infectious complications in free skin grafting (bacteriophages in skin grafting)</p>
<p><i>Брагина О.Д., Чернов В.И., Гарбуков Е.Ю., Дорошенко А.В., Воробьева А.Г., Орлова А.М., Толмачев В.М.</i> Возможности радионуклидной диагностики Her2-позитивного рака молочной железы с использованием меченных технецием-99m таргетных молекул: первый опыт клинического применения</p>	<p><i>Bragina O.D., Chernov V.I., Garbukov E.Yu., Doroshenko A.V., Vorobyeva A.G., Orlova A.M., Tolmachev V.M.</i> Possibilities of radionuclide diagnostics of Her2-positive breast cancer using technetium-99m-labeled target molecules: the first experience of clinical use</p>
<p><i>Горбунов Н.С., Кобер К.В., Протасюк Е.Н., Ростовцев С.И., Самотесов П.А.</i> Анатомическое обоснование транспозиции грудоспинного нерва при невротизации поврежденных нервов плечевого сплетения</p>	<p><i>Gorbunov N. S., Kober K.V., Protasyuk E.N., Rostovtsev S.I., Samotesov P.A.</i> Anatomic grounds for the transposition of the thoracodorsal nerve in case of neurotization of brachial plexus nerve damage</p>
<p><i>Зельтер П.М., Колсанов А.В., Пышкина Ю.С.</i> Сегментация очаговых образований печени и виртуальная резекция на основе данных компьютерной томографии</p>	<p><i>Zelter P.M., Kolsanov A.V., Pyschkina Yu.S.</i> Segmentation of focal liver lesions and virtual resection based on computed tomography data</p>
<p><i>Каплевич Л.В., Кологривова В.В., Милованова К.Г., Захарова А.Н.</i> Влияние физической нагрузки на концентрацию эндотелиальной NO-синтазы и фактора активации тромбоцитов в плазме у спортсменов</p>	<p><i>Kapilevich L.V., Kologrivova V.V., Milovanova K.G., Zakharova A.N.</i> Effect of physical load on the concentration of endothelial NO-synthase and platelet-activation factor in plasma of athletes</p>
<p><i>Карнаушкина М.А., Тополянская С.В., Антонова Е.В., Мацюк Н.В., Васильева И.С., Струтынская А.Д., Тюрин И.Е.</i> Биомаркеры клинической и рентгенологической тяжести новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, и их ассоциация с тяжелым вариантом ее течения</p>	<p><i>Karnaushkina M.A., Topolyanskaya S.V., Antonova E.V., Matsyuk N.V., Vasilyeva I.S., Strutyenskaya A.D., Tyurin I.E.</i> Biomarkers of clinical and radiological severity of a new coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 virus, and their association with a severe variant of its course</p>

<i>Ким А.Д., Лепехова С.А., Чашкова Е.Ю., Коваль Е.В., Пивоваров Ю.И., Фадеева Т.В., Гольдберг О.А.</i> Результаты оценки микробиоты в условиях экспериментального язвенного поражения толстой кишки	59	<i>Kim A.D., Lepekhova S.A., Chashkova E.Y., Koval E.V., Pivovarov Yu.I., Fadeeva T.V., Goldberg O.A.</i> Results of the microbiota assessment in experimental ulcerative colitis
<i>Колесникова Л.И., Круско О.В., Беленькая Л.В., Шолохов Л.Ф., Гребенкина Л.А., Курашова Н.А., Колесников С.И.</i> Интегральная оценка процессов липопероксидации у женщин с овариальной формой гиперандрогении	67	<i>Kolesnikova L.I., Krusko O.V., Belenkaya L.V., Sholokhov L.F., Grebenkina L.A., Kurashova N.A., Kolesnikov S.I.</i> Integral assessment of lipoperoxidation processes in women with ovarian hyperandrogenism
<i>Лебедева Е.В., Счастный Е.Д., Нонка Т.Г., Репин А.Н.</i> Гендерные различия самооценки социального функционирования пациентов с хронической ИБС и аффективными расстройствами	75	<i>Lebedeva E.V., Schastnyy E.D., Nonka T.G., Repin A.N.</i> Gender differences in self-reported social functioning of patients with chronic coronary artery disease and affective disorders
<i>Матвеев И.А., Гиберт Б.К., Матвеев А.И., Козлов М.П.</i> Переносимость подготовки к колоноскопии препаратом «Фортранс» и предикторы, влияющие на ее характер	83	<i>Matveev I.A., Gibert B.K., Matveev A.I., Kozlov M.P.</i> Tolerance to colonoscopy preparation with Fortrans and predictors of negative effects
<i>Мельников М.Е., Безматерных Д.Д., Козлова Л.И., Натарева К.А., Штарк М.Б.</i> Стиль привязанности и распознавание эмоциональной мимики при депрессии	90	<i>Melnikov M.Ye., Bezmaternykh D.D., Kozlova L.I., Natarova K.A., Shtark M.B.</i> Attachment style and accuracy of facial expression recognition in depression
<i>Музыка Е.А., Перфилова В.Н., Суворин К.В., Тюренков И.Н.</i> Показатели физической работоспособности у потомства крыс с экспериментальной преэклампсией при ранней и поздней фармакологической коррекции производными ГАМК	98	<i>Muzyko E.A., Perfilova V.N., Suvorin K.V., Tyurenkov I.N.</i> Change in physical performance indicators of the progenies of rats with experimental preeclampsia in early and late pharmacological correction by GABA derivatives
<i>Рагино Ю.И., Куртуков Е.А., Денисова Д.В., Полонская Я.В., Щербакова Л.В.</i> Распространенность хронического бронхита на фоне абдоминального ожирения у молодых людей 25–44 лет г. Новосибирска	105	<i>Ragino Yu.I., Kurtukov E.A., Denisova D.V., Polonskaya Ya.V., Shcherbakova L.V.</i> Prevalence of chronic bronchitis against a background of abdominal obesity in young people aged 25–44 in Novosibirsk
<i>Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Каплиева И.В., Черярина Н.Д., Нескубина И.В., Сурикова Е.И., Котиева И.М., Трепитаки Л.К.</i> Влияние злокачественного роста и хронической нейрогенной боли на уровень нейротрофинов в мозге крыс	112	<i>Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Kaplieva I.V., Cheryarina N.D., Neskubina I.V., Surikova E.I., Kotieva I.M., Trepitaki L.K.</i> Effect of malignant growth and chronic neurogenic pain on neurotrophin levels in rat brain
ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ		REVIEWS AND LECTURES
<i>Артемяева К.А., Богданова И.М., Болтовская М.Н., Калюжин О.В.</i> Экспрессия иммуноглобулинов в эпителиальных опухолях человека и их потенциальная роль в канцерогенезе	119	<i>Artemyeva K.A., Bogdanova I.M., Boltovskaya M.N., Kalyuzhin O.V.</i> Expression of immunoglobulins in human epithelial tumors and their potential role in carcinogenesis

<i>Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Беспалова И.Д., Калюжина Е.В., Терентьева Н.Н., Сибирева О.Ф., Гракова Е.В., Усов В.Ю., Осипова М.А.</i> Прогрессирующая (advanced) сердечная недостаточность	129	<i>Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Beshpalova I.D., Kalyuzhina E.V., Terentyeva N.N., Sibireva O.F., Grakova E.V., Usov V.Yu., Osipova M.A.</i> Advanced heart failure
<i>Каштанова Е.В., Шахтшнейдер Е.В., Кручинина М.В., Логвиненко И.И., Стрюкова Е.В., Рагино Ю.И.</i> Биохимические, молекулярно-генетические и клинические аспекты COVID-2019	147	<i>Kashtanova E.V., Shakhtshneider E.V., Kruchinina M.V., Logvinenko I.I., Striukova E.V., Ragino Yu.I.</i> Biochemical, molecular genetic and clinical aspects of COVID-2019
<i>Кытикова О.Ю., Новгородцева Т.П., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А.</i> Роль нейротрофических факторов роста в патофизиологии бронхиальной астмы, сочетанной с ожирением	158	<i>Kytikova O.Yu., Novgorodtseva T.P., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A.</i> The role of neurotrophic growth factors in the pathophysiology of bronchial asthma associated with obesity
<i>Миронов М.П., Завадовская В.Д., Зоркальцев М.А., Куражов А.П., Фомина С.В., Шульга О.С., Жогина Т.В., Перова Т.Б.</i> Возможности применения лучевых методов исследования в диагностике кристаллических артропатий	168	<i>Mironov M.P., Zavadovskaya V.D., Zorkaltsev M.A., Kurazhov A.P., Fomina S.V., Shulga O.S., Zhogina T.V., Perova T.B.</i> The possibility of using radiology modalities in the diagnosis of crystalline arthropathy
<i>Мочула А.В., Мальцева А.Н., Завадовский К.В.</i> Современные сцинтиграфические методы оценки миокардиального кровотока и резерва	178	<i>Mochula A.V., Maltseva A.N., Zavadovsky K.V.</i> Modern scintigraphic methods for assessing myocardial blood flow and reserve
<i>Порядин Г.В., Захватов А.Н., Тарасова Т.В., Тимошкин В.О.</i> Роль метаболического синдрома в патогенезе гонартроза. Новый взгляд на проблему	190	<i>Poryadin G.V., Zakhvatov A.N., Tarasova T.V., Timoshkin V.O.</i> The role of metabolic syndrome in the pathogenesis of knee osteoarthritis: a new view on the problem
<i>Рябов В.В., Кретов Е.И., Попов С.В., Хасанов И.Ш., Яковлев М.Ю.</i> Технология коронарного стентирования и роль воспаления в атерогенезе: проблемы и перспективы	200	<i>Ryabov V.V., Kretov E.I., Popov S.V., Khassanov I.Sh., Yakovlev M.Yu.</i> Coronary stent technology and the role of inflammation in the atherogenesis: problems and prospects
СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ		CLINICAL CASES
<i>Нерсесян С.Л., Рытенкова О.И., Волков А.Н.</i> Клинико-генетическое описание и анализ случая хромосомного мозаицизма mos47,XY,+8/46,XY	213	<i>Nersesyan S.L., Ritenkova O.I., Volkov A.N.</i> Clinical genetic description and analysis of the case of chromosomal mosaicism MOS47,XY,+8/46,XY
<i>Раскуражев А.А., Кузнецова П.И., Танащян М.М.</i> Клинический случай атаксии токсического генеза	218	<i>Raskurazhev A.A., Kuznetsova P.I., Tanashyan M.M.</i> Clinical case of ataxia of toxic origin

Уважаемые читатели и авторы!

Я приветствую вас в роли главного редактора журнала «Бюллетень сибирской медицины».

Для меня большая честь – возглавить редакционную коллегию научного издания, которое основал, активно развивал и которым многие годы руководил мой учитель-наставник академик РАН Вячеслав Викторович Новицкий. В составе редакционной коллегии – авторитетные российские и иностранные ученые – лидеры и ведущие члены международных профессиональных объединений и научных сообществ. Во многом это личная заслуга Вячеслава Викторовича и его коллег – руководителей тех перспективных направлений современной медицинской науки, на которые ориентирован журнал.

Благодаря плодотворной работе редакционной коллегии и вам, дорогие авторы, журнал с каждым его новым выпуском становится интереснее, содержательнее, растет уровень публикаций, а значит – и статус журнала в целом.

Вхождение журнала в международные базы цитирования – важный этап его становления, как высокорейтингового издания, открывающего доступ к передовым достижениям в области медицины. В этой связи мы уделяем большое внимание предельной корректности публикуемой информации, расширению географии авторов, приглашению к опубликованию своих достижений ученых с мировым именем – признанных специалистов в своей области знаний. Еще более значимой для нас является максимальная доступность публикуемых материалов для российских и зарубежных читателей – в этой связи все статьи издаются со свободным бесплатным доступом на двух языках – русском и английском.

В период пандемии мы все испытываем определенные трудности, в том числе при организации и проведении научных изысканий. Однако нам необходимо мобилизоваться в изучении новых медицинских проблем и направить свой исследовательский потенциал на их решение.

Мы всегда открыты для диалога, предложений и впредь будем стараться учесть все ваши замечания и пожелания!



С надеждой на плодотворное сотрудничество,
д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН
Уразова Ольга Ивановна

A handwritten signature in black ink, consisting of stylized initials and a surname.



УДК 616.12-005.4-02:613.84
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-7-15>

Связь курения с ишемической болезнью сердца в зависимости от других факторов сердечно-сосудистого риска

Баздырев Е.Д., Максимов С.А., Галимова Н.А., Мулерова Т.А., Индукаева Е.В., Артамонова Г.В., Барбараш О.Л.

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ) Россия, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучение вероятности наличия ишемической болезни сердца (ИБС) в зависимости от статуса курения, а также оценка связи курения с другими традиционными факторами риска у жителей Кузбасского региона в возрасте 25–64 лет.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов многоцентрового эпидемиологического исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в Российской Федерации» в Кемеровской области, полученных на случайной выборке 1 599 человек в возрасте 25–64 лет. Помимо статуса курения анализировались пол, возраст, образование, наличие сахарного диабета (СД) и артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, высокий уровень липопротеидов низкой плотности, низкий уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), гипергликемия, ожирение, злоупотребление алкоголем и депрессия.

Результаты. В зависимости от статуса курения сформированы три группы. Первая группа – курящие в настоящее время, 484 человека (30,3%), вторая – курившие в прошлом, 317 (19,8%), и третья группа – никогда не курившие, 798 человек (49,9%). Группы не имели различий по распространенности ИБС. При определении ранговой значимости влияния факторов риска на вероятность ИБС в общей популяции выявлено, что возраст является самым сильным фактором, а курение и низкий уровень ЛПВП – минимальными. Степень влияния на ИБС фактора курения выше у представителей старшей возрастной группы, однако даже у лиц в возрасте 50 лет и старше факт курения не занял лидирующие позиции и следовал за СД, гипертриглицеридемией, депрессией и ожирением. Вероятность ИБС у курящих в сравнении с никогда не курившими усиливается при сочетании курения с гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией, мужским полом, отсутствием высшего образования, наличием депрессии и возрастом 50 лет и старше. У куривших в прошлом к не курящим – при сочетании с гипергликемией.

Заключение. Курение является не первостепенным фактором риска при выявлении ИБС в исследуемой выборке, а при наличии дополнительных факторов риска влияние курения на вероятность выявления ИБС усиливается.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, курение, факторы риска.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (протокол № 71 от 02.09.2013).

✉ Баздырев Евгений Дмитриевич, e-mail: edb624@mail.ru.

Для цитирования: Баздырев Е.Д., Максимов С.А., Галимова Н.А., Мулерова Т.А., Индукаева Е.В., Артамонова Г.В., Барбараш О.Л. Связь курения с ишемической болезнью сердца в зависимости от других факторов сердечно-сосудистого риска. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (1): 7–15. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-7-15>.

Association of smoking with coronary artery disease depending on other cardiovascular risk factors

Bazdyrev E.D., Maksimov S.A., Galimova N.A., Mulerova T.A., Indukaeva E.V., Artamonova G.V., Barbarash O.L.

*Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases
6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation*

ABSTRACT

Aim. To study the possibility of the presence of coronary artery disease (CAD) depending on the smoking status, as well as to estimate the association of smoking with other traditional risk factors in residents of Kemerovo region aged 25–64 years.

Materials and methods. We analyzed the results of the multicenter epidemiological study “Epidemiology of cardiovascular diseases and their risk factors in the Russian Federation” in Kemerovo region obtained from a random sample of 1,599 subjects aged 25–64 years. Besides the smoking status, the following parameters were analyzed: gender, age, education, diabetes mellitus (DM) and arterial hypertension (AH) history, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, high level of low-density lipoproteins, low level of high-density lipoproteins (HDL), hyperglycemia, obesity, alcohol abuse, and depression.

Results. Three groups were formed depending on the smoking status: group 1 included 484 (30.3%) current smokers, group 2 had 317 (19.8%) former smokers and group 3 had 798 (49.9%) individuals who had never smoked. The groups did not differ in the prevalence of CAD. When determining the rank significance of the impact of risk factors on the possibility of CAD development in the overall population, it was revealed that the age affected the risk of CAD the most, while smoking and low HDL had minimal impact. The impact of the smoking factor on CAD was higher in the representatives of the older age group; however, even in the subjects aged ≥ 50 years, the smoking factor was not the leading one and followed DM, hypertriglyceridemia, depression, and obesity. The possibility of CAD development in smokers, as opposed to individuals who had never smoked, increased when smoking was accompanied by hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, male sex, lack of higher education, depression, and age of ≥ 50 years. The possibility of CAD development in former smokers as opposed to non-smokers increased when smoking was accompanied by hyperglycemia.

Conclusion. Smoking is not the primary risk factor in CAD detection in the studied sample. In the presence of additional risk factors, the impact of smoking on the possibility of CAD detection increases.

Key words: coronary artery disease, smoking, risk factors.

Conflict of interest. The authors declare no obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. All individuals were notified of the objectives of the study and signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee at the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Protocol No. 71 of 02.09.2013).

For citation: Bazdyrev E.D., Maksimov S.A., Galimova N.A., Mulerova T.A., Indukaeva E.V., Artamonova G.V., Barbarash O.L. Association of smoking with coronary artery disease depending on other cardiovascular risk factors. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (1): 7–15. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-7-15>.

ВВЕДЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) на протяжении многих лет занимает ведущее место среди всех причин смертности и инвалидизации населения не только в России, но и во всем мире. Общепринято считать, что такие факторы риска, как нарушение липидного и углеводного обмена, артериальная гипертензия (АГ), чрезмерный прием алкоголя, низкая физическая активность, избыточный вес и курение, являются ведущими в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Исследования последних лет сосредоточены, прежде всего, на анализе причинно-следственных связей, с позиции изолированного влияния данных факторов на возможность развития ИБС. К сожалению, недостаточно исследований, в которых бы демонстрировался комплексный подход оценки возможного влияния не только факта курения, но и различного его статуса в сочетании с другими традиционными факторами сердечно-сосудистого риска.

Цель исследования – изучение вероятности наличия ИБС в зависимости от статуса курения, а также оценка связи курения с другими традиционными факторами риска у жителей Кузбасского региона в возрасте 25–64 лет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ проведен по результатам многоцентрового эпидемиологического исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ) в Кемеровской области, полученным на случайной выборке мужского и женского взрослого населения в возрасте 25–64 лет (1 628 человек). После удаления из анализа лиц с неполным объемом необходимых данных конечный объем выборки составил 1 599 человек. Так как доля пропущенных данных составила менее 2%, то анализ их возможного влияния на конечные результаты не проводился.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. До включения в исследование пациенты подписывали информированное согласие установленной формы, одобренной локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ. Оценка наличия ИБС проводилась по сумме трех эпидемиологических критериев: на основе кодирования изменений электрокардиограммы по Миннесотскому коду, опросника Rose и инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе.

В зависимости от статуса курения респонденты в дальнейшем были распределены на три группы. Курящими в настоящее время считались пациенты,

которые выкуривали хотя бы одну сигарету/папиросу в сутки или бросили курить менее года назад. «Бывшими» курильщиками считались пациенты, отказавшиеся от курения за год и более до включения в данное исследование. Некурящими считали тех, кто никогда ранее не курил [1].

Помимо статуса курения анализировались следующие факторы сердечно-сосудистого риска: пол, возраст, образование, наличие сахарного диабета (СД) и АГ, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, высокий уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), низкий уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), гипергликемия, ожирение, злоупотребление алкоголем и депрессия.

Статус курения (не курят/курили в прошлом/курят), образование (высшее/не высшее), наличие СД (со слов респондента), особенности употребления алкоголя и уровень депрессии оценивали по данным анкетирования. Потребление алкоголя оценивалось по данным о частоте, объеме и типу потребляемых алкогольных напитков, далее проводился расчет объема употребляемого алкоголя за год с последующим переводом в среднедневные значения в граммах этанола. Злоупотребление алкоголем классифицировалось при расчетном среднесуточном употреблении этанола более 72 г.

Для оценки депрессии использовали валидизированную в России госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS). Рассчитан 75-й перцентиль значений депрессии в исследуемой выборке, значения выше которого рассматривались как повышенный уровень депрессии. АГ классифицировалась при систолическом артериальном давлении (АД) 140 мм рт. ст. и выше и (или) диастолическом АД 90 мм рт. ст. и выше, а также независимо от уровня АД на фоне приема гипотензивных препаратов. Под ожирением подразумевали значение индекса Кетле 30 кг/м² и выше. Гиперхолестеринемия классифицировалась при концентрации общего холестерина более 5,0 ммоль/л, гипертриглицеридемия – триглицеридов более 1,7 ммоль/л, высокий уровень ЛПНП – при значениях более 3,0 ммоль/л, низкий уровень ЛПВП – при значениях менее 1,0 ммоль/л, гипергликемия натощак – глюкозы более 5,6 ммоль/л.

Описательная статистика включала расчет среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD) для количественных показателей и частоты – для качественных показателей. Для оценки различий количественных показателей использовали критерий Краскела – Уоллиса, качественных – Хи-квадрат Пирсона. Определение ранговой значимости влияния факторов риска на вероятность развития ИБС проводилось с помощью деревьев классификации.

Применялся метод дискриминантного одномерного ветвления для категориальных и порядковых предикторов.

В качестве критериев точности прогноза взяты равные цены неправильной классификации объектов и априорные вероятности, пропорциональные размерам классов зависимой переменной. Остановка ветвления производилась по правилу отсечения по ошибке классификации, при этом минимальное число неправильно классифицируемых объектов принималось равным 12, величина стандартной ошибки – 1,0. Значимость факторов риска по итогам анализа деревьев классификации оценивалась в условной 100-балльной шкале, за 100 условных единиц (у.е.) принималась значимость предиктора, максимально влияющего на классифицируемый объект.

При оценке связи статуса курения с ИБС применялся логистический регрессионный анализ, результаты скорректированы на пол, возраст, гипертриглицеридемию, образование, депрессию, ожирение, СД, АГ. Рассчитывались отношение шансов (ОШ) и 95%-й доверительный интервал (ДИ) и *p*-уровень ОШ. На первом этапе связь статуса курения с ИБС оценивалась в общей выборке, на втором этапе – поочередно в группах по наличию/отсутствию фактора риска.

Статистический анализ проводился в программе Statistica 6.1. Критическим уровнем статистической значимости принимался 0,05. При уровне значимости $0,05 < p < 0,10$ отмечалась тенденция к статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди 1 599 включенных в исследование ИБС верифицирована у 264 (16,5%) респондентов, из которых у 28 (10,6%) был ранее перенесенный ИМ. Необходимо отметить, что 801 (50,1%) опрошенный либо курил в прошлом, либо курит в настоящее время. При сравнительном анализе группы не имели различий по распространенности ИБС, ранее перенесенному инфаркту и инсульту (табл. 1). Необходимо отметить, что курящие в настоящее время – лица мужского пола, более молодого возраста, с меньшим проявлением нарушения холестерина и углеводного обмена. Наряду с этим среди них меньше лиц, имеющих высшее образование, и больше лиц, злоупотребляющих алкоголем.

Исходно проведено определение ранговой значимости влияния факторов сердечно-сосудистого риска на вероятность наличия ИБС. В общей выборке при учете всех рассматриваемых факторов риска максимальный ранг (100 у.е.) влияния на вероятность наличия ИБС имеет возраст (табл. 2).

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика групп в зависимости от статуса курения				
Показатель	Курящие в настоящее время 484 (30,3%)	Курившие в прошлом 317 (19,8%)	Никогда не курившие 798 (49,9%)	<i>p</i>
Возраст, лет, <i>M</i> ± <i>SD</i>	44,5 ± 11,0	46,6 ± 11,6	48,3 ± 11,3	<0,0001
Пол, мужской, <i>n</i> (%)	312 (64,5)	195 (61,5)	182 (22,8)	<0,0001
ИБС, <i>n</i> (%)	83 (17,1)	50 (15,8)	131 (16,4)	0,87
ИМ, <i>n</i> (%)	8 (1,6)	10 (3,1)	10 (1,2)	0,090
Хронический бронхит, <i>n</i> (%)	92 (19,0)	54 (17,0)	108 (13,5)	0,028
Бронхиальная астма, <i>n</i> (%)	15 (3,1)	9 (2,8)	36 (4,5)	0,28
Заболевания желудочно-кишечного тракта, <i>n</i> (%)	136 (28,1)	103 (32,5)	346 (43,4)	<0,0001
Заболевания почек, <i>n</i> (%)	74 (15,3)	74 (23,3)	258 (32,3)	<0,0001
АГ, <i>n</i> (%)	185 (38,2)	156 (49,2)	352 (44,1)	0,0074
СД, <i>n</i> (%)	11 (2,3)	19 (6,0)	33 (4,1)	0,028
Инсульт, <i>n</i> (%)	7 (1,4)	11 (3,5)	14 (1,7)	0,11
Нарушения ритма, <i>n</i> (%)	77 (15,9)	60 (18,9)	179 (22,4)	0,016
Ожирение, <i>n</i> (%)	132 (27,3)	114 (36,0)	312 (39,1)	<0,0001
Депрессия, <i>n</i> (%)	100 (20,7)	51 (16,1)	153 (19,2)	0,27
Злоупотребление алкоголем, <i>n</i> (%)	146 (30,2)	66 (20,8)	56 (7,0)	<0,0001
Высшее образование, <i>n</i> (%)	153 (31,6)	127 (40,1)	349 (43,7)	<0,0001
Гиперхолестеринемия, <i>n</i> (%)	232 (47,9)	176 (55,5)	441 (55,3)	0,024
Гипертриглицеридемия, <i>n</i> (%)	98 (20,2)	76 (24,0)	150 (18,8)	0,15
Низкий уровень ЛПВП, <i>n</i> (%)	11 (2,3)	8 (2,5)	6 (0,7)	0,032
Высокий уровень ЛПНП, <i>n</i> (%)	297 (61,4)	215 (67,8)	542 (67,9)	0,041
Гипергликемия, <i>n</i> (%)	76 (15,7)	59 (18,6)	141 (17,7)	0,52

Таблица 2

Ранг влияния факторов риска на вероятность наличия ИБС			
Показатель	Ранг влияния фактора риска на вероятность ИБС, у.е.		
	Общая выборка	Лица моложе 50 лет	Лица в возрасте 50 лет и старше
Пол, мужчины	8	100	32
Возраст	100	83	45
Курение	1	31	52
Высшее образование	15	66	43
СД	14	8	100
АГ	13	76	12
Гиперхолестеринемия	2	16	15
Гипертриглицеридемия	13	39	96
Высокий уровень ЛПНП	2	14	25
Низкий уровень ЛПВП	1	21	11
Гипергликемия	13	41	42
Ожирение	19	56	67
Злоупотребление алкоголем	6	23	30
Депрессия	27	53	80

Другие факторы риска оказывают гораздо меньшее влияние, по убыванию, у.е.: депрессия – 27, ожирение – 19, образование – 15 и менее. Так как влияние возраста подавляющее, ранговая оценка влияния факторов риска на вероятность наличия ИБС выполнена в двух возрастных группах. В группе моложе 50 лет ранг влияния более 50 у.е. отмечается по полу, возрасту, АГ, образованию, ожирению, депрессии. Обращает на себя внимание, что курение как один из ведущих факторов, определяющих вероятность ИБС, занимает самое последнее ранговое место в общей популяции. Но при дифференциации по возрасту данный фактор усиливает свое влияние на вероятность наличия ИБС. Так, у лиц моложе 50 лет он составил 31 у.е., а в старшей возрастной группе (50 лет и старше) его значимость увеличивается до 52 у.е. Кроме статуса курения, ранг влияния более 50 у.е. отмечается по СД (100 у.е.), гипертриглицеридемии (96 у.е.), депрессии (80 у.е.) и ожирению (67 у.е.).

Таким образом, в общей популяции возраст является самым сильным фактором по влиянию на ИБС, а курение и низкий уровень ЛПВП – минимальными. Стоит сказать, что степень влияния на ИБС фактора курения выше у представителей старшей возрастной группы, однако этот факт не занял лидирующие позиции и следовал за СД, гипертриглицеридемией, депрессией и ожирением.

Далее проведен расчет вероятности наличия ИБС не только в зависимости от статуса курения, но и при сочетании курения с другими факторами риска. В связи с большим объемом полученных данных в табл. 3 представлены только статистически значимые связи.

Таблица 3

Вероятность наличия ИБС в зависимости от статуса курения и других факторов сердечно-сосудистого риска			
Показатель	ОШ	95%-й ДИ	p-уровень
Курящие vs не курящих			
Курение	1,53	1,05–2,22	0,025
Гиперхолестеринемия	1,74	1,05–2,89	0,031
Гипертриглицеридемия	2,39	1,11–5,12	0,025
Мужской пол	1,92	1,01–3,68	0,049
Отсутствие высшего образования	1,71	1,07–2,72	0,024
Депрессия	2,36	1,15–4,83	0,018
Возраст ≥50 лет	1,82	1,11–2,99	0,028
Курившие в прошлом vs не курящих			
Курение	1,31	0,86–1,99	0,20
Гипергликемия	2,79	1,10–7,11	0,030
Курящие vs куривших в прошлом			
Курение	1,47	0,96–2,27	0,078
Мужской пол	2,16	1,18–3,96	0,012
Отсутствие высшего образования	1,74	1,02–2,97	0,041
Депрессия	2,58	1,01–6,61	0,047
Возраст ≥50 лет	1,87	1,08–3,24	0,024

Вероятность наличия ИБС у лиц, которые курят в настоящее время, на 53% выше в сравнении с никогда не курившими. Кроме этого выявлена прямая статистически значимая связь вероятности наличия ИБС при сочетании курения с другими факторами сердечно-сосудистого риска: гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией, мужским полом, отсут-

ствием высшего образования, наличием депрессии и возрастом старше 50 лет. При сочетании курения с остальными факторами риска наблюдается связь с наличием ИБС, приближающаяся к статистически значимой: АГ (ОШ = 1,63, 95%-й ДИ 0,94–2,83, $p = 0,082$), гипергликемия (ОШ = 2,63, 95%-й ДИ 0,98–7,04, $p = 0,053$), ожирение (ОШ = 1,83, 95%-й ДИ 0,99–3,38, $p = 0,054$).

Необходимо отметить, что для лиц, куривших в прошлом и не курящих, но с отсутствием других факторов риска, также характерна тенденция прямой ассоциации курения с ИБС (ОШ выше 1,00), однако все эти ассоциации статистически незначимы. В связи с этим, вероятно, целесообразнее говорить не о том, что курение ассоциируется с наличием ИБС только у лиц с другими факторами риска, а о том, что влияние курения сильнее проявляется у лиц с сопутствующей патологией и неблагоприятным фоном факторов сердечно-сосудистого риска.

Далее осуществлен анализ респондентов, которые бросили курить больше года назад, до проведения данного исследования, и никогда не куривших. Так, у ранее куривших связь курения с вероятностью наличия ИБС прямая, однако статистически незначимая. Из всех рассматриваемых факторов сочетание курения в прошлом только с гипергликемией статистически значимо ассоциируется с наличием ИБС.

Кроме того, приближаются к статистически значимым сочетание курения в прошлом с факторами, характеризующими нарушения, прежде всего, липидного обмена, а именно с гиперхолестеринемией (ОШ = 1,68, 95%-й ДИ 0,96–2,94, $p = 0,071$), гипертриглицеридемией (ОШ = 2,31, 95%-й ДИ 0,96–5,58, $p = 0,060$), ожирением (ОШ = 1,82, 95%-й ДИ 0,95–3,52, $p = 0,072$). Следовательно, наличие этих факторов риска приводит к тому, что прекращение курения не столь сильно ассоциируется с более низкой вероятностью ИБС.

Стоит отметить статистически незначимые тенденции прекращения курения среди мужчин и женщин. Если при анализе «курящие vs не курящих» выраженность связи наличия ИБС была среди мужчин (у мужчин ОШ = 1,92, 95%-й ДИ 1,01–3,68, $p = 0,049$ против женщин ОШ = 1,20, 95%-й ДИ 0,74–1,94, $p = 0,45$), то при анализе «курившие в прошлом vs не курящие» вероятность наличия выше у лиц женского пола (у женщин ОШ = 1,33, 95%-й ДИ 0,79–2,25, $p = 0,28$ против мужчин: ОШ = 0,94, 95%-й ДИ 0,45–1,98, $p = 0,87$), хотя статистической значимости получено не было. Вероятно, это может косвенно указывать на то, что у женщин прекращение курения в меньшей степени, чем у мужчин, ассоциируется со снижением вероятности наличия ИБС.

Изменение связи с ИБС при прекращении курения более наглядно при сопоставлении ассоциаций с ИБС у курящих и прекративших курить лиц. В общей выборке снижение силы связи с ИБС у прекративших курить отражается на высоких значениях ОШ курящих vs куривших в прошлом (различия приближаются к статистически значимым (ОШ = 1,47, 95%-й ДИ 0,96–2,27, $p = 0,078$).

Согласно проведенному логистическому регрессионному анализу, с позиции низкой вероятности наличия ИБС, более благоприятные ассоциации при отказе от курения у мужчин, лиц с отсутствием высшего образования, старше 50 лет и наличием депрессии. Кроме этого, при отказе от курения приближается к статистически значимым по отношению к снижению вероятности ИБС ряд факторов: наличие АГ (ОШ = 1,47, 95%-й ДИ 0,96–2,27, $p = 0,078$), отсутствие гипергликемии (ОШ = 1,52, 95%-й ДИ 0,93–2,48, $p = 0,095$) и ожирения (ОШ = 1,68, 95%-й ДИ 0,94–2,98, $p = 0,077$). Наличие или отсутствие таких факторов, как гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, не оказывает влияния на снижение вероятности наличия ИБС даже при отказе от курения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Распространенность курения как одного из ведущих факторов риска развития ССЗ колоссальна. По данным исследования ЭССЕ-РФ, в России курит 27,7% населения, у жителей Кузбасса распространенность данного фактора риска была самой (среди российских регионов) высокой не только среди мужчин (49,8%), но и среди женщин (22,9%) [1]. Аналогичные данные были продемонстрированы и в 2016 г. при проведении глобального опроса взрослого населения Российской Федерации. Так, в России 36,4 млн (30,5%) человек употребляют табак в любом его виде на постоянной основе, из них 14,5% женщин и 49,8% мужчин [2]. Употребление табака является причиной смерти 5,4 млн человек в год и составляет одну из 10 смертей во всем мире среди взрослого населения [3]. Курение занимает ведущую роль в развитии атеросклероза и, соответственно, ИБС. Доказано, что курение оказывает негативное влияние на функцию эндотелия, стимулирует процесс тромбообразования, потенцирует оксидативный стресс и воспаление, а также вызывает нарушение липидного обмена [4].

В ходе исследования выявлено, что курение ассоциируется с вероятностью наличия ИБС. Однако в общей популяции курение не было отнесено к высокозначимым факторам, уступая главенствующую роль возрасту, депрессии и ожирению. С учетом разделе-

ния данной выборки по возрасту степень ассоциации курения приобретает большую роль в вероятности ИБС у лиц старше 50 лет. Продemonстрировано, что вероятность наличия ИБС на 53% выше у курящих в сравнении с никогда не курившими. Не выявлено различий в вероятности наличия ИБС при сравнении лиц, являющихся в прошлом курильщиками, и курящими в настоящее время. Кроме того, не выявлено различий и в сравнении ассоциаций вероятности ИБС у обследованных лиц, куривших в прошлом и никогда не куривших. Вместе с тем ограничением настоящего исследования явилось отсутствие анализа сроков отказа от курения. Известно, что сердечно-сосудистый риск снижается (приближается к уровню никогда не куривших) после 10–15-летнего прекращения курения [4]. Это, вероятно, и объясняет полученные нами результаты.

В настоящем исследовании было продемонстрировано, что влияние факта курения на вероятность наличия ИБС усиливалось, если имели место другие факторы риска. Так, курение более чем в 2 раза увеличивало вероятность наличия ИБС (в сравнении с некурящими), если у обследованных лиц имелась депрессия и гипертриглицеридемия, в 1,5 раза – у представителей мужского пола и возрасте старше 50 лет, при наличии гиперхолестеринемии и отсутствии высшего образования. У лиц, куривших в прошлом, вероятность ИБС была почти в 3 раза выше по сравнению с никогда не курившими, при наличии гипергликемии.

Важным выводом настоящего исследования явились данные о том, что отказ от курения ассоциируется с меньшей вероятностью ИБС в большей степени у лиц мужского пола, старше 50 лет, с отсутствием высшего образования и наличием депрессии. Проведенное исследование является одномоментным, что не дает возможности говорить об аналогичном влиянии взаимодействия данных факторов с курением на риск развития ИБС. В то же время полученные результаты соответствуют другим исследованиям, показавшим, что возраст, депрессия, уровень глюкозы, холестерина, избыточное употребление алкоголя и другие факторы являются самостоятельными неблагоприятными факторами с позиции риска развития ССЗ [1, 5–7].

Исследование INTERHEART показало, что психосоциальные факторы составляют 32% от общего риска развития ИМ, что сопоставимо с курением [8]. Основываясь на данных 53 отдельных исследований и четырех метаанализов, американская ассоциация кардиологов пришла к выводу, что депрессия является прогностически неблагоприятным фактором риска не только общей, но и сердечно-сосудистой

смертности, а также нефатальных сердечно-сосудистых событий как у мужчин, так и у женщин [8]. Проспективное исследование (Cardiovascular Health Study) с участием 4 493 пациентов, с наблюдением в течение 6 лет, продемонстрировало взаимосвязь увеличения степени депрессии с риском развития ИБС.

Так, риск развития ИБС составил 1,15 на каждые 5 единиц увеличения среднего балла депрессии [7]. Кроме этого имеются исследования, свидетельствующие о том, что и сама ИБС может потенцировать депрессию. Наблюдательное исследование Инициативы по охране здоровья женщин показало, что у женщин в постменопаузе с установленными факторами риска ИБС (курение, ожирение и диабет) было более высокое ОШ для сопутствующей депрессии после поправки на возраст, расу, образование и доход [9].

Предполагается ряд возможных механизмов, связывающих депрессию и ИБС, включая дисфункцию гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы и повышение уровня кортизола, активацию тромбоцитов, провоспалительные цитокины и генетику [10]. Кроме того, пагубные привычки и образ жизни, связанные с депрессией, такие как курение, чрезмерное употребление алкоголя, недостаток физической активности, нездоровое питание, отсутствие социальной поддержки и плохая приверженность к приему лекарственных средств, ассоциируются с риском развития ИБС [6].

По имеющимся данным, влияние уровня глюкозы на риск развития ССЗ среди женщин и мужчин не одинаковое. Так, в публикации P.W. Wilson и соавт. [11], анализируя Фрамингемское исследование, сделан вывод, что частота ССЗ была связана с уровнем глюкозы крови у женщин без диабета, тогда как у мужчин такой ассоциации не наблюдалось. По данным S.V. Ahn и соавт. [12], при проведении продольного исследования 159 702 лиц при наблюдении в течение 11 лет было продемонстрировано, что относительный риск развития ИБС у женщин увеличился с преддиабетическим диапазоном глюкозы, тогда как у мужчин риск увеличился исключительно с диабетом. Причина, по которой гипергликемия имеет более высокий относительный риск развития ИБС у женщин, чем у мужчин, неясна. Несколько механизмов могут объяснить, почему гипергликемия оказывает большее неблагоприятное влияние на женщин, чем на мужчин. Гипергликемия может оказывать более сильное аддитивное или синергическое действие на избыточный вес, гипертонию, гиперхолестеринемию и курение у женщин, чем у мужчин [12].

Кроме этого высокая концентрация глюкозы увеличивает окислительный стресс, вызывая

перепроизводство супероксидного радикала в митохондриях [13]. Ключевая роль окислительного стресса в продукции в митохондриях вызывает дальнейшее ухудшение функции эндотелия (эндотелиальная дисфункция) и последующие изменения в морфологии сосудистой стенки [14]. Вариабельность глюкозы может оказывать существенное влияние на активацию нейтрофилов и тромбоцитов, а также цитокины. А аномальная активация нейтрофилов и тромбоцитов является основными детерминантами сосудистых катастроф у пациентов с диабетом, способствуя высоким воспалительным реакциям и высокой частоте тромботических событий [15]. Недавнее исследование также показало, что резкие колебания уровня глюкозы могут повышать уровни интерлейкина-6, фактора некроза опухоли α и молекулы межклеточной адгезии-1, что приводит к сердечно-сосудистому повреждению [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данное исследование продемонстрировало высокую частоту распространения одного из ведущего фактора риска развития ССЗ – курения. В ходе исследования показано, что курение является не первостепенным фактором риска вероятности наличия ИБС в исследуемой выборке. Однако при наличии дополнительных факторов риска влияние курения усиливается. Неблагоприятны в этом плане принадлежность к мужскому полу, отсутствие высшего образования, возраст, депрессия, нарушения углеводного и холестерина обмена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гагагонова Т.М., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Ильин В.А., Конради А.О., Либис Р.А., Минаков А.В., Недогада С.В., Оганов Р.Г., Ощепкова Е.В., Романчук С.В., Ротарь О.П., Трубочева И.А., Шляхто Е.В., Бойцов С.А., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е., Капустина А.В., Константинов В.В., Мамедов М.Н., Баранова Е.И., Назарова О.А., Шутемова Е.А., Фурменко Г.И., Бабенко Н.И., Азарин О.Г., Бондарцов Л.В., Хвостикова А.Е., Ледаева А.А., Чумачек Е.В., Исаева Е.Н., Басырова И.Р., Кондратенко В.Ю., Лопина Е.А., Сафонова Д.В., Скрипченко А.Е., Индукаева Е.В., Черкас Н.В., Максимов С.А., Данильченко Я.В., Мулерова Т.А., Шалаев С.В., Медведева И.В., Шава В.П., Сторожок М.А., Толпаров Г.В., Астахова З.Т., Тогузова З.А., Кавешников В.С., Карпов Р.С., Серебрякова В.Н. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ. *Профилактическая медицина*. 2014; 17 (5): 42–52.
2. Самородская И.В., Баздырев Е.Д., Барбараш О.Л. «Парадокс» факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Фокус на курение. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019; 8 (1): 90–99. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-1-90-99.
3. Liu C.C., Yeh H.I. Nicotine: a double-edged sword in atherosclerotic disease. *Acta Cardiol. Sin.* 2014; 30 (2): 108–113.
4. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г., Драпкина О.М., Гаврилова Н.Е., Еганян Р.А., Калинина А.М., Карамнова Н.С., Кобалава Ж.Д., Концевая А.В., Кухарчук В.В., Лукьянов М.М., Масленникова Г.Я., Марцевич С.Ю., Метельская В.А., Мешков А.Н., Оганов Р.Г., Попович М.В., Соколова О.Ю., Сухарева О.Ю., Ткачева О.Н., Шальнова С.А., Шестакова М.В., Юферева Ю.М., Явелов И.С. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018; 23 (6): 7–122. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
5. Van Sloten T.T., Tafflet M., Périer M.C., Dugravot A., Clémie R.E.D., Singh-Manoux A., Empana J.P. Association of change in cardiovascular risk factors with incident cardiovascular events. *JAMA*. 2018; 320 (17): 1793–1804. DOI: 10.1001/jama.2018.16975.
6. Liu H., Deng X., Peng Y., Zeng Q., Song Z., He W., Zhang L., Gao G., Xiao T., Yu X. Meta-analysis of serum non-high-density lipoprotein cholesterol and risk of coronary heart disease in the general population. *Clin. Chim. Acta*. 2017; 471: 23–28. DOI: 10.1016/j.cca.2017.05.006.
7. Khandaker G.M., Zuber V., Rees J.M.B., Carvalho L., Mason A.M., Foley C.N., Gkatzionis A., Jones P.B., Burgess S. Shared mechanisms between coronary heart disease and depression: findings from a large UK general population-based cohort. *Int. J. Cardiol.* 2018; 271: 8–12. DOI: 10.1038/s41380-019-0395-3.
8. O’Neil A., Fisher A.J., Kibbey K.J., Jacka F.N., Kotowicz M.A., Williams L.J., Stuart A.L., Berk M., Lewandowski P.A., Taylor C.B., Pasco J.A. Depression is risk factor for incident coronary heart disease in women: An 18-year longitudinal study. *J. Affect Disord.* 2016; 196: 117–124. DOI: 10.1016/j.jad.2016.02.029.
9. Ariyo A.A., Haan M., Tangen C.M., Rutledge J.C., Cushman M., Dobs A., Furberg C.D. Depressive symptoms and risks of coronary heart disease and mortality in elderly Americans. *Circulation*. 2000; 102 (15): 1773–1779. DOI: 10.1161/01.cir.102.15.1773.
10. Elderon L., Whooley M.A. Depression and cardiovascular disease. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2013; 55 (6): 511–523. DOI: 10.1016/j.pcad.2013.03.010.
11. Wilson P.W., Cupples L.A., Kannel W.B. Is hyperglycemia associated with cardio-vascular disease? The Framingham Study. *Am. Heart. J.* 1991; 121 (2): 586–590. DOI: 10.1016/0002-8703(91)90729-2.
12. Ahn S.V., Kim H.C., Nam C.M., Suh I. Sex difference in the effect of the fasting serum glucose level on the risk of coronary heart disease. *J. Cardiol.* 2018; 71 (2): 149–154. DOI: 10.1016/j.jjcc.2017.07.013.
13. Xia J., Yin C. Glucose variability and coronary artery disease. *Heart Lung Circ.* 2019; 28 (4): 553–559. DOI: 10.1016/j.hlc.2018.10.019.
14. Škrha J., Šoupal J., Škrha J., Prázný M. Glucose variability, HbA1c and microvascular complications. *Rev. Endocr. Me-*

- tab. Disord.* 2016; 17 (1): 103–110. DOI: 10.1007/s11154-016-9347-2.
15. Schiattarella G.G., Carrizzo A., Iardi F., Damato A., Ambrosio M., Madonna M., Trimarco V., Marino M., De Angelis E., Settembrini S., Perrino C., Trimarco B., Esposito G., Vecchione C. Rac1 modulates endothelial function and platelet aggregation in diabetes mellitus. *J. Am. Heart Assoc. Cardiovasc. Cerebrovasc. Dis.* 2018; 7 (8): e007322. DOI: 10.1161/JAHA.117.007322.
16. Wu N., Shen H., Liu H., Wang Y., Bai Y., Han P. Acute blood glucose fluctuation enhances rat aorta endothelial cell apoptosis, oxidative stress and pro-inflammatory cytokine expression *in vivo*. *Cardiovasc. Diabetol.* 2016; 15: 109. DOI: 10.1186/s12933-016-0427-0.

Вклад авторов

Баздырев Е.Д. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Максимов С.А., Галимова Н.А. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных. Мулерова Т.А. – обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания. Индукаева Е.В. – обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Артамонова Г.В., Барбараш О.Л. – проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Сведения об авторах

Баздырев Евгений Дмитриевич, д-р мед. наук, зав. лабораторией эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, отдел оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях, НИИ КПССЗ, г. Кемерово. ORCID 0000-0002-3023-6239.

Максимов Сергей Алексеевич, д-р мед. наук, доцент, вед. науч. сотрудник, лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ КПССЗ, г. Кемерово. ORCID 0000-0003-0545-2586.

Галимова Наталья Александровна, лаборант-исследователь, отдел организации инновационных и клинических исследований, НИИ КПССЗ, г. Кемерово. ORCID 0000-0003-4948-2429.

Мулерова Татьяна Александровна, д-р мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ КПССЗ, г. Кемерово. ORCID 0000-0002-0657-4668.

Индукаева Елена Владимировна, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ КПССЗ, г. Кемерово. ORCID 0000-0002-6911-6568.

Артамонова Галина Владимировна, д-р мед. наук, профессор, зам. директора НИИ КПССЗ, г. Кемерово. ORCID 0000-0003-2279-3307.

Барбараш Ольга Леонидовна, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, директор НИИ КПССЗ, г. Кемерово. ORCID 0000-0002-4642-3610.

(✉) Баздырев Евгений Дмитриевич, e-mail: edb624@mail.ru.

Поступила в редакцию 18.11.2019

Подписана в печать 30.04.2020

Новая возможность применения бактериофагов для профилактики инфекционных осложнений при свободной кожной пластике (бактериофаги при кожной пластике)

Бесчастнов В.В.¹, Рябков М.Г.¹, Юданова Т.Н.², Павленко И.В.¹, Леонтьев А.Е.¹, Тулупов А.А.¹, Кичин В.В.¹

¹ Городская клиническая больница (ГКБ) № 30
Россия, 603157, г. Нижний Новгород, ул. Березовская, 85а

² ООО «Новые перевязочные материалы»
Россия, 141351, Московская область, Сергиево-Посадский район, дер. Жучки, 2и

РЕЗЮМЕ

Цель. Профилактика инфекционного процесса в области реципиентной раны при свободной кожной пластике расщепленным трансплантатом.

Материалы и методы. Разработан способ иммобилизации бактериофагов в области аутодермотрансплантата путем перевода раствора, содержащего бактериофаги, в гелевую форму. Выполнены микробиологические и клинические исследования эффективности предложенного способа.

Результаты. Подтверждена жизнеспособность бактериофагов в гелевой повязке в сроки до 4 сут и снижение вероятности развития местных инфекционных осложнений при кожной пластике.

Заключение. Гелевая композиция, содержащая бактериофаги, позволяет оперативно реагировать на изменения актуальной госпитальной микрофлоры и эффективно противодействовать опасности нозокомиального инфицирования.

Ключевые слова: бактериофаги, свободная кожная пластика, расщепленный трансплантат, раневые осложнения, микрофлора.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Приволжским исследовательским медицинским университетом (протокол № 1 от 27.02.2018).

Для цитирования: Бесчастнов В.В., Рябков М.Г., Юданова Т.Н., Павленко И.В., Леонтьев А.Е., Тулупов А.А., Кичин В.В. Новая возможность применения бактериофагов для профилактики инфекционных осложнений при свободной кожной пластике (бактериофаги при кожной пластике). *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (1): 16–22. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-16-22>.

✉ Павленко Илья Викторович, e-mail: ilyapavlenko@bk.ru.

New possibility of application of bacteriophages to prevent infectious complications in free skin grafting (bacteriophages in skin grafting)

Beschastnov V.V.¹, Ryabkov M.G.¹, Yudanov T.N.², Pavlenko I.V.¹, Leont'ev A.E.¹, Tulupov A.A., Kichin V.V.¹

¹ City Clinical Hospital No. 30
85a, Berezovskaya Str., Nizhny Novgorod, 603157, Russian Federation

² LLC "Novye Perevyazochnye Materialy"
2i, vil. Zhuchki, Sergiyev-Posadsky District, Moscow Oblast, 141351, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To prevent infectious processes in the area of a recipient wound in free skin grafting with a split-graft.

Materials and methods. A method was developed for immobilizing bacteriophages in the area of split thickness skin grafts through transferring a solution containing bacteriophages into a gel form. Microbiological and clinical studies of the effectiveness of the proposed method were performed.

Results. The viability of bacteriophages in a gel dressing for up to 4 days was confirmed, as well as the reduced likelihood of local infectious complications in skin grafting.

Conclusion. The gel composition containing bacteriophages allows quick response to changes in current hospital microflora and effectively counteract the dangers of nosocomial infection.

Key words: bacteriophages, free skin grafting, split thickness skin grafts, wound complications, microflora.

Conflict of interest. Authors declare no actual or potential conflict of interest related to publication of this manuscript.

Source of financing. The authors state that there is no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee Privolzhsky Research Medical University (Protocol No. 1 of 27.02.2018).

For citation: Beschastnov V.V., Ryabkov M.G., Yudanov T.N., Pavlenko I.V., Leont'ev A.E., Tulupov A.A., Kichin V.V. New possibility of application of bacteriophages to prevent infectious complications in free skin grafting (bacteriophages in skin grafting). *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (1): 16–22. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-16-22>.

ВВЕДЕНИЕ

Количество больных, которые нуждаются в кожно-пластических операциях для закрытия дефектов мягких тканей, неуклонно растет. Актуальность проблемы закрытия дефектов мягких тканей объясняется как увеличением частоты военных, бытовых и техногенных травм, так и растущим уровнем техники в области сосудистой хирургии, обеспечивающим сохранение конечности при облитерирующих заболеваниях сосудов, в том числе при наличии трофических язв мягких тканей [1].

Пластика кожного дефекта расщепленным аутодермотрансплантатом является одной из самых распространенных операций в силу своей относительной безопасности и технической простоты. Однако одним из лимитирующих факторов является высокая чувствительность трансплантата к развитию ин-

фекции. Это объясняется большой распространенностью госпитальной флоры, обладающей высокой вирулентностью и антибиотикорезистентностью, а также особенностями техники выполнения данных операций. Аутодермотрансплантат на реципиентной ране фиксируют многослойной повязкой на период до 4–7 сут. Под повязкой за счет отсутствия света, наличия питательных веществ, жидкости, благоприятного температурного режима создаются идеальные условия для роста и деления микроорганизмов, попавших под нее. Аутодермотрансплантат же, первые 4–5 сут питаясь лишь за счет диффузии кислорода и нутриентов из сосудов реципиентной раны и не обладая собственной сосудистой сетью, практически беззащитен перед микроорганизмами [2].

Цель исследования – профилактика инфекционного процесса в области реципиентной раны при

свободной кожной пластике расщепленным трансплантатом, что является одним из принципиальных условий неосложненного течения раннего послеоперационного периода.

Для достижения поставленной цели необходимо решить две задачи: выбрать агент, способный преодолеть антибиотикорезистентность госпитальной флоры, и добиться сохранения его концентрации под повязкой, принимая во внимание необходимость минимального механического и химического воздействия на трансплантат. В настоящее время для преодоления феномена антибиотикорезистентности активно исследуется возможность использования бактериофагов [3].

Основной принцип лечения инфекционных процессов при помощи бактериофагов сформулирован первооткрывателем этого рода вирусов Ф. Д'Эреллем: «...вводить бактериофаг в организм нужно таким образом, чтобы реализовать возможно быстрый и возможно более интимный контакт его с бактериями, подлежащими разрушению» [4]. Для создания и поддержания высокой концентрации бактериофагов вокруг трансплантата нами использовались современные перевязочные материалы, разработанные отечественной компанией ООО «Новые перевязочные материалы» (г. Москва).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для защиты аутодермотрансплантата от госпитального инфицирования разработан способ местного применения бактериофагов [5]. Предварительно методом ретроспективного анализа выявляли актуальную госпитальную микрофлору, являющуюся причиной местных раневых осложнений при кожной пластике. Из имеющихся в продаже коммерческих препаратов бактериофагов подготавливали набор, к которому чувствительны выявленные госпитальные патогены, затем – повязку на реципиентную рану, содержащую выбранные бактериофаги. Для иммобилизации бактериофагов раствор, в котором они находились, переводили в состояние геля, который затем накладывали на трансплантат.

Заготовка для повязки представляет собой пленку из поливинилового спирта – гидрофильного биосовместимого полимера, который является подходящей матрицей для иммобилизации биоактивных веществ [6]. Полимерная пленка имеет в своем составе фосфатный буфер для создания кислотно-щелочной среды (рН 6,6 ÷ 7,8), оптимальной для бактериофагов. Толщина пленки составляет 40 мкм, но при добавлении раствора с бактериофагами пленка впитывает его, набухает в течение 30–60 с и преобразуется в гель с образованием гелевой пластины.

Способ осуществляли следующим образом. Выполняли аутодермопластику расщепленным трансплантатом. После фиксации аутодермотрансплантата на реципиентной ране *интраоперационно готовили повязку*. Для этого на пленку из поливинилового спирта добавляли 0,05–0,2 мл/см² раствора бактериофагов, к которым чувствительны выявленные госпитальные патогены, в результате чего пленка и раствор переходили в гелевую форму в виде пластины. После этого укрывали трансплантат и реципиентную рану полученной гелевой пластиной.

Для контроля жизнеспособности и эффективности бактериофагов, иммобилизованных в гелевой повязке, выполнили бактериологические исследования *in vitro* и *in vivo*. При исследовании *in vitro* получали предложенным способом гелевую пластину, содержащую бактериофаги. Жизнеспособность и биологическую доступность (высвобождение) бактериофагов из гелевой повязки определяли на газонах культуры тест-штамма *Staphylococcus aureus*.

На чашку Петри, с газоном культуры тест-штамма *Staphylococcus aureus*, в качестве контроля наносили каплю раствора, содержащего бактериофаги (контроль 1), образец раневого покрытия, полученного нанесением на пленку физиологического раствора (контроль 2), и опытный образец раневого покрытия площадью 1 см², полученный путем нанесения на пленку раствора бактериофага. Затем инкубировали при температуре 37 °С, оценку результатов проводили визуально через 24 ч по наличию или отсутствию зон лизиса. Для определения длительности периода жизнеспособности бактериофагов в геле, его образцы площадью 1 см² наносили на газоны тестовых культур через 48, 72 и 96 ч после формирования гелевой пластины.

В клинике предложенный способ использовали после выполнения свободной кожной пластики расщепленным трансплантатом у 25 пациентов с хроническими ранами мягких тканей. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие. Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации.

Критерием включения пациентов в исследование было состояние реципиентной раневой поверхности, оцениваемое в 16–17 баллов по шкале готовности раны к свободной аутодермопластике [7]. Контрольную группу составили 108 пациентов с хроническими ранами мягких тканей, которым была выполнена аутодермопластика за период 2014–2017 гг. Жизнеспособность и биологическую доступность (высвобождение) бактериофагов из гелевой повязки

в условиях *in vivo* определяли у четырех пациентов основной группы. У этих пациентов в качестве активного антибактериального агента использовали бактериофаги, к которым имелись чувствительные тест-штаммы *Staphylococcus aureus*. На первой перевязке гель, покрывающий трансплантат, собирали стерильным шпателем и наносили на чашку Петри с газном культурой тест-штамма *Staphylococcus aureus*. Критерием эффективности профилактики инфекционных процессов в области трансплантата считали снижение частоты местных гнойно-воспалительных осложнений.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением программы Statistica 10.0. Для оценки статистической значимости различий при сравнении качественных эффектов в парах распределений применяли точный метод Фишера. Критическое значение уровня значимости принималось равным 5% ($p \leq 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При ретроспективном анализе данных микробиологических исследований в контрольной группе из 108 пациентов выявлено, что при выполнении свободной аутодермопластики местные гнойно-воспалительные осложнения отмечены в 24 случаях (22%). Эти осложнения представлены лизисом и гнойным расплавлением трансплантата и оказались ассоциированы с присутствием в ране *Streptococcus pyogenes* (5 случаев) и неферментирующих грамотрицательных бактерий – *Pseudomonas aeruginosa* (6 случаев), *Acinetobacter* spp. (4 случая). По данным производителя (ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России), способностью лизировать штаммы *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* обладает коммерческий официальный препарат «Пиобактериофаг поливалентный», который и был выбран как антиинфекционный агент для защиты аутодермотрансплантата. В основной группе отмечен 1 (4%) случай гнойного расплавления части аутодермотрансплантата ($p = 0,045$).

При анализе результатов бактериологических исследований *in vitro* зафиксировано появление на месте капли фага (контроль 1) «негативной колонии», т.е. зоны лизиса (полного подавления видимого роста микроорганизма) (рис. 1). Такая же зона лизиса отмечена в геле, содержащем фаг. В области геля, содержащего физиологический раствор, зон лизиса не обнаружено. Литические свойства бактериофагов сохранялись через 48, 72 и 96 ч после формирования гелевой пластины из раствора бактериофага (рис. 2).

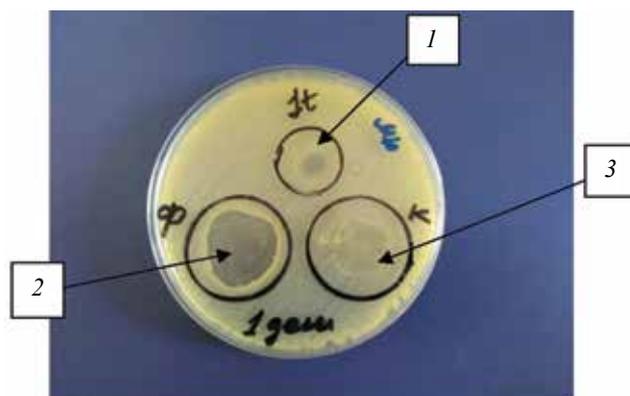


Рис. 1. Чашка Петри с негативными колониями (зонами лизиса) на газонах культуры тест-штамма *Staphylococcus aureus*: 1 – в местах нанесения раствора, содержащего бактериофаг (контроль); 2 – в местах нанесения геля, полученного из раствора бактериофага (экспозиция геля – 24 ч), *in vitro*; 3 – отсутствие зон лизиса в области нанесения геля, полученного из стерильного физиологического раствора

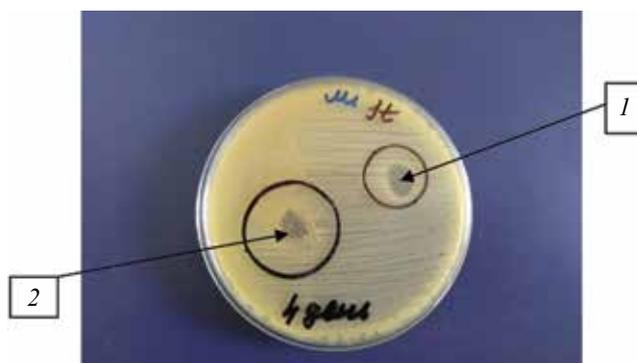


Рис. 2. Чашка Петри с негативными колониями (зонами лизиса) на газонах культуры тест-штамма *Staphylococcus aureus*: 1 – в местах нанесения раствора, содержащего бактериофаг (контроль); 2 – в местах нанесения геля, полученного из раствора бактериофага (экспозиция геля – 96 ч), *in vitro*

Приводим клинический пример использования предложенного способа.

Большая К., 1962 г. р., поступила в отделение гнойной хирургии ГБУЗ НО «ГКБ № 30 Московского района» 16.01.2019 с диагнозом «Сахарный диабет 2-го типа декомпенсированный (целевой уровень гликированного гемоглобина менее 7,5%). Диабетическая полинейропатия, сенсомоторная форма. Синдром диабетической стопы, нейроишемическая форма, Wagner II, состояние после ампутации IV–V пальцев левой стопы от 12.06.2018. Ишемическая болезнь сердца: атеросклеротический кардиосклероз. Хроническая сердечная недостаточность IIА (II функциональный класс). Артериальная гипертензия: II стадия, 2-й степени. Риск 3. Дислипидемия. Ожирение 2-й степени».

На латеральной поверхности левой стопы сформировалась рана 3×4 см и глубиной около 0,4 см. По данным микробиологического исследования раневого экссудата, выявлено наличие в нем ассоциации *Pseudomonas aeruginosa* и *Proteus mirabilis* 10^7 КОЕ/мл. После перехода раневого процесса во II фазу и элиминации микроорганизмов из раны принято решение выполнить закрытие хронической раны латеральной поверхности левой стопы свободным расщепленным кожным трансплантатом. Подготовлен раствор бактериофагов («Пиобактериофаг поливалентный»), к которым, по данным бактериологического анализа, чувствительны выявленные госпитальные патогены. Бактериофаги находились в жидкой среде во флаконах емкостью 20 мл.

19.01.2019 выполнена свободная аутодермопластика расщепленным лоскутом толщиной 0,3 мм, который был взят с переднелатеральной поверхности левого бедра. После фиксации аутодермотрансплантата интраоперационно подготовили повязку на реципиентную рану. Для этого на пленку размером 10×10 см из поливинилового спирта, содержащую фосфатный буфер с pH (6,6–7,8) в количестве $(1 \div 3) \times 10^{-5}$ моль/г, нанесли 10 мл раствора «Пиобактериофага поливалентного», в результате чего образовалась гелевая пластина. Затем укрыли трансплантат и реципиентную рану полученной гелевой пластиной (рис. 3). На гелевую пластину наложили асептическую повязку, которую сняли через 4 сут (рис. 4).

При визуальном осмотре аутодермотрансплантат жизнеспособен, фиксирован к реципиентной ране, покрыт тонким слоем геля. Признаков инфекционного процесса нет. Гель собрали стерильным шпателем, нанесли на чашку Петри с тестовой культурой. Через сутки экспозиции выявлены прозрачные зоны



Рис. 3. На аутодермотрансплантат нанесен гель, содержащий бактериофаг

лизиса тестовой культуры в области нанесения геля (рис. 5), что свидетельствует о наличии в геле бактериофага, обладающего литической активностью ++++ (4 плюса).



Рис. 4. Аутодермотрансплантат на 4-е сут после свободной кожной пластики, жизнеспособен, покрыт слоем геля

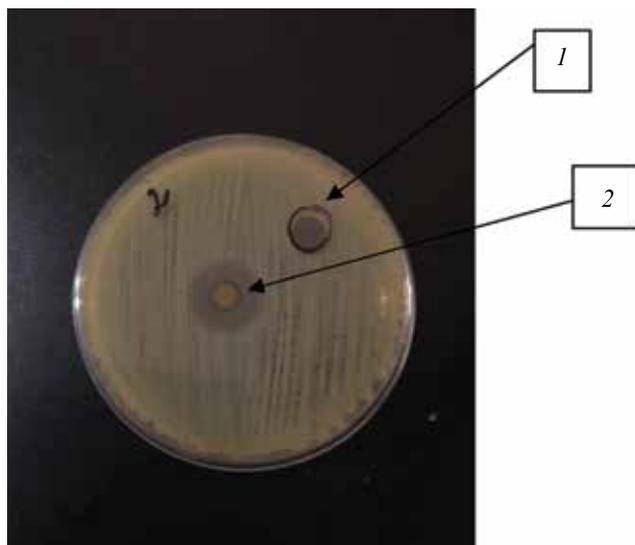


Рис. 5. Чашка Петри с негативными колониями (зонами лизиса) на газонах культуры тест-штамма *Staphylococcus aureus* в местах нанесения: 1 – свежего раствора, содержащего бактериофаг (контроль); 2 – геля, полученного из раствора бактериофага и находившегося на ране в виде повязки в течение 4 сут

ОБСУЖДЕНИЕ

На современном этапе можно выделить основные свойства бактериофагов, определяющие целесообразность их применения при профилактике и лечении хирургической инфекции [3]:

- отсутствие влияния на физиологическую микрофлору;

- стимуляция факторов специфического и неспецифического иммунитета;
- возможность применения у пациентов с аллергическими реакциями к антибиотикам;
- полная совместимость с любыми лекарственными средствами;
- отсутствие токсических и тератогенных эффектов.

Традиционный способ местного применения бактериофагов заключается в поддержании влажной среды вокруг раневой поверхности путем орошения раны и повязки раствором, содержащем бактериофаги [4]. Поскольку при высыхании марлевой повязки активность бактериофагов резко падает, необходимы повторное периодическое обильное смачивание повязки раствором бактериофага и частые перевязки, что ведет к нецелевому расходованию ресурсов и не обеспечивает покой трансплантату.

С целью упрощения технологии применения и удлинения срока активности бактериофагов на раневой поверхности зарубежными и отечественными исследователями ведутся активные поиски технологий, позволяющих осуществлять их иммобилизацию в структуре полимерных носителей. На основе современных технологий [8] предлагается способ ковалентной иммобилизации бактериофага на наноструктурированном носителе в виде нетканого нановолокнистого материала из поликапролактона. При этом бактериофаги располагаются в заданном положении: капсид прочно связан с носителем, а хвост остается свободным, что позволяет им активно воздействовать на бактерии. В работе [9] с целью промышленного получения раневых покрытий с бактериофагами исследовано влияние типа полимерной матрицы на активность бактериофагов, иммобилизованных в структуре покрытий, путем введения в раствор полимера и последующего высушивания разными способами.

Наилучшие результаты получены авторами при иммобилизации стафилококкового и синегнойного фагов в структуре полимерной биodeградируемой повязки из полиэфирамида с использованием лиофильной сушки [9]. Однако принципиальным недостатком, присущим всем способам промышленной иммобилизации бактериофагов на повязке, является то, что хирургу в операционной невозможно выполнить подбор бактериофага к актуальному именно в данной медицинской организации патогену, с учетом чувствительности конкретного штамма микроорганизма.

Кроме того, необходимо решить технически сложную задачу сохранения жизнеспособности бактериофагов в период создания, транспортировки и

хранения повязки. В работе [10] предлагается наносить раствор, содержащий бактериофаги, на коллагеновую гемостатическую губку и в дальнейшем укрывать ею трансплантат. Однако известно, что коллагеновая губка содержит борную и уксусную кислоты, а в кислой среде бактериофаги инактивируются, так как их максимальная активность проявляется при рН от 6,6 до 7,8 [4].

Таким образом, к настоящему моменту поиски эффективного и недорогого способа противодействия опасности нозокомиального инфицирования не привели к успеху. Современные микробиологические лаборатории обеспечивают хирурга точной информацией об актуальной госпитальной микрофлоре и ее чувствительности к антибактериальным препаратам, а также обладают методами определения чувствительности микрофлоры к бактериофагам и подбора эффективного бактериофага к условиям конкретной медицинской организации. Возможность профилактического использования в этих условиях бактериофагов для предотвращения инфекционного процесса, вызванного госпитальными микроорганизмами, становится реальной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, решена задача иммобилизации бактериофагов с сохранением их функции в области кожной пластики на период до 4–5 сут. Создаваемая extempore гелевая композиция, содержащая бактериофаги, позволяет оперативно реагировать на изменения актуальной госпитальной микрофлоры и эффективно противодействовать опасности нозокомиального инфицирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кудыкин М.Н., Дерябин Р.А., Васягин А.Н., Рябков М.Г., Шейко Г.Е., Маклахов И.В. Выживаемость при выполнении первичных и вторичных ампутаций у больных с критической ишемией нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2017; 23 (2): 126–129.
2. Грибань П.А., Мартыненко Е.Е., Лемешко Т.Н. Анализ морфологических изменений в аутодермотрансплантате после кожной пластики. *Фундаментальные исследования*. 2010; 11: 37–41.
3. Додова Е.Г., Горбунова Е.А., Аполихина И.А. Постантибиотиковая эра: бактериофаги как лечебная стратегия. *Медицинский вестник*. 2015; 1: 49–53.
4. Покровская М.П., Каганова Л.С., Морозенко М.А., Булгакова А.Г., Скаценко Е.Е. Лечение ран бактериофагами. М.: Гос. изд-во мед. лит., 1941; 51.
5. Патент РФ № 2018139554, 07.05.2019. Способ профилактики инфекционных процессов при свободной кожной пластике. Патент России № 2687108. 2018. Бюл. № 13. Бесчастнов В.В., Юданова Т.Н., Рябков М.Г., Леонтьев А.Е., Павленко И.В., Кичин В.В.

-
6. Юданова Т.Н., Алешина Е.Ю., Гальбрайт Л.С., Крестьянова И.Н. Фармакокинетические свойства пленок с комбинированным биологическим действием. *Химико-фармацевтический журнал*. 2003; 37 (11): 26–28.
 7. Юрова Ю.В., Шлык И.В. Современные возможные способы определения готовности гранулирующих ран к свободной аутодермопластике у пациентов с термической травмой. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2013; 172 (1): 60–64.
 8. Nogueira F., Karumidze N., Kusradze I., Goderdzishvili M., Teixeira P., Gouveia I.C. Immobilization of bacteriophage in wound-dressing nanostructure. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2017; 13 (8): 2475–2484. DOI: 10.1016/j.nano.2017.08.008.
 9. Ковязина Н.А., Лукин П.С., Функнер Е.В. Подходы к конструированию полимерных раневых покрытий с бактериофагами. *Медицинский альманах*. 2013; 2 (26): 72–74.
 10. Орлов А.Г., Липин А.Н. Коллагеновые губчатые повязки в сочетании с бактериофагами в комплексном лечении синдрома диабетической стопы. Пилотное наблюдение. В кн.: Хирургические инфекции кожи и мягких тканей у детей и взрослых: материалы междунар. науч.-практ. конф. Симферополь, 2017; 184–187.
-

Вклад авторов

Бесчастнов В.В. – разработка концепции и дизайна, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания. Рябков М.Г., Павленко И.В., Леонтьев А.Е., Тулупов А.А., Кичин В.В. – анализ и интерпретация данных. Юданова Т.Н. – окончательное утверждение для публикации рукописи.

Сведения об авторах

Бесчастнов Владимир Викторович, д-р мед. наук, профессор-консультант, хирургическое отделение, ГКБ № 30, г. Нижний Новгород. ORCID 0000-0002-9332-3858.

Рябков Максим Георгиевич, д-р мед. наук, профессор-консультант, хирургическое отделение, ГКБ № 30, г. Нижний Новгород. ORCID 0000-0002-9555-190X.

Юданова Татьяна Николаевна, д-р хим. наук, зав. лабораторией ООО «Новые перевязочные материалы», Московская обл., Сергиево-Посадский район, дер. Жучки. ORCID 0000-0003-0509-5988.

Павленко Илья Викторович, ординатор, хирургическое отделение, ГКБ № 30, г. Нижний Новгород. ORCID 0000-0003-0509-5988.

Леонтьев Андрей Евгеньевич, канд. мед. наук, профессор-консультант, хирургическое отделение, ГКБ № 30, г. Нижний Новгород. ORCID 0000-0002-9332-3858.

Тулупов Александр Александрович, ординатор, хирургическое отделение, хирургическое отделение, ГКБ № 30, г. Нижний Новгород. ORCID 0000-0003-0509-5988.

Кичин Владимир Владимирович, ординатор, хирургическое отделение, ГКБ № 30, г. Нижний Новгород. ORCID 0000-0002-7271-2758.

(✉) **Павленко Илья Викторович**, e-mail: ilyapavlenko@bk.ru

Поступила в редакцию 18.12.2019

Подписана в печать 30.04.2020

Возможности радионуклидной диагностики Her2-позитивного рака молочной железы с использованием меченных технецием-99m таргетных молекул: первый опыт клинического применения

Брагина О.Д.^{1,2}, Чернов В.И.^{1,2}, Гарбуков Е.Ю.¹, Дорошенко А.В.¹, Воробьева А.Г.^{2,3}, Орлова А.М.^{2,3}, Толмачев В.М.^{2,3}

¹ Научно-исследовательский институт (НИИ) онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НМИЦ) Российской академии наук Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

² Научно-исследовательский центр (НИЦ) «Онкотерапевтика», Национальный исследовательский Томский политехнический университет (НИ ТПУ) Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30

³ Уппсальский университет Швеция, 75237, г. Уппсала, Segerstedthuset, Dag Hammarskjölds väg 7

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Главной целью определения статуса Her2/neu в клинической практике прежде всего является измерение показаний для назначения таргетной терапии. Основными методами выявления статуса Her2/neu являются иммуногистохимический метод и флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH). Несмотря на распространенность, они имеют ряд существенных недостатков. В течение последних нескольких лет большое распространение приобретает радионуклидная диагностика с использованием нового класса альтернативных каркасных белков, отвечающих всем требованиям для оптимальной доставки радионуклида к опухолевым клеткам.

Цель. Изучение возможности клинического использования радиофармацевтического препарата на основе меченных технецием-99m адресных молекул для диагностики рака молочной железы с гиперэкспрессией Her2/neu у человека.

Материалы и методы. В исследование включены 11 больных раком молочной железы ($T_{1-4}N_{0-2}M_0$) до проведения системной терапии: пять человек с гиперэкспрессией Her2/neu; у шестерых экспрессия маркера выявлена не была. Во всех случаях выполнялось морфологическое и иммуногистохимическое исследование. При наличии значения Her2/neu 2+ проводился FISH-анализ. Препарат готовился непосредственно перед манипуляцией, после чего медленно внутривенно вводился пациенту. Сцинтиграфические исследования в режиме WholeBody и однофотонная эмиссионная компьютерная томография органов грудной клетки выполнялись через 2, 4, 6 и 24 ч после введения.

Результаты. Показатели радиохимического выхода, радиохимической чистоты и активности препарата непосредственно перед введением составили $(80 \pm 4)\%$, $(98 \pm 1)\%$ и $(434 \pm 19,5)$ МБк соответственно. Наибольший захват нормальными органами отмечался на временном отрезке в 6 ч в почках; умеренная активность – в печени и легких на том же временном промежутке. Изучение доз абсорбции препарата показало, что органом с наибольшей абсорбцией изучаемого соединения являлись почки; значительная аккумуляция определялась также в надпочечниках, желчном пузыре, печени, поджелудочной железе и селезенке. Наименьшее накопление изучаемого препарата отмечалось в головном мозге $(0,001 \pm 0,000)$ мГр и коже $(0,001 \pm 0,000)$ мГр. Эффективная доза при этом составила $(0,009 \pm 0,002)$ мГр. Различие между опухолями с положительной и отрицательной экспрессией Her2-neu было выявлено на всех временных точках. Наилучший показатель при этом определялся через 2 ч инъекции препарата ($p < 0,05$).

✉ Брагина Ольга Дмитриевна, e-mail: bragina_od@mail.ru.

Заключение. На основании полученных результатов можно свидетельствовать о том, что исследуемый радиофармацевтический препарат возможно рассматривать в качестве нового дополнительного метода диагностики Her2-позитивных опухолей молочной железы.

Ключевые слова: альтернативные каркасные белки, радионуклидная диагностика, Her2/neu, рак молочной железы, таргетная терапия.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках гранта Министерства науки и высшего образования по теме «Разработка таргетных молекул на основе каркасных белков для диагностики и терапии злокачественных новообразований: тераностический подход» (соглашение № 075-15-2019-1925).

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено биоэтическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ (протокол № 9 от 01.09.2020).

Для цитирования: Брагина О.Д., Чернов В.И., Гарбуков Е.Ю., Дорошенко А.В., Воробьева А.Г., Орлова А.М., Толмачев В.М. Возможности радионуклидной диагностики Her2-позитивного рака молочной железы с использованием меченных технецием-99m таргетных молекул: первый опыт клинического применения. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (1): 23–30. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-23-30>.

Possibilities of radionuclide diagnostics of Her2-positive breast cancer using technetium-99m-labeled target molecules: the first experience of clinical use

Bragina O.D.^{1,2}, Chernov V.I.^{1,2}, Garbukov E.Yu.¹, Doroshenko A.V.¹, Vorobyeva A.G.^{2,3}, Orlova A.M.^{2,3}, Tolmachev V.M.^{2,3}

¹ Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (TNRMC) of the Russian Academy of Sciences 5, Kooperativny Str., Tomsk, 634009, Russian Federation

² “Oncoteranostika” Research Center, National Research Tomsk Polytechnic University (NR TPU) 30, Lenina Av., 634050, Tomsk, Russian Federation

³ Uppsala University 7, Dag Hammarskjölds väg, Segerstedthuset, Uppsala, 75237, Sweden

ABSTRACT

Background. The main purpose of the Her2/neu status determination in clinical practice is to determine the indications for the appointment of targeted therapy. The main methods for detecting the Her2/neu status are the immunohistochemical method (IHC) and the fluorescence *in situ* hybridization (FISH); however, despite their widespread use, they have a number of significant disadvantages. Over the past few years, radionuclide diagnostics using a new class of alternative scaffold proteins that meet all the requirements for optimal delivery of radionuclides to tumor cells has become widespread.

Aim. To study the possibility of clinical use of a radiopharmaceutical based on technetium-99m-labeled target molecules for the diagnosis of breast cancer with the Her2/neu overexpression in humans.

Materials and methods. The study included 11 patients with breast cancer ($T_{1-4}N_{0-2}M_0$) before systemic therapy: 5 with Her2/neu overexpression; expression of the marker was not detected in 6. In all cases, morphological and immunohistochemical studies were performed. In case of Her2/neu 2+, FISH analysis was performed. The radiopharmaceutical was prepared immediately before administration, after which it was slowly injected intravenously into the patient. Scintigraphic studies in the “WholeBody” mode and SPECT of the chest organs were performed 2, 4, 6 and 24 hours after injection.

Results. Radiochemical yield, radiochemical purity and activity before administration were $(80 \pm 4)\%$, $(98 \pm 1)\%$ and (434 ± 19.5) MBq, respectively. The greatest uptake by normal organs was observed at a time interval of 6 hours in the kidneys and at a moderate activity in the liver and lungs at the same time interval. The organ with the highest absorbed dose was the kidneys; significant accumulation was also detected in the adrenal glands, gallbladder, liver, pancreas and spleen. The smallest accu-

mulation of the studied drug was observed in the brain (0.001 ± 0.000) mGy and skin (0.001 ± 0.000) mGy. The effective dose was (0.009 ± 0.002) mGy. The difference between tumors with positive and negative Her2-neu expression was found at all time points. In this case, the best indicator was determined after 2 hours of drug injection ($p < 0.05$).

Conclusion. Based on the results obtained, it can be indicated that the investigated radiopharmaceutical can be considered as a new additional method for the diagnosis of Her2-positive breast tumors.

Key words: alternative scaffold proteins, radionuclide diagnostics, Her2/neu, breast cancer, targeted therapy.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The work was carried out within the framework of the Ministry of Science and Higher Education grant on the topic of “Development of targeted molecules based on scaffold proteins for the diagnosis and therapy of malignant neoplasms: theranostic approach” (Agreement No. 075-15-2019-1925).

Conformity with the principles of ethics. The patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the Bioethical Committee of the Cancer Research Institute of the TNRMС (Protocol No. 9 of 01.09.2020).

For citation: Bragina O.D., Chernov V.I., Garbukov E.Yu., Doroshenko A.V., Vorobyeva A.G., Orlova A.M., Tolmachev V.M. Possibilities of radionuclide diagnostics of Her2-positive breast cancer using technetium-99m-labeled target molecules: the first experience of clinical use. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (1): 23–30. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-23-30>.

ВВЕДЕНИЕ

Рецепторы семейства эпидермального фактора роста EGFR (ErbB1/HER1, ErbB2/HER2, ErbB3/HER3, ErbB4/HER4) играют важную роль в функционировании нормальных и опухолевых клеток, отвечая за процессы клеточного деления, дифференцировки, пролиферации, миграции и апоптоза [1, 2]. Основное внимание исследователей уделяется изучению одного из представителей семейства EGF – рецептора эпидермального фактора роста 2 (Her2/neu), гиперэкспрессия которого выявляется в 15–20% случаев инвазивного рака молочной железы и характеризуется неблагоприятным прогнозом и агрессивным течением опухолевого процесса [3, 4].

Установление статуса Her2/neu в клинической практике прежде всего необходимо для определения показаний для назначения таргетной терапии с применением таких препаратов, как трастузумаб, пертузумаб, трастузумаб эмтамзин в сочетании с химиотерапией или в монорежиме, что значительно улучшает показатели выживаемости у больных с гиперэкспрессией данного маркера [5, 6]. К основным методам диагностики статуса Her2/neu относят иммуногистохимический метод и флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH). Существенными недостатками указанных методик являются невозможность выполнения исследования *in vivo* с определением распространенности опухолевого процесса; оценка случаев, связанных с гетерогенностью экспрессии рецептора Her2/neu в опухолевой ткани;

необходимость выполнения инвазивных процедур (биопсия и (или) хирургическое вмешательство), а также возможные различия экспрессии маркера в основном опухолевом и метастатических очагах [7, 8].

Продолжающийся поиск новых эффективных агентов способствовал разработке молекулярных конструкций, альтернативных связывающим доменам антител и обладающих такими характеристиками, как специфическое связывание исключительно с «таргетным» антигеном, отсутствие иммуногенности, стабильность и возможность быстрой химической модификации в ходе проведения исследований [9]. В течение последних нескольких лет большое распространение приобретает новый класс альтернативных каркасных белков (скаффолды), отвечающих всем требованиям для оптимальной доставки радионуклида к опухолевым клеткам [10]. К несомненным преимуществам данных конструкций относятся значительно меньшие размеры по сравнению со стандартным антителом, стабильная структура, дополнительная функционализация и экспрессия в бактериальной системе, высокая термостабильность, а также возможность прямого химического синтеза [11].

В настоящее время для диагностики злокачественных образований все большее распространение получают таргетные радионуклидные методы, обладающие высокой специфичностью к различным молекулярным мишеням, расположенным на поверхности мембран опухолевых клеток и позволяющим визуализировать очаги различных размеров

(основной опухолевой узел и метастатические очаги) [12]. До недавнего времени в качестве основного компонента радиоиммуноконъюгата использовались моноклональные антитела (мкАТ) [13].

Однако результаты исследований с применением мкАТ не оправдали возложенных на них ожиданий и выявили ряд особенностей, существенно ограничивающих их использование в клинической практике. При тщательном изучении оказалось, что мкАТ обладают значительно сниженной эффективностью взаимодействия с антигеном, неоптимальными фармакологическими свойствами, медленным распределением в организме, плохим проникновением в ткани и выведением почками (из-за высокой молекулярной массы 150 кДа) [14]. К наиболее существенному недостатку относится высокая иммуногенность применяемых мышинных мкАТ, что в ответ на их введение приводит к образованию нейтрализующих антител и, соответственно, к возникновению гипериммунных реакций и снижению эффективности лечения [15]. Стало очевидным, что для клинического применения необходимо кардинальное видоизменение мкАТ, включающее коррекцию размеров, аффинности, валентности и пр. [16, 17].

Одним из представителей альтернативных каркасных являются ADAPT6, представляющие собой альбумин-связывающие домены стрептококкового протеина G и имеющие небольшие размеры (46–59 аминокислотных остатков, молекулярная масса 5–7 кДа). На этапе доклинических исследований было продемонстрировано, что меченный различными радионуклидами ADAPT6 показывает высокое контрастное изображение Her2-позитивных опухолей у ксенографтов мышей всего через несколько часов после введения [18, 19].

Целью настоящего исследования явилось изучение возможности клинического использования радиофармацевтического препарата ^{99m}Tc -ADAPT6 для диагностики рака молочной железы с гиперэкспрессией Her2/neu у человека.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клиническое исследование было зарегистрировано (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03991260) и одобрено биоэтическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ. В него включены 11 больных раком молочной железы ($T_{1-4}N_{0-2}M_0$) до проведения системной химио- или таргетной терапии: у пяти человек выявлена гиперэкспрессия Her2/neu, у шестерых экспрессия маркера выявлена не была. Средний возраст пациенток составил ($50,7 \pm 2,3$) лет. Всеми пациентами подписано добровольное информированное согласие с информацией о раз-

глашении полученных сведений (п. 3 ст. 13 Федерального закона Российской Федерации № 323-ФЗ от 21.11.2011).

Критериями включения в исследование являлись следующие параметры: впервые диагностированный и морфологически верифицированный рак молочной железы ($T_{1-4}N_{0-3}M_{0-1}$); общее состояние больных с оценкой по системе ЕСОС-ВОЗ 0–2 балла; подписанное информированное согласие пациента на участие в научном исследовании. Критерии исключения представлены наличием выраженной анемии, лейкопении, тромбоцитопении, сепсиса, кахексии, тяжелой сопутствующей патологии, клаустрофобии; отказ от лечения.

Все больные находились под динамическим наблюдением в течение 48 ч после введения радиофармпрепарата (РФП) с оценкой жалоб, частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД) и температуры тела в различные временные интервалы (до введения препарата, через 2, 4, 6, 24 и 48 ч после инъекции). Также всем больным выполнялись лабораторные исследования (общий и биохимический анализы крови и общий анализ мочи до введения исследуемого соединения, через 48 ч и 7 сут) в условиях лаборатории НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Морфологические методы исследования. Во всех случаях выполнялось морфологическое и иммуногистохимическое исследование биопсийного материала первичной опухоли по стандартным методикам в условиях лаборатории общей и молекулярной патологии НИИ онкологии Томского НИМЦ. Диагноз «рак молочной железы» устанавливался согласно «Гистологической классификации опухолей молочной железы» (Всемирная организация здравоохранения, 2019). Иммуногистохимическое исследование биопсийного материала проводилось с использованием антител фирмы Dako (США) к онкопротеину c-erbB-2 (рабочее разведение 1 : 500, кроличьи). При оценке результатов негативными считались случаи с отсутствием окрашивания или со слабым, прерывистым мембранным окрашиванием (категории 0 и 1+), положительными – случаи с сильным окрашиванием всей цитоплазматической мембраны более 10% опухолевых клеток (категории 3+). При наличии от слабого до умеренного окрашивания всей цитоплазматической мембраны более 10% опухолевых клеток (категории 2+) всем пациенткам выполнялся FISH-анализ.

FISH-анализ выполнялся с использованием ДНК-зонда ERBB2(17q12)/SE17 (Kreatech, США), оценка результата реакции проводилась с помощью люминесцентного микроскопа Axiostar PLUS (Carl

Zeiss, Германия). Положительными считались результаты теста при соотношении среднего количества копий гена *Her2/neu* и среднего числа центромер хромосомы 17 в клетке более 2,2.

Радионуклидные методы исследования. Препарат готовился непосредственно перед введением в отделение радионуклидной диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ по трикарбонильной методике с использованием набора CRS Isolink (Center for Radiopharmaceutical Science, Paul Scherrer Institute, Villigen, Швейцария) [20].

Для достижения целей в асептических условиях в набор CRS Isolink (2,9 мг натрия тетрабората декагидрата, 7,8 мг натрия карбоната, 4,5 мг динатрия боранокarbonата и 9,0 мг калия натрия тартрата тетрагидрата) добавляли 500 мкл (2 ГБк) элюата $^{99m}\text{TcO}^4$ и инкубировали в течение 30 мин при температуре 100 °С. После чего 500 мкл трикарбонильного технеция добавляли к 500 мкг ADAPT6 и инкубировали при температуре 50 °С в течение 60 мин. Очистка полученного соединения от белковых примесей и не связавшихся с технецием молекул ADAPT6 проводилась с использованием очистительных колонок NAP-5 (GE Healthcare, Швеция). Радиохимические выход и чистота определялись с помощью тонкослойной радиохроматографии. Анализ хроматограмм проводился с использованием хроматографа Hitachi Chromaster HPLC systems (Япония) с радиоактивным детектором. Полученный после очищения препарат разбавлялся в 10 мл стерильного 0,9%-го раствора NaCl, забирался через стерилизующий фильтр и после измерения активности медленно вводился пациенту внутривенно.

Сцинтиграфия в режиме WholeBody. Сцинтиграфические исследования выполнялись на гамма-камере e.cam 180 (Siemens, Германия) в режиме WholeBody с использованием параллельных высоко-разрешающих коллиматоров для энергии 140 КэВ в положении «лежа на спине» через 2, 4, 6 и 24 ч после введения со скоростью сканирования 12 см/мин.

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография также выполнялась пациентам в положении «лежа на спине» через 2, 4, 6 и 24 ч после введения препарата, поле зрения при котором входили шея, аксиллярная область и грудная клетка до уровня бифуркации трахеи. Проводилась запись 32 проекций (каждая проекция по 30 с) в матрицу 64 × 64 пикселя без аппаратного увеличения.

Обработка данных и используемые показатели. При выполнении исследования полученные данные подвергались постпроцессинговой обработке с использованием специализированного пакета программ E.Soft (Siemens, Германия), при этом изу-

чался уровень аккумуляции препарата в основных органах и тканях путем обведения «зоны интереса» (ROI) на изображениях WholeBody в передней и задней проекциях. Биораспределение РФП было представлено в виде процента его аккумуляции в «зонах интереса» к показателю общего счета в обеих проекциях.

Также выполнялась оценка характера накопления РФП в исследуемой области: симметричность, интенсивность, однородность накопления; наличие и численность очаговых включений индикатора в исследуемом органе, регионарных лимфоузлах (патологическим считались асимметричные участки гиперфиксации РФП); наличие других очагов патологического включения РФП в пределах исследуемой области. Кроме этого, в исследуемых группах рассчитывался количественный показатель опухоль/фон, отражающий степень аккумуляции препарата в патологическом очаге по сравнению с интактными тканями. Оценка показателя производилась путем обведения ROI опухоли на аксиальных срезах с наилучшей визуализацией последней; в качестве «фона» использовались симметричные «зоны интереса» контрлатеральной молочной железы.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 for Windows с применением непараметрического метода Манна – Уитни. Различие двух сравниваемых величин считали достоверным в том случае, если вероятность их тождества была меньше 5% ($p < 0,05$). Для подсчета дозы абсорбции РФП использовалась программа OLINDA/EXM. 1.1 с применением фантома «взрослой женщины».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По данным проведенного анализа, показатели радиохимического выхода, радиохимической чистоты и активности препарата непосредственно перед введением составили $(80 \pm 4)\%$, $(98 \pm 1)\%$ и $(434 \pm 19,5)$ МБк соответственно. Во время проведения исследования, а также за период наблюдения за пациентами никаких жалоб, изменений ЧСС, АД и температуры выявлено не было. Изменений в показателях крови и мочи также не определялись.

Наибольший захват нормальными органами отмечался на временном отрезке в 6 ч в почках $((32 \pm 9)\%/ИД/орган)$. Умеренная активность соединения отмечалась в печени $((2,6 \pm 0,8) \%/ИД/орган)$ и легких $((2,0 \pm 0,6) \%/ИД/орган)$ на том же временном промежутке; наименьшая – в тонком кишечнике на двух часах после введения $((0,9 \pm 0,3) \%/ИД/орган)$. Полученные результаты представлены на рис. 1 и в табл. 1.

Таблица 1

Наибольший захват ^{99m}Tc нормальными органами на планарной сцинтиграфии после введения ^{99m}Tc -ADAPT6, %ИД/орган				
Орган	Срок после введения			
	2 ч	4 ч	6 ч	24 ч
Почки	27 ± 10	31 ± 12	32 ± 9	29 ± 10
Легкие	3,3 ± 0,8	2,5 ± 0,8	2,0 ± 0,6	1,4 ± 0,8
Печень	3,2 ± 1,1	2,2 ± 1,1	2,6 ± 0,8	2,4 ± 1,0
Тонкий кишечник	0,8 ± 0,3	0,9 ± 0,3	0,8 ± 0,3	0,6 ± 0,2

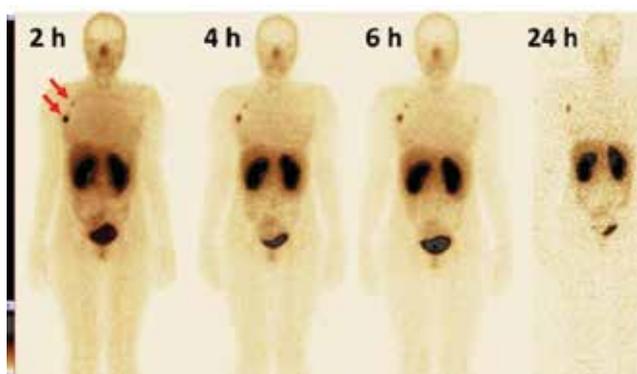


Рис. 1. Распределение препарата ^{99m}Tc -ADAPT6 в органах и тканях у больной раком молочной железы с положительной экспрессией Her2/neu через 2, 4, 6 и 24 ч после введения: передняя и задняя проекции (стрелками показана опухоль)

Изучение доз абсорбции препарата ^{99m}Tc -ADAPT6 показало, что органом с наибольшей абсорбцией изучаемого соединения являлись почки ($0,135 \pm 0,42$ мГр).

Значительная аккумуляция определялась также в надпочечниках ($0,023 \pm 0,005$ мГр, желчном пузыре ($0,013 \pm 0,008$ мГр, печени ($0,011 \pm 0,008$ мГр, поджелудочной железе ($0,011 \pm 0,008$ мГр и селезенке ($0,011 \pm 0,008$ мГр. Наименьшее накопление изучаемого препарата отмечалось в головном мозге ($0,001 \pm 0,000$ мГр и коже ($0,001 \pm 0,000$ мГр. Эффективная доза при этом составила ($0,009 \pm 0,002$) мГр (табл. 2).

Различие между опухолями с положительной и отрицательной экспрессией Her2-neu (сравнение с «фоновым» участком на контралатеральной молочной железе) после внутривенного введения ^{99m}Tc -ADAPT6 было выявлено на всех временных точках. Наилучший показатель при этом определялся через 2 ч после инъекции препарата ($p < 0,05$) (рис. 2).

Таблица 2

Распределение препарата ^{99m}Tc -ADAPT6 в органах и тканях после введения у больных раком молочной железы	
Показатель	Абсорбционная доза, мГр
Надпочечники	0,023 ± 0,005
Головной мозг	0,001 ± 0,000
Молочная железа	0,007 ± 0,002
Желчный пузырь	0,013 ± 0,008
Нижняя стенка толстой кишки	0,005 ± 0,001
Тонкая кишка	0,006 ± 0,001
Желудок	0,006 ± 0,001
Верхняя стенка толстой кишки	0,007 ± 0,001
Сердце	0,004 ± 0,001
Почки	0,135 ± 0,42
Печень	0,011 ± 0,008
Легкие	0,005 ± 0,001
Яичники	0,008 ± 0,002
Поджелудочная железа	0,011 ± 0,002
Мышцы	0,003 ± 0,000
Красный костный мозг	0,004 ± 0,001
Остеогенные клетки	0,006 ± 0,001
Кожа	0,001 ± 0,000
Селезенка	0,011 ± 0,003
Тимус	0,005 ± 0,002
Щитовидная железа	0,009 ± 0,004
Мочевой пузырь	0,012 ± 0,007
Матка	0,005 ± 0,001
Все тело	0,004 ± 0,001
Эквивалентная эффективная доза, мЗв/МБк	0,017 ± 0,004
Эффективная доза, мЗв/МБк	0,009 ± 0,002

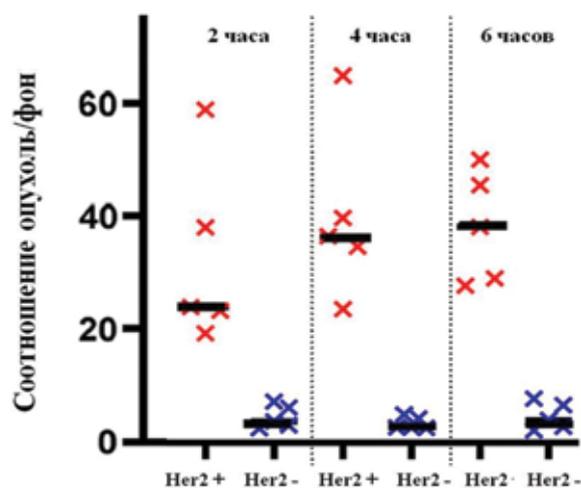


Рис. 2. Соотношение опухоль/фон у больных с положительной и отрицательной экспрессией Her2/neu на различных временных точках после введения препарата

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование продемонстрировало безопасность клинического применения, а также хорошую переносимость препарата ^{99m}Tc -ADAPT6 у больных раком молочной железы. Наиболее значи-

мыми оказались результаты по накоплению препарата в опухолевой ткани у больных с различной экспрессией Her2/neu. Так, выявленные различия между Her2-позитивными и Her2-негативными опухолями ($p < 0,001$) в будущем будут способствовать оптимизации подходов к назначению таргетных препаратов в онкологической практике. При этом накопление ^{99m}Tc -ADAPT6 в опухолях с отрицательной экспрессией рецептора Her2/neu объясняется наличием по крайней мере 500 тыс. рецепторов на поверхности опухолевой клетки, в то время как при положительном статусе данного молекулярного параметра его экспрессия составляет до 10 млн рецепторов на клетку. Подобные явления отмечаются и при использовании радиофармацевтических препаратов, нацеливающими модулями которых являются представители других классов адресных молекул [21].

Таким образом, на основании полученных результатов сделан вывод о том, что радиофармацевтический препарат ^{99m}Tc -ADAPT6 можно рассматривать в качестве нового дополнительного метода диагностики Her2-позитивных опухолей молочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

- Gebhart G., Lamberts L.E., Wimana Z., Garcia C., Emonts P., Ameys L., Stroobants S., Huizing M., Aftimos P., Tol J., Oyen W.J.G., Vugts D.J., Hoekstra O.S., Schröder C.P., Menke-van der Houven van Oordt C.W., Guiot T., Brouwers A.H., Awada A., de Vries E.G.E., Flamen P. Molecular imaging as a tool to investigate heterogeneity of advanced HER2-positive breast cancer and to predict patient outcome under trastuzumab emtansine (T-DM1): the ZEPHIR trial. *Ann. Oncol.* 2016; 27 (4): 619–624. DOI: 10.1093/annonc/mdv577.
- Bartley A.N., Washington M.K., Ventura C.B., Ismaila N., Colasacco C., Benson 3rd A.B., Carrato A., Gulley M.L., Jain D., Kakar S., Mackay H.J., Streutker C., Tang L., Troxell M., Ajani J.A. HER2 testing and clinical decision making in gastroesophageal adenocarcinoma: guideline from the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35 (4): 446–464. DOI: 10.1200/JCO.2016.69.4836.
- Tolmachev V. Imaging of HER-2 overexpression in tumors for guiding therapy. *Curr. Pharm. Des.* 2008; 14 (28): 2999–3019. DOI: 10.2174/138161208786404290.
- Zavyalova M., Vtorushin S.V., Telegina N., Krakhmal N., Savelieva O., Tashireva L., Bragina O., Denisov E.V., Kaigorodova E.V., Slonimskaya E., Choyzonov E.L., Perelmuter V.M. Clinicopathological features of nonspecific invasive breast cancer according to its molecular subtypes. *Experimental Oncology*. 2016; 38 (2): 122–127.
- Wolff A.C., Hammond M.E.H., Hicks D.G., Dowsett M., McShane L.M., Allison K.H., Allred D.C., Bartlett J.M.S., Bilous M., Fitzgibbons P., Hanna W., Jenkins R.B., Mangu P.B., Paik S., Perez E.A., Press M.F., Spears P.A., Vance G.H., Viale G., Hayes D.F. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (31): 3997–4013. DOI: 10.1200/JCO.2013.50.9984.
- Zelchan R., Chernov V., Medvedeva A., Sinilkin I., Stasyuk E., Rogov A., Il'ina E., Skuridin V., Bragina O. Study of a Glucose Derivative Labeled with Technetium-99m as a potential radiopharmaceutical for cancer diagnosis. *European Journal of Nuclear Imaging*. 2016; 43: 466–466. DOI: 10.1063/1.4960291.
- Брагина О.Д., Чернов В.И., Зельчан Р.В., Синилкин И.Г., Медведева А.А., Ларкина М.С. Альтернативные каркасные белки в радионуклидной диагностике злокачественных образований. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (3): 125–133. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-3-125-133.
- Azhar A., Ahmad E., Zia Q., Rauf M.A., Owais M., Ashraf G.M. Recent advances in the development of novel protein scaffolds based therapeutics. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2017; 102: 630–641. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2017.04.045.
- Брагина О.Д., Ларькина М.С., Стасюк Е.С., Чернов В.И., Юсубов М.С.О., Скуридин В.С., Деев С.М., Зельчан Р.В., Булдаков М.А., Подрезова Е.В., Белоусов М.В. Разработка высокоспецифического радиохимического соединения на основе меченных ^{99m}Tc рекомбинантных адресных молекул для визуализации клеток с гиперэкспрессией Her2/neu. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (3): 25–33. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-3-25–33.
- Skuridin V., Stasyuk E., Bragina O., Usubov M., Chernov V., Larkina M., Zelchan R., Rogov A., Sinilkin I., Larionova L. Development of radiopharmaceutical based on mini-antibody for early cancer detection. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2016; 43 (1): 465.
- Vorobyeva A., Schulga A., Konvalova E., Güler R., Löfblom J., Sandström M., Garousi J., Chernov V., Bragina O., Orlova A., Tolmachev V., Deyev S. Optimal composition and position of histidine-containing tags improves biodistribution of ^{99m}Tc -labeled DARPin G3. *Scientific Reports*. 2019; 9 (1): 9405. DOI: 10.1038/s41598-019-45795-8.
- Чернов В.И., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Зельчан Р.В., Брагина О.Д., Чойнзонов Е.Ц. Ядерная медицина в диагностике и адресной терапии злокачественных образований. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (1): 220–231. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-1-220-231.
- Tolmachev V., Orlova A., Andersson K. Methods for radiolabelling of monoclonal antibodies. *Methods Mol. Biol.* 2014; 1060: 309–330. DOI: 10.1007/978-1-62703-586-6_16.
- Krasniqi A., D'Huyvetter M., Devoogdt N., Frejd F.Y., Sorensen J., Orlova A., Keyaerts M., Tolmachev V. Same-day imaging using small proteins: clinical experience and translational prospects in oncology. *Journal of Nuclear Medicine*. 2018; 59 (6): 885–891. DOI: 10.2967/jnumed.117.199901.
- Simeon R., Chen Z. *In vitro*-engineered non-antibody protein therapeutics. *Protein Cell*. 2018; 9 (1): 3–14. DOI: 10.1007/s13238-017-0386-6.
- Garousi J., Lindbo S., Nilvebrant J., Åstrand M., Buijs J., Sandström M., Honarvar H., Orlova A., Tolmachev V., Hober S. ADAPT, a novel scaffold Protein-based probe for radionuclide imaging of molecular targets that are expressed in dis-

- seminated cancers. *Cancer Res.* 2015; 75 (20): 4364–4371. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3497.
17. Lindbo S., Garousi J., Åstrand M., Honarvar H., Orlova A., Hober S., Tolmachev V. Influence of histidine-containing tags on the biodistribution of ADAPT scaffold proteins. *Bioconjug. Chem.* 2016; 27 (3): 716–726. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.5b00677
18. Bragina O., Witting E., Garousi J., Zelchan R., Sandström M., Medvedeva A., Orlova A., Doroshenko A., Vorobyeva A., Lindbo S., Borin J., Tarabanovskaya N., Sorensen J., Hober S., Chernov V., Tolmachev V. Phase I study of ^{99m}Tc-ADAPT6, a scaffold protein-based probe for visualization of HER2 expression in breast cancer. *J. Nucl. Med.* 2021; 62 (1). DOI: 10.2967/jnumed.120.248799.
19. Sandström M., Lindskog K., Velikyan I., Wennborg A., Feldwisch J., Sandberg D., Tolmachev V., Orlova A., Sörensen J., Carlsson J., Lindman H., Lubberink M. Biodistribution and radiation dosimetry of the anti-HER2 Affibody molecule 68Ga-ABY-025 in breast cancer patients. *J. Nucl. Med.* 2016; 57 (6): 867–871. DOI: 10.2967/jnumed.115.169342.
20. Sörensen J., Velikyan I., Sandberg D., Wennborg A., Feldwisch J., Tolmachev V., Orlova A., Sandström M., Lubberink M., Olofsson H., Carlsson J., Lindman H. Measuring HER2-receptor expression in metastatic breast cancer using [⁶⁸Ga]ABY-025 affibody PET/CT. *Theranostics.* 2016; 6 (2): 262–271. DOI: 10.7150/thno.13502.
21. Keyaerts M., Xavier C., Heemskerk J., Devoogdt N., Everaert H., Ackaert C., Vanhoeij M., Duhoux F.P., Gevaert T., Simon P., Schallier D., Fontaine C., Vaneycken I., Vanhove C., De Greve J., Lamote J., Caveliers V., Lahoutte T. Phase I study of ⁶⁸Ga-HER2-nanobody for PET/CT assessment of HER2 expression in breast carcinoma. *J. Nucl. Med.* 2016; 57 (1): 27–33. DOI: 10.2967/jnumed.115.162024.
22. Sörensen J., Velikyan I., Sandberg D., Wennborg A., Feldwisch J., Tolmachev V., Orlova A., Sandström M., Lubberink M., Olofsson H., Carlsson J., Lindman H. Measuring HER2-receptor expression in metastatic breast cancer using [⁶⁸Ga]ABY-025 Affibody PET/CT. *Theranostics.* 2016; 6:262–271. DOI: 10.7150/thno.13502.
23. Keyaerts M., Xavier C., Heemskerk J., Devoogdt N., Everaert H., Ackaert C., Vanhoeij M., Duhoux F. P., Gevaert T., Simon P., Schallier D., Fontaine C., Vaneycken I., Vanhove C., De Greve J., Lamote J., Caveliers V., Lahoutte T. Phase I study of 68Ga-HER2-nanobody for PET/CT assessment of HER2 expression in breast carcinoma. *J. Nucl. Med.* 2016; 57: 27–33. DOI: 10.2967/jnumed.115.162024.

Вклад авторов

Брагина О.Д., Чернов В.И., Толмачев В.М. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Гарбуков Е.Ю., Дорошенко А.В. – набор клинического материала. Воробьева А.Г., Орлова А.М. – обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания.

Сведения об авторах

Брагина Ольга Дмитриевна, канд. мед. наук, врач-онколог, ст. науч. сотрудник, отделение радионуклидной диагностики, НИИ онкологии, Томский НИМЦ; науч. сотрудник, НИЦ «Онкотераностика», НИ ТПУ, г. Томск. ORCID 0000-0001-5281-7758.

Чернов Владимир Иванович, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения радионуклидной диагностики, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0002-5524-9546.

Гарбуков Евгений Юрьевич, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, отделение общей онкологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0002-6016-7078.

Дорошенко Артем Васильевич, канд. мед. наук, науч. сотрудник, отделение общей онкологии диагностики, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0001-8846-9636.

Воробьева Анжелика Григорьевна, канд. хим. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория иммунологии, генетики и патологии, Уппсальский университет, г. Уппсала, Швеция; ст. науч. сотрудник, НИЦ «Онкотераностика», НИ ТПУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-4778-3909.

Орлова Анна Марковна, д-р хим. наук, профессор, руководитель лаборатории медицинской химии, Уппсальский университет, г. Уппсала, Швеция; ст. науч. сотрудник, НИЦ «Онкотераностика», НИ ТПУ, г. Томск. ORCID 0000-0001-6120-2683.

Толмачев Владимир Максимилианович, д-р биол. наук, профессор, руководитель лаборатории иммунологии, генетики и патологии, Уппсальский университет, г. Уппсала, Швеция; руководитель НИЦ «Онкотераностика», НИ ТПУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-6122-1734.

(✉) **Брагина Ольга Дмитриевна**, e-mail: bragina_od@mail.ru.

Поступила в редакцию 12.11.2020

Подписана в печать 25.12.2020

Анатомическое обоснование транспозиции грудоспинного нерва при невротизации поврежденных нервов плечевого сплетения

Горбунов Н.С.^{1,2}, Кобер К.В.¹, Протасюк Е.Н.¹, Ростовцев С.И.¹, Самотесов П.А.¹

Красноярский государственный медицинский университет (КрасГМУ) им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

² Научно-исследовательский институт (НИИ) медицинских проблем Севера Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3и

РЕЗЮМЕ

Цель. Выявление топографо-анатомических и конституциональных особенностей грудоспинного и мышечно-кожного нервов плечевого сплетения.

Материалы и методы. Проведена антропометрия 45 трупов с определением роста, длины туловища и верхней конечности, окружности шеи, грудной клетки, плеча и предплечья, поперечных размеров плеч, грудной клетки и таза, переднезаднего размера грудной клетки, обхвата шеи. После анатомического препарирования плечевого сплетения проведена морфометрия всех его компонентов (длины, толщины нервов и углов их отхождения).

Результаты. Цефалический тип плечевого сплетения с участием спинального нерва С4 установлен в 7%, каудальный тип с включением спинального нерва Th2 – в 4% случаев. В 4% случаев отсутствует мышечно-кожный нерв, двуглавую мышцу плеча при этом иннервирует срединный нерв. В 93% случаев грудоспинный нерв отходит от заднего вторичного пучка по задненижней поверхности, в 7% это ветвь подмышечного нерва. Обхват шеи имеет прямые значимые корреляции с длиной грудоспинного нерва – чем больше обхват шеи, тем больше длина нерва. У женщин выведены уравнения линейной регрессии, на основании которых можно вычислить предположительную длину грудоспинного нерва при известном значении ширины грудной клетки.

Заключение. Длина грудоспинного нерва является определяющей детерминантой возможности его пересадки в позицию мышечно-кожного. В качестве внешнего биомаркера размеров нерва-донора и нерва-реципиента целесообразно использовать размеры обхвата шеи и для достоверности у женщин – ширину грудной клетки.

Ключевые слова: плечевое сплетение, морфометрия, грудоспинный нерв, мышечно-кожный нерв, транспозиция.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальной этической комиссией КрасГМУ (протокол № 91 от 11.09.2018).

Для цитирования: Горбунов Н.С., Кобер К.В., Протасюк Е.Н., Ростовцев С.И., Самотесов П.А. Анатомическое обоснование транспозиции грудоспинного нерва при невротизации поврежденных нервов плечевого сплетения. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (1): 31–38. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-31-38>.

✉ Кобер Кристина Владимировна, e-mail: k-kober@mail.ru.

Anatomic grounds for the transposition of the thoracodorsal nerve in case of neurotization of brachial plexus nerve damage

Gorbunov N.S.^{1,2}, Kober K.V.¹, Protasyuk E.N.¹, Rostovtsev S.I.¹, Samotesov P.A.¹

¹ Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (KrasSMU)
1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

² Scientific Research Institute of Medical Issues of the North
3i, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

ABSTRACT

The goal is to identify topographic, anatomic, and constitutional features of thoracodorsal and musculocutaneous nerves of brachial plexus.

Materials and methods. Anthropometry of 45 corpses was carried out to determine growth; length of the trunk and upper extremities; circumference of neck, thoracic cage, shoulder and forearm; lateral dimensions of shoulders, thoracic cage and pelvis; anteroposterior size of thoracic cage; neck circumference. Morphometry of all brachial plexus components (length, thickness of nerves and angles of their origin) was performed after its anatomic preparation.

Results. The cephalic type of brachial plexus with participation of C4 spinal nerve was found in 7% of cases. The caudal type with inclusion of Th2 spinal nerve was found in 4% of cases. In 4% of cases, there was no musculocutaneous nerve, at the same time shoulder biceps innervates median nerve. In 93% of cases, the thoracodorsal nerve originates from posterior secondary bundle along lower posterior surface, in 7% it is an axillary nerve branch. Neck circumference is directly correlated with thoracodorsal nerve length: the larger the neck circumference is, the greater is the nerve length. In females, linear regression equations were derived, which allow estimating thoracodorsal nerve length knowing the thoracic cage width.

Conclusion. The length of the thoracodorsal nerve determines the possibility of its transplantation into the musculocutaneous position. The size of neck circumference and, in females, the width of the thoracic cage, for reliability, should be used as external size biomarkers for donor and recipient nerves.

Key words: brachial plexus, morphometry, thoracodorsal nerve, musculocutaneous nerve, transposition.

Conflict of interest. The authors declare no actual or potential conflict of interest related to the publication of this manuscript.

Source of financing. The authors state that there is no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. The study protocol was approved by ethics committee of the FSBEI HE KrasSMU (Protocol No. 91 of 11.09.2018).

For citation: Gorbunov N.S., Kober K.V., Protasyuk E.N., Rostovtsev S.I., Samotesov P.A. Anatomic grounds for the transposition of the thoracodorsal nerve in case of neurotization of brachial plexus nerve damage. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (1): 31–38. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-31-38>.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время при микрохирургическом лечении травм плечевого сплетения руководствуются современной концепцией From distal to proximal, подразумевающей восстановление нервной регуляции как можно ближе к парализованной мышце [1–3]. В связи с этим активно ведется разработка и внедрение операций по невротизации поврежденных нервов по технологии Nerve transfer, что требует

детального изучения анатомических особенностей нервов-доноров и нервов-реципиентов [4–6].

Самым распространенным типом травмы плечевого сплетения является отрыв верхнего ствола. Известно, что верхний ствол образуется путем слияния спинномозговых нервов C5 и C6, далее в дистальном направлении от него отходят надлопаточный и подключичный нервы, затем, принимая часть нервных волокон от C7, формируется латеральный вторичный пучок (C5, C6, C7), конечными ветвями которого яв-

ляются мышечно-кожный нерв и латеральный корешок срединного нерва [7]. Значительное нарушение функции верхней конечности при отрыве верхнего ствола наступает при выпадении иннервации надлопаточным и мышечно-кожным нервами, в результате чего нарушается отведение и наружная ротация плеча, приведение и сгибание плеча, сгибание предплечья соответственно. Однозначно нецелесообразным является восстановление целостности на уровне верхнего ствола, поскольку дегенеративные процессы в дистальных участках нервов опережают регенерацию в проксимальном отрезке верхнего ствола, что приведет к необратимой мышечной атрофии.

Очевидно, что эффективное лечение повреждений плечевого сплетения невозможно без применения дистальных нервных переводов. В связи с этим отмечается повышенный практический интерес к грудоспинальному нерву, который все чаще используется не только в реконструктивной хирургии, но и в качестве нерва-донора при повреждении периферических нервов плечевого сплетения. Этим обусловлено проведение множества исследований, раскрывающих различные анатомические особенности данного нерва.

Успешно проводятся операции по пересадке грудоспинального, межреберных нервов к поврежденному мышечно-кожному нерву [8, 9]. Однако интраоперационный доступ и тоннель при транспозиции грудоспинального нерва являются травматичными и бесполезными при несовпадении параметров нерва-донора и нерва-реципиента [10, 11]. В связи с этим совершенно очевидна необходимость предоперационной диагностики размеров грудоспинального (донора) и мышечно-кожного (реципиента) нервов [12]. Однако в опубликованных исследованиях отсутствуют сведения о возможности определения на предоперационном этапе истинных размеров мышечно-кожного и грудоспинального нерва, а также других нервов у конкретного больного для выбора оптимального способа пересадки [13, 14]. При этом доказано, что конституциональные особенности строения организма человека обуславливают особенности его варианты анатомии, которые отображаются на функционировании органов и систем, что важно учитывать в клинической практике [15].

Таким образом, целью настоящего исследования является выявление топографо-анатомических и конституциональных особенностей грудоспинального и мышечно-кожного нервов плечевого сплетения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на 45 трупах мужчин и женщин второго периода зрелого возраста (36–60 лет). Большинство исследуемых составили трупы

мужского пола 31 (69%) и меньше – женского 14 (31%). Причиной смерти во всех случаях были общесоматические заболевания без повреждений верхних конечностей, грудной клетки, шеи и головы.

Первым этапом проводилось антропометрическое обследование трупов, включающее определение роста, длины туловища и верхней конечности, окружности шеи, грудной клетки, плеча и предплечья, поперечных размеров плеч, грудной клетки и таза, переднезаднего размера грудной клетки.

Следующий этап – анатомическое препарирование плечевого сплетения с последующими инструментальными измерениями. Проводилось последовательное измерение длины, толщины и углов всех элементов плечевого сплетения на всем протяжении, а также измерение относительно координатной точки – центра ключицы. Измерение длины грудоспинального нерва проводилось от места отхождения (заднего вторичного пучка) до вхождения в широчайшую мышцу спины. При наличии деления нерва на ветви до мышцы, учитывалась длина нерва в совокупности до и после ветвления. Измерение длины мышечно-кожного нерва проводилось от места формирования (латерального вторичного пучка) до прободения клювовидно-плечевой мышцы. После выделения и фиксации в 10%-м растворе нейтрального формалина элементы плечевого сплетения измерялись под стереоскопической лупой МБС-10.

На основании полученных показателей сформирована база данных в программе MS Excel 9.0 и проведена статистическая обработка результатов с использованием программы Statistica for Windows 6.0. В статье приводятся только те показатели, которые подчиняются нормальному распределению по критерию Шапиро – Уилка. Это позволило применить параметрические методы статистики, включающие описательную статистику, корреляционный (r – коэффициент корреляции, p – достигнутый уровень значимости) и регрессионный анализы, вариантный анализ методом сигмальных отклонений. При описании изучаемых показателей использовались величины: среднее значение (M) и среднеквадратическое отклонение (σ), которые представлены в виде $M \pm \sigma$. На основании сигмальных отклонений обхвата шеи, длины грудоспинального и мышечно-кожного нервов, а также уровня формирования последнего все трупы разделены на три типа. При проверке статических гипотез различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

После анатомического препарирования установлено, что в формировании плечевого сплетения в 89% (40/45) случаев участвуют корешки C5, C6, C7,

С8, Th1 сегментов спинного мозга. Цефалический тип плечевого сплетения с участием спинального нерва С4 установлен в 7% (3/45), каудальный тип с включением спинального нерва Th2 – в 4% (2/45) случаев. Отмечен один случай, когда спинальные нервы С4 и С5 объединяются в первичный верхний ствол, а С6 и С7 – в первичный средний ствол. Установлена вариабельность формирования длинных ветвей плечевого сплетения – в 4% (2/45) случаев отсутствует мышечно-кожный нерв, а двуглавую мышцу плеча иннервирует срединный нерв. В 93% (42/45) случаев грудоспинный нерв отходит от заднего вторичного пучка по задненижней поверхности, в 7% (3/45) – является ветвью подмышечного нерва, располагаясь на передней поверхности.

Для того чтобы оценить возможность транспозиции здоровых нервов к поврежденным, необходимо знать их размеры. Длина грудоспинного нерва до входа в широчайшую мышцу спины колеблется в пределах 7,0–18,9 см, а среднее значение составляет 13,0 см, $n = 45$. На основании сигмальных отклонений ($13,0 \pm 2,6$) длины грудоспинного нерва, до входа в широчайшую мышцу спины нерв делится на три типа: короткий нерв менее 10,4 см – 11% (5/45), средний нерв 10,4–15,6 см – 74% (33/45), длинный нерв более 15,6 см – 15% (7/45). Длина мышечно-кожного нерва до прободения клювовидно-плечевой мышцы колеблется в пределах 2,0–17 см, а среднее значение составляет 6,8 см, $n = 45$.

Учитывая риски инвазивных вмешательств, неэффективность транспозиции из-за недостатка длины и, как следствие, натяжение нервов с вытекающими осложнениями в виде подергивания мышц, каузалгии, необходимо разработать неинвазивные и достоверные способы диагностики размеров грудоспинного нерва. В связи с этим проведенный корреляционный анализ выявил прямую значимую связь ($r = 0,317, p = 0,033$) между длиной грудоспинного нерва и обхватом шеи. С увеличением обхвата шеи значимо увеличивается длина грудоспинного нерва.

При антропометрическом исследовании выявлена вариабельность значений обхвата шеи от 26 до 39 см, а среднее значение составляет 32,8 см, $n = 45$. На основании сигмальных отклонений ($32,8 \pm 3,2$) обхвата шеи все трупы разделены на три группы: 1-я группа – 15,5% (7/45), обхват шеи менее 29,6 см; 2-я группа – 69% (31/45), обхват шеи в пределах 29,6–36,1 см; 3-я группа – 15,5% (7/45), обхват шеи более 36,1 см. Установлено, что у лиц с обхватом шеи более 36,1 см в 71% (5/7) случаев встречается длинный, а в 29% (2/7) – средней длины грудоспинный нерв. При обхвате шеи в пределах 29,6–36,1 см средняя длина грудоспинного нерва встречается в 78% (24/31) случаев, короткий нерв – в 16% (5/31) и длинный нерв – в 6% (2/31) случаев. У лиц с обхватом шеи менее 29,6 см из семи случаев одинаково встречается короткий (50%) и средней длины (50%) грудоспинный нерв (рис. 1).

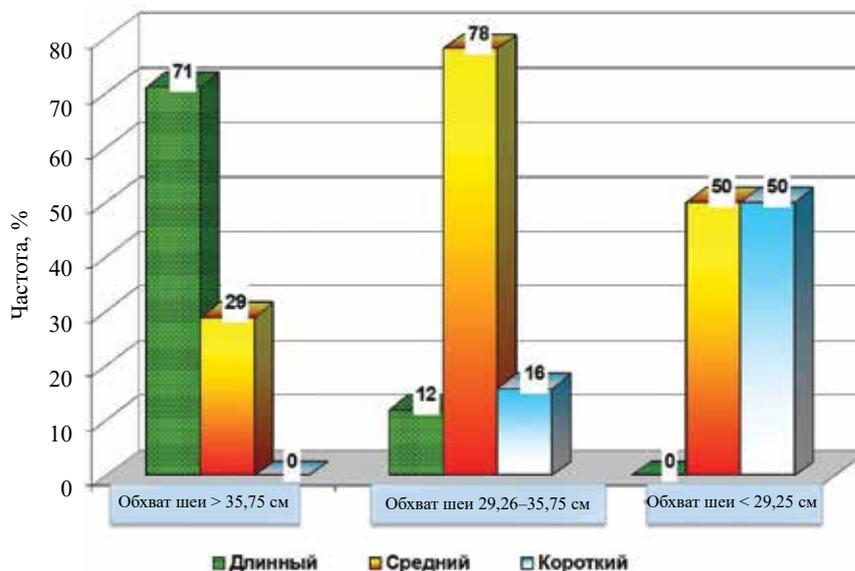


Рис. 1. Конституциональные особенности грудоспинного нерва

Существуют значимые различия длины грудоспинного нерва у лиц ($n = 45$) с разным обхватом шеи. Длина грудоспинного нерва у лиц с обхватом шеи более 36,1 см составляет 14,2 см; 29,6–36,1 см – 13,4 см;

менее 29,6 см – 12,3 см ($p < 0,05$). Чем больше обхват шеи, тем длиннее грудоспинный нерв, и наоборот.

На основании сигмальных отклонений ($6,8 \pm 3,2$) длины мышечно-кожного нерва до прободения

ния клювовидно-плечевой мышцы выделены также три типа: короткий нерв менее 3,6 см – 13% (6/45), средний нерв 3,6–10,0 см – 65% (29/45), длинный нерв более 10,0 см – 22% (10/45). По расстоянию от центра ключицы до формирования мышечно-кожного нерва с учетом сигмальных отклонений ($7,4 \pm 2,1$) выделено три уровня: высокий уровень, менее 5,3 см, – 7% (3/45), средний – 5,3–12,7 см – 80% (36/45), низкий уровень, более 12,7 см, – 13% (6/45). Выявлена прямая корреляционная связь ($r = 0,30$, $p = 0,049$) между длиной грудоспинного и мышечно-кожного нервов.

Кроме этого, у лиц с коротким мышечно-кожным нервом в пяти случаях встречается средней длины грудоспинной нерв, а в одном – короткий. У лиц с длинным мышечно-кожным нервом в семи случаях встречается средней длины грудоспинной нерв, а в трех – длинный.

При попарном сравнении длины грудоспинного и мышечно-кожного нервов установлено, что в 80% (36/45) случаев у исследуемых трупов длина нервов позволяет произвести успешную пересадку грудоспинного нерва в позицию мышечно-кожного. В 20% (9/45) случаев транспозиция грудоспинного нерва для невротизации поврежденного мышечно-кожного нерва не является возможной из-за нехватки длины первого и низкого уровня формирования второго.

При сравнении трупов по половому признаку, у мужчин не выявлены значимые корреляционные связи между длиной грудоспинного нерва и антро-

пометрическими данными. У женщин выявлена значимая обратная корреляционная связь между длиной грудоспинного нерва и шириной грудной клетки ($r = -0,6$, $p = 0,03$). При увеличении ширины грудной клетки длина грудоспинного нерва значительно уменьшается. Регрессионный анализ позволил выявить линейный характер (рис. 2) и уравнение взаимосвязи между длиной грудоспинного и шириной грудной клетки (длина грудоспинного нерва, см = $20,1536 - 0,2846 \times$ ширина грудной клетки, см).

Кроме этого, у женщин выявлена прямая корреляционная связь между длиной мышечно-кожного нерва и длиной грудоспинного нерва ($r = 0,52$, $p = 0,05$). Регрессионный анализ позволил выявить линейный характер и уравнение взаимосвязи между длиной мышечно-кожного и длиной грудоспинного нервов (длина мышечно-кожного нерва, см = $-1,6129 + 0,6496 \times$ длина грудоспинного нерва, см) (рис. 3). Данные уравнения позволяют определить у женщин длину нерва-донора и нерва-реципиента без инвазивных вмешательств.

Для оценки точности уравнения определения длины грудоспинного нерва при известном значении ширины грудной клетки проведен сравнительный анализ (таблица). Выявлено, что длина грудоспинного нерва, измеренная после анатомического препарирования, значительно не отличается от показателей, полученных с помощью уравнения регрессии ($p = 0,07$). Кроме этого, разброс значений по уравнению регрессии к фактической длине грудоспинного нерва составляет 1,5 см.

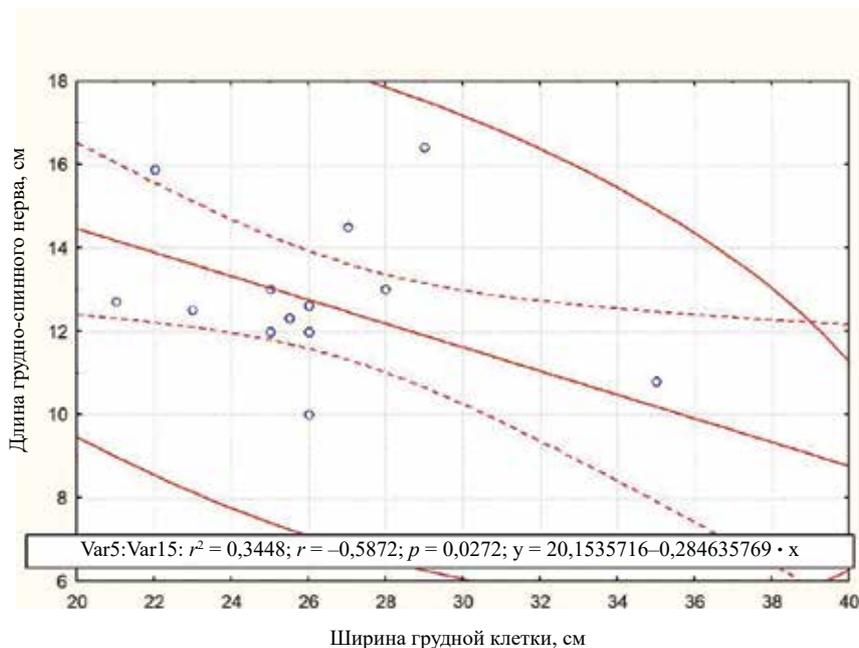


Рис. 2. Характер и уравнение взаимосвязи у женщин ширины грудной клетки и длины грудоспинного нерва

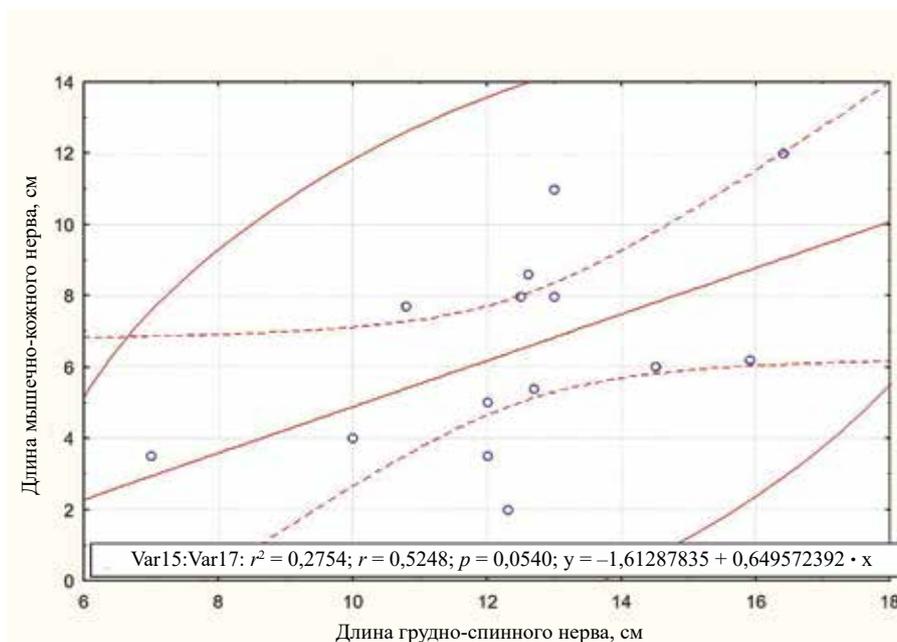


Рис. 3. Характер и уравнение взаимосвязи длины грудоспинального и мышечно-кожного нервов у женщин

Т а б л и ц а

Сравнение результатов экспериментального исследования длины грудоспинального нерва у женщин, см		
Показатель	После препарирования	По уравнению
Среднее значение	13,6	12,6
Стандартное отклонение	2,57	1,20
<i>p</i>	0,07	

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что при повреждении ствола или пучка плечевого сплетения восстановить нервную регуляцию в месте его разрыва невозможно. Нарушается проведение нервного импульса от данных структур плечевого сплетения к формирующимся нервам. В связи с этим стали широко применяться операции по пересадке нервов-доноров к поврежденным нервам-реципиентам с целью восстановления функций конечности в полном объеме.

Данное исследование показало, что в 20% случаев не представляется возможным выполнить перенос грудоспинального нерва в позицию мышечно-кожного нерва из-за большого диастаза, поэтому в таких случаях необходимы другие источники невротизации. По данным ряда других авторов, подобные случаи встречаются нечасто и, несмотря на возможности современной диагностики, несоответствие длины нервов при транспозиции определяется в ходе операции, что сопровождается натяжением нервов с по-

следующими осложнениями, увеличением времени операции, а иногда бесполезным и травматичным вмешательством [12]. Стоит отметить, что в хирургической практике при сшивании нервов предельно допустимым считается натяжение, при котором отрезки нервов можно сопоставить при одновременном завязывании двух нитей 8/0, что соответствует диастазу до 2,0–2,5 см [16].

В ранее проведенных исследованиях были рассмотрены анатомические особенности грудоспинального нерва с позиции использования его в качестве дистального нервного перевода [17]. В большинстве случаев грудоспинальный нерв формируется из заднего вторичного пучка (С7, С8), что совпадает с нашими результатами – в 93% случаев отходит от заднего вторичного пучка, а в 7% случаев является ветвью подмышечного нерва. Поэтому его перемещение эффективно при повреждении нервов, формирующихся из спинальных нервов С5 и С6, которые, по статистике, чаще подвержены разрыву при травмах плечевого сплетения [11]. Располагается грудоспинальный нерв под латеральным краем широчайшей мышцы спины, поверхностно от сосудистой ножки. Это дает возможность выделить нерв на всем протяжении до входа в мышцу.

Собственные данные показали, что средняя длина грудоспинального нерва до входа в широчайшую мышцу спины составляет 13,0 см. По данным других исследований, это значение не превышает 12,3 см [7]. Следует отметить, что после пересечения дис-

тального конца грудоспинного нерва, широчайшая мышца спины не теряет своей функции, поскольку имеет дополнительный источник иннервации в виде подлопаточного нерва.

Согласно результатам исследования, выполнение транспозиции нерва-донора к нерву-реципиенту зависит от соответствия длины нервов. По данным М. Samardzić и соавт. [8], для выполнения транспозиции большое значение имеют протяженность нервов и соответствие их площади поперечного сечения, но решающее значение имеет соответствие длины нервов. В данном исследовании выявлено, что для определения истинных размеров грудоспинного и мышечно-кожного нервов необходимы размеры обхвата шеи и для достоверности у женщин – ширины грудной клетки.

Таким образом, анатомо-топографические особенности грудоспинного нерва делают его наиболее подходящим для транспозиции при повреждении периферических нервов верхней конечности, а возможность определения истинных размеров грудоспинного и мышечно-кожного нервов до операции позволит выбрать оптимальный способ пересадки для конкретного больного и значительно улучшить результаты лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного исследования сделаны следующие выводы.

1. Между длиной грудоспинного нерва и обхватом шеи у людей существует значимая прямая корреляционная связь ($r = 0,317$, $p = 0,033$).

2. В 20% случаев у людей размеры нервов не позволяют производить пересадку грудоспинного нерва в позицию мышечно-кожного.

3. У женщин между длиной грудоспинного нерва и шириной грудной клетки существует значимая обратная корреляционная связь ($r = -0,6$, $p = 0,03$). Выявлено уравнение взаимосвязи между шириной грудной клетки и длиной грудоспинного нерва (длина грудоспинного нерва, см = $20,1536 - 0,2846 \times$ ширина грудной клетки, см).

Длина грудоспинного нерва является определяющей детерминантой возможности его пересадки в позицию мышечно-кожного. В качестве внешнего биомаркера размеров нерва-донора и нерва-реципиента целесообразно использовать размеры обхвата шеи и для достоверности у женщин – ширину грудной клетки.

ЛИТЕРАТУРА

- Bergmeister K.D., Schönle P., Böcker A.H., Kronlage M., Godel T., Daeschler S. Improved diagnostics and therapeutic decision making in traumatic peripheral nerve lesions using MR-neurography. *Handchir. Mikrochir. Plast. Chir.* 2018; 50 (4): 232–240. DOI: 10.1055/s-0044-101833.
- Chuang D.C. Distal nerve transfer: perspective of reconstructive microsurgery. *J. Reconst. Microsurg.* 2018; 34 (9): 675–677. DOI: 10.1055/s-0038-1639369.
- Emamhadi M., Andalib S. The first experience of triple nerve transfer in proximal radial nerve palsy. *World. Neurosurg.* 2018; 109: 351–355. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.10.033.
- Faroni L., Siqueira M.G., Martins R.S., Oliveira G.P. The intercostobrachial nerve as a sensory donor for hand re-innervation in brachial plexus reconstruction is a feasible technique and may be useful for restoring sensation. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2017; 75 (7): 439–445. DOI: 10.1590/0004-282X20170073.
- Kaiser R., Waldauf P., Haninec P. Types and severity of operated supraclavicular brachial plexus injuries caused by traffic accidents. *Acta Neurochirurgica (Wien)*. 2012; 154 (7): 1293–1297. DOI: 10.1007/s00701-012-1291-7.
- Malalasekera A., Beneragama T., Kanesu S., Sahathevan V., Jayasekara R. Extra and intramuscular distribution of the thoracodorsal nerve with regard to nerve reconstruction surgeries. *J. Reconst. Microsurg.* 2016; 32 (5): 358–360. DOI: 10.1055/s-0036-1579541.
- Potter S.M., Ferris S.I. Vascularized thoracodorsal to supracapular nerve transfer, a novel technique to restore shoulder function in partial brachial plexopathy. *Front. Surg.* 2016; 3 (17): 1–6. DOI: 10.3389/fsurg.2016.00017.
- Samardzić M., Rasulić L., Lakićević N., Bascarević V. Collateral branches of the brachial plexus as donors in nerve transfers. *Vojnosanit. Pregl.* 2012; 69 (7): 594–603.
- Schreiber J.J., Byun D.J., Khair M.M., Rosenblatt L., Lee S.K., Wolfe S.W. Optimal axon counts for brachial plexus nerve transfers to restore elbow flexion. *Plast. Reconstr. Surg.* 2015; 135 (1): 135–141. DOI: 10.1097/PRS.0000000000000795.
- Schusterman M.A., Jindal R., Unadkat J.V., Spiess A.M. Lateral branch of the thoracodorsal nerve (LaT Branch) transfer for biceps reinnervation. *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open.* 2018; 6 (3): e1698. DOI: 10.1097/GOX.0000000000001698.
- Soldado F., Ghizoni M.F., Bertelli J. Thoracodorsal nerve transfer for triceps reinnervation in partial brachial plexus injuries. *Microsurgery.* 2016; 36 (3): 191–197. DOI: 10.1002/micr.22386.
- Soldado F., Ghizoni M.F., Bertelli J. Thoracodorsal nerve transfer for elbow flexion reconstruction in infraclavicular brachial. *J. Hand. Surg. Am.* 2014; 39 (9): 1766–1770. DOI: 10.1016/j.jhssa.2014.04.043.
- Stolz L.A., Acuna J.G., Gaskin K., Murphy A.M., Friedman L., Stears-Ellis S., Javedani P., Stolz U., Adhikari S. Echogenicity and ultrasound visibility of peripheral nerves of the upper extremity. *Med. Ultrason.* 2018; 20 (2): 199–204. DOI: 10.11152/mu-1240.
- Sulaiman O.A., Kim D.D., Burkett C., Kline D.G. Nerve transfer surgery for adult brachial plexus injury: a 10-year experience at Louisiana State University. *Neurosurgery.* 2009; 65 (4): 55–62. DOI: 10.1227/01.NEU.0000341165.83218.AC.

15. Русских А.Н., Шабоха А.Д., Горбунов Н.С., Шнякин П.Г., Медведев Ф.В. Вариантная анатомия порто-кавальной системы кардиального отдела желудка и брюшного отдела пищевода человека. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018; 2: 85–90.
16. Millesi H. The nerve gap: theory and clinical practice. *Hand. Clin.* 1986; 2 (4): 651–664.
17. Lee K.S. Variation of the spinal nerve compositions of thoracodorsal nerve. *Clin. Anat.* 2007; 20 (6): 660–662. DOI: 10.1002/ca.20484.

Вклад авторов

Кобер К.В., Ростовцев С.И., Протасюк Е.Н. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных. Самотесов П.А. – проверка критически важного интеллектуального содержания. Горбунов Н.С. – окончательное утверждение для публикации рукописи.

Сведения об авторах

Горбунов Николай Станиславович, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; НИИ медицинских проблем Севера, г. Красноярск. ORCID 0000-0003-4809-4491.

Кобер Кристина Владимировна, ординатор, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск. ORCID 0000-0001-5209-182X.

Протасюк Екатерина Николаевна, студентка, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск. ORCID 0000-0002-1204-7821.

Ростовцев Сергей Иванович, д-р мед. наук, доцент, кафедра анестезиологии и реаниматологии, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск. ORCID 0000-0002-1462-7379.

Самотесов Павел Афанасьевич, д-р мед. наук, профессор, кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск. ORCID 0000-0002-1022-4070.

✉ **Кобер Кристина Владимировна**, e-mail: k-kober@mail.ru

Поступила в редакцию 01.02.2020

Подписана в печать 29.09.2020

Сегментация очаговых образований печени и виртуальная резекция на основе данных компьютерной томографии

Зельтер П.М., Колсанов А.В., Пышкина Ю.С.

Самарский государственный медицинский университет (СамГМУ)
Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89

РЕЗЮМЕ

Цель. Протестировать работу плагинов по сегментации и виртуальной резекции очаговых образований печени на основе данных компьютерной томографии.

Материалы и методы. Проведен анализ данных компьютерной томографии органов брюшной полости с болюсным контрастированием 80 пациентов с очаговыми образованиями печени. Сегментация и 3D-моделирование томограмм проводилось в системе «Автоплан» врачами-рентгенологами при непосредственном участии врача-хирурга.

Результаты. Определена структура нозологий печени у пациентов (наиболее часто встречались гемангиомы у 21,25% из 80 пациентов, кисты у 20% обследуемых, паразитарные кисты у 20% больных и т.д.) по данным компьютерной томографии. Затем проводилась сегментация печени, ее очаговых образований, артерий и вен с помощью системы «Автоплан». Хирург определял объем паренхимы и очаговых образований печени с помощью стандартной функции «объем сегментации», выбирал оптимальную тактику лечения и проводил виртуальную резекцию. В ряде случаев применение сегментации и предоперационного планирования позволило отказаться от заведомо неэффективной операции. В результате результативность моделирования в информировании хирурга изменила тактику ведения 42 пациентов.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что использование плагинов системы «Автоплан» для планирования абдоминальной хирургии позволяет: 1) провести сегментацию печени, очаговых образований и сосудов; 2) определить расположение очагового образования в том или ином сегменте, их комбинации; 3) провести виртуальную плоскость резекции, оценить структуры, проходящие через нее; 4) выбрать оптимальную тактику вмешательства или отказаться от него вследствие объективных анатомических причин.

Ключевые слова: компьютерная томография, предоперационное 3D-моделирование, сегментация, резекция печени, система «Автоплан».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Самарского государственного медицинского университета (протокол № 205 от 19.02.2020).

Для цитирования: Зельтер П.М., Колсанов А.В., Пышкина Ю.С. Сегментация очаговых образований печени и виртуальная резекция на основе данных компьютерной томографии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (1): 39–44. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-39-44>.

✉ Пышкина Юлия Сергеевна, e-mail: yu.pyshkina@yandex.ru.

Segmentation of focal liver lesions and virtual resection based on computed tomography data

Zelter P.M., Kolsanov A.V., Pyshkina Yu.S.

Samara State Medical University (SamSMU)
89, Chapayevskaya Str., Samara, 443099, Russian Federation

ABSTRACT

The aim of the study was to test the work of plugins for segmentation and virtual resection of focal liver lesions based on CT data.

Materials and methods. Analysis of CT data of the abdominal organs with bolus contrast enhancement in 80 patients with focal liver lesions was carried out. Segmentation and 3D-modeling of the CT data was carried out by radiologists and the surgeon in the 'Autoplan' system.

Results. The liver nosological structure in patients was determined (the most common were hemangiomas in 21.25% of 80 patients, cysts in 20%, parasitic cysts in 20%, etc.), according to the computed tomography results. The segmentation of the liver, its focal lesions, arteries and veins was carried out using the 'Autoplan' system. The surgeon determined the volume of the parenchyma and focal liver formations using the standard function 'volume of segmentation', chose the optimal treatment tactics and performed a virtual liver resection. In some cases, the use of segmentation and preoperative planning made it possible to avoid an inefficient surgery. The effectiveness of modeling changed the treatment tactics of 42 patients.

Conclusion. The obtained results indicate that the use of the 'Autoplan' system plugins for planning an abdominal surgery allows doctors: 1) to carry out the segmentation of liver, focal lesions and blood vessels; 2) to determine the location of a focal formation in a particular segment, their combination; 3) to perform a virtual resection, evaluate the structures passing through it; 4) to choose the optimal tactics of intervention or abandon it due to objective anatomical reasons.

Key words: computed tomography, preoperative 3D-modeling, segmentation, liver resection, 'Autoplan' system.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors declare the absence of funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee at Samara State Medical University (Protocol No. 205 of 19.02.2020).

For citation: Zelter P.M., Kolsanov A.V., Pyshkina Yu.S. Segmentation of focal liver lesions and virtual resection based on computed tomography data. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (1): 39–44. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-39-44>.

ВВЕДЕНИЕ

Планирование оперативного вмешательства – важный и неотъемлемый этап, в частности в абдоминальной хирургии. Данный процесс определяет особенности клинического случая, позволяет выявить возможные проблемы во время проведения операции. Планирование включает в себя стандартное физикальное обследование пациента, изучение данных лабораторных исследований, а также методов визуализации. Для всесторонней оценки компьютерной и магнитно-резонансной томографии используется

моделирование с построением полигональной модели. Эта методика позволяет дополнить стандартное исследование не только наглядными трехмерными изображениями с картированием патологии, но и получить важные числовые параметры. В основе моделирования лежит процесс сегментации [1, 2]. Сегментация – это разделение изображения на области, для которых выполняется определенный критерий однородности [3].

Задачи сегментации можно разделить на два класса: поиск и выделение областей на изображении, характеристики которых достоверно известны,

и автоматический поиск областей с некоторым общим характером. Сегментация, предоперационное планирование и установка для интраоперационной навигации возможны с помощью системы «Автоплан», совмещающей в себе рабочую станцию для врача-рентгенолога. Данная система разработана в Центре прорывных исследований СамГМУ «Информационные технологии в медицине».

Цель: протестировать работу плагинов по сегментации и виртуальной резекции очаговых образований печени на основе данных компьютерной томографии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы данные компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости с болюсным контрастированием 80 пациентов с очаговыми образованиями печени. Исследования проводились на томографе Toshiba Aquilion 32 (Япония). Затем изображения в формате DICOM загружались в аппаратно-программный комплекс «Автоплан» (регистрационное удостоверение РЗН 2019/8153 от 27.02.2019) [4]. Сегментация и 3D-моделирование проводились врачами-рентгенологами при непосредственном участии врача-хирурга. Хирург проводил виртуальную линию резекции, задавал интересующие опорные точки (взаимоотношение с ветвями воротной вены, достаточность кровотока сохраненной части и т.д.). На обработку одного исследования затрачивалось 15–30 мин в зависимости от сложности патологии и поставленных задач.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Известны следующие типы автоматической сегментации: 1) пороговый метод; 2) наращивание областей; 3) выделение границ; 4) текстурные методы.

В системе «Автоплан» используются первые три типа автоматической сегментации в работе системы по сегментации. Пороговая сегментация – это наиболее простой метод сегментации. Он представляет собой выделение однородных по яркости областей по порогу, который определяется автоматически. Наращивание областей – метод, который основан на присоединении друг к другу ближайших по яркости областей. Идея метода заключается в анализе пикселя и наращивании области, к которой он принадлежит, на основании большинства его соседей. Выделение границ – метод, который применяется для обнаружения резких изменений яркости изображения, нахождения границ и контуров [5].

В системе «Автоплан» для решения наиболее частых задач разработаны плагины для автоматической сегментации, основанные на «средних моделях»: 1) автоматическая сегментация поверхности тела;

2) автоматическая сегментация органов (печень, почки, селезенка, легкие, трахея).

Для сосудов также реализован плагин автоматической сегментации при наличии изображений соответствующей фазы введения контрастного вещества: артериальной – для сегментации артерий, венозной – для сегментации вен. Этот подключаемый программный модуль используется для визуализации анатомии системы кровоснабжения органов, визуализации патологий аорты (аневризм, расслоения стенки, окклюзии), визуализации мест инвазии опухолей в сосудистые структуры в абдоминальной хирургии. Автоматическая сегментация сосудов проводится путем установления точки внутри просвета. При этом используются сложные алгоритмы Fast Marching и Geodesic Active Contours [6].

Используют два подхода для выделения структуры внутри созданной сегментации, например очагового образования внутри паренхимы печени. Первый – ручное оконтуривание на нескольких срезах с дальнейшим построением модели на основе интерполяции границы на необработанных срезах. Второй (более эффективный) – использование плагина инкрементальной сегментации.

Плагин «Инкрементальная сегментация» предназначен для сегментации с помощью постепенного наращивания региона из данной точки, исходя из плотности и контуров окружающих тканей. Данный вид сегментации является наиболее быстрым и удобным из всех полуавтоматических инструментов за счет «растекания» сегментации сразу по трем координатам и за счет огибания контрастных тканей. В результате компьютерной сегментации врач получает полигональную модель внутренних органов с отмеченными областями патологии.

Структура нозологий печени, выявленных по данным КТ, представлена в табл. 1.

Таблица 1

Структура нозологий печени, выявленных у пациентов по данным компьютерной томографии	
Нозология	Количество пациентов
Гемангиома	17
Киста	16
Паразитарная киста	16
Гепатоцеллюлярный рак	11
Абсцесс	10
Метастаз	8
Аденома	2

Проведена сегментация печени, очаговых образований, артерий и вен. Далее была использована функция «разделение печени на сегменты». Для этого были установлены стандартные точки на поверхности печени, после чего автоматически прово-

дильсь плоскости (рис. 1), разделяющие печень на восемь сегментов по Куино [7].

Распределение очаговых образований по сегментам печени показано в табл. 2.

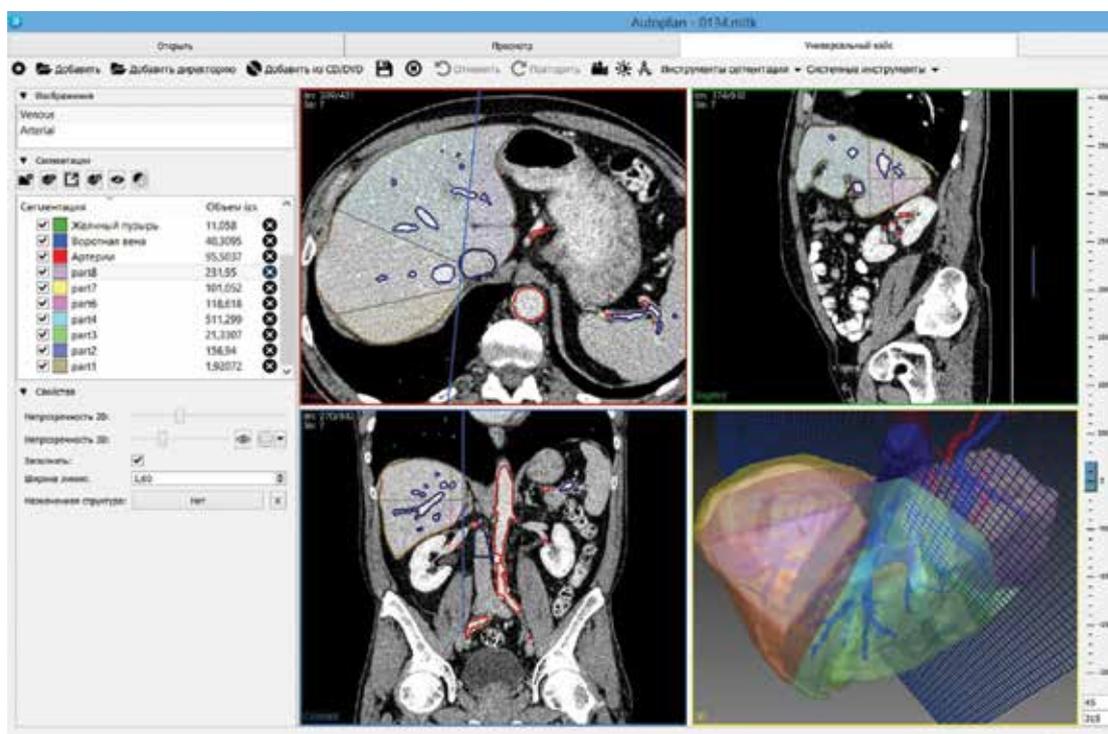


Рис. 1. Сегментация печени, артерий и вен. Разделение печени на сегменты с помощью системы «Автоплан»

Таблица 2

Распределение очаговых образований по сегментам печени									
Сегмент	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	Несколько сегментов
Количество пациентов	5	7	8	7	9	7	11	8	18

Далее в случае необходимости выполнения оперативного вмешательства хирург определял объем очаговых образований и паренхимы печени с помощью стандартной функции «объем сегментации». При расположении очага в одном сегменте выбиралась тактика лечения в виде сегментэктомии, при расположении в нескольких – гемигепатэктомия, или атипичная резекция. Проводилась виртуальная резекция – процесс построения линии произвольной формы, отсекающей от основной массы полученной сегментации (в данном случае модели органа) объема, который хирург планирует удалить. Преимуществом выполнения виртуальной резекции является предоперационное информирование хирурга о возможных осложнениях, так как в плоскости резекции видны ветви воротной вены и печеночных вен [8]. У хирурга появляется возможность выбрать оптимальный способ резекции, в том числе основываясь на объеме остаточной паренхимы. Объем

любой сегментации, удаляемой и оставшейся частей печени отображается автоматически [9]. Планирование правосторонней гемигепатэктомии у пациента с множественными эхинококковыми кистами показано на рис. 2.

В ряде случаев применение сегментации и предоперационного планирования позволило отказаться от заведомо неэффективной операции. Приводим клинический пример пациента И., 32 года. Пациент обратился в стационар с жалобами на боли и тяжесть в правом подреберье, общую слабость, снижение аппетита, нарушение стула. Проведена компьютерная томография органов брюшной полости с болюсным контрастированием по стандартному протоколу. Результаты представлены на рис. 3.

В правой доле печени было обнаружено образование большого размера с неомогенной структурой, а в центральных отделах – с выраженным обызвествлением и гиповаскулярной периферией.

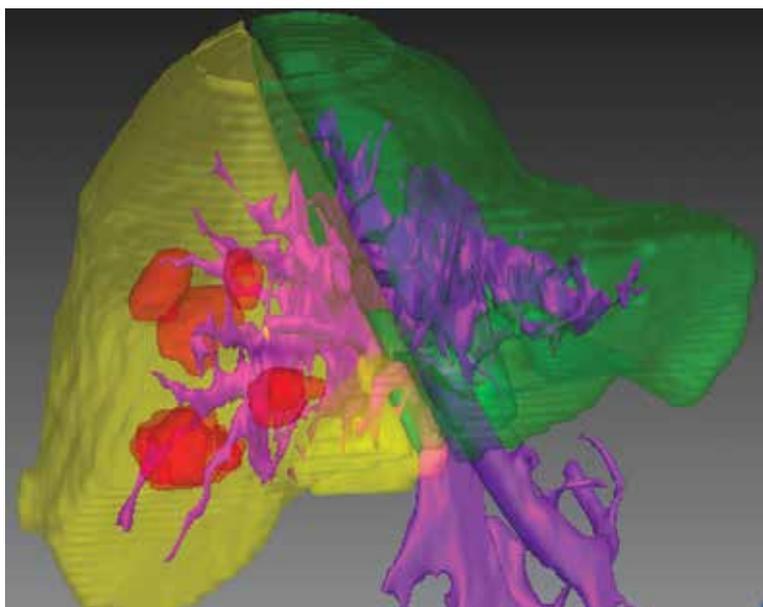


Рис. 2. 3D-модель печени пациента К.: зеленым цветом обозначена сохраняемая часть, желтым – резецируемая, красным – схематично картированы эхинококковые кисты, фиолетовым – ветви воротной и печеночной вен

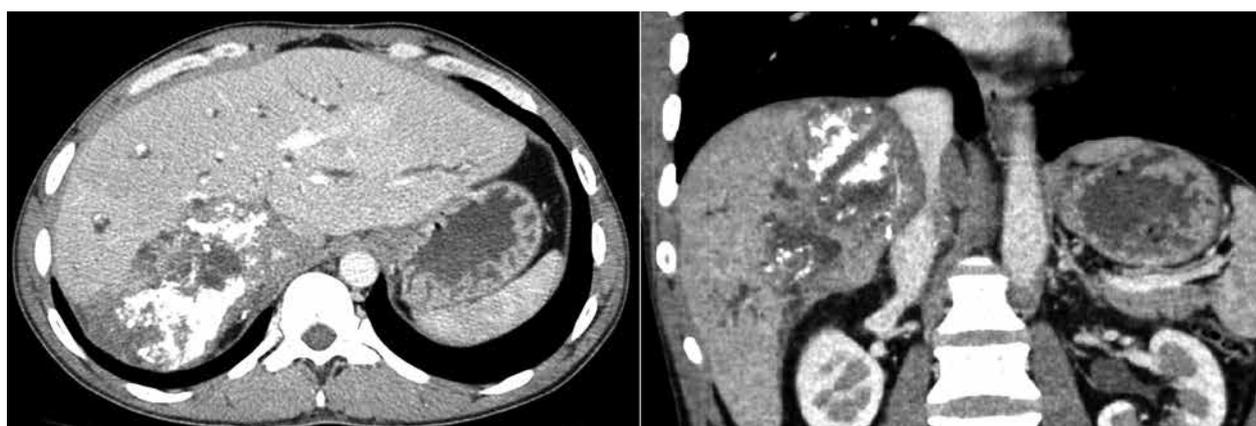


Рис. 3. Компьютерная томография органов брюшной полости пациента И., аксиальная и корональная реконструкции, венозная фаза: в правой доле печени – массивная гетерогенная зона с обызвествлениями в структуре

Отмечались сдавление нижней полой вены, признаки инвазии в ветви воротной и правой печеночной вен. Заключение – альвеококкоз печени. Была выполнена реконструкция в системе «Автоплан» для оценки резектабельности альвеококка. Результат представлен на рис. 4.

Моделирование позволило установить обширную артериальную и венозную инвазию альвеококка, не позволяющую выполнить его резекцию, которая могла привести к массивной интраоперационной кровопотере. Пациент был проконсультирован врачом-трансплантологом, и его данные внесены в лист ожидания трансплантации печени [10]. Эффективность моделирования в информировании хирурга и изменении тактики у 42 пациентов показана в табл. 3.

Таблица 3

Эффективность моделирования в информировании хирурга и изменении тактики	
Показатель эффективности	Количество пациентов
Выбор тактики в виде сегментэктомии	9
Выбор тактики в виде атипичной резекции	6
Выбор тактики в виде гемигепатэктомии	8
Изменение первоначальной тактики после анализа плоскостных изображений	8
Отказ от резекции вследствие низкого объема сохраняемой паренхимы	5
Отказ от вмешательства из-за сосудистой анатомии	3
Отказ от вмешательства из-за инвазии сосудов	3

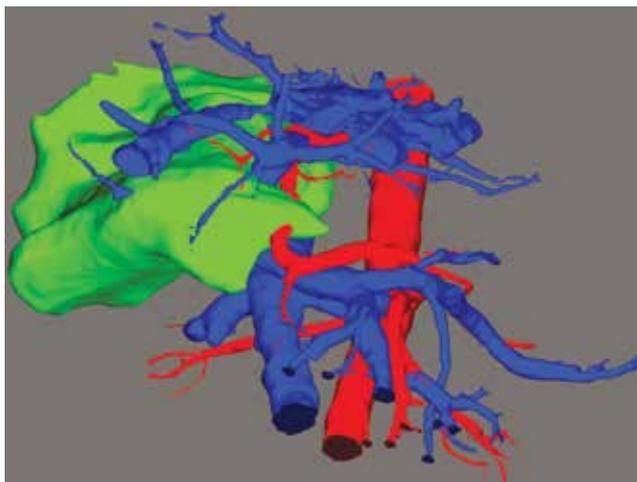


Рис. 4. 3D-модель альвеококкоза печени: зеленым цветом выделена зона альвеококкоза, наглядно показана инвазия воротной вены, нижней полой вены и общей печеночной артерии

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование плагинов системы «Автоплан» для планирования абдоминальной хирургии позволяет: 1) провести сегментацию печени, очаговых образований и сосудов; 2) определить расположение очагового образования в том или ином сегменте, их комбинации; 3) провести виртуальную плоскость резекции, оценить структуры, проходящие через нее; 4) выбрать оптимальную тактику вмешательства или отказаться от него вследствие объективных анатомических причин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шишкин В.Б., Голубев В.Г. Предоперационное планирование в травматологии и ортопедии с использованием технологии трехмерной компьютерной реконструкции и мо-

делирования. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; (5): 47.

- Кармазановский Г.Г., Нерестюк Я.И., Кригер А.Г., Хайриева А.В. Диагностическая значимость трехмерных реконструкций КТ-изображений у пациентов с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2017; 7 (1): 69–76. DOI: 10.21569/2222-7415-2017-7-1-69-76.
- Сенюкова О.В., Галанин В.Е. Выделение областей интереса на основе классификации изолиний. *Программные продукты и системы*. 2012; (1): 52–55.
- Колсанов А.В., Манукян А.А., Зельтер П.М., Чаплыгин С.С., Капишников А.В. Виртуальное моделирование операции на печени на основе данных компьютерной томографии. *Анналы хирургической гепатологии*. 2016; 21 (4): 16–22.
- Доронищева А.В., Савин С.З. Метод сегментации медицинских изображений. *Фундаментальные исследования*. 2015; (5-2): 294–298.
- Goldenberg R., Kimmel R., Rivlin E., Rudzsky M. Fast geodesic active contours. *IEEE Trans. Image Process.* 2001; 10 (10): 1467–1475. DOI: 10.1109/83.951533.
- Dirisamer A., Friedrich K., Schima W. Anatomy and variants of hepatic segments, vessels, and bile ducts. *Radiology*. 2005; 45 (1): 8–14. DOI: 10.1007/s00117-004-1150-5.
- Hansen C., Zidowitz S., Preim B., Stavrou G., Oldhafer K.J., Hahn H.K. Impact of model-based risk analysis for liver surgery planning. *Int. J. Comput. Assist. Radiol. Surg.* 2014; 9 (3): 473–480. DOI: 10.1007/s11548-013-0937-0.
- Högemann D., Stamm G., Shin H., Oldhafer K.J., Schlitt H.J., Selle D., Peitgen H.O. Individual planning of liver surgery interventions with a virtual model of the liver and its associated structures. *Radiology*. 2000; 40 (3): 267–273. DOI: 10.1007/s001170050668.
- He Y.B., Bai L., Aji T., Jiang Y., Zhao J.M., Zhang J.H., Shao Y.M., Liu W.Y., Wen H. Application of 3D reconstruction for surgical treatment of hepatic alveolar echinococcosis. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21 (35): 10200–10207. DOI: 10.3748/wjg.v21.i35.10200.

Сведения об авторах

Зельтер Павел Михайлович, канд. мед. наук, ассистент, кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом медицинской информатики, СамГМУ, г. Самара. ORCID 0000-0003-1346-5942.

Колсанов Александр Владимирович, д-р мед. наук, профессор, профессор РАН, ректор СамГМУ, г. Самара. ORCID 0000-0002-4144-7090.

Пышкина Юлия Сергеевна, канд. мед. наук, доцент, кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом медицинской информатики, СамГМУ, г. Самара. ORCID 0000-0002-7241-6828.

(✉) Пышкина Юлия Сергеевна, e-mail: yu.pyshkina@yandex.ru.

Поступила в редакцию 16.03.2020

Подписана в печать 29.09.2020

Влияние физической нагрузки на концентрацию эндотелиальной NO-синтазы и фактора активации тромбоцитов в плазме у спортсменов

Капилевич Л.В.^{1,2}, Кологривова В.В.¹, Милованова К.Г.¹, Захарова А.Н.¹

¹ Национальный исследовательский Томский государственный университет (НИ ТГУ)
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36

² Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить влияние однократной физической нагрузки на концентрацию эндотелиальной NO-синтазы и фактора активации тромбоцитов в плазме крови у спортсменов, тренирующихся в циклических и силовых видах спорта, а также у нетренированных волонтеров.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 28 мужчин в возрасте 18–25 лет, условно здоровые, без нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы. В соответствии со спортивной классификацией было сформировано три группы. Группа 1 (ЛА): высококвалифицированные спортсмены (кандидаты в мастера спорта (КМС), мастера спорта (МС)) циклических видов спорта – легкая атлетика (бег на средние дистанции 800–1 500 м), $n = 10$. Группа 2 (ТА): высококвалифицированные спортсмены (КМС, МС) силовых видов спорта – тяжелая атлетика, $n = 8$. Группа 3 (КГ): контрольная группа – нетренированные мужчины, не имеющие спортивного разряда, $n = 10$. Все волонтеры проходили обследование утром натощак. За 1 сут до исследования спортсменам было рекомендовано прекратить тренировочный процесс. У всех испытуемых трижды бралась кровь из локтевой вены: до нагрузки (проба А), сразу после выполнения стандартной пробы PWC₁₇₀ на велоэргометре (проба В) и через 60 мин после выполнения нагрузочной пробы (проба С). Определение концентрации eNOS и PAF в плазме производилось методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Показано, что особенности эндотелиальной реактивности у спортсменов различных специализаций в сравнении с нетренированными волонтерами в значительной степени связаны с уровнем продукции eNOS как в покое, так и в ответ на кратковременные физические нагрузки. Фактор активации тромбоцитов также может оказывать влияние на эндотелиальную реактивность, но в меньшей степени, и вовлекается только в механизмы адаптации к регулярным нагрузкам высокой интенсивности.

Ключевые слова: эндотелий, легкая атлетика, тяжелая атлетика, тренировки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено за счет средств Российского научного фонда, проект № 16-15-10026-П.

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Биологического института ТГУ (протокол № 33 от 02.12.2019).

Для цитирования: Капилевич Л.В., Кологривова В.В., Милованова К.Г., Захарова А.Н. Влияние физической нагрузки на концентрацию эндотелиальной NO-синтазы и фактора активации тромбоцитов в плазме у спортсменов. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (1): 45–49. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-45-49>.

✉ Капилевич Леонид Владимирович, e-mail: kapil@yandex.ru.

Effect of physical load on the concentration of endothelial NO-synthase and platelet-activation factor in plasma of athletes

Kapilevich L.V.^{1,2}, Kologrivova V.V.¹, Milovanova K.G.¹, Zakharova A.N.¹

¹ National Research Tomsk State University (NR TSU)
36, Lenin Ave., Tomsk, 634050, Russian Federation

² Siberian State Medical University (SSMU)
2, Moscow Tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To assess the effect of a single physical activity on the concentration of endothelial NO-synthase and platelet-activating factor in blood plasma of athletes training in cyclic and strength sports, as well as in untrained volunteers.

Materials and methods. The study involved 28 men aged 18–25 years, who were relatively healthy and had no disorders of the cardiovascular system. Three groups were formed according to the sports classification. Group 1 (TFG): highly qualified athletes (Candidates for Master of Sports (CMS), Master of Sports (MS)) of cyclic sports – track and field athletics (middle-distance running, 800–1500 m), $n = 10$. Group 2 (WG): highly qualified athletes (CMS, MS) of strength sports – weightlifting, $n = 8$. Group 3 (CG): control group – untrained men with no sports category, $n = 10$. All volunteers were examined in the morning on an empty stomach. One day before the study, the athletes were advised to stop the training process. The blood from cubital vein was taken from all the subjects three times: before exercise (test A), immediately after performing the standard PWC₁₇₀ test on a bicycle ergometer (test B), and 60 minutes after performing the stress test (test C). Determination of the concentration of endothelial NO-synthase (eNOS) and platelet-activating factor (PAF) in plasma was performed by enzyme immunoassay.

Results. It has been shown that the features of endothelial reactivity in athletes of various specializations in comparison with untrained volunteers are significantly associated with the level of eNOS production both at rest and in response to short-term physical exertion. Platelet-activating factor can also affect endothelial reactivity, but to a lesser extent, and is involved only in the mechanisms of adaptation to repetitive high-intensity physical loads.

Key words: endothelium, athletics, weightlifting, training.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was carried out at the expense of the Russian Science Foundation, project No. 16-15-10026-P.

Conformity with the principles of ethics. All study participants signed informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee of the Biological Institute of TSU (Protocol No. 33 of 02.12.2019).

For citation: Kapilevich L.V., Kologrivova V.V., Milovanova K.G., Zakharova A.N. Effect of physical load on the concentration of endothelial NO-synthase and platelet-activation factor in plasma of athletes. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (1): 45–49. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-45-49>.

ВВЕДЕНИЕ

Систематические физические нагрузки различного характера оказывают модулирующее влияние на сердечно-сосудистую систему, потенцируют процессы адаптации всех ее компонентов, включая сосудистый эндотелий [1, 2]. Эти перестройки могут оказать разнонаправленное влияние на риск развития гемодинамических расстройств. Это влияние может быть как положительным, сопровождающимся потенциацией эндотелий-зависимых реакций, так и не-

гативным [3]. В то же время механизмы описанных адаптационных перестроек остаются во многом неясными. В предыдущих наших публикациях [4, 5] было показано, что у спортсменов высокой квалификации имеет место угнетение функциональной активности эндотелия, причем величина его определяется интенсивностью и характером тренировочного процесса.

Механизмы реализации эндотелий-зависимого расслабления сосудов традиционно связывают с продукцией оксида азота (NO). При участии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) усиливается образо-

вание NO в эндотелии. Содержание eNOS в плазме различается в зависимости от характера физических нагрузок [6]. По всей вероятности, это может являться одной из причин противоположных реакций в тесте с манжетой у спортсменов, тренирующихся в различных видах спорта. Однако сведения о величине концентрации eNOS в крови у людей при физических нагрузках различного характера часто противоречивы. Так, после циклических нагрузок описывают возрастание концентрации eNOS в плазме на 36%, тогда как после длительной тренировки на выносливость – лишь на 14% [7]. Также есть сведения, что ациклические нагрузки субмаксимальной мощности не сопровождаются возрастанием содержания eNOS в крови в отличие от длительных и интенсивных нагрузок циклического характера [8].

Одновременно с влиянием эндотелиальных факторов в модификации кровотока при физических нагрузках может принимать участие и система гемостаза, особенно ее тромбоцитарное звено. При острой и длительной интенсивной физической нагрузке наблюдается склонность к гиперкоагуляции, особенно у нетренированных лиц. Острая физическая нагрузка максимальной интенсивности приводит к транзиторному повышению количества тромбоцитов. Активация тромбоцитов зависит от интенсивности физической нагрузки [9–11]. Важное место в этом процессе занимает фактор активации тромбоцитов (PAF) [12], рассматриваемый некоторыми исследователями как механизм компенсации, защищающий спортсменов от риска тромбозов и развития сердечно-сосудистых заболеваний [13].

Цель настоящего исследования – оценить влияние однократной физической нагрузки на концентрацию эндотелиальной NO-синтазы и фактора активации тромбоцитов в плазме крови у спортсменов, тренирующихся в циклических и силовых видах спорта, а также у нетренированных волонтеров.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 28 мужчин в возрасте 18–25 лет, условно здоровые, без нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы. В соответствии со спортивной классификацией было сформировано три группы. Группа 1 (ЛА): высококвалифицированные спортсмены (кандидаты в мастера спорта (КМС), мастера спорта (МС)) циклических видов спорта – легкая атлетика (бег на средние дистанции 800–1 500 м), $n = 10$. Группа 2 (ТА): высококвалифицированные спортсмены (КМС, МС) силовых видов спорта – тяжелая атлетика, $n = 8$. Группа 3 (КГ): контрольная группа – нетренированные мужчины, не имеющие спортивного разряд, $n = 10$.

Все волонтеры проходили обследование утром натощак. За 1 сут до исследования спортсменам было рекомендовано прекратить тренировочный процесс. У всех испытуемых трижды бралась кровь из локтевой вены: до нагрузки (проба А), сразу после выполнения стандартной пробы PWC₁₇₀ на велоэргометре (проба В) и через 60 мин после выполнения нагрузочной пробы (проба С).

Использовались пробирки Vacuette Premium (Greiner Bio-One, Австрия) с лития гепарином и разделительным гелем объемом 5 мл. Концентрация гепарина в пробирках составила 20 ед/мл. Центрифугирование образцов крови проводилось при помощи лабораторной центрифуги LMC 3000 (Biosan, Латвия) через 30 мин после забора крови. Центрифугирование осуществлялось в течение 11 мин при 2 000 об./мин. Плазма замораживалась и хранилась в морозильной камере при температуре –20 °С, срок хранения – не более 30 сут.

Определение концентрации eNOS и PAF в плазме производилось методом иммуноферментного анализа с использованием наборов RayBio Human eNOS ELISA Kit (RayBio, США) и Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit For Platelet Activating Factor (PAF) (Cloud-Clone Corporation, США) Все образцы разливались в двух экземплярах. Для анализа использовались планшеты с общим числом плоскодонных лунок 96 (размер планшета 12 × 8 лунок). Инкубация производилась на термошейкере для планшетов PST-60HL (Biosan, Латвия). Процедура промывки осуществлялась при помощи промывочного устройства Anthos Fluido 2 (Biochrom, Великобритания). Измерение оптической плотности образцов проводилось при помощи микропланшетного спектрофотометра Anthos 2010 с фильтрами (400–750 нм) и программой ADAP+ (Biochrom, Великобритания). Расчет оптической плотности образцов производился при длине волны 450 нм, референсная длина волны 620 нм.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистического анализа Statistica 8.0. Уровень значимости при проверке гипотезы принадлежности двух выборок к одной генеральной совокупности оценивался по тесту Краскела – Уоллиса (ANOVA test). Данные представлены в виде средней и ее ошибки $M \pm m$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты представлены в таблице.

У контрольной группы была зарегистрирована концентрация eNOS ($4,96 \pm 0,72$) нг/мл, что достоверно выше данного показателя в обеих группах спортсменов. Одновременно в этой группе мы зафиксировали максимальный прирост данного по-

казателя сразу после физической нагрузки и сохранение его на неизменном уровне в течение 1 ч. У спортсменов обеих групп концентрация eNOS в покое была достоверно ниже – в 2 раза у легкоатлетов и 4 раза у тяжелоатлетов. У спортсменов группы ЛА после физической нагрузки регистрировался прирост концентрации eNOS в 2,5 раза, через 1 ч она снизилась примерно на 30%. У тяжелоатлетов мы, напротив, отмечаем тенденцию к снижению концентрации eNOS в плазме после нагрузки, которая через 1 ч возвращалась к исходным значениям.

Таблица

Концентрация eNOS и PAF в плазме крови здоровых волонтеров, не занимающихся спортом (контроль), спортсменов-тяжелоатлетов и спортсменов-легкоатлетов до, после и через 60 мин после нагрузки, $M \pm m$				
Группа	Ед. измерения	До нагрузки (проба А)	После нагрузки (проба В)	Через 60 мин после нагрузки (проба С)
КГ, $n = 10$	eNOS, нг/мл	$4,96 \pm 0,72$	$22,5 \pm 4,11$ $p_4 < 0,001$	$22,25 \pm 3,82$ $p_4 < 0,001$
	PAF, пкг/мл	$47,93 \pm 3,25$	$52,04 \pm 4,25$	$53,98 \pm 5,37$
ЛА, $n = 10$	eNOS, нг/мл	$2,23 \pm 0,42$ $p_3 < 0,05$	$6,13 \pm 0,74$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,05$	$4,66 \pm 0,55$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,05$
	PAF, пкг/мл	$40,42 \pm 3,27$ $p_3 < 0,05$	$39,25 \pm 4,28$ $p_3 < 0,01$	$38,16 \pm 4,57$ $p_3 < 0,01$
ТА, $n = 8$	eNOS, нг/мл	$1,35 \pm 0,47$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$	$1,05 \pm 0,21$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$1,65 \pm 0,07$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_5 < 0,05$
ТА, $n = 8$	PAF, пкг/мл	$39,67 \pm 4,04$ $p_2 < 0,05$	$38,62 \pm 3,55$ $p_2 < 0,01$	$45,15 \pm 3,24$ $p_1 < 0,001$

Примечание. Достоверность различий между группами: p_1 – ТА и ЛА, p_2 – ТА и КГ, p_3 – ЛА и КГ; p_4 – достоверность различий с пробой А; p_5 – достоверность различий с пробой В.

Полученные результаты хорошо соотносятся с ранее опубликованными нами данными о реактивности эндотелия у спортсменов различных специализаций [4, 5]. Мы показали, что у спортсменов высокой квалификации отмечаются признаки эндотелиальной дисфункции, более выраженные в группе занимающихся силовыми видами спорта. У спортсменов-легкоатлетов эндотелий-зависимая вазодилатация выражена гораздо слабее, а у тяжелоатлетов не регистрировалась вовсе; у нетренированных лиц она выражена в наибольшей степени.

Величина концентрации PAF в исследуемых группах различались не столь значительно (см. таблицу). В контрольной группе в покое она составляла ($47,93 \pm 3,25$) пкг/мл, у спортсменов обеих

групп была ниже на 15%. Во всех группах данный показатель практически не изменялся после физических нагрузок, и только у тяжелоатлетов через 1 ч после нагрузки было отмечено его незначительное увеличение. По всей вероятности, в результате регулярных тренировок происходит снижение концентрации PAF в плазме у спортсменов. Это может являться фактором подавления эндотелий-зависимой вазодилатации. Ряд исследователей полагают, что тромбоциты могут стимулировать эндотелиальные реакции за счет механического взаимодействия с поверхностью эндотелия. В то же время данный механизм, по всей вероятности, более инерционен в сравнении с eNOS и не участвует в краткосрочных эффектах после однократной физической нагрузки. У тяжелоатлетов повышение концентрации PAF может быть связано с застоем крови и травмированием мышечной ткани и микроциркуляторного русла.

Физическая нагрузка сопровождается возрастанием артериального давления [14], которое может оказывать влияние на рост эндотелиоцитов [15]. Кроме того, механические стимулы, связанные с изменением напряжения сдвига и растяжения сосудистой стенки, активируют внутриклеточные сигнальные каскады в эндотелии, что сопровождается активацией факторов транскрипции [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Очевидно, что особенности эндотелиальной реактивности у спортсменов различных специализаций в сравнении с нетренированными волонтерами в значительной степени связаны с уровнем продукции eNOS как в покое, так и в ответ на кратковременные физические нагрузки. Фактор активации тромбоцитов также может оказывать влияние на эндотелиальную реактивность, но в меньшей степени, и вовлекается только в механизмы адаптации к повторяющимся интенсивным физическим нагрузкам. Выявленные закономерности могут служить как механизмом адаптации к регулярным тренировочным нагрузкам, так и фактором риска острых гемодинамических дисфункций у спортсменов.

ЛИТЕРАТУРА

- Green D.J., Spence A., Rowley N. et al. Vascular adaptation in athletes: is there an athlete's artery? *Exp. Physiol.* 2012; 97 (3): 295–304. DOI: 10.1113/expphysiol.2011.058826.
- Laughlin M.H., Newcomer S.C., Bender S.B. Importance of hemodynamic forces as signals for exercise-induced changes in endothelial cell phenotype. *J. Appl. Physiol.* 2008; 104 (3): 588–600. DOI: 10.1152/jappphysiol.01096.2007.
- Lee D.C., Sui X., Artero E.G. et al. Long-term effects of changes in cardiorespiratory fitness and body mass index on all-cause and cardiovascular disease mortality in men: the Aer-

- obics Center Longitudinal Study. *Circulation*. 2011; 124 (23): 2483–2490. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.038422.
4. Kapilevitch L.V., Kologrivova V.V., Zakharova A.N., Mourot L. Post-exercise endothelium-dependent vasodilation is dependent of training status. *Front. Physiol.* 2020; 11: 348. DOI: 10.3389/fphys.2020.00348.
 5. Кологривова В.В., Захарова А.Н., Пахомова Е.В. и др. Характеристика эндотелий-зависимой вазодилатации у спортсменов и нетренированных мужчин. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (2): 42–46. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-4-42-46.
 6. Дьякова Е.Ю., Капилевич Л.В. Захарова А.Н. и др. Содержание эндотелиальной синтазы оксида азота в плазме после физических нагрузок различного характера. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (1): 20–26. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-1-20-26.
 7. Cocks M., Shaw C.S., Shepherd S.O. et al. Sprint interval and endurance training are equally effective in increasing muscle microvascular density and eNOS content in sedentary males. *J. Physiol.* 2013; 591 (3): 641–656. DOI: 10.1113/jphysiol.2012.239566.
 8. Frandsen U., Höffner L., Betak A. et al. Endurance training does not alter the level of neuronal nitric oxide synthase in human skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.* 2000; 89 (3): 1033–1038. DOI: 10.1152/jappl.2000.89.3.1033.
 9. Wang J.S., Liao C.H. Moderate-intensity exercise suppresses platelet activation and polymorphonuclear leukocyte interaction with surface-adherent platelets under shear flow in men. *Thromb. Haemost.* 2004; 91 (3): 587–594. DOI: 10.1160/TH03-10-0644.
 10. Whittaker J.P., Linden M.D., Coffey V.G. Effect of aerobic interval training and caffeine on blood platelet function. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2013; 45 (2): 342–350. DOI: 10.1249/MSS.0b013e31827039db.
 11. Hanke A.A., Staib A., Görlinger K. et al. Whole blood coagulation and platelet activation in the athlete: a comparison of marathon, triathlon and long distance cycling. *Eur. J. Med. Res.* 2010; 15 (2): 59–65. DOI: 10.1186/2047-783x-15-2-59.
 12. Сергиенко В.И., Кантюков С.А., Ермолаева Е.Н. и др. Хемилюминесценция тромбоцитов при физических нагрузках разной интенсивности. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2019; 167 (6): 686–689. DOI: 10.1007/s10517-019-04610-0.
 13. De Meirelles L.R. et al. Chronic exercise leads to antiaggregant, antioxidant and anti-inflammatory effects in heart failure patients. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2014; 21 (10): 1225–1232. DOI: 10.1177/2047487313491662.
 14. Hawley J.A., Hargreaves M., Joyner M.J., Zierath J.R. Integrative biology of exercise. *Cell*. 2014; 159 (4): 738–749. DOI: 10.1016/j.cell.2014.10.029.
 15. Dzau V.J., Gibbons G.H., Morishita R., Pratt R.E. New perspectives in hypertension research. Potentials of vascular biology. *Hypertension*. 1994; 23: 1132–1140. DOI: 10.1161/01.hyp.23.6.1132.

Сведения об авторах

Капилевич Леонид Владимирович, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой спортивно-оздоровительного туризма, спортивной физиологии и медицины, НИ ТГУ; ст. науч. сотрудник, ЦНИЛ, СибГМУ, г. Томск.

Кологривова Валерия Викторовна, аспирант, кафедра спортивно-оздоровительного туризма, спортивной физиологии и медицины, НИ ТГУ, г. Томск.

Милованова Ксения Геннадьевна, аспирант, кафедра спортивно-оздоровительного туризма, спортивной физиологии и медицины, НИ ТГУ, г. Томск.

Захарова Анна Николаевна, канд. биол. наук, доцент, кафедра спортивно-оздоровительного туризма, спортивной физиологии и медицины, НИ ТГУ, г. Томск.

(✉) Капилевич Леонид Владимирович, e-mail: kapil@yandex.ru

Поступила в редакцию 28.09.2020

Подписана в печать 25.12.2020

Биомаркеры клинической и рентгенологической тяжести новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, и их ассоциация с тяжелым вариантом ее течения

Карнаушкина М.А.^{1,4}, Тополянская С.В.¹, Антонова Е.В.², Мацюк Н.В.², Васильева И.С.¹, Струтынская А.Д.³, Тюрин И.Е.³

¹ *Первый Московский государственный медицинский университет (МГМУ) имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)*

Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2

² *Госпиталь для ветеранов войн № 3 Департамента здравоохранения города Москвы*

Россия, 129336, г. Москва, ул. Стартовая, 4

³ *Российская академия непрерывного профессионального образования*

Россия, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

⁴ *Российский университет дружбы народов*

Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

РЕЗЮМЕ

Цель. Установление биомаркеров клинической, рентгенологической и лабораторной тяжести инфекции COVID-19 и выявление их взаимосвязи.

Материалы и методы. Выполнено ретроспективное исследование, в которое включены 155 пациентов, проходивших лечение в Госпитале для ветеранов войн № 3 с подтвержденным диагнозом «новая коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2» с 6 апреля по 10 июня 2020 г. Пациентам выполнено клинико-лабораторное обследование. Проведен межгрупповой статистический анализ клинико-лабораторных показателей в зависимости от критериев клинической тяжести и выраженности рентгенологических признаков патологии органов грудной клетки по данным компьютерной томографии (КТ).

Результаты. У больных с легким течением COVID-19 отмечался более низкий уровень лейкоцитов, мочевины, креатинина, билирубина и аспартатдегидрогеназы (АсАТ) по сравнению с соответствующим уровнем показателей у пациентов с крайне тяжелым течением заболевания. Выявлен более низкий уровень кальция в периферической крови у пациентов с тяжелым течением COVID-19 и повышение в этой группе уровня глюкозы крови. Пациенты из группы КТ1, как и больные с клинически легким течением новой коронавирусной инфекции, имели достоверно более низкое содержание нейтрофилов, мочевины, креатинина, АсАТ и глюкозы крови и более высокий уровень кальция крови в сравнении с пациентами с различными КТ-паттернами. В группе пациентов с летальным исходом значимо чаще выявлялись сердечно-сосудистые заболевания по сравнению с выписанными больными.

Заключение. Установлено наличие ряда биомаркеров, характеризующих тяжесть течения новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Однако выявленные различия в лабораторных маркерах клинической и рентгенологической тяжести заболевания не позволяют в настоящий момент дать однозначный ответ на вопрос о характере взаимосвязи между клинической тяжестью течения, КТ-картиной и лабораторными показателями тяжести COVID-19.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, лимфоциты, D-димер, глюкоза, кальций, компьютерная томография, клиническая тяжесть.

✉ *Васильева Ирина Сергеевна, e-mail: emmans@rambler.ru.*

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие. Исследование одобрено Первым МГМУ им. И.М. Сеченова (протокол № 19-20 от 02.07.2020).

Для цитирования: Карнаушкина М.А., Тополянская С.В., Антонова Е.В., Мацюк Н.В., Васильева И.С., Струтынская А.Д., Тюрин И.Е. Биомаркеры клинической и рентгенологической тяжести новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, и их ассоциация с тяжелым вариантом ее течения. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (1): 50–58. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-50-58>.

Biomarkers of clinical and radiological severity of a new coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 virus, and their association with a severe variant of its course

Karnaushkina M.A.^{1,4}, Topolyanskaya S.V.¹, Antonova E.V.², Matsyuk N.V.², Vasilyeva I.S.¹, Strutynskaya A.D.³, Tyurin I.E.³

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
8/2, Trubetskaya Str., Moscow, 119991, Russian Federation

² Hospital for War Veterans No. 3 of the Moscow City Health Department
4, Startovaya Str., Moscow, 129336, Russian Federation

³ Russian Academy of Continuing Professional Education
2/1, build. 1, BARRIKADNAYA Str., Moscow, 125993, Russian Federation

⁴ Peoples' Friendship University of Russia
6, Miklukho-Maklaya Str., Moscow, 1117198, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To establish biomarkers for clinical, radiological, and laboratory severity of COVID-19 infection and to identify their relationships.

Materials and methods. A retrospective study was carried out which included 155 patients undergoing treatment at the Hospital for War Veterans No. 3 with a confirmed diagnosis of novel coronavirus infection caused by nCoV from April 6 to June 10, 2020. All patients underwent clinical and laboratory examination. An intergroup statistical analysis of clinical and laboratory parameters was carried out depending on the criteria of clinical severity and severity of radiological signs of chest organ pathology according to computed tomography (CT).

Results. Patients with mild COVID-19 showed a lower level of leukocytes, urea, creatinine, bilirubin, and aspartate dehydrogenase (AsAT), as opposed to the corresponding levels in patients with extremely severe course of the disease. A lower level of calcium in the peripheral blood was found in patients with severe COVID-19, along with an increase in blood glucose.

Patients from the CT1 group as well as patients with a clinically mild course of the novel coronavirus infection had significantly lower levels of neutrophils, urea, creatinine, AsAT, and blood glucose and a higher level of blood calcium in comparison with patients with various CT patterns. In the group of patients with a fatal outcome, cardiovascular diseases were significantly more often detected, as opposed to the discharged patients.

Conclusion. A number of biomarkers characterizing the severity of the novel coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus have been identified. However, the revealed differences in the laboratory markers of the clinical and radiological severity of the disease do not currently allow to give a clear answer about the nature of the relationship between the clinical severity of the disease, CT findings, and laboratory indicators of COVID-19 severity.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, lymphocytes, D-dimer, glucose, calcium, CT scan, clinical severity.

Conflict of interest. The authors declare no obvious or potential conflict of interest related to the publication of this manuscript.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. Every participant of the study signed an informed consent. The study was approved by the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Protocol No. 19-20 of 02.07.2020).

For citation: Karnauzhkina M.A., Topolyanskaya S.V., Antonova E.V., Matsyuk N.V., Vasilyeva I.S., Strutynskaya A.D., Tyurin I.E. Biomarkers of clinical and radiological severity of a new coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 virus, and their association with a severe variant of its course. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (1): 50–58. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-50-58>.

ВВЕДЕНИЕ

В марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила о начале пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной вирусом SARS-CoV-2, который преимущественно поражает дыхательные пути [1]. У некоторых пациентов патологическое воздействие SARS-CoV-2 приводит к формированию гиперергического иммунного ответа [2]. Это влечет за собой массивное повреждение легочной паренхимы, полиорганной недостаточности с развитием клинической картины септического шока и «цитокинового шторма» [3–5]. Кроме того, поражение сердца, печени, поджелудочной железы, почек обуславливается развитием виремии у пациентов с тяжелым течением заболевания [5–7].

По данным различных исследований, тяжесть клинического состояния наиболее значимо коррелирует с наличием лимфопении, повышенного уровня нейтрофилов, С-реактивного белка (СРБ), ферритина, интерлейкинов (ИЛ) 1 и 6, нарастанием концентрации D-димера с развитием внутрисосудистой гиперкоагуляции [6–10]. В последнее время опубликовано несколько работ, демонстрирующих связь гипокальциемии и гипергликемии с тяжелым течением заболевания [3–8].

Летальность при полиорганном вирусном поражении и гиперактивации иммунной системы крайне высока. В настоящее время смертность от новой коронавирусной инфекции составляет 3–10% [1, 2, 11–13]. Несмотря на большое количество опубликованных исследований, посвященных изучению маркеров тяжелого и крайне тяжелого течения COVID, достоверных ранних клинических и рентгенологических предикторов подобного фатального течения заболевания недостаточно. Кроме того, в ряде случаев наблюдается клинико-рентгенологическая диссоциация, когда объем поражения, по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК), не соответствует полученным объектив-

ным клиническим данным. В связи с чем среди приоритетных направлений клинических исследований стоит изучение особенностей клинического течения инфекции у пациентов с тяжелыми и крайне тяжелыми формами заболевания и поиск ранних биологических маркеров подобного неблагоприятного развития событий.

Цель исследования – установление биомаркеров клинической, рентгенологической и лабораторной тяжести инфекции COVID-19 и анализ их взаимосвязи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнено ретроспективное поперечное исследование, в которое методом простого случайного отбора были включены 155 пациентов, в том числе 82 (52,9%) мужчины и 73 (47,1%) женщины, проходивших лечение в Госпитале для ветеранов войн № 3 с подтвержденным диагнозом «новая коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2» с 6 апреля по 10 июня 2020 г. Средний возраст пациентов составил 64,0 (59,5–81,0) года.

Диагноз новой коронавирусной инфекции был подтвержден положительной полимеразной цепной реакцией, проведенной при поступлении пациентов в стационар, и наличием характерной рентгенологической картины на КТ ОГК.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013), Национальным стандартом РФ по надлежащей клинической практике, а также с другими соответствующими этическими стандартами и одобрено локальным этическим комитетом Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (протокол № 19-20 от 02.07.2020).

При поступлении в стационар всем пациентам, включенным в исследование, проводилось клинико-лабораторное обследование, включавшее сбор анамнестических данных, физикальное обследова-

ние, клинический и биохимический анализы крови, исследование электролитов крови и коагулограмму, компьютерную томографию органов грудной клетки при поступлении и в динамике. КТ ОГК проводилась на томографах Toshiba Aquilion One 160 (Япония) и Toshiba SXL 64 (Япония). Лечение пациентов осуществлялось согласно методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [1]. Все пациенты были старше 18 лет, не имели психических заболеваний, не страдали алкоголизмом и наркоманией и подписали информированное согласие.

Для достижения поставленной цели нами проведен межгрупповой статистический анализ клинико-лабораторных показателей в зависимости от критериев клинической тяжести, а также тяжести заболевания по данным КТ. В качестве клинических критериев тяжести течения COVID-19 использовали критерии, указанные в методических рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [1]. В качестве КТ-критериев тяжести течения использовали рентгенологические критерии диагностики воспалительных изменений органов грудной клетки при COVID-19 [2].

Для статистической обработки данных анамнеза и клинико-функциональных показателей использовали пакет программ Statistica 10.0. Для оценки различия средних значений в попарно несвязанных выборках – *U*-критерий Манна – Уитни, множественного сравнения – непараметрический ранговый критерий Краскела – Уоллиса. Качественные данные представлены в виде абсолютных или относительных (%) величин, количественные – в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение. Статистически значимой считали разницу значений при $p < 0,05$. Для анализа зависимости проведены корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции Спирмена и однофакторный регрессионный анализ. Корреляционная связь оценивалась как сильная, если коэффициент корреляции составлял от $\pm 0,7$ до ± 1 ; средняя: от $\pm 0,3$ до $\pm 0,699$; слабая: от 0 до $\pm 0,299$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные в ходе настоящего исследования данные свидетельствуют о том, что пациенты с легкой степенью тяжести заболевания имели достоверно более низкий уровень нейтрофилов в периферической крови в сравнении с пациентами с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительный анализ лабораторных показателей у пациентов при поступлении в стационар в зависимости от тяжести течения COVID-19, $M \pm SD$

Показатель	Клиническая тяжесть 1	Клиническая тяжесть 2	Клиническая тяжесть 3	Клиническая тяжесть 4	p^*
Лейкоциты	6,35 ± 3,6	7,67 ± 3,9	8,52 ± 4,7	9,47 ± 4,8	0,007
Нейтрофилы	4,46 ± 3,2	5,55 ± 3,7	6,90 ± 4,5	8,10 ± 4,8	0,02
Общий белок	65,3 ± 6,8	64,3 ± 5,2	63,2 ± 5,1	58,4 ± 4,6	0,02
Альбумин	36,4 ± 4,1	33,9 ± 5,6	32,6 ± 5,4	29,1 ± 2,6	0,001
Мочевина	7,3 ± 2,4	6,9 ± 2,2	10,7 ± 3,8	15,3 ± 4,1	0,002
Креатинин	126,5 ± 31,2	114,8 ± 30,1	116,5 ± 29,6	176,1 ± 32,6	0,005
Билирубин	13,5 ± 4,1	11,3 ± 3,9	13,4 ± 3,6	21,9 ± 5,2	0,007
АсАТ	59,2 ± 26,2	51,9 ± 23,3	91,0 ± 59,3	102,8 ± 65,5	0,01
Кальций	0,98 ± 0,35	0,93 ± 0,24	0,85 ± 0,29	0,49 ± 0,16	0,002
Глюкоза	6,99 ± 2,7	7,46 ± 2,8	8,28 ± 3,2	11,9 ± 3,8	0,02

* тест Краскела – Уоллиса (здесь и в табл. 2).

У пациентов с легким течением выявлены статистически значимые различия ряда лабораторных показателей в сравнении с группой больных с крайне тяжелым течением заболевания. Так, у больных с легким течением COVID-19 отмечался более низкий уровень лейкоцитов, мочевины, креатинина, билирубина и аспартатаминотрансферазы (АсАТ) в сравнении с группой пациентов с крайне тяжелым течением.

Кроме того, у пациентов с более легким течением новой коронавирусной инфекции зарегистрированы статистически значимо более высокие показатели уровня альбумина в крови по сравнению с больными с более тяжелым.

При проведении межгруппового сравнения отмечен факт достоверно более низкого уровня кальция в периферической крови у пациентов с тяжелым

течением COVID-19 и повышение в этой группе концентрации глюкозы крови (см. табл. 1). Мы не получили данных о достоверном различии в уровне других электролитов (натрий, калий, хлор, железо) между группами пациентов с различной клинической степенью тяжести заболевания.

С целью выявления различий клинико-лабораторных показателей у пациентов, стратифицированных в соответствии с критериями тяжести COVID-19 по данным КТ, был проведен межгрупповой сравнительный анализ (табл. 2).

Исходя из представленных в табл. 2 данных, пациенты из группы КТ1, как и больные с клинически легким течением новой коронавирусной инфекции, имели достоверно более низкое содержание ней-

трофилов, мочевины, креатинина, АсАТ и глюкозы крови и более высокий уровень кальция крови в сравнении с пациентами с различными КТ-паттернами. Установлены также и дополнительные лабораторные маркеры, по которым различались пациенты в данных группах и не различались больные с разной клинической степенью тяжести заболевания. Этими маркерами оказались показатели содержания лимфоцитов, эозинофилов, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), D-димера и СРБ. Из представленных в табл. 2 данных видно, что пациенты из группы с менее выраженными изменениями в легочной ткани имели более высокий уровень лимфоцитов в периферической крови и более низкие уровни ЛДГ, D-димера и СРБ.

Таблица 2

Сравнительный анализ лабораторных показателей у пациентов с COVID-19 при поступлении в стационар в зависимости от степени изменений, выявленных при КТ ОГК (КТ0–КТ4), $M \pm SD$					
Показатель	КТ1	КТ2	КТ3	КТ4	p^*
Нейтрофилы	4,78 ± 3,3	5,98 ± 3,7	5,73 ± 3,6	7,46 ± 3,9	0,01
Лимфоциты	1,66 ± 0,62	1,18 ± 0,71	1,29 ± 0,9	0,94 ± 0,32	0,001
Альбумин	36,9 ± 4,6	33,3 ± 3,7	33,6 ± 5,2	30,4 ± 2,8	0,001
Мочевина	6,3 ± 5,2	8,1 ± 3,6	8,5 ± 4,7	12,1 ± 8,3	0,001
Креатинин	123,4 ± 78,1	130,3 ± 65,4	103,5 ± 56,9	152,1 ± 90,0	0,01
АсАТ	43,6 ± 12,5	62,3 ± 24,9	75,2 ± 28,7	77,1 ± 30,8	0,02
ЛДГ	563,4 ± 102,5	826,2 ± 259,4	866,9 ± 234,9	1 103,0 ± 522,4	0,003
Кальций	1,06 ± 0,46	0,94 ± 0,21	0,84 ± 0,32	0,703 ± 0,18	0,01
Глюкоза	6,49 ± 2,3	7,41 ± 2,7	8,12 ± 2,5	10,0 ± 4,2	0,001
D-димер	583,2 ± 132,4	1 780,9 ± 1 446,9	1 663,6 ± 1 165,4	1 750,3 ± 1 240,8	0,001
C-реактивный белок	48,4 ± 23,7	125,8 ± 82,2	127,4 ± 73,5	171,0 ± 90,4	0,001

На следующем этапе исследования у пациентов с отрицательной динамикой на КТ ОГК проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей, полученных при поступлении в стационар, в зависимости от исходов заболевания (выписка/смерть). Из 104 пациентов с отрицательной КТ-динамикой, исход заболевания был летальным у 82 пациентов. При поступлении состояние умерших впоследствии пациентов было расценено как тяжелое у 61 (73,8%) больного, как крайне тяжелое – у 21 (26,2%). Однако КТ-картина при поступлении у них же распределилась следующим образом: КТ2 выявлена у 19 (23%), КТ3 – у 44 (54%) и КТ4 – у 19 (23%) пациентов. При проведении попарного сравнения (тест Манна – Уитни) выявлены значимые различия уровня лимфоцитов, эозинофилов, ЛДГ, D-димера и СРБ между группами КТ2 и КТ3, КТ4 ($p < 0,01$). Однако мы выявили лишь незначительные различия по клинико-лабораторным показателям (уровень лимфоцитов и мочевины) между пациентами с КТ-паттернами 3 и 4 ($p < 0,05$).

Нами также получены данные, указывающие на то, что при выписке из стационара часть пациентов (15 (9,6%) человек) при характере поражения легочной ткани КТ3 и КТ4 имела легкую клиническую степень тяжести заболевания и (или) клинико-лабораторные данные не имели отклонений от нормы.

Для выявления причин и маркеров отрицательной динамики заболевания была выделена группа пациентов с летальным исходом. Данная группа пациентов была выделена и в связи с тем, что у них проведено патологоанатомическое исследование, по результатам которого можно было с полной уверенностью говорить о наличии тех или иных осложнений COVID-19 и причинах летального исхода. При анализе данных патологоанатомического исследования было установлено, что у 80 (97,5%) умерших пациентов осложнением заболевания был острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Тромбоэмболия легочной артерии выявлена у 8 (9,8%), сепсис – у 2 (2,4%), ишемический инсульт – также у 2 (2,4%) пациентов. Прижизненные микробиологические исследе-

дования трахеобронхиального аспирата и выявленные при проведении гистологического посмертного исследования участки нейтрофильной инфильтрации, свидетельствующие о присоединении бактериальной инфекции, обнаружены у 58 (70,7%) человек.

Мы изучили распределение коморбидной патологии у пациентов с различным исходом заболевания (выписка/летальный исход). Данные по распределению коморбидной патологии между данными группами представлены в табл. 3.

Таблица 3

Распределение сопутствующих заболеваний у больных с разным исходом COVID-19, n (%)		
Показатель	Пациенты, выписанные из стационара, n = 73	Пациенты с летальным исходом, n = 82
Гипертоническая болезнь	38 (52%)	67 (81,7%)
Ишемическая болезнь сердца	33 (45%)	52 (63,4%)
Хроническая сердечная недостаточность	9 (12%)	44 (54%)
Сахарный диабет	29 (40%)	29 (35,4%)
Онкологические заболевания (в анамнезе)	44 (60%)	13 (16%)
Хронические заболевания легких	47 (64%)	26 (32%)
Коморбидная патология отсутствует	26 (36%)	12 (14,6%)

Полученные данные показали, что в группе пациентов с летальным исходом значимо чаще выявлялись сердечно-сосудистые заболевания по сравнению с выписанными больными. При этом коморбидная патология в этой группе отсутствовала только у 14,6% пациентов в отличие от группы выписанных из стационара, у которых коморбидная патология отсутствовала почти в 1/3 наблюдений. Это может свидетельствовать о том, что сопутствующая сердечно-сосудистая патология в большей степени ассоциирована с неблагоприятным исходом заболевания.

Анализ связей между данными клинико-лабораторных исследований и степенью тяжести COVID-19, определяемой на основании клинической и рентгенологической классификаций, выполненный с использованием коэффициента корреляции Спирмена, продемонстрировал сильную положительную корреляционную связь с уровнем нейтрофилов, альбумина, креатинина, мочевины и кальция. Сильная отрицательная корреляционная связь была обнаружена между показателями лимфоцитов и КТ-паттерном (КТ1–4). Положительная корреляция средней силы была выявлена между уровнем D-димера, глюкозы, СРБ и КТ-паттерном (КТ1–4). Эти данные подтверждают ценность комплексного анализа лабораторных параметров, данных клинического обследования и КТ-картины заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Установленные в ходе проведенного исследования клинические биомаркеры тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19 соотносятся с опубликованными данными. Нами показано, что уровень нейтрофилов, лимфоцитов, альбумина, мочевины,

креатинина, D-димера, кальция, глюкозы и СРБ в сыворотке крови ассоциирован с тяжестью и исходом заболевания у больных с COVID-19. Некоторые исследователи полагают, что лейкоцитоз, нейтрофилез и повышение уровня СРБ могут отражать присоединение бактериальной инфекции, утяжеляющей течение COVID-19 [5, 6, 9]. Повышенный уровень СРБ, АсАТ, ЛДГ, D-димера и лимфоцитопения, по данным тех же исследователей, практически не регистрировались у пациентов с легким течением COVID-19 в отличие от пациентов с тяжелым течением инфекции [6, 7]. Это еще раз доказывает, что при легком течении наблюдается редкое присоединение бактериального воспалительного процесса и развитие полиорганной недостаточности.

В ряде других исследований в качестве прогностического маркера тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19 выступала гипокальциемия [7–9]. Низкая концентрация кальция в сыворотке крови может быть результатом снижения абсорбции электролита в кишечнике, дисрегуляции кальциевого обмена на фоне гиперпаратиреоза и снижения уровня витамина D, а также прямого вирусного воздействия. Показано, например, что при различных вирусных инфекциях кальций необходим для поступления вируса в клетки хозяина, созревания, а также для других этапов размножения вируса. Так, при сходной инфекции, вызванной вирусом того же семейства SARS-CoV, внутриклеточное нарушение гомеостаза кальция способствовало активации провоспалительных механизмов и повышению уровня ИЛ-1 и ИЛ-6, фактора некроза опухоли α . Это приводило к повреждению легочной ткани [13].

Наличие гипоальбуминемии, увеличение креатинина и мочевины в сыворотке крови можно рассма-

тривать, вероятно, в качестве биомаркеров развития полиорганной недостаточности [7, 9]. Кроме того, в нескольких исследованиях была продемонстрирована связь гипопроотеинемии с гипокальциемией в острой фазе COVID-19 и их ассоциация с летальным исходом заболевания [5, 10].

В ходе проведенного нами анализа выявлен повышенный уровень глюкозы крови у больных в острой фазе COVID-19. Показатели глюкозы были статистически значимо выше при тяжелом и крайне тяжелом течении заболевания. Сахарный диабет рассматривают как одну из наиболее частых коморбидных патологий, утяжеляющих течение COVID-19 [14, 15]. В нашей группе пациентов диагноз «сахарный диабет» до поступления в стационар был у 58 (37,4%) человек. При этом гипергликемия в ходе пребывания в стационаре госпитализации зарегистрирована у 72 (46,5%) пациентов. Поскольку у большинства больных, у которых в анамнезе отсутствовал диагноз сахарного диабета, гипергликемия была преходящей и разрешалась к моменту выписки из стационара, то данный диагноз «сахарный диабет» при выписке им не ставился.

Выявленное нами повышение уровня глюкозы крови в ходе течения COVID совпадает с результатами других исследований [8, 16]. Увеличенная концентрация глюкозы у больных COVID-19, вероятно, связана с повреждением поджелудочной железы. О повреждении поджелудочной железы, в пользу которого свидетельствует повышение уровня амилазы и липазы в плазме крови, сообщалось и в исследовании D.J. Drucker (2020). По данным этого автора, умеренное повышение уровня глюкозы выявлено более чем у 2/3 пациентов [16]. Нарушение углеводного обмена может быть связано с тем, что SARS-CoV-2 тропен к двум рецепторам – ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ2) и дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), участвующим в различных этапах метаболизма углеводов. Кроме того, эти рецепторы могут быть задействованы в регуляции воспалительных реакций, влиянии на состояние сердечно-сосудистой системы и почек. Таким образом, экспрессия АПФ2 как в эндокринной, так и в экзокринной части поджелудочной железы может обуславливать развитие панкреатита у ряда больных на фоне COVID-19, что способствует обострению или возникновению *de novo* сахарного диабета при тяжелом течении этой инфекции [16].

Поскольку оценка клинической тяжести течения COVID-19 основана не только на результатах клинико-лабораторных методов исследования, но и на характере и объеме поражения легочной паренхимы, в ряде работ была предпринята попытка ис-

пользования данных КТ ОГК в качестве прогностических критериев тяжести клинического состояния пациентов [2].

В ходе проведенного исследования мы не выявили четкой взаимосвязи между клиническим течением заболевания и КТ-картиной при оценке тяжести и исхода COVID-19. Так, установлено наличие статистически значимых различий уровня маркеров инфекционно-воспалительного процесса, лимфоцитов, мочевины, креатинина, ЛДГ, АсАТ, кальция, глюкозы, D-димера в периферической крови между группами пациентов с различным характером изменений легочной ткани при исходном КТ-исследовании. Однако этих различий не выявлено в группах пациентов, распределенных в соответствии с той же классификацией при выписке. Несмотря на то, что при выписке у них сохранялись изменения, соответствующие как КТ1, КТ2, так и КТ3, КТ4. Выявлены лишь незначительные различия по уровню лимфоцитов и мочевины между пациентами с КТ3 и КТ4.

В мае 2020 г. была опубликована статья, в которой авторы указывают на тот факт, что пожилой возраст и высокий уровень ЛДГ являются независимыми факторами риска тяжелого течения болезни даже у пациентов с легкой степенью COVID-19 [17], что согласуется с данными, полученными нами при проведении сравнительно анализа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты свидетельствуют о наличии различных биомаркеров, характеризующих тяжесть течения новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Однако выявленные различия в лабораторных маркерах клинической и рентгенологической тяжести заболевания не позволяют в настоящий момент дать однозначный ответ на вопрос о характере взаимосвязей между клинической тяжестью течения, КТ картиной и лабораторными показателями тяжести COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вспышка коронавирусной инфекции COVID-19. Всемирная организация здравоохранения. URL: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> 2.
2. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (Covid-19). Временные методические рекомендации. Версия 7. (03.06.2020). М., 2020: 165.
3. Baig A.M., Khalleed A., Ali U., Syeda H. Evidence of COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem. Neurosci.* 2020; 11 (7): 995–998. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00122.

4. Livingston E., Bucher K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA*. 2020; 323 (14): 1335. DOI: 10.1001/jama.2020.4344.
5. Kobayashi T., Jung S.M., Linton N.M., Kinoshita R., Hayashi K., Miyama T., Anzai A., Yang Y., Yuan B., Akhmetzhanov A.R., Suzuki A., Nishiura H. Communicating the risk of death from novel coronavirus disease (COVID-19). *J. Clin. Med.* 2020; 9 (2): 580. DOI: 10.3390/jcm9020580 32098019.
6. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu S., Zhang Y., Chen H., Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395 (10229): 1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3 32171076.
7. Huang R., Zhu L., Xue L., Liu L., Yan X., Wang J., Zhang B., Xu T., Ji F., Zhao Y., Cheng J., Wang Y., Shao H., Hong S., Cao Q., Li C., Zhao X.A., Zou L., Sang D., Zhao H., Guan X., Chen X., Shan C., Xia J., Chen Y., Yan X., Wei J., Zhu C., Wu C. Clinical findings of patients with coronavirus disease 2019 in Jiangsu Province, China: a retrospective, multi-center study. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2020;14 (5):e0008280. DOI: 10.1371/journal.pntd.0008280.
8. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 Novel Coronavirus–Infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323 (11): 1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585 32031570.
9. Chen T., Wu D., Chen H., Yan W., Yang D., Chen G., Ma K., Xu D., Yu H., Wang H., Wang T., Guo W., Chen J., Ding C., Zhang X., Huang J., Han M., Li S., Luo X., Zhao J., Ning Q. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020; 368: m1091. DOI: 10.1136/bmj.m1091.
10. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., Liu L., Shan H., Lei C.L., Hui D.S., Du B., Li L.J., Zeng G., Yuen K.Y., Chen R.C., Tang C.L., Wang T., Chen P.Y., Xiang J., Li S.Y., Wang J.L., Liang Z.J., Peng Y.X., Wei L., Liu Y., Hu Y.H., Peng P., Wang J.M., Liu J.Y., Chen Z., Li G., Zheng Z.J., Qiu S.Q., Luo J., Ye C.J., Zhu S.Y., Zhong N.S. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (18): 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
11. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; 323 (13): 1239–1242. DOI: 10.1001/jama.2020.2648.
12. Wu J.T., Leung K., Bushman M., Kishore N., Niehus R., de Salazar P.M., Cowling B.J., Lipsitch M., Leung G.M. Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. *Nat. Med.* 2020; 26 (4): 506–510. DOI: 10.1038/s41591-020-0822-7.
13. Cappellini F., Brivio R., Casati M., Cavallero A., Contro E., Brambilla P. Low levels of total and ionized calcium in blood of COVID-19 patients. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020; 58 (9): e171–e173. DOI: 10.1515/cclm-2020-0611.
14. Yang J., Zheng Y., Gou X., Pu K., Chen Z., Guo Q., Ji R., Wang H., Wang Y., Zhou Y. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 94: 91–95. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.017 32173574.
15. Barton L.M., Duval E.J., Stroberg E., Ghosh S., Mukhopadhyay S. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. *Am. J. Clin. Pathol.* 2020; 153 (6): 725–733. DOI: 10.1093/ajcp/aqaa062.
16. Drucker D.J. Coronavirus infections and type 2 diabetes – shared pathways with therapeutic implications. *Endocr. Rev.* 2020; 41 (3): 11. DOI: 10.1210/endo/bnaa011.
17. Shi J., Li Y., Zhou X., Zhang Q., Ye X., Wu Z., Jiang X., Yu H., Shao L., Ai J.W., Zhang H., Xu B., Sun F., Zhang W. Lactate dehydrogenase and susceptibility to deterioration of mild COVID-19 patients: A multicenter nested case-control study. *BMC Med.* 2020; 18 (1): 168. DOI: 10.1186/s12916-020-01633-7.

Вклад авторов

Карнаушкина М.А. – разработка концепции и дизайна исследования, написание текста, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи. Тополянская С.В. – проверка критически важного интеллектуального содержания. Антонова Е.В. – сбор и обработка материала, участие в написании текста. Мацюк Н.В. – анализ и интерпретация данных, статистическая обработка результатов исследования. Васильева И.С. – сбор и обработка материала, участие в написании текста. Струтынская А.Д. – участие в статистической обработке результатов исследования и подготовке текста статьи. Тюрин И.Е. – участие в разработке концепции и дизайна исследования, написание текста, редактирование.

Сведения об авторах

Карнаушкина Мария Александровна, д-р мед. наук, профессор, кафедра госпитальной терапии № 2, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева, Российский университет дружбы народов, г. Москва. ORCID 0000-0002-8791-2920.

Тополянская Светлана Викторовна, канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной терапии № 2, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва. ORCID 0000-0002-4131-8432.

Антонова Елена Валерьевна, фтизиатр, Госпиталь для ветеранов войн № 3 Департамента здравоохранения города Москвы, г. Москва.

Мацюк Наталья Васильевна, зав. консультативно-диагностическим отделением, Госпиталь для ветеранов войн № 3 Департамента здравоохранения города Москвы, г. Москва.

Васильева Ирина Сергеевна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра госпитальной терапии № 2, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва. ORCID 0000-0003-2654-1561.

Стругинская Анастасия Дмитриевна, аспирант, кафедра рентгенологии и радиологии, Российская академия непрерывного профессионального образования, г. Москва. ORCID 0000-0001-9325-5587.

Тюрин Игорь Евгеньевич, д-р мед. наук, гл. внештатный специалист по лучевой и инструментальной диагностике Минздрава России, зав. кафедрой рентгенологии и радиологии, Российская академия непрерывного профессионального образования, г. Москва. ORCID 0000-0003-3931-1431.

(✉) **Васильева Ирина Сергеевна**, e-mail: emmans@rambler.ru

Поступила в редакцию 02.10.2020

Подписана в печать 25.12.2020

Результаты оценки микробиоты в условиях экспериментального язвенного поражения толстой кишки

Ким А.Д.¹, Лепехова С.А.², Чашкова Е.Ю.¹, Коваль Е.В.¹, Пивоваров Ю.И.¹,
Фадеева Т.В.¹, Гольдберг О.А.¹

¹ Иркутский научный центр хирургии и травматологии (ИНЦХТ)
Россия, 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1

² Иркутский научный центр (ИНЦ) Сибирского отделения Российской академии наук (СО РАН)
Россия, 664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 134

РЕЗЮМЕ

Введение. Язвенный колит – хроническое рецидивирующее системное воспалительное заболевание с преимущественным поражением слизистой оболочки толстой кишки. Каждый год регистрируется до 20 новых случаев заболевания на 100 тыс. населения, в основном среди лиц трудоспособного возраста. По мнению ряда авторов, в патогенезе развития и возникновения заболевания одну из ведущих причин играет изменение в составе микрофлоры толстой кишки, а также продукты их метаболизма, воздействующие на энтериную систему и моторику кишечника.

Цель. Изучить показатели микробиоты толстой кишки у самцов крыс линии Вистар при моделировании язвенного поражения.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование выполнено с использованием самцов крыс линии Вистар ($n = 24$). Предложен оригинальный способ модели язвенного колита. Определен количественный и качественный состав пристеночной микрофлоры дистального отдела толстой кишки.

Результаты. Выявлены изменения качественного и количественного состава пристеночной микрофлоры толстой кишки: на 3-и сут отмечали снижение концентрации *Lactobacillus* ssp. и *Escherichia coli*, а также рост грибковой микрофлоры, появление представителей условно-патогенной микрофлоры. Изменения носили прогрессирующий характер, и уже к 7-м сут выявляли выраженное снижение общей пристеночной концентрации бактерий нормофлоры и повышение процентного и абсолютного числа представителей условно-патогенной микрофлоры. К 10-м сут эксперимента при малом увеличении общей численности пристеночных бактерий преобладающей микрофлорой являются *Bacteroides* ssp. (26,8%) и *Peptococcus* ssp. (27,6%).

Ключевые слова: язвенный колит, бактериология, микрофлора, эксперимент.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ИНЦХТ (протокол № 7 от 26.06.2017).

Для цитирования: Ким А.Д., Лепехова С.А., Чашкова Е.Ю., Коваль Е.В., Пивоваров Ю.И., Фадеева Т.В., Гольдберг О.А. Результаты оценки микробиоты в условиях экспериментального язвенного поражения толстой кишки. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (1): 59–66. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-59-66>.

Results of the microbiota assessment in experimental ulcerative colitis

Kim A.D.¹, Lepekhova S.A.², Chashkova E.Y.¹, Koval E.V.¹, Pivovarov Yu.I.¹, Fadeeva T.V.¹, Goldberg O.A.¹

¹ Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology (ISCST)
1, Bortsov Revolyutsii Str., Irkutsk, 664003, Russian Federation

² Irkutsk Scientific Center of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (SB RAS)
134, Lermontova Str., Irkutsk, 664033, Russian Federation

ABSTRACT

Background. The increased incidence of inflammatory bowel disease (IBD) in the world and the lack of consensus on the causes and development mechanisms of IBD are the key elements that determine the relevance of the study. According to some authors, in the pathogenesis of the development and occurrence of ulcerative colitis, one of the leading causes is a change in the composition of the colon microflora and the impact of the products of their metabolism on the enteric system and intestinal motility.

The aim was to study the qualitative and quantitative changes in the colon microbiota in rats when modeling ulcerative lesions by the original method.

Materials and methods. The experimental study was carried out using male Wistar rats ($n = 24$). Ulcerative colitis was modeled in an original way. The quantitative and qualitative composition of the parietal microflora of the distal colon was determined.

Results. When modeling ulcerative lesions of the colon using the original method, changes in the qualitative and quantitative composition of the parietal microflora of the colon were revealed. On the 3rd day there was a decrease in *Lactobacillus* ssp. and *Escherichia coli*, as well as the growth of fungal microflora and the appearance of representatives of opportunistic microflora. The changes were progressive in nature, and by the 7th day of the study revealed a marked reduction of the total parietal concentration of the normal flora bacteria and an increased percentage and absolute number of representatives of conditionally pathogenic microflora. By the 10th day of the experiment, with a small increase in the total number of parietal bacteria, the predominant microorganisms were *Bacteroides* ssp. (26.8%) and *Peptococcus* ssp. (27.6%).

Key words: ulcerative colitis, bacteriology, microflora, experiment.

Conflict of interests. The authors declare the absence of obvious and potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

Compliance with the principles of ethics. The study was approved by the local Ethics Committee ISCST (Protocol No. 7 of 26.06.2017).

For citation: Kim A.D., Lepekhova S.A., Chashkova E.Y., Koval E.V., Pivovarov Yu.I., Fadeeva T.V., Goldberg O.A. Results of the microbiota assessment in experimental ulcerative colitis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (1): 59–66. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-59-66>.

ВВЕДЕНИЕ

Рост заболеваемости воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) во всем мире, отсутствие единого мнения о причинах и механизмах развития ВЗК являются ключевыми элементами, определяющими актуальность исследования данной проблемы. Одним из механизмов патогенеза развития ВЗК считается нарушение в составе микрофлоры кишечника [1]. В норме микрофлора толстой кишки насчиты-

вает более 500 видов различных микроорганизмов, на 92–95% состоящих из представителей так называемой облигатной микрофлоры – *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, непатогенная *Escherichia coli* (*E. coli*). Нормальная микрофлора выполняет такие функции, как регуляция водно-солевого обмена, газового состава, метаболизм всех нутриентов, обеспечение колонизационной резистентности, детоксикация экзогенных и эндогенных субстратов, морфокинетическое действие, мутагенная и иммуногенная функция,

образование энергии для клеток хозяина, являясь тем самым неотъемлемым «органом» нашего организма [2–4].

Известно, что нарушение нормального баланса кишечной микробиоты приводит к возникновению патологических процессов в слизистой оболочке. Количественный и качественный состав микробиоты толстой кишки зависит от множества как эндо-, так и экзогенных факторов. Поэтому количественный и качественный состав микрофлоры даже у представителей одного вида может варьировать в широких пределах, что определено как местом проживания, так и характером питания. У всех пациентов с ВЗК микрофлора характеризуется развитием дисбактериоза, при котором отмечается снижение количества преобладающих в норме типов *Firmicutes* и *Bacteroidetes* с увеличением типа *Proteobacteria* E21. Однако единичных изменений в составе кишечной микрофлоры, характеризующих специфику при данной патологии, не выявлено [1].

У пациентов с синдромом раздраженного кишечника изменения в составе кишечной микрофлоры заключаются главным образом в снижении *Lactobacilli* и *Bifidobacteria* на фоне преобладания аэробов над анаэробами. При этом пристеночный состав микрофлоры у пациентов с данным синдромом включает большее разнообразие микроорганизмов, чем у здоровых людей [5, 6]. При развитии дисбактериоза на фоне поражения определенным возбудителем специфичным изменением является выявление возбудителя как в составе просветной, так и пристеночной микрофлоры.

Цель работы – изучить качественные и количественные изменения в составе пристеночной микрофлоры толстой кишки при моделировании язвенного колита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальное исследование выполнено на базе вивария ФГБНУ ИНЦХТ (виварий I категории, ветеринарное удостоверение 238 № 0000023 от 28.11.2015, служба ветеринарии Иркутской области) на самцах крыс линии Вистар массой 280–350 г ($n = 24$), возраст более 6 мес. Среди подопытных животных шесть крыс составили контрольную группу здоровых животных, необходимых для получения референсных значений. В группе крыс с моделированным язвенным колитом на каждый срок исследования микробиоты было выведено по шесть животных. Животные содержались в условиях вивария при свободном доступе к воде и пище, соответственно нормативам ГОСТа «Содержание экспериментальных животных в питомниках НИИ».

Эксперименты выполнялись в соответствии с нормами гуманного обращения с животными, которые регламентированы «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 № 755 и № 48 от 23.01.1985 «О контроле за проведением работ с использованием экспериментальных животных», а также основывались на положениях Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации от 1964 г., дополненной в 1975, 1983 и 1989 гг.), согласно протоколу, одобренному Комитетом по биомедицинской этике. Все оперативные вмешательства проводились в асептических условиях под общим обезболиванием.

Нами разработан оригинальный способ моделирования язвенного поражения стенки толстой кишки у крыс [7]. Пристеночную микрофлору биоптата толстой кишки оценивали бактериологическими методами, включающими изучение качественного и количественного состава аэробной, факультативно-анаэробной, анаэробной микрофлоры и грибов рода *Candida* в определенные временные промежутки эксперимента, с использованием высокоселективных твердых и жидких питательных сред, аэробной и анаэробной техники культивирования, диагностических экспресс-тестов и полуавтоматического микробиологического анализатора АТВ Expression (Biomérieux, Франция) в соответствии с действующей нормативной документацией (ОСТ 91500.11.0004–2003. Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника. Приказ МЗ РФ № 231 от 09.06.2003). Сбор материала проводили согласно методическим указаниям МУ 4.2.2039–05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории». Пробы в течение получаса доставлялись в лабораторию. После определения веса (с точностью 0,001 г) биоптат тщательно гомогенизировали в 0,85%-м растворе хлорида натрия из расчета 1 : 10. Из полученной суспензии готовили десятикратные разведения гомогената до уровня 10^{-8} – 10^{-11} (вес/объем).

Из соответствующих разведений производили посевы на расширенный набор питательных сред для аэробных, факультативно-анаэробных бактерий (Эндо, Плоскирева, Левина, желточно-солевой агар, мясопептонный агар с 5% крови, висмут-сульфит агар и др.). Для выделения анаэробов использовали тиогликолевую среду, среду Блаурокка, Вильсона – Блера, анаэробный кровяной агар, к основе которого добавляли 5% гемолизированной крови, 10 мкг/мл витамина К и 5 мкг/мл гемаина; для выделения грибов – среду Сабуро. Культивирование анаэробной микро-

флоры проводили в строго анаэробных условиях с применением микроанэростатов GENbox anaer (BioMerieux, Франция) и газогенерирующих пакетов HiMedia Laboratories (Индия).

Учет результатов производили через соответствующие временные промежутки. Результат отражали в колониеобразующих единицах на 1 грамм (КОЕ/г) с учетом первоначального веса биоштата и степени разведения гомогената.

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me (Q_1-Q_3)$. Определение значимости различий, полученных данных ($p \leq 0,05$) в сравниваемых выборках проведено по критерию Манна – Уитни (U). Статистическая обработка результатов осуществлена с помощью пакета программ Statistica 10.0 for Windows (лицензия № AXAR402G263414FA-V) [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Разработана модель язвенного поражения с ишемизацией стенки дистального сегмента толстой кишки и поддержанием воспаления. В рамках исследования

проведена оценка качественного и количественного состава пристеночной микрофлоры на 3-и, 7-е, 10-е сут выведения животных из эксперимента. Модель выполняли с оперативным вмешательством, включающим пристеночное выделение, перевязку и пересечение прямых ветвей артерий толстой кишки с сопровождающими венами на протяжении 3 см от основания мочевого пузыря для ишемического повреждения дистального сегмента стенки толстой кишки. Через сутки после оперативного вмешательства подопытные животные получали перорально 1%-й водный раствор декстрана сульфата натрия, свободным поением, на протяжении всего эксперимента для поддержания воспалительного процесса в стенке толстой кишки.

В процессе исследования установлено, что пристеночная микрофлора толстой кишки крыс у здоровых животных на 95% состоит из облигатной флоры, представленной *Lactobacillus* spp. (48,7%), *Bacteroides* spp. (31,7%), *Peptococcus* spp. (14,6%), *Enterococcus faecium* (2,9%), грамположительными палочками (1,2%), *Bifidobacterium* spp. (0,7%), *E. coli* (0,1%) и другими (0,1%) (рис. 1, таблица).

Таблица

Количественный и качественный состав пристеночной микрофлоры толстой кишки в условиях моделированного язвенного колита по оригинальному способу (Lg КОЕ/г), $Me (Q_1-Q_3)$				
Показатель	Норма	3-и сут	7-е сут	10-е сут
1	6,1 (6,0–6,3)	3,7 (3,0–4,3)*	1,7 (0–4,0)*	3,8 (3,6–3,9)*
	100%	100%	50%	100%
2	3,0 (0–5,0)	0 (0–4,0)	0 (0–0)	0 (0–0)
	66,7%	33,3%		
3	3,5 (3,5–4,0)	3,0 (0–4,0)	0 (0–0)*	0 (0–0)*
	100%	66,7%		
4	7,0 (5,0–7,2)	3,75 (3,5–3,9)*	0 (0–0)*	0 (0–0)*
	100%	100%		
5	1,3 (0–3,0)	1,5 (0–3,6)	0 (0–3,0)	0 (0–0)
	50%	50%	33,3%	
6	5,0 (5,0–6,3)	0 (0–4,0)*	0 (0–0)*	0 (0–5,0)
	100%	33,3%		33,3%
7	0 (0–5)	3,0 (0–3,2)	0 (0–0)	0 (0–0)
	33,3%	66,7%		
8	7,0 (7,0–7,0)	8,0 (8,0–8,0)*	3,0 (0–6,0)*	5,5 (5,0–6,0)*
	100%	100%	50%	100%
9	9,0 (5,0–9,0)	8,0 (8,0–9,0)	2,5 (0–5,0)*	6,0 (5,0–6,0)
	100%	100%	50%	100%
10	8,0 (8,0–8,3)	5,0 (5,0–6,0)*	2,5 (0–5,5)*	6,0 (5,0–6,3)*
	100%	100%	50%	100%
11	0 (0–0)	0 (0–6,0)	0 (0–0)	0 (0–0)
		33,3%		
12	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	2,5 (0–5,3)
			16,6%	50%

Окончание табл.

Показатель	Норма	3-и сут	7-е сут	10-е сут
13	0 (0–8,3)	0 (0–6,0)	0 (0–0)	6,0 (5,6–6,0)
	33,3%	33,3%		100%

Примечание. 1 – *E. coli*, 2 – *Proteus mirabilis*, 3 – *Citrobacter freundii*, 4 – *Enterococcus faecalis*, 5 – *Staphylococcus epidermidis*, 6 – грамположительная палочка, 7 – *Candida* spp., 8 – *Bifidobacterium*, 9 – *Lactobacterium*, 10 – *Bacteroides* ssp., 11 – *Actinomyces* spp., 12 – *Veillonella* spp., 13 – *Peptococcus* spp. * статистически значимые различия по критерию Манна – Уитни по сравнению с нормой ($p_U \leq 0,05$).

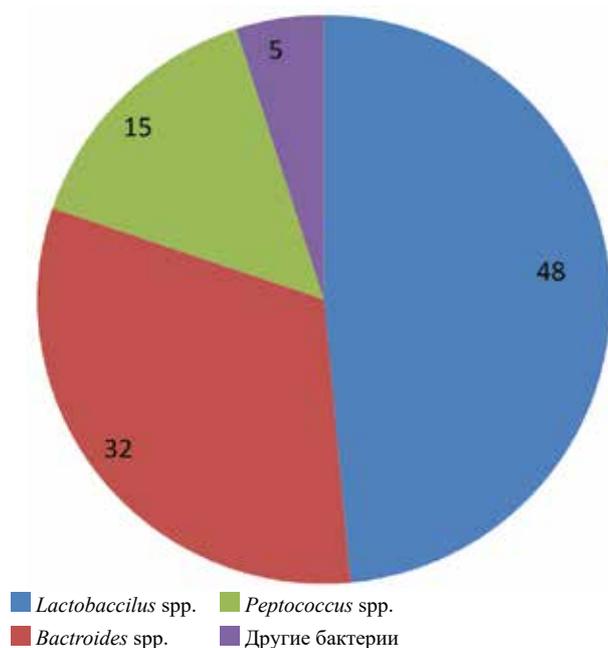


Рис. 1. Содержание пристеночной микрофлоры толстой кишки у здоровых крыс, %

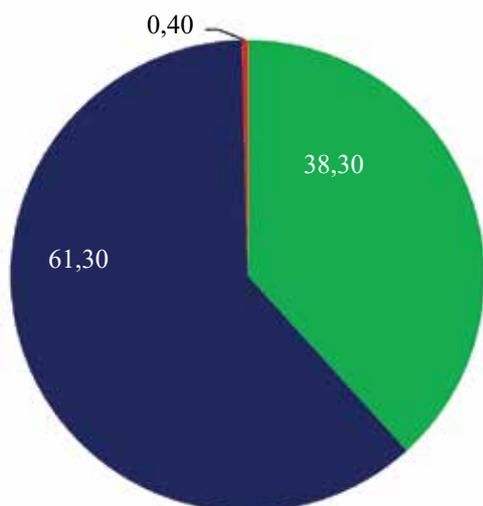
По результатам бактериологического исследования, на 3-и сут эксперимента установлено, что на фоне индуцированного язвенного колита отмечается снижение общей численности бактерий более чем в 2 раза по сравнению со здоровыми животными. В абсолютных числах это выразилось в снижении численности с 8,21 до $3,92 \times 10^9$ из-за достоверного уменьшения количества *E. coli* (10^6 – 10^4), *Enterococcus faecalis* (10^7 – 10^4), грамположительной палочки (10^5 – 10^{10}), *Bacteroides* ssp. (10^8 – 10^5) при сопутствующем достоверном повышении *Bifidobacterium* spp. (10^7 – 10^8) ($p \leq 0,05$). При сравнительном анализе по процентному соотношению пристеночной микрофлоры у животных с индуцированным язвенным колитом на 3-и сут эксперимента отмечено процентное увеличение *Bifidobacterium* spp. с 0,7 до 38,3%, *Lactobacillus* spp. – с 48,7 до 61,3%, а также снижение представителей факультативной микрофлоры с 51,3 до 0,4% по сравнению со здоровыми животными.

Известно, что *Lactobacillus* способны образовывать молочную кислоту, перекись водорода, продуцировать лизоцим и вещества с антибиотической активностью: реутерин, плантарицин, лактоцидин, лактолин. Как и *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* взаимодействуют с энтероцитами, стимулируют защитные механизмы организма, в том числе увеличивая скорость регенерации слизистой оболочки, оказывая действие на синтез антител к родственным, но обладающим патогенными свойствами микроорганизмам, активируя фагоцитоз, а также синтез лизоцима, интерферонов и цитокинов. *Lactobacillus* продуцируют ряд гидролитических ферментов, в частности лактазу, расщепляющую лактозу, препятствуя тем самым развитию лактазной недостаточности.

Кроме этого *Lactobacillus* поддерживают кислотность толстой кишки на уровне 5,5–5,6 pH [9, 10]. При индукции язвенного колита в эксперименте выявлено, что на 3-и сут появляются лактозотрицательные бактерии, составляющие 34,8% от общего числа *E. coli*, что является начальным проявлением развивающегося дисбиоза. Значимое снижение кишечной палочки также указывает на развивающийся дисбиоз, так как известно, что *E. coli* приносит пользу организму хозяина, синтезируя витамин К и предотвращая развитие патогенных микроорганизмов в кишечнике [11]. Резкое увеличение *Bifidobacterium* указывает на развитие компенсаторной реакции, направленной на поддержание нормального состояния пристеночной микрофлоры и защитных свойств кишечной стенки. *Bifidobacterium* осуществляют физиологическую защиту кишечного барьера от проникновения микробов и токсинов во внутреннюю среду организма и обладают высокой антагонистической активностью по отношению к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам за счет выработки органических жирных кислот.

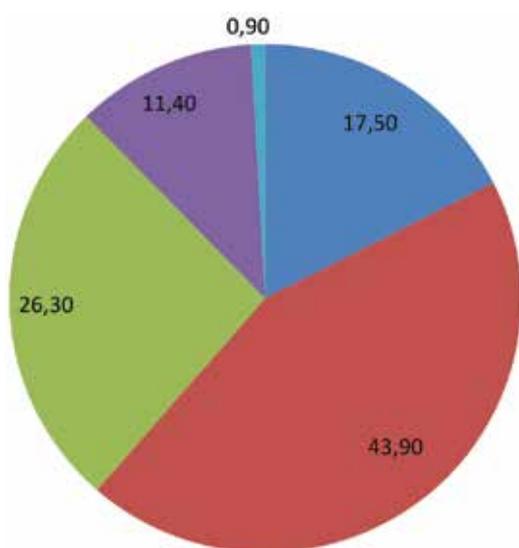
В 33% наблюдений выявлено появление *Actinomyces*. Внедрение *Actinomyces* в слизистую оболочку толстой кишки может привести к образованию инфекционной гранулемы, распространяющейся в окружающие ткани с формированием абсцессов и свищей. В образовании нагноительного

процесса играют роль и стафилококки, увеличение общей концентрации которых практически в 3,5 раза было отмечено на 3-и сут эксперимента. Антигены лучистых грибов приводят к специфической сенсибилизации и аллергической перестройке организма (гиперсенсибилизация замедленного или туберкулинового типа), а также к образованию антител (комплемента связывающие, агглютинины, преципитины и др.) (рис. 2).



■ *Bifidobacterium* ■ *Lactobacillus* ■ Другие бактерии

Рис. 2. Содержание пристеночной микрофлоры толстой кишки у крыс в условиях модели язвенного колита на 3-е сут, %



■ *Lactobacillus* spp. ■ *Bifidobacterium* spp.
■ *Bacteroides* spp. ■ *Veillonella* ■ Другая микрофлора

Рис. 3. Содержание пристеночной микрофлоры толстой кишки у крыс в условиях модели язвенного колита на 7-е сут, %

На 7-и сут эксперимента оказалось, что на фоне ишемизации и снижения защитных свойств кишечной стенки происходит значимое снижение абсолютного общего числа бактерий по сравнению с показателями здоровых животных до $6,25 \times 10^6$ (рис. 3). Также выявлена достоверная значимость различий с результатами 3-х сут эксперимента ($p = 0,025$) по сравнению с нормой. Отмечено достоверное снижение количественного содержания *E. coli* (10^6-10^2), *Bifidobacterium* spp. (10^7-10^3), *Lactobacillus* spp. (10^9-10^3), *Bacteroides* spp. (10^8-10^3) ($p \leq 0,05$), а также полное исчезновение некоторых представителей факультативной флоры, таких как *Proteus*, *Citrobacter freundii*, *Enterococcus faecalis*, *Peptococcus*, грамположительной палочки.

При сравнительном исследовании изменений процентного соотношения пристеночных микроорганизмов на 7-е сут эксперимента выявлено увеличение процентной составляющей *Bifidobacterium* spp. на 5,6% (с 38,3 до 43,9%), снижение *Lactobacillus* spp. на 31,2% (с 48,7 до 17,5%). Процент *Bacteroides* spp. увеличивался на 7-е сут и составлял 26,3%. Также увеличивалось процентное составляющее *E. coli*: на 7-е сут оно составляло 0,5%, *Staphylococcus epidermidis* – 0,3%. В 33% наблюдений отмечено появление бактерий семейства Veillonellaceae, общее процентное составляющее которых на 7-е сут составило 11,4%, а в наблюдениях – до 28%.

На 10-е сут отмечается увеличение абсолютной общей численности микрофлоры до $2,39 \times 10^6$ по сравнению с 7-ми сут эксперимента и снижение по сравнению с показателями здоровых животных. На 10-е сут по сравнению с референсными значениями здоровых животных имелось достоверное снижение концентрации *E. coli* (10^6-10^4), *Bifidobacterium* spp. (10^7-10^6), *Bacteroides* spp. (10^8-10^6). Выявлено полное отсутствие *Proteus mirabilis*, *Citobacter freundii*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus*, грамположительной палочки. В процентном соотношении преобладающей микрофлорой являлись представители *Bacteroides* spp. (26,7%) и *Peptococcus* (27,6%), меньшую часть составляли *Lactobacillus* spp. (17,5%), *Bifidobacterium* spp. (13,8%), грамположительная палочка (4,6%). *Bacteroides* spp. являются условно-патогенными бактериями.

В условиях иммунодефицита, который развивается при моделировании язвенного колита с использованием оригинального способа, *Bacteroides* spp. принимают участие в возникновении гнойно-воспалительных процессов в ассоциациях с аэробными бактериями. Обширный арсенал факторов вирулентности, таких как капсулы, пили, белки наружной мембраны, способствует процессам адге-

зии. Капсульный полисахарид как фактор агрессии защищает бактерии от фагоцитоза. *Bacteroides* spp. продуцируют ряд ферментов: нейраминидазу, фибринолизин, гепариназу, участвующие в инвазии, а также продукты метаболизма – жирные кислоты с короткой цепью, биогенные амины, нарушающие функциональную активность макрофагов и лейкоцитов. Липополисахариды участвуют в подавлении активности фагоцитирующих клеток [12]. В 50% случаев выявлено появление Veillonellaceae, которые составляют 9,6% от общего числа. Veillonellaceae относятся к наиболее распространенным и физиологически значимым бактериям толстой кишки человека [13]. В толстой кишке Veillonellaceae обнаруживаются не очень часто: в 1 г кала содержание этой бактерии находится в пределах 0–10⁸ КОЕ [14]. С *Veillonella parvula* связывают воспаление толстой кишки (рис. 4).

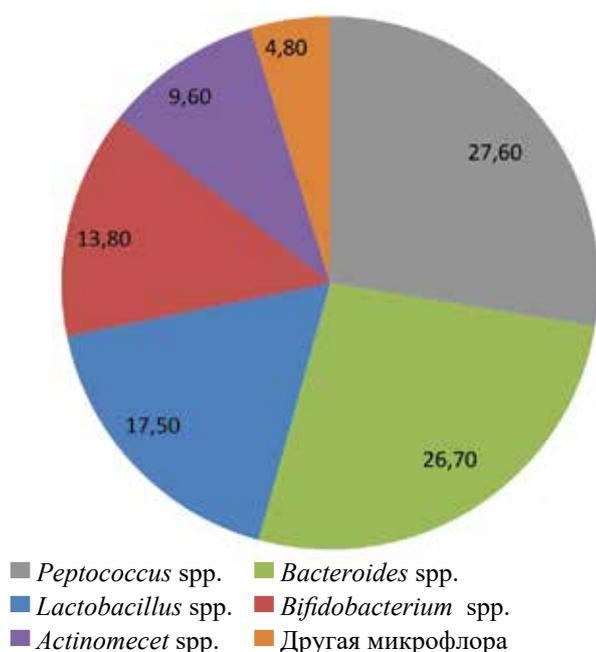


Рис. 4. Содержание пристеночной микрофлоры толстой кишки у крыс в условиях модели язвенного колита на 10-е сут, %

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Количественные и качественные изменения пристеночной микрофлоры при моделировании язвенного поражения слизистой оболочки толстой кишки у самцов крыс линии Вистар, полученные оригинальным способом, характеризуются снижением общей численности микрофлоры к 3-м сут, развитием дисбиоза в виде уменьшения количества *Lactobacillus* и *E. coli*, появлением грибковой микрофлоры, выявлением условно-патогенной микрофлоры и компенсаторной реакцией в виде значимого повышения

Bifidobacterium. Однако даже столь значимого повышения концентрации *Bifidobacterium* в ранние сроки после оперативного вмешательства недостаточно для поддержания нормального баланса кишечной микрофлоры, что проявляется выраженным снижением общей пристеночной концентрации бактерий к 7-м сут эксперимента с повышением абсолютного числа представителей условно-патогенной микрофлоры.

К 10-м сут эксперимента, при малом увеличении общей численности пристеночных бактерий, преобладающей микрофлорой являются *Bacteroides* spp., бактерии, поддерживающие воспалительный процесс в слизистой оболочке кишечника. Выявлено появление Veillonellaceae до 50% случаев, присутствие которой напрямую связывают с развитием воспаления в стенке толстой кишки. Дальнейшие исследования, несомненно, необходимы как для понимания процессов сложного взаимодействия макро- и микроорганизмов, их влияния в развитии патологических реакций, так и для изучения возможности коррекции этих состояний.

ЛИТЕРАТУРА

- Ni J., Wu G.D., Albenberg L.L., Tomov V.T. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 14 (10): 573–584. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.88.
- Ткаченко Е.И., Суворов А.Н. Дисбиоз кишечника: руководство по диагностике и лечению. СПб., 2009: 35.
- Rastelli M., Knauf C., Cani P.D. Gut microbes and health: a focus on the mechanisms linking microbes, obesity, and related disorders. *Obesity.* 2018; 26 (5): 792–800. DOI: 10.1002/oby.22175.
- Дорофеев А.Э., Звягинцева Т.Д., Харченко Н.В. Заболевания кишечника. Горловка: Ліхтар, 2010: 532.
- Лоранская И.Д., Болдырева М.Н., Трофимов Д.Ю., Лаврентьева О.А. Полостная и пристеночная микробиота прямой кишки при синдроме раздраженного кишечника. *Фарматека.* 2013; 18 (271): 61–66.
- Distrutti E., Monaldi L., Ricci P., Fiorucci S. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: New therapeutic strategies. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22 (7): 2219–2241. DOI: 10.3748/wjg.v22.i7.2219.
- Патент 2604044 РФ. Способ моделирования язвенного колита. Ким А.Д., Григорьев Е.Г., Гольдберг О.А., Лепехова С.А., Чашкова Е.Ю., Коваль Е.В., Фадеева Т.В., Зарицкая Л.В. Заявка № 2015127186/14, приоритет изобретения от 06.07.2015; опублик. 10.12.2016. Бюллетень № 34.
- Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика: учеб. пособие. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015: 216.
- Кайрханова Ы.О., Заворохина О.А., Саймова А.Ж., Узбеков Д.Е., Чайжунусова Н.Ж., Степаненко В.Ф., Рахыпбеков Т.К., Хоши М. Качественный и количественный состав микрофлоры толстого кишечника крыс под воздействием внутреннего и внешнего облучения. *Наука и здравоохранение.* 2017; 3: 45–58.

10. Ершова И.Б., Гаврыш Л.И., Кунегина Е.Н. и др. Значение лактобактерий в организме человека и тактика правильного выбора эубиотиков. *Новости медицины и фармации*. 2007; 17: 20–21.
11. Дорофеев А.Э., Рассохина О.А., Дорофеева А.А. Изменения микрофлоры при воспалительных и функциональных заболеваниях кишечника и способы их коррекции. *Современная гастроэнтерология*. 2014; 1 (75): 34–40.
12. Ситкин С.И., Вахитов Т.Я., Ткаченко Е.И., Орешко Л.С., Жигалова Т.Н., Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Авалуева Е.Б., Суворова М.А., Комличенко Э.В. Микробиота кишечника при язвенном колите и целиакии. *Экспериментальная гастроэнтерология*. 2017; 1 (137): 8–30.
13. Reid G., Howard J., Gan B.S. Can bacterial interference prevent infection? *Trends Microbiol.* 2001; 9 (9): 424–428. DOI: 10.1016/S0966-842X(01)02132-1.
14. Добровольский О.В., Сереброва С.Ю. Терапия язвенной болезни и проблемы сохранения микроэкологии желудочно-кишечного тракта. *Русский медицинский журнал*. 2007; 15 (16): 1193–1198.

Вклад авторов

Ким А.Д. – проведение экспериментов и сбор данных, написание первоначального проекта (включая основной перевод). Лепехова С.А. – идеи, формулирование исследовательских целей и задач, критический обзор, комментарии и исправление рукописи. Чашкова Е.Ю. – подготовка, создание рукописи. Коваль Е.В., Фадеева Т.В., Гольдберг О.А. – предоставление реагентов, материалов, животных, вычислительных ресурсов или других инструментов анализа. Пивоваров Ю.И. – применение статистических, математических, вычислительных или других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

Сведения об авторах

Ким Андрей Денсунович, мл. науч. сотрудник, научный отдел клинической хирургии, ИНЦХТ, г. Иркутск.

Лепехова Светлана Александровна, д-р биол. наук, зав. отделом медико-биологических исследований и технологий, ИНЦ СО РАН, г. Иркутск. ORCID 0000-0002-7961-4421.

Чашкова Елена Юрьевна, канд. мед. наук, вед. науч. сотрудник, научный отдел клинической хирургии, ИНЦХТ, г. Иркутск.

Коваль Елена Владимировна, мл. науч. сотрудник, лаборатория клеточных технологий и регенеративной медицины, ИНЦХТ, г. Иркутск.

Пивоваров Юрий Иванович, д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотрудник, лаборатория клеточной патофизиологии и биохимии, научно-лабораторный отдел, ИНЦХТ, г. Иркутск.

Фадеева Татьяна Владимировна, д-р биол. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория клеточных технологий и регенеративной медицины, ИНЦХТ, г. Иркутск.

Гольдберг Олег Аронович, канд. мед. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория клеточных технологий и регенеративной медицины, ИНЦХТ, г. Иркутск.

(✉) **Ким Андрей Денсунович**, e-mail: kimad1983@rambler.ru.

Интегральная оценка процессов липопероксидации у женщин с овариальной формой гиперандрогении

Колесникова Л.И., Круско О.В., Беленькая Л.В., Шолохов Л.Ф., Гребенкина Л.А.,
Курашова Н.А., Колесников С.И.

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека (НЦ ПЗСРЧ)
Россия, 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить состояние системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» (ПОЛ–АОЗ) с использованием интегрального показателя (коэффициента окислительного стресса) у женщин с овариальной формой гиперандрогении в различные периоды репродуктивного возраста.

Материалы и методы. В ходе ежегодного профилактического медицинского осмотра 92 женщины репродуктивного возраста (18–45 лет) были разделены на группу женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) ($n = 47$) и контрольную группу практически здоровых женщин ($n = 45$). Далее группа СПКЯ была разделена на подгруппы в соответствии с возрастными характеристиками: 1-я подгруппа – женщины с СПКЯ раннего репродуктивного возраста (18–35 лет), 2-я группа – позднего репродуктивного возраста (35–45 лет). Практически здоровые женщины соответствующих возрастов составили 3-ю и 4-ю контрольные подгруппы. В работе использованы общепринятые методы исследования системы ПОЛ–АОЗ. Выраженность окислительного стресса оценивали по интегральному показателю – коэффициенту окислительного стресса.

Результаты. Отмечено повышение в сыворотке крови уровней кетодиенов и сопряженных триенов, снижение восстановленного глутатиона, α -токоферола и ретинола, увеличение активности супероксиддисмутазы у женщин раннего репродуктивного возраста с овариальной формой гиперандрогении по сравнению с группой контроля. Также показано повышение содержания окисленного глутатиона и снижение концентрации ретинола. В группе женщин с гиперандрогенией позднего репродуктивного возраста отмечается увеличение активности супероксиддисмутазы. Интегральный показатель оценки окислительного стресса в общей группе женщин с СПКЯ составил 2,5, что свидетельствует об усилении окислительных процессов, дисбалансе в системе ПОЛ–АОЗ. Наиболее выражен данный показатель у женщин в раннем репродуктивном возрасте (2,8). У женщин в позднем репродуктивном возрасте значение показателя равно 1,9.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о развитии окислительного стресса у женщин с гиперандрогенией овариального генеза.

Ключевые слова: гиперандрогения, дисфункция яичников, синдром поликистозных яичников, репродуктивный возраст, прооксиданты, антиоксиданты, окислительный стресс.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы НИР «Основные детерминанты и механизмы формирования нарушений репродуктивного здоровья семьи в различных гендерных и возрастных группах» (№ 0542-2019-0018).

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (протокол № 2.1 от 24.02.2016).

✉ Круско Ольга Владимировна, e-mail: panarinaolya08@mail.ru.

Для цитирования: Колесникова Л.И., Круско О.В., Беленькая Л.В., Шолохов Л.Ф., Гребенкина Л.А., Курашова Н.А., Колесников С.И. Интегральная оценка процессов липопероксидации у женщин с овариальной формой гиперандрогении. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (1): 67–74. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-67-74>.

Integral assessment of lipoperoxidation processes in women with ovarian hyperandrogenism

Kolesnikova L.I., Krusko O.V., Belenkaya L.V., Sholokhov L.F., Grebenkina L.A., Kurashova N.A., Kolesnikov S.I.

*Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems
16, Timiryazeva Str., Irkutsk, 664003, Russian Federation*

ABSTRACT

Aim. To assess the state of the ‘lipid peroxidation – antioxidant defense’ system using an integral indicator (coefficient of oxidative stress) in women with ovarian hyperandrogenism in various periods of reproductive age.

Materials and methods. During an annual preventive medical examination at the Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, 92 women of reproductive age (18–45 years old) were divided into a group of women with polycystic ovary syndrome (PCOS) ($n = 47$) and a control group of healthy women ($n = 45$). The group of women with PCOS was further divided into subgroups according to age characteristics: the 1st subgroup consisted of women with PCOS of early reproductive age (18–35 years old), and the 2nd group had women with PCOS of late reproductive age (35–45 years old). Practically healthy women of the corresponding ages made up the 3rd and 4th control subgroups. Standard methods were used to study the LPO–antioxidant defense system. The oxidative stress severity was assessed by an integral indicator: the coefficient of oxidative stress.

Results. An increase in ketodiens and coupled trienes serum levels, a decrease in reduced glutathione, α -tocopherol and retinol levels, and an increase in SOD activity in PCOS women of reproductive age (18–45 years old) were detected in comparison with the control group. Early reproductive age PCOS women also demonstrated an increase in oxidized glutathione and retinol concentration decrease. In the late reproductive age group of PCOS women, an increased superoxide dismutase activity was registered. The integral indicator of oxidative stress in the main group of women with PCOS was 2.5, which shows the enhancement of oxidative processes, and imbalance in the LPO–antioxidant defense system. This indicator was the most pronounced (2.8) in early reproductive age women. In women of late reproductive age, this indicator was equal to 1.9.

Conclusion. The obtained data indicate the development of oxidative stress in women with ovarian hyperandrogenism, which is more pronounced in the group of late reproductive age women.

Key words: hyperandrogenism, ovarian dysfunction, polycystic ovary syndrome, reproductive age, pro-oxidants, antioxidants, oxidative stress.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The research was carried out within the fundamental research topic ‘Main Determinants and Mechanisms of Formation of Family Reproductive Health Disorders in Various Gender and Age Groups’ (No. 0542-2019-0018).

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the Committee on Biomedical Ethics at Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Protocol No. 2.1 of 24.02.2016).

For citation: Kolesnikova L.I., Krusko O.V., Belenkaya L.V., Sholokhov L.F., Grebenkina L.A., Kurashova N.A., Kolesnikov S.I. Integral assessment of lipoperoxidation processes in women with ovarian hyperandrogenism. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (1): 67–74. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-67-74>.

ВВЕДЕНИЕ

Свободнорадикальные процессы, являясь естественным компонентом гомеостаза, в то же время в ряде случаев способствуют развитию окислительного стресса (ОС), который сопутствует многочисленным патологическим состояниям и запуску процессов старения. ОС – это состояние утраченного баланса между окислительной и антиоксидантной системами клеток и тканей [1]. Повышение радикалообразования за счет генерации активных форм кислорода (АФК), наряду со снижением антиоксидантных защитных механизмов, приводит к окислению биомолекул с последующей потерей их биологических функций и (или) гомеостатическому дисбалансу и потенциальному окислительному повреждению клеток, тканей и даже их гибели. Избыток АФК может вызвать повреждение компонентов клетки, таких как белки, липиды и нуклеиновые кислоты, что приводит к клеточной дисфункции [2].

К возможным причинам снижения антиоксидантной активности и развития ОС можно отнести различные эндокринные нарушения (гиперпролактинемия, гиперандрогения, неполноценная лютеиновая фаза и др.). Особый интерес представляет гиперандрогенная дисфункция яичников, которая является одним из основных проявлений синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) [3, 4]. Актуальность проблемы гиперандрогенной дисфункции яичников определяется широкой распространенностью этой патологии среди женщин детородного возраста, большой частотой сопутствующих осложнений и ведущим ее проявлением – бесплодием [5]. В зависимости от используемых критериев диагностики и особенностей популяционной выборки это сложное гетерогенное заболевание не до конца ясной этиологии затрагивает 5–20% женщин фертильного возраста [6, 7].

Несмотря на многолетнюю историю изучения данной проблемы, полной схемы патогенеза этого заболевания до сих пор нет [8]. Исходя из этого, большой интерес вызывает рассмотрение такого патогенетического фактора многих репродуктивных заболеваний, как дисбаланс в системе «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» (ПОЛ–АОЗ). Особенности формирования ОС в результате избыточной продукции андрогенов яич-

никами у женщин в различные периоды репродуктивного возраста до настоящего времени изучены недостаточно и, с нашей точки зрения, представляют научный и практический интерес для разработки методов антиоксидантной терапии [9].

Согласно существующим представлениям, при оценке сбалансированности процессов ПОЛ–АОЗ сравнение отдельных показателей не является достаточно информативным методом. В связи с этим, возможно, перспективными и более чувствительными будут интегральные показатели. В качестве интегрального показателя, позволяющего оценить дисбаланс между окислительными процессами и антиоксидантной защитой, часто используют коэффициент окислительного стресса (КОС). Данный коэффициент отражает накопление первичных, промежуточных и конечных продуктов ПОЛ и активность различных звеньев АОЗ (ферменты, глутатион, жирорастворимые витамины). По соотношению прооксидантов и антиоксидантов можно установить стадию формирования патологических состояний в организме. С помощью КОС возможна одновременная оценка как состояния ПОЛ, так и состояния АОЗ, а также своевременная оценка степени нарушения равновесия в системе ПОЛ–АОЗ на любой исследуемой стадии липопероксидации [10].

Учитывая это, целью нашей работы явилась оценка состояния системы ПОЛ–АОЗ с использованием коэффициента окислительного стресса у женщин с овариальной формой гиперандрогении в различные периоды репродуктивного возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» проведено одноцентровое, поперечное, наблюдательное, сплошное исследование женщин репродуктивного возраста, проходивших ежегодный профилактический медицинский осмотр (период проведения с 2017 по 2019 г.). В исследование вошли женщины, находящиеся в фолликулярной фазе менструального цикла (с 1-го по 12-й день). Основную группу составили 47 женщин с верифицированным диагнозом СПКЯ. Диагноз СПКЯ был поставлен в соответствии с общепринятыми критериями ESHRE/ASRM (Поттердам, 2003) [11]. Контрольную группу составили 45 гинекологически и соматически здоровых женщин. Далее исследуемые группы были разделены на

подгруппы в соответствии с возрастными характеристиками: 1-я подгруппа – женщины с СПКЯ раннего репродуктивного возраста (18–35 лет), 2-я группа – женщины с СПКЯ позднего репродуктивного возраста (35–45 лет), 3-я и 4-я – контрольные подгруппы соответствующих возрастов.

Согласно критериям ESHRE/ASRM, в группу женщин с СПКЯ включались женщины в возрасте 18–45 лет в фолликулярной фазе менструального цикла с наличием двух из трех критериев СПКЯ (олиго- или ановуляция, клинический и (или) биохимический гиперандрогенизм, признаки овариального поликистоза по данным ультразвукового исследования малого таза). Критерии исключения из группы женщин с СПКЯ: гиперпролактинемия, заболевания щитовидной железы, текущая беременность или лактация, удаление матки и (или) придатков с двух сторон, абляция эндометрия и (или) эмболизация маточных артерий, прием гормональных препаратов. Для контрольной группы критериями включения явились возраст 18–45 лет, наличие полноценного овуляторного цикла, фолликулярная фаза менструального цикла. Критерии исключения из контрольных групп: текущая беременность или лактация, удаление матки и (или) придатков с двух сторон, абляция эндометрия и (или) эмболизация маточных артерий,

прием гормональных препаратов, хроническое заболевание в анамнезе.

Всем обследуемым женщинам проведено стандартное клинико-лабораторное обследование. Забор крови осуществлялся в соответствии с общепринятыми требованиями из локтевой вены в утреннее время натощак. Материалом для исследования служила плазма и гемолизат эритроцитов. Общепринятыми методами определяли продукты ПОЛ и компоненты АОЗ: диеновые конъюгаты (ДК), кетодиены и сопряженные триены (КД–СТ), двойные связи (Дв. св.), конечные активные продукты тиобарбитуровой кислоты (ТБК), активность супероксиддисмутазы (СОД), восстановленный (GSH) и окисленный (GSSG) глутатионы и их соотношение (GSH/GSSG), α -токоферол и ретинол, общая антиокислительная активность (АОА).

Измерения проводили спектрофотометрически, в том числе на спектрофотометре BTS-350 (Испания) и флюорате 02 АБФФ-Т (Россия). С целью оценки окислительного стресса у женщин с СПКЯ использовали формулу расчета КОС [12, 13]. Для расчета в формуле величины КОС применяли следующие показатели системы ПОЛ–АОЗ: Дв. св. (усл. ед.), ДК (мкМ/л), КД–СТ (усл. ед.), ТБК–АП (мкМ/л), СОД (усл. ед.), GSH (мМ/л), GSSG (мМ/л), α -токоферол (мкМ/л), ретинол (мкМ/л):

$$\text{КОС} = \frac{(\text{Дв. св.}_i / \text{Дв. св.}_n) \cdot (\text{ДК}_i / \text{ДК}_n) \cdot (\text{КД} - \text{СТ}_i / \text{КД} - \text{СТ}_n) \cdot (\text{ТБК} - \text{АП}_i / \text{ТБК} - \text{АП}_n)}{(\text{СОД}_i / \text{СОД}_n) \cdot (\text{GSH}_i / \text{GSH}_n) \cdot (\text{A}_i / \text{A}_n) \cdot (\text{E}_i / \text{E}_n)},$$

где i – показатели обследуемого пациента, n – уровни показателей контрольной группы.

Рассчитывали отношение показателей системы ПОЛ–АОЗ женщин с СПКЯ к среднегрупповым показателям в контрольных группах. Значение КОС более единицы рассматривается как нарастание степени ОС, т.е. чем больше полученное значение КОС, тем выше интенсивность процессов липопероксидации и менее эффективна защитная система антиоксидантов.

Статистический анализ данных проводили с помощью программы Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США). Для определения близости к нормальному закону распределения данных использовали тест Шапиро – Уилка. В качестве описательной статистики для переменных с количественными данными использовали медиану и интерквартильный размах $Me (Q_1 - Q_3)$. При анализе межгрупповых различий для независимых выборок с распределением отличным от нормального применяли непараметрический критерий Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты проведенных исследований показывают, что гиперандрогения овариального генеза сопровождается активацией процессов липопероксидации и снижением антиоксидантной защиты. Об активации процессов ПОЛ в общей группе женщин репродуктивного возраста (18–45 лет) с СПКЯ свидетельствовали результаты по изменению концентрации показателя вторичных продуктов ПОЛ–КД и СТ, который увеличился на 43% ($p = 0,0001$) по сравнению с контрольным значением. В ходе исследования первичных (ДК) и конечных (ТБК–АП) продуктов ПОЛ значимых отличий с контрольной группой не выявлено.

В этой же группе женщин о нарастании напряжения в системе АОЗ указывает снижение показателя общей АОА на 15% ($p = 0,0312$). Также отмечалось увеличение активности ключевого антиоксидантного фермента СОД на 9% ($p = 0,0323$) на фоне снижения GSH на 11% ($p = 0,0001$) при незначительном увеличении GSSG, что отражается в соотношении GSH/GSSG, которое в группе женщин с СПКЯ ниже

на 16% ($p = 0,0065$). Вместе с тем отмечено более низкое содержание основных представителей неферментативного звена – α -токоферола и ретинола на 12% ($p = 0,0001$) и 22% ($p = 0,0315$) соответственно по сравнению с женщинами контрольной группы.

При рассмотрении процессов ПОЛ–АОЗ в группе женщин с СПКЯ раннего репродуктивного возраста (18–35 лет) не обнаружено статистически значимых различий в содержании первичных, вторичных и конечных продуктов липопероксидации в сравнении с контрольной группой этого же возраста. Однако при оценке антиоксидантного защитного механизма отмечено снижение значений уровня общей АОА на 25% ($p = 0,0005$), повышение содержания окисленного глутатиона на 14% ($p = 0,0001$) на фоне неизменного содержания восстановленного глутатиона. Соотношение GSH/GSSG ниже на 13% ($p = 0,0323$). Отмечается повышенный расход ретинола, о чем свидетельствует снижение его концентрации на 26% ($p = 0,0012$). Значимых отличий в изменении уровня α -токоферола не установлено.

В группе женщин позднего репродуктивного возраста (35–45 лет) с гиперандрогенией установлено

только статистически значимое увеличение активности фермента первичной защиты – СОД на 9% ($p = 0,0004$) в сравнении с контрольной группой этого же репродуктивного периода. При анализе показателей перекисидации и системы АОЗ женщин контрольных групп раннего и позднего репродуктивного возраста статистически значимых отличий не выявлено. При сравнении групп женщин с СПКЯ раннего и позднего репродуктивных возрастов между собой, в группе позднего репродуктивного периода выявлено статистически значимое снижение уровня GSSG на 15% ($p = 0,0032$) и увеличение соотношения GSH/GSSG на 22% ($p = 0,0001$).

Далее с целью оценки окислительного стресса у женщин с овариальной формой гиперандрогении использовали формулу расчета КОС. Полученные значения КОС в группах женщин с СПКЯ больше единицы свидетельствуют о нарастании степени ОС. Нами установлено, что в группе женщин с СПКЯ в раннем репродуктивном возрасте отмечается более выраженный окислительный стресс. Значения КОС, подтверждающие дисрегуляцию в системе ПОЛ–АОЗ у женщин с СПКЯ, представлены на рисунке.

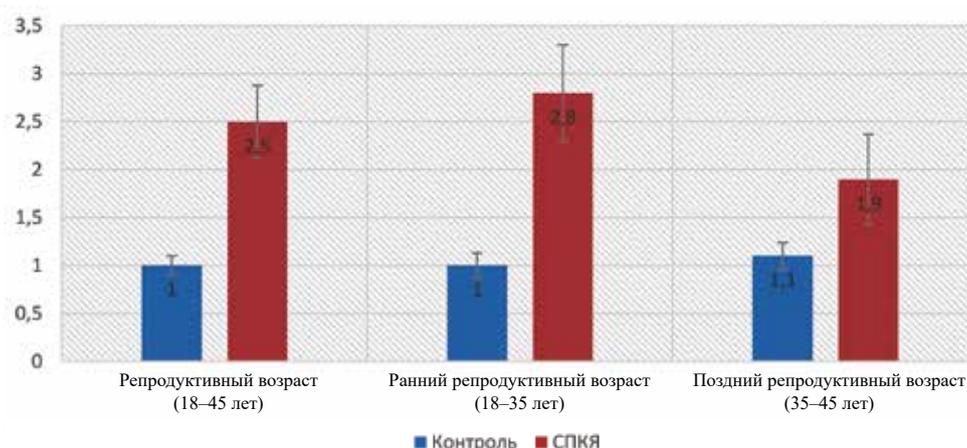


Рисунок. Значения КОС у женщин контрольных групп и групп с СПКЯ

ОБСУЖДЕНИЕ

Как известно, одну из главных ролей в клинико-диагностическом сегменте у женщин с овариальной формой гиперандрогении играют метаболические нарушения, в патогенезе которых особое место занимает так называемая митохондриальная дисфункция, имеющая тесную связь с ОС. Известно также о патогенетической значимости ОС в развитии нарушений и угасании женской репродуктивной функции [14, 15].

Анализ процессов липопероксидации у женщин общей группы с СПКЯ показал их активацию, кото-

рая проявляется в увеличении содержания вторичных продуктов ПОЛ–КД и СТ. Доказано, что усиление образования продуктов ПОЛ на промежуточных этапах перекисного каскада, в частности КД и СТ, может привести к появлению и накоплению токсичных соединений и спровоцировать многосторонний повреждающий эффект на биополимеры, цитоплазматические мембраны и субклеточные структуры [12].

Несмотря на то, что важнейшим показателем, отражающим усиление окислительной дегградации липидов, являются активные продукты тиобарбитуро-

вой кислоты, в нашем исследовании статистически значимых различий в отношении этого показателя зарегистрировано не было. Активные продукты тиобарбитуровой кислоты являются конечными продуктами окисления, свидетельствующими о серьезном повреждающем эффекте.

Согласно существующим представлениям, процессы свободнорадикального окисления не производят повреждающего эффекта, если окислительные реакции поддерживаются на стационарном уровне благодаря функционированию антиоксидантного защитного механизма. Компоненты АОЗ инактивируют реактивные формы кислорода, сдерживают развитие цепных свободнорадикальных механизмов окисления органических веществ. Баланс прооксидантного и антиоксидантного звена определяет интенсивность метаболизма и адаптационный потенциал организма [16].

Результаты исследования компонентов АОЗ в группе женщин с СПКЯ общей группы репродуктивного возраста показали повышенную активность основного фермента – супероксиддисмутазы, а также снижение интегративной величины – общей АОА крови. Установленные изменения данных показателей могут свидетельствовать о напряжении в системе АОЗ и снижении адаптационно-компенсаторных возможностей у женщин с овариальной дисфункцией [17]. Сдерживание процессов ПОЛ в клетке на разных этапах осуществляется как ферментативными, так и неферментативными системами. При СПКЯ отмечается снижение концентрации молекулярных антиоксидантов: α -токоферола и ретинола, причем снижение концентрации α -токоферола – важнейшего регулятора окислительного равновесия, может влиять на репродуктивную функцию и способствовать формированию СПКЯ [18].

Понижение уровня компонента антиоксидантной защиты – ретинола связано с его повышенным расходом, поскольку он, кроме взаимодействия со свободными радикалами, также усиливает антиоксидантное действие α -токоферола [19]. Одновременное с этими процессами снижение концентрации восстановленного глутатиона при незначительном увеличении окисленного, возможно, связано со снижением активности глутатионредуктазы и (или) повышением активности глутатионпероксидазы. Такие изменения приводят к уменьшению общего пула глутатиона, что указывает на уменьшение вклада этого трипептида в антирадикальную защиту организма [20, 21].

В результате проведенного исследования установлено, что в различные периоды репродуктивного возраста у женщин с овариальной формой

гиперандрогении инактивация процессов ПОЛ осуществляется различными звеньями АОЗ. В раннем репродуктивном возрасте антиоксидантную основную защиту осуществляет редокс-система глутатиона, в позднем репродуктивном возрасте процессы липопероксидации в основном регулирует фермент СОД.

Результаты нашего исследования указывают на развитие выраженного ОС у женщин с овариальной формой гиперандрогении, о чем свидетельствуют полученные величины КОС. Значение КОС в общей группе женщин с СПКЯ равно 2,5, но оно выше в группе женщин с СПКЯ раннего репродуктивного периода – 2,8, а в группе позднего репродуктивного периода составляет 1,9. Такое значение коэффициента указывает на значительный дисбаланс в системе ПОЛ–АОЗ в сторону усиления процессов ПОЛ, особенно у женщин с СПКЯ раннего возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно заключить, что наличие гиперандрогенной дисфункции яичников у женщин репродуктивного возраста сопровождается включением адаптационно-компенсаторных механизмов организма, направленных на сохранение гомеостаза системы ПОЛ–АОЗ и недопущению формирования конечных продуктов ПОЛ.

В этой связи интегративный показатель КОС позволяет более объективно описать изменения нарушений в системе ПОЛ–АОЗ и является более чувствительным показателем, чем отдельные компоненты данной системы, поскольку учитывает как продукты перекисного окисления липидов на разных этапах, так и активность различных звеньев антиоксидантной защиты. Это позволяет создать полное представление о характере перекисных процессов в структуре перекисных повреждений в организме, а также выбрать тактику рациональной антиоксидантной коррекции. Коэффициент окислительного стресса может применяться также для персонализированной оценки результативности и коррекции антиоксидантной терапии при лечении различных патологических состояний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ramana K.V., Srivastava S., Singhal S.S. Lipid peroxidation products in human health and disease 2016. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2017; 201: 2163285. DOI: 10.1155/2017/2163285.
2. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Колесников С.И. Свободнорадикальное окисление: взгляд патофизиолога. *Бюллетень сибирской медицины.* 2017; 16 (4): 16–29.
3. Rodgers R.J., Sutorina L., Lizneva D., Davies M.J., Hummitchsch K., Irving-Rodgers H.F., Robertson S.A. Is

- polycystic ovary syndrome a 20th Century phenomenon? *Med. Hypotheses*. 2019; 124: 31–34. DOI: 10.1016/j.mehy.2019.01.019.
4. Sulaiman M.A., Al-Farsi Y.M., Al-Khaduri M.M., Saleh J., Waly M.I. Polycystic ovarian syndrome is linked to increased oxidative stress in Omani women. *Int. J. Womens Health*. 2018; 10: 763–771. DOI: 10.2147/IJWH.S166461.
 5. Belenkaia L.V., Lazareva L.M., Walker W., Lizneva D.V., Suturina L.V. Criteria, phenotypes and prevalence of polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol*. 2019; 71 (3): 211–223. DOI: 10.23736/S0026-4784.19.04404-6.
 6. Lizneva D., Suturina L., Walker W., Brakta S., Gavrilova-Jordan L., Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril*. 2016; 106 (1): 6–15. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.05.003.
 7. Ахундова Н.Э. Современные аспекты синдрома гиперандрогении в репродуктивный период. *Здоровье женщины*. 2016; 3 (109): 120–122. DOI: 10.15574/HW.2016.109.119.
 8. Зиганшин А.М., Гайсина Ю.И., Галяутдинова Г.Р. Клинические проявления синдрома поликистозных яичников. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2019; 1 (79): 77–81.
 9. Колесникова Л.И., Петрова В.А., Корнакова Н.В., Лабыгина А.В., Сутурина Л.В. Пероксидация липидов и система антиоксидантной защиты у женщин с эндокринными факторами бесплодия. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2008; 57 (1): 52–56.
 10. Колесникова Л.И., Семёнова Н.В., Гребенкина Л.А., Даренская М.А., Сутурина Л.В., Гнусина С.В. Интегральный показатель оценки окислительного стресса в крови человека. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2014; 157 (6): 680–683.
 11. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum. Reprod*. 2004; 19 (1): 41–47. DOI: 10.1093/humrep/deh098.
 12. Колесникова Л.И., Гребенкина Л.А., Олифиренко В.П., Осипова Е.В., Долгих М.И., Курашова Н.А., Даренская М.А. Программа для расчета коэффициента окислительного стресса на основе параметров системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты в крови. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 20111617323. Заявка № 20111615688 от 28.07.2011.
 13. Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I., Darenkaya M.A., Grebenkina L.A., Nikitina O.A., Lazareva L.M., Suturina L.V., Danusevich I.N., Druzhinina E.B., Semendyaev A.A. Activity of LPO processes in women with polycystic ovarian syndrome and infertility. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017; 162 (3): 320–322. DOI: 10.1007/s10517-017-3605-5.
 14. Позднякова А.А., Володина М.А., Рштуни С.Д., Марченко Л.А., Высоких М.Ю. Митохондриальная дисфункция как одна из возможных причин нарушения фолликуло- и стероидогенеза при преждевременной недостаточности яичников. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015; 9 (4): 55–65. DOI: 10.17749/2070-4968.2015.9.4.055-065.
 15. Подколзин А.А., Мегреладзе А.Г., Донцов В.И., Арутюнов С.Д., Мрикаева О.М., Жукова Е.А. Система антиоксидантной защиты организма и старение. *Профилактика старения*. 2000; 3: 3–6.
 16. Mohammadi M. Oxidative stress and polycystic ovary syndrome: a brief review. *Int. J. Prev. Med*. 2019; 10: 86. DOI: 10.4103/ijpvm.IJPVM_576_17.
 17. Lee J. Y., Baw C., Gupta S., Aziz N., Agarwal A. Role of oxidative stress in polycystic ovary syndrome. *Current Women's Health Reviews*. 2010; 2 (6): 96–107. DOI: 10.2174/157340410791321336.
 18. Даренская М.А., Колесников С.И., Гребенкина Л.А., Данусевич И.Н., Лазарева Л.М., Надеяева Я.Г., Даржаев З.Ю., Никитина О.А., Базарова Т.А., Колесникова Л.И. Анализ про- и антиоксидантной активности крови у женщин с различными фенотипами синдрома поликистозных яичников и бесплодием. *Акушерство и гинекология*. 2017; 8: 86–91. DOI: 10.18565/aig.2017.8.86-91.
 19. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс: биохимический и патофизиологический аспекты. М.: Наука/Интерпериодика, 2001: 343.
 20. Murri M., Luque-Ramírez M., Insenser M., Ojeda-Ojeda M., Escobar-Morreale H.F. Circulating markers of oxidative stress and polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update*. 2013; 19 (3): 268–288. DOI: 10.1093/humupd/dms059.
 21. Anagnostis P., Tarlatzis B.C., Kauffman R.P. Polycystic ovarian syndrome (PCOS): Long-term metabolic consequences. *Metabolism*. 2018; 86: 33–43. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.09.016.

Вклад авторов

Колесникова Л.И., Шолохов Л.Ф., Гребенкина Л.А., Курашова Н.А. – разработка концепции и дизайна исследования. Круско О.В. – проведение практической части исследования, анализ и интерпретация данных. Бельская Л.В. – набор клинического материала. Колесников С.И. – проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Сведения об авторах

Колесникова Любовь Ильинична, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, науч. руководитель, НЦ ПЗСРЧ, г. Иркутск. ORCID 0000-0003-3354-2992.

Круско Ольга Владимировна, аспирант, мл. науч. сотрудник, лаборатория физиологии и патологии эндокринной системы, НЦ ПЗСРЧ, г. Иркутск. ORCID 0000-0001-9111-7914.

Беленькая Лилия Васильевна, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория физиологии и патологии эндокринной системы, НЦ ПЗСРЧ, г. Иркутск.

Шолохов Леонид Федорович, д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией физиологии и патологии эндокринной системы, НЦ ПЗСРЧ, г. Иркутск. ORCID 0000-0003-3588-6545.

Гребенкина Людмила Анатольевна, д-р биол. наук, руководитель лаборатории патофизиологии, НЦ ПЗСРЧ, г. Иркутск. ORCID 0000-0002-1263-5527.

Курашова Надежда Александровна, д-р биол. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория патофизиологии, НЦ ПЗСРЧ, г. Иркутск. ORCID 0000-0001-8591-8619.

Колесников Сергей Иванович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, НЦ ПЗСРЧ, г. Иркутск. ORCID 0000-0003-2124-6328.

(✉) **Круско Ольга Владимировна**, e-mail: panarinaolya08@mail.ru

Поступила в редакцию 30.04.2020

Подписана в печать 29.09.2020

Гендерные различия самооценки социального функционирования пациентов с хронической ИБС и аффективными расстройствами

Лебедева Е.В.^{1,2}, Счастный Е.Д.¹, Нонка Т.Г.², Репин А.Н.²

¹ Научно-исследовательский институт (НИИ) психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук Россия, 634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4

² Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук Россия, 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – определение гендерных различий самооценки социального функционирования пациентов при коморбидности аффективных расстройств (АР) и хронической коронарной болезни.

Материалы и методы. С помощью шкалы самооценки социальной адаптации изучена самооценка социального функционирования 248 больных (мужчин – 194 (78,2%) и женщин – 54 (21,8%)) кардиологического стационара с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) и АР. Средний возраст пациентов кардиологического стационара с хронической ИБС у мужчин составил ($57,2 \pm 6,5$) года, у женщин – ($59,3 \pm 7,1$), $p = 0,04$. Качественные и количественные показатели исследованы с помощью критериев Манна – Уитни, Вилкоксона и Т-критерия, для оценки частот использован χ^2 (критерий согласия Пирсона).

Результаты. АР представлены хроническими расстройствами настроения (45%), впервые возникшими депрессивными эпизодами (ДЭ) – 24%, рекуррентными ДЭ – 24,5%, а также биполярными аффективными расстройствами II типа 6,5%. АР у 42,4% пациентов было связано с психосоциальными стрессорами (преимущественно утратами), $p = 0,02$. Мужчины статистически значимо чаще (37,1%, 72/194), чем женщины (16,7%, 9/54), более ограниченно общались с окружающими в результате механизмов проекции, высокого уровня враждебности, пассивной агрессивности, безынициативности, характерными для больных АР, $p = 0,003$.

Заключение. Социальное функционирование пациентов с АР и хронической ИБС затруднено независимо от пола. Женщины чаще мужчин являются одинокими и пережившими утрату детей. В связи с низким уровнем общения вне семьи и профессиональной деятельности большая часть пациентов поддерживала общение преимущественно в семье. Однако в силу АР, такие пациенты не способны почувствовать поддержку и со стороны членов семьи, они редко иницируют общение с другими людьми (мужчины статистически значимо чаще, чем женщины).

Ключевые слова: аффективные расстройства, хроническая ишемическая болезнь сердца, самооценка социального функционирования, гендерные различия.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания (тема «Комплексное исследование клиничко-психопатологических закономерностей и патобиологических механизмов формирования и прогрессивности социально значимых психических и поведенческих расстройств с разработкой инновационных методов ранней диагностики, персонализированных стратегий терапии и профилактики» № АААА-А19-119020690013-2).

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ (протокол № 6 от 21.06.2017).

Для цитирования: Лебедева Е.В., Счастный Е.Д., Нонка Т.Г., Репин А.Н. Гендерные различия самооценки социального функционирования пациентов с хронической ИБС и аффективными расстройствами. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (1): 75–82. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-75-82>.

Gender differences in self-reported social functioning of patients with chronic coronary artery disease and affective disorders

Lebedeva E.V.^{1,2}, Schastnyy E.D.¹, Nonka T.G.², Repin A.N.²

¹ *Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (TNRMC), Russian Academy of Sciences
4, Aleutskaya Str., 634014, Tomsk, Russian Federation*

² *Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (TNRMC), Russian Academy of Sciences
111a, Kievskaya Str., 634012, Tomsk, Russian Federation*

ABSTRACT

Aim. To determine gender differences in self-reported social functioning of patients with comorbidity of affective disorders (ADs) and chronic coronary artery disease.

Materials and methods. Self-reported social functioning of 248 cardiological patients (194 men (78.2%) and 54 women (21.8%)) with chronic coronary artery disease (CAD) and ADs was studied using the Social Adaptation Self-evaluation Scale (SASS). The mean age of patients with chronic CAD in men was (57.2 ± 6.5) years, and in women (59.3 ± 7.1), $p = 0.04$. Qualitative and quantitative indicators were investigated using the Mann – Whitney, Wilcoxon and T-test; χ^2 (Pearson's goodness-of-fit test) was used to estimate the frequencies.

Results. ADs were represented by chronic mood disorders (45%), first-time depressive episodes (DEs) 24%, recurrent DEs 24.5%, as well as bipolar II disorder (BD II) 6.5%. ADs in 42.4% of patients were associated with psychosocial stressors (mainly, loss), $p = 0.02$. Men statistically significantly more often (37.1%, 72/194) than women (16.7%, 9/54) communicated more scarcely with others as a result of projection mechanisms, a high level of hostility, passive aggressiveness and lack of initiative, typical for patients with ADs, $p = 0.003$.

Conclusion. The social functioning of patients with ADs and chronic coronary artery disease was complicated irrespective of gender. Women were single and bereaved of their children more often than men. Due to the low level of communication outside the family and outside of professional activity, most of the patients maintained communication mainly with the family. However, due to ADs, they were not able to feel support from family members and rarely initiated communication with other people (men did it statistically significantly more often than women).

Key words: affective disorders, chronic coronary artery disease, self-reported social functioning, gender differences.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was carried out within the framework of the State Assignment (budget funding within the framework of the complex research topic No. AAAA-A19-119020690013-2 “Comprehensive study of clinical and psychopathological patterns and pathobiological mechanisms of the formation and progression of socially significant mental and behavioral disorders with the development of innovative methods of early diagnosis, personalized therapy and prevention strategies”).

Conformity with the principles of ethics. All patients signed informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee of Mental Health Research Institute of TNRMC (Protocol No. 6 of 21.06.2017).

For citation: Lebedeva E.V., Schastnyy E.D., Nonka T.G., Repin A.N. Gender differences in self-reported social functioning of patients with chronic coronary artery disease and affective disorders. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (1): 75–82. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-75-82>.

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия проблема заболеваемости активно изучается [1–5]. Сердечно-сосудистые заболевания и депрессия – две распространенные проблемы со здоровьем во всем мире [1, 3, 6–7]. Среди женщин депрессия встречается примерно в 2 раза чаще, чем у мужчин, при этом наблюдается сильная связь депрессии с ишемической болезнью сердца (ИБС) [8]. В среднем у женщин депрессия тяжелее, чем у мужчин, и имеет более ранний возраст начала [8, 9].

Около половины женщин до 60 лет с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе страдают от тяжелой депрессии [9, 10]. Молодые женщины чаще умирают от ИМ, чем мужчины. Стресс-индуцированная ишемия миокарда более распространена у девочек, чем у мальчиков, и способна привести к хронической дисрегуляции нейрогормональных систем при стрессе [10]. Это может начаться в раннем возрасте, создавая основу для увеличения сердечно-сосудистого риска у женщин за много лет до проявления ИБС.

В третьем национальном исследовании здоровья и питания NHANES III большая депрессия или попытка самоубийства в анамнезе были связаны с почти 15-кратным повышенным риском развития ИБС среди женщин, у мужчин риск развития составил 3,5. В проспективном исследовании психического здоровья у женщин моложе 40 лет с депрессией риск развития ИБС в 6 раз выше, чем у женщин того же возраста без депрессии. Отмечено, что депрессия у мужчин и пожилых людей не связана с ИБС [11]. В целом научные данные подтверждают более тесную связь депрессии и ИБС у женщин более молодого возраста.

Также депрессия ассоциируется с ухудшением качества жизни (КЖ) в краткосрочных и в долгосрочных исследованиях [11]. Социально-психологическим факторам развития депрессии и вопросам ее влияния на функционирование больных уделялось меньшее внимание. При исследовании депрессивных расстройств (ДР) обычно изучались медицинские аспекты: диагностика, клиника, терапия, профилактика и реабилитация лиц с данными расстройствами [6, 11–15]. Тогда как комплексный подход к

изучению депрессии подразумевает исследование клинико-биологических, психологических, социокультурных факторов на возникновение и течение ДР, а также на самооценку качества жизни [16–18]. А.К. Суровцева и соавт. [18] обнаружили, что степень снижения самооценки КЖ и социального функционирования пациентов с аффективными расстройствами (АР) определяется комплексом биологических, психологических и социальных факторов.

О связи депрессии с ухудшением КЖ – достаточно исследований, а гендерные различия самооценки социального функционирования при депрессии и хронической коронарной болезни недостаточно изучены.

Цель исследования – определение гендерных различий самооценки социального функционирования пациентов при коморбидности АР и хронической коронарной болезни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В кардиологическом стационаре у 290 пациентов с хронической ИБС выявлены АР. Для изучения самооценки социальной адаптации использовали одноименную шкалу (SASS, M. Bosc и соавт., 1997). Из 290 пациентов с хронической ИБС и АР 248 заполнили шкалу самооценки социальной адаптации, из них мужчин – 194 (78,2%) и женщин – 54 (21,8%). Средний возраст мужчин ($57,2 \pm 6,5$) года, женщин – ($59,3 \pm 7,1$), $p = 0,04$.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 8.0. Параметрические показатели оценивались с помощью Т-критерия для зависимых и независимых групп (при нормальном распределении признаков); непараметрические – по критериям Манна – Уитни и Вилкоксона; χ^2 (критерий согласия Пирсона) использовали для частотных оценок. Данные приведены в виде абсолютных и относительных чисел n (%), медианы и интерквартильного размаха $Me (Q_1–Q_3)$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нозологические рамки расстройств настроения у больных кардиологического стационара с хронической ИБС характеризуются преобладанием хронических аффективных расстройств (45%). Впервые возникшие депрессивные эпизоды (ДЭ) составили

24%, рекуррентные ДЭ – 24,5%, биполярные аффективные расстройства (БАР) II типа – 6,5% [7, 13].

При анализе вклада внешних факторов в развитие АР у больных хронической ИБС выявлено, что 42,4% пациентов перенесли разной степени тяжести психогенные стрессоры (преимущественно утраты). Так, среди пациентов с АР и хронической ИБС, которые потеряли ребенка или были бездетными, оказалось 18,5% женщин (10/54), а мужчин – лишь 6,7% (13/194), $p = 0,02$. С ухудшением здоровья 35,9% пациентов связывают возникновение расстройства настроения. У 18,1% больных АР возникли аутохтонно (табл. 1).

При исследовании семейного статуса выявлено, что не состояли в браке 17,1% (33/194) мужчин и 53,7% (29/54) женщин (табл. 2).

Таблица 1

Связь расстройства настроения с наличием внешних психогенных факторов	
Показатель	Количество, n (%)
Факторы не уточнены	9 (3,6)
Расстройство настроения развилось аутохтонно	45 (18,1)
Мягкие и средние психогенные факторы	68 (27,4)
Тяжелые и катастрофические психогенные факторы	37 (15)
Факторы ухудшения здоровья	89 (35,9)
Всего	248 (100)

Таблица 2

Семейный статус мужчин и женщин с АР и хронической ИБС, n (%)		
Показатель	Мужчины, n = 194	Женщины, n = 54
Состоят в браке	161 (82,9)	25 (46,3)
Холостые:	33 (17)	29 (53,7)
– разведенные	18 (9,3)	11 (20,4)
– вдовы	14 (7,2)	15 (27,8)

Семейные отношения как «плохие» и «удовлетворительные» оценивают 24,7% мужчин (48/194) и 31,5% женщин (17/54), статистически значимых различий нет, $p = 0,5$.

Высшее образование имели около 30% мужчин и почти 20% женщин, среднее специальное и неоконченное высшее – 35% мужчин и 50% женщин. Образование среднее и ниже имели около 30% мужчин и 13% женщин (табл. 3).

Таблица 3

Образование мужчин и женщин с АР и хронической ИБС, n (%)		
Образование	Мужчины, n = 194	Женщины, n = 54
Высшее	56 (29)	10 (19)
Среднее специальное и неоконченное высшее	67 (35)	27 (50)
Среднее и ниже	58 (30)	7 (13)

Не работали 56,7% (110/194) мужчин и 66,7% (36/54) женщин (табл. 4).

Таблица 4

Виды нетрудоспособности лиц с АР и хронической ИБС в зависимости от пола, n (%)		
Нетрудоспособность	Мужчины, n = 110	Женщины, n = 36
Временная	73 (66,4)	18 (50)
Инвалидность 2-й и 3-й группы	48 (43,6)	3 (8,3)
Пенсионный возраст	43 (39,1)	34 (94,4)

Ниже представлены показатели оценки по данным самоотчета и частоты их наличия по шкале SASS у мужчин и женщин (табл. 5).

Общий средний балл по шкале самооценки социального функционирования у пациентов с АР и хронической ИБС соответствовал уровню затрудненной социальной адаптации, у мужчин составил $33,9 \pm 6,6$; женщин – $34,6 \pm 6,5$; без статистической значимости различий, $p = 0,5$.

Таблица 5

Различия самооценки параметров социального функционирования между мужчинами (n = 194) и женщинами (n = 54) с АР и хронической ИБС						
Показатель	Самооценка, баллы, Me (Q ₁ –Q ₃)		p	Наличие симптома, n (%)		p
	Мужчины	Женщины		Мужчины	Женщины	
Наличие работы	–	–	–	110 (56,2)	36 (66,7)	0,2
Интерес к занятости	2 (1–2)	2 (1–2)	0,9	79 (40,7)	21 (38,9)	0,8
Удовольствие от занятости	2 (1–2)	2 (1–2)	0,5	90 (46,4)	24 (44,4)	0,8
Удовлетворение от увлечений	2 (2–2)	2 (1–2)	0,2	47 (24,2)	19 (35,2)	0,1
Оценка проведения свободного времени	1 (1–2)	1 (1–2)	0,8	124 (63,9)	37 (68,5)	0,5
Поиск общения с семьей	2 (2–2)	2 (2–2)	0,3	48 (24,7)	9 (16,7)	0,3
Оценка семейных отношений	2 (2–2)	2 (1–2)	0,9	48 (24,7)	17 (31,5)	0,5
Количество отношений вне семьи	2 (1–2)	2 (1–2)	0,7	83 (42,8)	21 (38,9)	0,6
Активность в отношениях вне семьи	1 (1–1)	1 (1–2)	0,7	153 (78,9)	38 (70,4)	0,2
Оценка отношений с другими людьми в целом	2 (1–2)	2 (1–2)	0,7	64 (33,0)	17 (31,5)	0,8
Важность отношений с другими	2 (1–2)	2 (2–3)	0,3	53 (27,3)	10 (18,5)	0,3
Частота поиска общения других с пациентом	2 (1–2)	2 (2–2)	0,03	72 (37,1)	9 (16,7)	0,007
Соблюдение общественных правил пациентом	2 (2–3)	2 (2–3)	0,06	13 (7,70)	1 (1,9)	0,3

Показатель	Самооценка, баллы, $Me (Q_1-Q_3)$		p	Наличие симптома, n (%)		p
	Мужчины	Женщины		Мужчины	Женщины	
Вовлеченность в общественную жизнь	0 (0–1)	0 (0–1)	0,7	50 (77,3)	41 (75,9)	0,8
Удовольствие от поиска информации	2 (1–2)	2 (1–2)	0,2	73 (37,6)	25 (46,3)	0,25
Интерес к информации	2 (1–2)	2 (1–3)	0,3	60 (30,0)	20 (37,0)	0,4
Затруднение в выражении мнения	2 (2–2)	2 (2–2)	0,4	16 (8,2)	9 (16,7)	0,1
Ощущение отверженности	2 (2–3)	2 (2–3)	0,2	8 (4,1)	0 (0)	0,3
Важность физической привлекательности	2 (1–2)	2 (1–2)	0,3	103 (53,1)	24 (44,4)	0,3
Трудность в распоряжении доходами	2 (2–3)	2 (1–2)	0,2	48 (24,7)	18 (33,3)	0,2
Ощущение способности управлять своей жизнью	1 (1–3)	1 (1–3)	0,98	104 (53,6)	29 (53,7)	0,99

Социально дезадаптированными являлись 2,8% (7/248) больных с АР и ИБС, 58,1% (144/248) имели затрудненную социальную адаптацию, 41,5% (103/248) – нормальную адаптацию в обществе, 0,4% (1/248) – очень хорошую адаптацию, у 2,8% (7/248) было невозможно оценить.

У мужчин и женщин с АР и хронической ИБС статистически значимо различалась частота ($p = 0,007$) и степень выраженности ($p = 0,03$) убеждения, что «люди из их социального окружения редко/никогда ищут общения с ними». Других статистически значимых различий в отношении выраженности и частоты разного уровня нарушений социальной адаптации в зависимости от пола не выявлено ($p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов с ИБС депрессия является самым сильным предиктором КЖ [17], особенно годовичного КЖ, связанного со здоровьем, даже после учета функционального статуса и клинических переменных [11, 17]. Соотношение женщин и мужчин в исследуемой группе 1 : 4, что связано с преобладанием мужчин среди больных ИБС. Средний возраст мужчин (57,2 года) на 2 года меньше такового у женщин (59,3 года), $p = 0,04$.

У больных хронической ИБС в кардиологическом стационаре часто встречались хронические аффективные расстройства (45%). Депрессивные эпизоды являлись впервые возникшими (24%), рекуррентными (24,5%). В 6,5% случаев выявлены БАП. В 91,7% случаев депрессивный синдром был полиморфным, чаще с тревожным компонентом (54,8%) [7, 13].

Женщины реже имели брачного партнера, $p = 0,03$. Вероятно, мужчины чаще состояли в повторном браке, чем женщины. Треть женщин и почти четверть мужчин не удовлетворены отношениями в семье, $p = 0,3$. Возможно, в связи с этим пациенты не искали общения и поддержки в семье: таких 24,7% (48/194) среди мужчин и 16,7% (9/54) среди женщин, $p = 0,3$.

Около половины мужчин (43,3%, 84/194) и треть женщин (33,3%, 18/54) работали, в том числе непол-

ный рабочий день, неофициально, являясь пенсионерами по возрасту или инвалидности. Из неработающих временно нетрудоспособными были признаны более 60% мужчин и 50% женщин. Инвалидами 2-й и 3-й группы являлись более 40% мужчин и лишь 8,3% женщин, вероятно, это связано с социальной поддержкой мужчин, как недостигших пенсионного возраста. На пенсионном обеспечении находились почти 95% женщин и только около 40% мужчин. Не работали, находясь в трудоспособном возрасте и не имея освидетельствования медико-санитарной экспертизы, ограничивающего трудоустройство, 27,3% мужчин (30/110) и 5,6% женщин (2/36), преимущественно с образованием ниже среднего. Возможно, это связано с небольшим количеством вакансий при снижении толерантности к физической нагрузке и ограничениях рынка труда для лиц предпенсионного возраста с невысоким уровнем образования.

Свою физическую привлекательность 53,1%, (103/194) мужчин и 44,4%, (24/54) женщин ($p = 0,3$) оценили как «не очень важную» или «совсем неважную»; 8,2% (16/194) мужчин и 16,7% (9/54) женщин указали на затруднение в выражении своего мнения ($p = 0,1$).

Более половины пациентов (78,9% (153/194) мужчин и 70,4% (38/54) женщин, $p = 0,2$) показали низкую активность в отношении инициации взаимодействий с другими людьми по данным шкалы самооценки: (1 (1–1) у мужчин и 1 (1–2) у женщин, $p = 0,7$). Отношения с другими людьми были оценены ими как «играющие небольшое значение» или «никакое» (27,3% (53/194) мужчин и 18,5% (10/54) женщин, $p = 0,3$). Возможно, поэтому пациенты обоих полов поддерживают отношения с небольшим количеством людей 2 (1–2), $p = 0,7$.

Они в целом негативно оценивали отношения с другими людьми (около трети больных: 33,0% (64/194) мужчин и 31,5% (17/54) женщин, $p = 0,8$). Мужчины чаще (37,1%, 72/194), чем женщины (16,7%, 9/54), отмечали, что окружающие люди редко ищут общения с ними, $p = 0,003$. Это может объясняться механизмами проекции, высоким уровнем

враждебности, пассивной агрессивностью, безынициативностью [18], характерными для больных АР и приводящими к объективному ограничению общения со стороны окружения. На соблюдение общественных правил, хороших манер и правил вежливости указали как «почти всегда» и мужчины, и женщины, $p = 0,06$. При этом лишь 7,7% (13/194) мужчин и 1,9% (1/54) женщин признались в нарушении общественных правил, $p = 0,3$.

Более трех четвертых больных (77,3% (50/194) мужчин и 75,9% (41/54) женщин) оказались не вовлечены в общественную деятельность, $p = 0,8$. Между мужчинами и женщинами участие в социальной жизни было оценено как низкое или отсутствующее (0 (0–1), $p = 0,7$).

У них снижена способность организовать окружение согласно своим желаниям и потребностям, по данным самооценки, (1 (1–3), $p = 0,9$), таких оказалось более половины пациентов (53,6 (104/194) мужчин и 53,7% (29/54) женщин, $p = 0,99$).

Четверть мужчин (24,7% (48/194)) и треть женщин (33,3% (18/54)) указали, что они «часто» или «всегда» испытывают затруднения в распоряжении своими доходами, без статистической значимости различий в зависимости от пола, $p = 0,2$. Скорее это связано не только с невысоким уровнем доходов, но и с затруднениями при принятии решений, неуверенностью в себе.

Около трети мужчин (30,9% (60/194)) и женщин (37,0% (20/54), $p = 0,4$) отрицали интерес к научной, технической и культурной информации: по данным самооценки соответствующего пункта в шкале SASS, – 2 (1–2) у женщин и 2 (1–3) у мужчин, $p = 0,3$. Удовольствие от поиска информации о различных вещах, ситуациях, людях для лучшего понимания, по данным самооценки, оказалось умеренным – 2 (1–2), $p = 0,2$; 37,6% (73/194) мужчин и 46,3% (25/54) женщин не получали от этого удовольствия, $p = 0,25$.

Около четверти мужчин (24,2% (47/194)) и трети женщин (35,2% (19/54)) указали в самоопросниках на отсутствие или сниженное удовольствие и от увлечений, $p = 0,1$.

В целом проведением свободного времени были не удовлетворены более 60% пациентов (63,9% (124/194) мужчин и 68,5% (37/54) женщин), с оценкой его как «плохое» и «удовлетворительное» (1 (1–2), $p = 0,8$). Это может быть связано не только с ограничениями активности и переносимости физической нагрузки, но и со снижением гедонизма. Подобные результаты в группе больных с больных ИБС (с учетом симптоматики депрессивного расстройства, снижения функции почек и когнитивных расстройств) получили Д.Н. Дорофеева и соавт. [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Около половины пациентов исследуемой группы обнаружили хронические АР, а остальные – депрессивные эпизоды в рамках моно- и биполярного течения АР. Более чем в 40% случаев АР развилось в связи с воздействием тяжелых или катастрофических психосоциальных стрессоров (утрат, в том числе детей), что у женщин отмечено чаще, чем у мужчин, $p = 0,02$. Более трети больных связали возникновение АР с ухудшением здоровья, у пятой части пациентов имело место аутохтонное появление АР.

Женщины реже, чем мужчины, имели более высокое образование, возможно, в связи с предпочтением ценностей семьи в период рождения и воспитания детей. Около половины мужчин и треть женщин работали, в том числе неполный рабочий день, неофициально, являясь пенсионерами по возрасту (95% женщин и только около 40% мужчин) или инвалидностью (40% мужчин, 8% женщин). Женщины реже состояли в браке, чем мужчины, $p = 0,04$. Мужчины, вероятно, были повторно женаты. Около трети пациентов обоих полов были не удовлетворены отношениями в семье, $p = 0,3$; четверть не искали в семье общения и поддержки, $p = 0,3$.

Низкую значимость отношений с другими людьми отметили около 30% мужчин и женщин без статистической значимости различий. Негативная оценка отношений с другими присутствовала у трети пациентов, независимо от пола. Вероятно, это приводило к неактивности инициировать взаимодействия с другими (более 70% мужчин и женщин).

Статистически значимые различия ($p = 0,003$) в зависимости от пола получены в отношении убежденности, что это «окружающие редко ищут общения с пациентами» (37,1% мужчин и 16,7% женщин). Данный факт может объясняться механизмами проекции, пассивной агрессивностью (до 92% мужчин и женщин ($p = 0,3$)) сообщили о соблюдении общественных правил, безынициативностью (более 75% больных мужского и женского пола, $p = 0,8$) оказались не вовлечены в общественную деятельность. Это характерные для больных АР поведенческие паттерны, приводящие к объективному ограничению общения со стороны окружения.

По данным самооценки, независимо от пола у пациентов нарушаются не только сфера общения, но и интерес и удовольствие от поиска информации (более трети больных, $p = 0,25$), увлечений (около трети пациентов, $p = 0,1$), проведения свободного времени (более 60%, $p = 0,5$), а также самооценка внешней привлекательности (более половины больных, $p = 0,3$). У пациентов с АР и хронической ИБС почти в 60% случаев затруднена социальная адаптация незави-

симо от пола, $p = 0,1$. Семья – почти единственный источник поддержки при хроническом течении АР и ИБС, что необходимо учитывать при планировании реабилитационных мероприятий в данной группе пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

- Murphy B., Le Grande M., Alvarenga M., Worcester M., Jackson A. Anxiety and depression after a cardiac event: Prevalence and predictors. *Frontiers in Psychology*. 2020; 10: 3010. DOI: 10.3389/fpsyg.2019.03010.
- Рощина О.В., Розин А.И., Счастный Е.Д., Бохан Н.А. Клиническое значение коморбидности аффективных расстройств и алкогольной зависимости. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (4): 110–118. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-4-110–118.
- Лебедева Е.В., Симуткин Г.Г., Счастный Е.Д., Репин А.Н., Сергиенко Т.Н. Особенности тревожно-депрессивных расстройств и суицидального поведения у пациентов старше 60 лет с хронической ишемической болезнью сердца. *Суицидология*. 2014; 5 (2): 69–76.
- Васильева С.Н., Симуткин Г.Г., Счастный Е.Д., Иванова С.А., Бохан Н.А. Суицидальное поведение больных биполярным аффективным расстройством при коморбидных психических заболеваниях. *Суицидология*. 2018; 9 (3): 86–92. DOI: 10.32878/suiciderus.18-09-03(32)-86-92.
- Дубровская В.В., Корнетова Е.Г., Меднова И.А., Дмитриева Е.Г., Лебедева Е.В., Корнетов А.Н., Семке А.В. Висцеральное ожирение у пациентов с шизофренией и сопутствующим метаболическим синдромом, получающих антипсихотическую терапию. *Психическое здоровье*. 2019; 12: 10–15. DOI: 10.25557/2074-014X.2019.12.10-15.
- Mavrides N., Nemeroff C.B. Treatment of affective disorders in cardiac disease. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2015; 17 (2): 127–140.
- Lebedeva E.V., Schastnyy E.D., Simutkin G.G., Sergienko T.N., Nonka T.G., Repin A.N. EV0224 – Patients with mood disorders and chronic coronary artery disease receiving conservative therapy have a higher risk of death during affective episode. Abstracts of the 25th European Congress of Psychiatry. 1–4 April 2017, Florence, Italy. *European Psychiatry*. 2017; 41 (S1): 476. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2017.01.554.
- Smolderen K.G., Strait K.M., Dreyer R.P., D’Onofrio G., Zhou S., Lichtman J.H., Geda M., Bueno H., Beltrame J., Safdar B., Krumholz H.M., Spertus J.A. Depressive symptoms in younger women and men with acute myocardial infarction: insights from the VIRGO study. *Journal of the American Heart Association*. 2015; 4 (4): e001424. DOI: 10.1161/JAHA.114.001424.
- Vaccarino V., Sullivan S., Hammad M., Wilmot K., Al Mheid I., Ramadan R., Elon L., Pimple P.M., Garcia E.V., Nye J., Shah A.J., Alkholder A., Levantsevych O., Gay H., Obideen M., Huang M., Lewis T.T., Bremner J.D., Quyyumi A.A., Raggi P. Mental stress-induced-myocardial ischemia in young patients with recent myocardial infarction: sex differences and mechanisms. *Circulation*. 2018; 137 (8): 794–805. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030849.
- Cenko E., Yoon J., Kedev S., Stankovic G., Vasiljevic Z., Krljanac G., Kalpak O., Ricci B., Milicic D., Manfrini O., van der Schaar M., Badimon L., Bugiardini R. Sex differences in outcomes after STEMI: effect modification by treatment strategy and age. *JAMA Internal Medicine*. 2018; 178 (5): 632–639. DOI: 10.1001/jamainternmed.2018.0514.
- Vaccarino V., Badimon L., Bremner J.D., Cenko E., Cubedo J., Dorobantu M., Duncker D.J., Koller A., Manfrini O., Milicic D., Padro T., Pries A.R., Quyyumi A.A., Tousoulis D., Trifunovic D., Vasiljevic Z., de Wit C., Bugiardini R.; ESC Scientific Document Group Reviewers. Depression and coronary heart disease: 2018 ESC position paper of the working group of coronary pathophysiology and microcirculation developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *European Heart Journal*. 2020; 41 (17): 1687–1696. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy913.
- Корнетов А.Н. Оценка депрессивных расстройств у больных, страдающих соматическими заболеваниями, в условиях первичной медицинской сети. *Российский психиатрический журнал*. 2007; 1: 37–41.
- Лебедева Е.В., Счастный Е.Д., Симуткин Г.Г., Репин А.Н., Нонка Т.Г. Клиническая характеристика аффективных расстройств и эффективность антидепрессивной терапии у больных хронической ишемической болезнью сердца. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (4): 85–93. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-4-85-93.
- Лебедева Е.В., Сергиенко Т.Н., Нонка Т.Г., Счастный Е.Д., Симуткин Г.Г., Шишнев Е.В., Горохов А.С., Суворцева А.К., Перчаткин В.А., Репин А.Н. Психотерапевтические аспекты работы в практике врача-кардиолога при подготовке пациентов с ИБС к аортокоронарному шунтированию. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2017; 2 (95): 81–90.
- Segal Z.V., Dimidjian S., Beck A., Boggs J.M., Vanderkruik R., Metcalf C.A., Gallop R., Felder J.N., Levy J. Outcomes of Online Mindfulness-Based Cognitive Therapy for Patients With Residual Depressive Symptoms: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2020; 77 (6): 563–573. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2019.4693.
- Bullinger M., Möller H.J., Engel R.E., Hoff P. Lebensqualität – ein Ziel – und Bewertungskriterium medizinischen Handelns? Befunderhebung in der Psychiatrie: Lebensqualität, Negativsymptomatik und andere aktuelle Entwicklungen. Berlin: Springer, 1996: 13–29.
- Dekker R.L., Lennie T.A., Albert N.M., Rayens M.K., Chung M.L., Wu J.R., Song E.K., Moser D.K. Depressive symptom trajectory predicts 1-year health-related quality of life in patients with heart failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2011; 17 (9): 755–763. DOI: 10.1016/j.cardfail.2011.04.016.
- Суворцева А.К., Счастный Е.Д. Особенности субъективной оценки качества жизни пациентов аффективными расстройствами с различным риском суицидального поведения. *Суицидология*. 2014; 5 (4): 52–57.
- Дорофеева Н.П., Иванченко Д.Н., Машталова О.Г., Куликова И.Е., Чибинева С.А., Орехова Ю.Н., Кияшко Е.Е., Радченко Е.Ю. Качество жизни у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Клиническая практика*. 2017; 8 (1): 25–29. DOI: 10.17816/clinpract8125-29.

Вклад авторов

Лебедева Е.В., Нонка Т.Г. – проведение исследований, статистический анализ и интерпретация данных. Счастный Е.Д., Репин А.Н. – проверка критически важного интеллектуального содержания и окончательное утверждение рукописи для публикации.

Сведения об авторах

Лебедева Елена Владимировна, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, отделение аффективных состояний, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0001-6117-6454.

Счастный Евгений Дмитриевич, профессор, д-р мед. наук, зав. отделением аффективных состояний, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0003-2148-297X.

Нонка Татьяна Геннадьевна, канд. мед. наук, мл. науч. сотрудник, отделение общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0002-7913-3732.

Репин Алексей Николаевич, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0001-5452-7455.

(✉) **Лебедева Елена Владимировна**, e-mail: evl26021971@gmail.com.

Поступила в редакцию 06.04.2020

Подписана в печать 29.09.2020

Переносимость подготовки к колоноскопии препаратом «Фортранс» и предикторы, влияющие на ее характер

Матвеев И.А.¹, Гиберт Б.К.², Матвеев А.И.², Козлов М.П.²

¹ Тюменский государственный медицинский университет (ТюмГМУ)
Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54

² Областная клиническая больница (ОКБ) № 1
Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Котовского, 55

РЕЗЮМЕ

Введение. Переносимость очищения толстой кишки фортрансом связана с рядом факторов, которые недостаточно исследованы в рамках рассматриваемой проблемы. Она определяет комплаентность пациента и в итоге качество очистки толстой кишки. Значение переносимости подготовки к колоноскопии возрастает из-за распространенности этого метода в диагностике и лечении патологии толстой кишки.

Цель. Изучить переносимость фортранса при подготовке толстой кишки к колоноскопии и факторы, влияющие на ее характер.

Материалы и методы. На доколоноскопическом этапе методом анкетирования исследованы 84 пациента, прошедшие подготовку толстой кишки фортрансом. По визуально-аналоговой шкале (ВАШ) изучена удовлетворенность пациентами приемом препарата.

Результаты. 45 (52,4%) человек удовлетворены комфортом подготовки, самооценка по шкале ВАШ 0–2 балла, 39 (47,6%) пациентов отметили неудовлетворенность приемом препарата, уровень дискомфорта 3–10 баллов. Выявлены факторы, влияющие на переносимость пациентами приема фортранса.

Заключение. Удовлетворительная переносимость подготовки толстой кишки фортрансом наблюдается у половины пациентов. Это в определенной мере зависит от их психологического состояния и степени исполнения ожиданий комфорта подготовки. Предикторами непереносимости подготовки толстой кишки являются нежелательные проявления фортранса, которые в значительной мере нивелируются раздельным приемом препарата, а также некорректируемые факторы: высшее образование, повторная колоноскопия, запоры.

Ключевые слова: подготовка кишечника, предикторы переносимости, нежелательные явления при подготовке фортрансом.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом при Тюменском государственном медицинском университете (протокол № 90 от 17.03.2020).

Для цитирования: Матвеев И.А., Гиберт Б.К., Матвеев А.И., Козлов М.П. Переносимость подготовки к колоноскопии препаратом «Фортранс» и предикторы, влияющие на ее характер. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (1): 83–89. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-83-89>.

✉ Матвеев Иван Анатольевич, e-mail: matveevia@mail.ru.

Tolerance to colonoscopy preparation with Fortrans and predictors of negative effects

Matveev I.A.¹, Gibert B.K.², Matveev A.I.², Kozlov M.P.²

¹ Tyumen State Medical University
54, Odesskaya Str., Tyumen, 625023, Russian Federation

² Tyumen Regional Clinical Hospital No. 1
55, Kotovskogo Str., Tyumen, 625023, Russian Federation

ABSTRACT

Background. The tolerance of colon cleansing by Fortrans is associated with a number of negative factors. This determines patient compliance and quality of bowel preparation. The relevance of this issue is increasing due to the prevalence of this method in the diagnosis and treatment of colon pathology.

The aim of the study was to investigate tolerance to Fortrans in colon preparation for colonoscopy and factors affecting comfort.

Materials and methods. Before colonoscopy, a questionnaire method was used to study 84 patients who underwent colon preparation with Fortrans. Patient satisfaction with the preparation was evaluated on the visual analogue scale (VAS).

Results. 45 (52.4%) people were satisfied with comfort of the preparation and rated its level 0–2 points on the VAS. 39 (47.6%) patients were not satisfied with the preparation, a discomfort level of 3–10 points was estimated. Factors affecting patient tolerance of Fortrans administration were determined.

Conclusion. Satisfactory tolerance of the colon preparation by Fortrans is observed in half of the patients, which depends on their psychological state and expectations of the preparation comfort. The intolerance predictors to the colon preparation are negative side effects of Fortrans, which are largely leveled by the use of the split mode, as well as incorrigible factors: higher education, repeated colonoscopy, history of constipation.

Key words: bowel preparation, predictors of tolerance, side effects of Fortrans.

Conflict of interest. Authors declare no actual or potential conflict of interest related to publication of this article.

Source of financing. The authors claim that there was no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee at Tyumen State Medical University (Protocol No. 90 of 17.03.2020).

For citation: Matveev I.A., Gibert B.K., Matveev A.I., Kozlov M.P. Tolerance to colonoscopy preparation with Fortrans and predictors of negative effects. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (1): 83–89. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-83-89>.

ВВЕДЕНИЕ

Основным способом подготовки к исследованию толстой кишки является ее антеградный лаваж. Фортранс, препарат на основе полиэтиленгликоля, самый старый из этой группы, остается распространенным средством медикаментозного очищения кишечника и часто служит контролем в различных научных исследованиях, изучающих новые препараты, способы подготовки кишечника к диагностическим и лечебным процедурам [1–3].

Плохая переносимость подготовки очищения толстой кишки ассоциируется с нежелательными эффектами препарата, используемого для этой цели. Это один из факторов влияния на переносимость подготовки, важный, но не единственный. Существуют другие факторы: демографические, социальные, клинические, которые недостаточно исследованы в рамках рассматриваемой проблемы. Переносимость подготовки определяет комплаентность пациента и в итоге качество очистки толстой кишки, что является ключом успешной колоноско-

пии [1, 3, 4]. Изучение предикторов переносимости, их связи с комплаентностью, характером очистки кишки позволит корректировать план подготовки к колоноскопии, что будет способствовать улучшению качества обследования и лечения больных [5, 6]. Исследования удовлетворенности пациентами применяемых ими очищающих кишечника препаратов являются обоснованными и необходимыми [7]. Они выполняются на основании анализа анкетирования пациентов, оценок качества лечения или его составных этапов [8].

Цель – изучить переносимость фортранса при подготовке толстой кишки к колоноскопии и факторы, влияющие на ее характер.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 84 пациента. Средний возраст составил ($57,7 \pm 11,8$) лет. Пациентов пожилого и старческого возраста – 39 (46,42%) человек; мужчин – 37 (44,0%), женщин – 47 (55,9%). Показанием для колоноскопии послужило скрининг-исследование при положительном тесте на скрытую кровь в кале у 53 человек, они принимали препарат впервые. У 31 пациента планировалось удаление полипов, выявленных в медицинских учреждениях первичного звена, прием фортранса у них был повторным. Подготовка пациентов проводилась в домашних условиях. Инструкции по подготовке даны врачом-эндоскопистом во время согласования даты проведения колоноскопии.

Пациенты поступали в стационар в день проведения исследования. Все больные до колоноскопии опрошены соавтором данного исследования по схеме, представленной в анкете. По 10-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ) пациенты оценивали степень дискомфорта при подготовке к исследованию: 0 баллов – дискомфорт отсутствовал, 10 баллов – максимальные его проявления. На основании степени дискомфорта сформированы две группы пациентов, по оценке самих больных, удовлетворительно или неудовлетворительно перенесших подготовку кишечника к колоноскопии.

Дизайн работы – проспективное, нерандомизированное, одноцентровое исследование.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В зависимости от комфортности подготовки пациенты разделены на две группы. Первая группа, 45 (52,4%) человек, удовлетворена комфортом подготовки, оценка по шкале ВАШ 0–2 балла (дискомфорт отсутствовал или был легкой степени). В данной группе было 25 (55,55%) человек старше 60 лет, мужчин – 21 (46,66%), женщин – 24 (53,33%). Вторая группа, 39 (47,6%) пациентов, отметила неудовлетворенность подготовкой, оценка по ВАШ составила 3–10 баллов. В этой группе было 14 (35,9%) человек старше 60 лет, мужчин – 16 (41,0%), женщин – 23 (59%). Отсутствовали статистически значимые различия в изучаемых группах по возрасту и полу, $p = 0,07$ и $0,6$.

Комфортность подготовки 0 баллов отметили 23 (27,4%) человека, 1 балл – 15 (17,8%), 2 балла – 7 (8,3%) пациентов. С уровнем дискомфорта 3–6 баллов было 27 (32,1%) человек, 7–10 баллов – 12 (14,3%) пациентов. В числе наиболее частых побочных эффектов отмечали абдоминальный синдром: боли и вздутие живота у 23 (27,4%) человек, проявления диспепсии – у 22 (26,2%), в том числе тошнота у 18 (21,4%) пациентов, рвота – у 4 (4,8%). Повышение артериального давления зафиксировано у 13 (15,5%) человек.

Таким образом, нежелательные проявления фортранса были зарегистрированы в 58 (69,1%) случаях. Повышение частоты нежелательных проявлений фортранса (боли в животе, диспептический синдром и повышение артериального давления) статистически достоверны у пациентов с неудовлетворительной оценкой переносимости приема препарата.

Несоблюдение инструкции по подготовке к колоноскопии зарегистрировано у 28 (33,3%) человек (табл. 1). В группе с удовлетворительной переносимостью нарушили методику подготовки 12 (26,7%) пациентов, чаще они отмечали несоблюдение диеты – 8 (17,8%) человек. При неудовлетворительной оценке подготовки кишки не соблюдали предписания врача 16 (41,0%) больных. В основном нарушения связаны с уменьшением объема принятой жидкости – 11 (28,2%) пациентов; различия в группах по несоблюдению объема принятой жидкости были статистически значимы ($p = 0,044$).

Таблица 1

Нарушения приема фортранса в зависимости от переносимости подготовки, <i>n</i> (%)				
Показатель	Кол-во нарушителей	Переносимость подготовки		<i>p</i>
		удовлетворительная, <i>n</i> = 45	неудовлетворительная, <i>n</i> = 39	
Несоблюдение диеты	13 (15,5)	8 (17,8)	5 (12,8)	0,531
Уменьшение приема жидкости	15 (17,8)	4 (8,9)	11 (28,2)	0,044
Итого	28 (33,3)	12 (26,7)	16 (41,0)	0,146

Количество нарушений позволило определить комплаенс пациентов для всей когорты исследуемых, по нарушению диеты он составил 84,5%, по приему жидкости – 82,2%. При удовлетворительной переносимости приверженность лечению по объему выпитой жидкости была 91,1%, по соблюдению диеты – 82,2%, при неудовлетворительной переносимости комплаенс был, соответственно, 71,8 и 87,2%. Общая приверженность лечению при удовлетворительной переносимости подготовки составила 73,3% и при неудовлетворительной – 59%.

Результаты удовлетворенности у имеющих опыт подготовки и поступивших в отделение для удаления обнаруженных ранее полипов были значимо хуже, чем у пациентов с первичной подготовкой фортрансом, 7 (15,5%) и 38 (84,4%) пациентов соответственно, $p = 0,001$. Удовлетворительную оценку переносимости подготовки из лиц, страдающих запорами, отметили 12 (26,6%) человек, неудовлетворительную – 21 (53,8%), $p = 0,02$. Из 28 (33,3%) лиц с высшим и неоконченным высшим образованием были не удовлетворены подготовкой 19 (48,7%) человек, удовлетворены – 9 (20,0%), $p = 0,01$.

Одноэтапная (одномоментная) подготовка в когорте исследуемых была у 47 (55,9%) человек, двухэтапная – у 37 (44,1%). Предпочтение отдавалось сплит-методике (двухэтапной), принцип распределения на подготовку различными способами зависел от возможности пациентом приема препарата в утренние часы. Оценка удовлетворенности подготовкой практически не отличалась при обоих способах очищения толстой кишки, одноэтапную форму подготовки отметили как удовлетворительную 53% и неудовлетворительную – 46% пациентов, двухэтапную, соответственно, 51 и 48% (табл. 2).

Таблица 2

Нежелательные проявления приема фортранса при различных формах подготовки, n (%)			
Симптом	Одноэтапная, $n = 47$	Двухэтапная, $n = 37$	p
Абдоминальный	13 (27,6)	10 (27,0)	0,949
Диспептический	26 (33,9)	6 (16,2)	0,001
Тошнота	13 (27,6)	5 (13,5)	0,112
Рвота	3 (6,3)	1 (2,7)	0,432
Повышение артериального давления	9 (19,4)	4 (10,8)	0,295
Итого	38 (80,8)	20 (54,1)	0,009

При одномоментной подготовке кишки побочные проявления фортранса были у 38 (80,8%) пациентов, при раздельной – у 20 (54,1%), $p = 0,009$. Основными нежелательными проявлениями при одномоментной

и сплит-подготовке были абдоминальный синдром, частота которого одинакова в обеих группах, 27,6 и 27,0% соответственно, и диспептический. Появление последнего при двухэтапной подготовке было в 2 раза реже, чем у пациентов с одномоментным приемом препарата, 16,2 и 33,9% соответственно, $p = 0,001$ (см. табл. 2).

Нарушение инструкции по соблюдению диеты при одномоментном приеме препарата отметили 6 (12,76%) человек, приему жидкости – 13 (27,65%), при сплит-подготовке – 7 (18,9%) и 2 (5,4%) человека соответственно.

Комплаенс при одномоментном приеме препарата по соблюдению диеты составил 87,27%, по объему выпитой жидкости – 72,35%, при сплит-подготовке – 81,9 и 94,6% соответственно. Статистически значимые различия в группах с различными методиками подготовки отмечены по приверженности приема жидкости, $p = 0,009$.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе мы сосредоточили внимание на изучении факторов, которые могли повлиять на дискомфорт пациентов при подготовке толстой кишки к колоноскопии фортрансом в различных ситуациях. Они тесно связаны с такими признаками, как непереносимость, неудовлетворенность, толерантность – термины, которые близки по смыслу и используются взаимозаменяемо. Лишь в немногих исследованиях изучена тема толерантности при колоноскопии, в то же время одним из важных критериев оценки качества работы клиник является удовлетворенность пациентов проведенным лечением [9]. Придает актуальность исследованию распространенность плохой переносимости подготовки, которая по дискомфорту часто превышает саму колоноскопию [10].

Проведенное исследование уровня дискомфорта при приеме фортранса по шкале ВАШ показало, что удовлетворительную переносимость подготовки отметили 45 (52,4%) пациентов. Удовлетворенность пациентов приемом фортранса отражена в единичных публикациях [11]. В работе С.Г. Терещенко и соавт. изучен уровень «необременительности» пациентов подготовкой к колоноскопии фортрансом, при этом был получен результат, аналогичный нашим исследованиям, – 55% [11].

Таким образом, лишь чуть больше половины пациентов, которые готовятся к колоноскопии фортрансом, были удовлетворены качеством подготовки. Исследование нежелательных проявлений препарата показало, что в общей когорте пациентов боли в животе, вздутие отмечены у 23 (27,4%) человек. В опубликованных исследованиях наблюдаются зна-

чительные различия в частоте возникновения болей в животе при приеме фортранса, от их отсутствия до 52% [10, 11]. При удовлетворительной оценке переносимости болевой синдром был у 6 человек (13,3%), при неудовлетворительной – значительно чаще, у 17 (43,6%) пациентов, $p = 0,002$. Боли в животе во время подготовки кишечника по результатам исследования V.M. Ussui и соавт. были достоверной причиной отказа пациента от проведения повторной колоноскопии [9]. Диспептический синдром отмечен у 22 (26,9%) человек, при удовлетворительной переносимости подготовки он зарегистрирован у 1 (2,2%) пациента, при неудовлетворительной оценке подготовки – у 21 (53,8%), $p = 0,001$. Частота этого синдрома при приеме фортранса также имеет значительные отличия: от 12,9 до 96,4% [3, 10].

В нашем исследовании гипертонические кризы зарегистрированы у 13 (15,5%) пациентов, при удовлетворительной переносимости – у 3 (6,6%), при неудовлетворительной самооценке – у 10 (25,6%) больных, $p = 0,037$. Отмечается достоверная зависимость неудовлетворенности пациентов подготовкой от нежелательных проявлений приема препарата. Нежелательные проявления являются причиной неадекватной подготовки к очищению кишки. Нарушения инструкции при подготовке кишки фортрансом нередки, что подтверждено различными исследованиями [3, 5, 10, 11].

Так, Е.Д. Федоров и соавт. [3], С.Г. Терещенко С.Г. и соавт. [11] выяснили, что 57,1 и 58% пациентов, т.е. больше половины исследуемых, не смогли выпить весь предназначенный объем жидкости. В связи с большими объемами принимаемой жидкости, необходимости длительного соблюдения диеты, препараты группы макрогола характеризуются меньшей приверженностью пациентов к выполнению назначений. Комплаентность приема фортранса, по данным Е.Д. Федорова и соавт. [3], Д.А. Святеш [40], была, соответственно, 82 и 78%. В нашем исследовании при удовлетворительной переносимости она составила 73% и с неудовлетворительной перенесенной подготовкой – 59%. В литературе имеются данные, подтверждающие полученные нами результаты: чем выше оценка удовлетворенности подготовкой, тем большая приверженность приема препарата, «на комплаентность пациентов влияет уровень их комфорта, уверенности и удовлетворенности» [9].

Из всех факторов, определяющих переносимость подготовки при выбранном препарате, врач может повлиять на результаты очищения кишки только назначением способа его приема: отдельным или одномоментным употреблением пациентом дозы препарата. Остальные факторы (демографические,

социальные, клинические) являются независимыми постоянными, обусловленными самим пациентом. Демографические признаки (возраст, пол) не оказывали достоверного влияния на переносимость подготовки. Из социальных факторов только высшее образование было статистически значимым признаком неудовлетворительной переносимости подготовки толстой кишки ($p = 0,01$). Достоверными клиническими признаками неудовлетворенности подготовкой к колоноскопии были нежелательные проявления приема фортранса, наличие у пациентов запора, повторная колоноскопия.

S. Hazeldine и соавт., исследуя толерантность к колоноскопии, выявили, что пациенты с повторной колоноскопией также достоверно чаще отмечали по ВАШ худшие результаты переносимости процедуры [13].

При однократном приеме нежелательные проявления фортранса были у 38 (80,8%) пациентов, при сплит-методе – у 20 (54,1%), $p = 0,009$ (см. табл. 2). Аналогичные результаты были получены и другими исследователями [1]. В то же время при сравнении удовлетворенности пациентов при разных способах подготовки она не отличалась между собой. Удовлетворенность при одноэтапной подготовке была у 25 (53,1%) человек, при отдельной – у 19 (51,3%), неудовлетворенность, соответственно, у 22 (46,8%) и 18 (48,6%) пациентов. Отсутствовала разница, которая бы свидетельствовала о преимуществах какого-либо способа подготовки на ее комфортность.

В то же время исследование нежелательных проявлений фортранса в группах больных с различными способами подготовки показало их значительные различия: при одномоментном способе были более частые побочные проявления препарата в сравнении с сплит-методом (см. табл. 2). Было бы логично предположить, что частые побочные проявления фортранса при одноэтапном методе подготовки должны были бы привести к снижению оценки комфортности при этом способе очищения кишки. Но этого не произошло в связи с тем, что при сплит-подготовке продолжительность ее с учетом сна между этапами составляла более 12 ч. Хороший сон отсутствовал из-за необходимости раннего пробуждения и повторения приема препарата. В дальнейшем перед пациентами стояла задача вовремя прибыть в клинику, пройти оформление на госпитализацию. Это все необходимо было сделать до 13.00–15.00 (время выполнения колоноскопии при сплит-методе подготовки).

Над всеми иногородними пациентами висела угроза опоздать на исследование, что не способствовало психологическому комфорту, но компенсировалось при оценке переносимости более редкими

побочными действиями фортранса из-за уменьшения объема его приема. В то же время одноэтапная вечерняя подготовка, с ее трудностями приема 4 л жидкости и высоким уровнем нежелательных проявлений препарата, была более удобна для иногородних пациентов с точки зрения психологического комфорта, чему способствовало отсутствие дефицита времени, что повлияло на общую оценку переносимости подготовки.

В конечном итоге были получены аналогичные оценки удовлетворенности переносимостью подготовки в группах с одномоментной и раздельной подготовкой к колоноскопии. Т. Voiosu и соавт., применив 10-балльную визуальную аналоговую шкалу для оценки удовлетворенности пациента подготовкой очищения кишки, также отметили отсутствие различий в оценке комфорта в зависимости от способа ее подготовки [12]. L.A. Shafer и соавт. показали, что пробуждение и прием препарата в ранние утренние часы у 1/3 пациентов, готовящихся к колоноскопии сплит-методом, вызывают негативную реакцию. Это не могло не сказаться на их оценке удовлетворенности этим способом подготовки [14].

Выражение пациентом удовлетворенности лечением было определено М. Tierney и соавт. «многогранным и индивидуально зависимым ответом с сомнительной обоснованностью» [8]. Из анализа полученных результатов исследования и литературных данных вытекает, что переносимость подготовки – не прямое отражение уровня нежелательных проявлений препарата при очищении толстой кишки, а мультифакторная категория самооценки пациентом своего состояния, где психологическая составляющая и ее «сомнительная обоснованность» имеют немаловажное значение.

Психологическое состояние формируется в результате знаний пациента об особенностях подготовки, необходимости ее проведения, условий нахождения в клинике, общения с медицинскими работниками на всех этапах подготовки и проведения колоноскопии. Отсутствие оценки этих признаков, а также изучения сравнения переносимости фортранса с другими препаратами, применяемых для очищения толстой кишки, одноцентровость исследования являются слабыми сторонами данной работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Удовлетворительная переносимость подготовки толстой кишки фортрансом наблюдается у половины пациентов. Она в достоверной степени зависит от нежелательных проявлений препарата, которые в значительной мере нивелируются раздельным его приемом, а также ряда нерегулируемых признаков,

связанных с характеристиками пациентов: высшее образование, повторная колоноскопия, имеющиеся у пациента запоры, что необходимо учитывать при планировании очищения кишки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Веселов В.В., Сидоров А.В., Василюк В.Б., Гордиенко А.В., Меньшикова И.Л., Симаненков В.И., Щербаков П.Л. Малообъемный раствор препарата ПЭГ с аскорбиновой кислотой для подготовки к колоноскопии по одноэтапной утренней или стандартной двухэтапной (сплит) схемам; многоцентровое простое слепое рандомизированное контролируемое исследование в параллельных группах. *Колопроктология*. 2017; S2 (60): 5–18. DOI: 10.33878/2073-7556-2017-0-2s-5-18.
2. Соловьев М.В., Лукьянчук Р.М., Гордиенко А.В., Сорokin Н.В. Исторические, современные и перспективные средства и методы подготовки кишечника к инструментальным исследованиям. *Фарматека*. 2018; 13 (366): 8–16. DOI: 10.18565/pharmateca.2018.13.8-16.
3. Федоров Е.Д., Веселов В.В., Кашин С.В., Тихомирова Е.В., Веселов А.В., Завьялов Д.В., Корновски А., Горская Т.Е., Вольто М., Поншон Т. Оценка подготовки кишечника малообъемным препаратом на основе сульфатов в сравнении с макроголом: многоцентровое рандомизированное сравнительное клиническое исследование 3-й фазы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019; 29 (2): 60–75. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-2-60-75.
4. Светяш Д.А. Роль комплаентности как фактора эффективности и безопасности различных режимов кишечного лаважа. *Известия Российской военно-медицинской академии*. 2018; 37 (1) S1–2: 204–207.
5. Dik V.K., Moons L.M., Hüyük M., van der Schaar P., de Vos tot Nederveen Cappel W.H., Peter C.J. ter Borg. Predicting inadequate bowel preparation for colonoscopy in participants receiving split-dose bowel preparation: development and validation of a prediction score. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2015; 81 (3): 665–672. DOI: 10.1016/j.gie.2014.09.066.
6. Rivero-Sánchez L., Pellisé M. Bowel preparation for colonoscopy. Any significant progress on the horizon? *Gastroenterol. Hepatol*. 2015; 38 (4): 287–300. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2014.10.008.
7. Hatoum H.T., Lin S.J., Joseph R.E., Dahdal D.N. Validation of a patient satisfaction scale in patients undergoing bowel preparation prior to colonoscopy. *The Patient: Patient-Centered Outcomes Research*. 2015; 9 (1): 27–34. DOI: 10.1007/s40271-015-0154-8.
8. Tierney M., Bevan R., Rees C.J., Trebble T.M. What do patients want from their endoscopy experience? The importance of measuring and understanding patient attitudes to their care. *Frontline Gastroenterology*, 2016; 7 (3): 191–198. DOI: 10.1136/flgastro-2015-100574.
9. Ussui V.M., Silva A.L., Borges L.V., Silva J.G., Zeitune J.M., Hashimoto C.L. What are the most important factors regarding acceptance to the colonoscopy? *Arquivos de Gastroenterologia*. 2013; 50 (1): 23–30. DOI: 10.1590/s0004-28032013000100006.

10. Kang M.K., Jang B.Ik., Park J.S., Kim K.O. Efficacy of ramosetron in combination with polyethylene glycol of preparing for a colonoscopy. *Yeungnam University Journal of Medicine*. 2019; 36 (2): 99–104. DOI: 10.12701/yujm.2019.00080.
11. Терешенко С.Г., Великанов Е.В., Лукина Е.М., Титаева А.А., Мечева Л.В. Клинический опыт применения медикаментозных препаратов при подготовке к колоноскопии. *Онкологическая колопроктология*. 2013; (3): 54–66.
12. Voiosu T., Tanțău A., Voiosu A., Benguş A., Mocanu C., Smarandache B., Baicuş C., Vişovan I., Mateescu B. Preparation regimen is more important than patient-related factors: a randomized trial comparing a standard bowel preparation before colonoscopy with an individualized approach. *Romanian Journal of Internal Medicine*. 2017; 55 (1): 36–43. DOI: 10.1515/rjim-2016-0047.
13. Hazeldine S., Fritschi L., Forbes G. Predicting patient tolerance of endoscopy with conscious sedation. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2010; 45 (10): 1248–1254. DOI: 10.3109/00365521.2010.497939.
14. Shafer L.A., Walker R., Waldman V. Predictors of patient reluctance to wake early in the morning for bowel preparation for colonoscopy: a precolonoscopy survey in city-wide practice. *Endoscopy International Open*. 2018; 6 (6): 706–713. DOI: 10.1055/s-0044-102298.

Сведения об авторах

Матвеев Иван Анатольевич, д-р мед. наук, профессор, кафедра хирургических болезней, лечебный факультет, ТюмГМУ, г. Тюмень. ORCID 0000-0003-1312-1971.

Гиберт Борис Корнеевич, д-р мед. наук, профессор, руководитель хирургической службы, ОКБ № 1, г. Тюмень.

Матвеев Анатолий Иванович, канд. мед. наук, врач-хирург, отделение гнойной хирургии, ОКБ № 1, г. Тюмень.

Козлов Михаил Петрович, врач, отделение эндоскопии, ОКБ № 1, г. Тюмень.

(✉) **Матвеев Иван Анатольевич**, e-mail: matveevia@mail.ru

Поступила в редакцию 25.03.2020

Подписана в печать 29.09.2020

Стиль привязанности и распознавание эмоциональной мимики при депрессии

Мельников М.Е.¹, Безматерных Д.Д.^{1,2}, Козлова Л.И.¹, Натарова К.А.³, Штарк М.Б.¹

¹ Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины (ФИЦ ФТМ) Россия, 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

² Новосибирский национальный исследовательский государственный университет (НГУ) Россия, 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1

³ Международный институт психологии и психотерапии (МИПТиП) Россия, 630007, г. Новосибирск, ул. Серебренниковская, 2

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить связи между стилем привязанности и способностью к распознаванию эмоциональной экспрессии в условиях эксперимента с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии у пациентов с депрессией.

Материалы и методы. Испытуемые с легким, умеренным депрессивным эпизодом или дистимией (19) и здоровые добровольцы (20) должны были определить одну из восьми базовых эмоций на 48 фотографиях, выбрав из двух вариантов верный. Для оценки стиля привязанности использовался Опросник привязанности к близким людям. Дополнительно оценивался уровень депрессии, алекситимии и руминации как другие возможные корреляты.

Результаты. В группе депрессии выраженность тревожного стиля привязанности обратно коррелировала с точностью определения мимики гнева ($r = -0,65, p < 0,01$), а положительно – с качеством распознавания печальных лиц ($r = 0,48, p < 0,05$). Экспрессия гнева также хуже распознавалась пациентами с высоким баллом по шкале руминации в целом ($r = -0,48; p < 0,05$) и подшкале депрессивной руминации ($r = -0,53; p < 0,05$). У здоровых людей не выявлены упомянутые связи, однако число портретов, определенных как печальные, было ассоциировано с подшкалой навязчивых мыслей шкалы руминации ($r = 0,53, p < 0,05$).

Заключение. Нарушения привязанности при депрессии могут быть связаны с усугублением дефицита способности к определению эмоций других людей.

Ключевые слова: аффективные расстройства, эмоции, эмоциональный интеллект, эмпатия.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 16-15-00183).

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Проект одобрен этическим комитетом НИИ молекулярной биологии и биофизики, Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины (протокол № 1 от 08.06.2016).

Для цитирования: Мельников М.Е., Безматерных Д.Д., Козлова Л.И., Натарова К.А., Штарк М.Б. Стиль привязанности и распознавание эмоциональной мимики при депрессии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (1): 90–97. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-90-97>.

Attachment style and accuracy of facial expression recognition in depression

Melnikov M.Ye.¹, Bezmaternykh D.D.^{1,2}, Kozlova L.I.¹, Natarova K.A.³, Shtark M.B.¹

¹ Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine
2, Timakova Str., Novosibirsk, 630117, Russian Federation

² Novosibirsk State University
1, Piragua Str., Novosibirsk, 630090, Russian Federation

³ International Institute of Psychology and Psychotherapy
2, Serebrennikovskaya Str., Novosibirsk, 630007, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To investigate links between the attachment style and ability to detect facial emotions using a functional magnetic resonance imaging (fMRI) paradigm in depressed patients.

Materials and methods. Participants diagnosed with mild to moderate depression or dysthymia (19 patients) and healthy volunteers (20 individuals) were to identify one of eight basic emotions on 48 photos by choosing the appropriate answer from two options. Attachment was measured using the Experience in Close Relationships Scale. In addition, depression, alexithymia, and rumination were estimated as other possible correlates.

Results. In the group of patients with depression, anxious attachment score had a negative correlation with the accuracy of angry facial expression detection ($\rho = -0.65, p < 0.01$) and a positive correlation with the accuracy of sad facial expression recognition ($\rho = 0.48, p < 0.05$). Patients with high total rumination ($\rho = -0.48, p < 0.05$) and depressive rumination ($\rho = -0.53, p < 0.05$) scores also detected angry facial expression less accurately. None of the mentioned links were present in healthy people, however, they demonstrated a correlation of the total number of portraits tagged as “sad” with the brooding rumination score ($\rho = 0.53, p < 0.05$).

Conclusion. Attachment disruptions in depressed patients may be related to aggravation of the deficit in the ability to detect emotions of others.

Key words: mood disorders, emotions, emotional intelligence, empathy.

Conflict of interest. The authors declare no obvious or potential conflict of interest related to the publication of this manuscript.

Source of financing. The study was supported by the Russian Science Foundation (project No. 16-15-00183).

Conformity with the principles of ethics. All individuals were notified of the objectives of the study and signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the Ethics Committee at the Research Institute of Molecular Biology and Biophysics, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine (Protocol No. 1 of 08.06.2016).

For citation: Melnikov M.Ye., Bezmaternykh D.D., Kozlova L.I., Natarova K.A., Shtark M.B. Attachment style and accuracy of facial expression recognition in depression. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (1): 90–97. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-90-97>.

ВВЕДЕНИЕ

При депрессии часто отмечаются нарушения эмоционального интеллекта, способности к пониманию эмоций других людей, в частности пациенты с актуальным депрессивным эпизодом хуже определяют эмоции по выражению лица, чем находящиеся в ремиссии, а лица с историей депрессии – хуже, чем испытуемые без таковой [1]. Отчасти эта особенность связана с нарушением поздних стадий обработки информации, приводящим к негативной оценке внеш-

них стимулов [2]. Однако на снижение точности распознавания эмоций могут влиять и более специфичные факторы, в частности нарушение привязанности, согласно оригинальной теории Дж. Боулби [3], формирующееся и проявляющееся в ходе раннего взаимодействия матери и ребенка. М. Ainsworth и соавт. описали три основных вида привязанности: надежный, тревожный и избегающий в форме испуганного или пренебрежительного [4].

С. Hazan и Р. Shaver предположили, что стиль аттачмента проявляется во взрослом возрасте,

определяя поведение в романтических отношениях [5]. В то время как лица с надежным стилем привязанности характеризуются ожиданием стабильности и безопасности, представители тревожного типа преодолевают чувство опасности, сближаясь с другими людьми, и боятся потерять защиту в их лице; избегающий тип предполагает подавление чувства опасности и социальных потребностей [6, 7]. Носители тревожного и избегающего стилей, по сравнению с надежным, отличаются селективным вниманием к социальным стимулам [6, 7]. Связи стиля привязанности и реакций на эмоциональную мимику у взрослых людей отмечены в ряде исследований [1, 6, 8–10]. При депрессии отмечаются нарушения привязанности по тревожному типу [11]. Тем не менее оба дисфункциональных стиля связаны с риском развития депрессии [12] и коморбидной социофобией, усугубляющей аффективную симптоматику [13].

Во многих случаях исследователи фокусируются на нейробиологических коррелятах привязанности. В таких работах простые поведенческие пробы, предположительно выявляющие особенности стиля привязанности, совмещаются с регистрацией функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) [7, 14–16] или вызванных потенциалов электроэнцефалограммы (ЭЭГ) [8, 9].

Цель исследования – рассмотреть связи, возникающие между выраженностью патологических стилей привязанности и точностью определения базовых эмоций у здоровых людей и лиц, страдающих депрессиями, в условиях томографического исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование представляет собой часть проекта, направленного на выявление нейрофизиологических и психологических маркеров депрессии и оценку эффективности ее немедикаментозной терапии. В экспериментальную группу включались лица с первым зафиксированным эпизодом униполярного аффективного расстройства в возрасте 18–65 лет. Испытуемые на момент исследования не получали психофармакологического лечения и сообщали о нежелании дальнейшей терапии антидепрессантами (что видится оправданным, учитывая диагноз легкого депрессивного эпизода у большинства представителей). У участников исключены значимые психоневрологические коморбидности и противопоказания к магнитно-резонансной томографии (МРТ). Всего участвовал 21 пациент (6 мужчин, 15 женщин, возраст $(34,3 \pm 9,0)$ лет, депрессия по опроснику депрессии А. Бека $(18,7 \pm 10,5)$ балла) с диагнозом легкого депрессивного

эпизода (F32.0), умеренного депрессивного эпизода (F32.1) или дистимии (F34.1) по Международной классификации болезней 10-го пересмотра.

Для контрольной группы здоровых людей (21 человек; 6 мужчин, 15 женщин, возраст $(33,8 \pm 8,5)$ лет, уровень депрессивной симптоматики по опроснику депрессии А. Бека $(4,6 \pm 4,5)$ балла), применялись те же критерии. Также было необходимо отсутствие актуальных аффективных нарушений и истории таковых. Переменные, групповые данные, по которым указаны выше в формате среднее арифметическое \pm стандартное отклонение, имели распределение без значимых отличий от нормального (критерий Колмогорова – Смирнова, все $p < 0,4$). Группы статистически значимо не различались по полу и среднему возрасту. Для двух испытуемых группы депрессии и одного здорового участника часть данных не была получена, что привело к их исключению из корреляционного анализа.

Все испытуемые перед началом исследования подписали протокол информированного согласия. Проект был одобрен этическим комитетом НИИ молекулярной биологии и биофизики – подразделение Федерального исследовательского центра Фундаментальной и трансляционной медицины (протокол № 1 от 08.06.2016).

Испытуемые экспериментальной группы приглашались к участию частно практикующим врачом-психотерапевтом, подтверждавшим диагноз аффективного расстройства и соответствие прочим критериям. Контрольная группа формировалась с помощью объявлений в социальных сетях и методом «снежного кома», так, чтобы каждый участник контрольной группы соответствовал участнику экспериментальной по полу и возрасту ± 5 лет. Лица, давшие согласие, приглашались вначале на обследование врачом-неврологом для исключения неврологических коморбидностей, а затем в Международный томографический центр СО РАН для участия в исследовании. Испытуемым проводилась запись структурной референсной МРТ и совмещенная фМРТ–ЭЭГ запись при выполнении ряда эмоциональных проб, поведенческие данные в одной из которых анализируются в настоящем исследовании. Затем вне томографа проводился краткий тест внимательности выполнения задачи: участники должны были назвать среди предъявляемых фотографий те, которые видели в ходе выполнения задач в томографе. После этого заполнялись бланки психологических тестов-опросников. Методики «Опросник привязанности к близким людям» и «Шкала руминации» выполнялись на бумажных бланках. Все остальные тесты – электронным образом в программном комплексе

БОС-Тест (ООО «Комсиб», Россия). По завершении сбора данных участники получали небольшое финансовое вознаграждение и компакт-диск с записью референсного анатомического изображения.

Психологические характеристики испытуемых оценивались с помощью Опросника привязанности к близким людям [17] (адаптация Experience in Close Relationships [18]), методики «Шкала руминации» [19] (адаптация Ruminative Response Scale [20]), Торонтской алекситимической шкалы (вариант с 26 вопросами), Опросника депрессии Бека [21] в адаптации [22] и Шкалы самооценки депрессии Цунга [23] в адаптации [24]. Оценка уровня руминации, алекситимии, общей депрессивной симптоматики проводилась для уточнения того, относятся ли выделенные корреляционные связи собственно к характеристикам привязанности или к более глобальным переменным. Возраст также включен в анализ для проверки его возможного влияния на основные результаты.

Тест определения эмоциональной мимики был запрограммирован в Millisecond Inquisit. Участникам предъявлялись в псевдослучайной последовательности 48 фотографий лиц людей из базы данных Face-Place (M.J. Tarr, Center for the Neural Basis of Cognition and Department of Psychology, Carnegie University, <http://www.tarrlab.org/>), по шесть для каждой базовой эмоции: гнев, смущение, отвращение, страх, радость, печаль, удивление или нейтральное выражение. Для каждой фотографии было предложено два варианта ответа, из которых требовалось нажатием кнопки выбрать правильный. Участники видели фотографию и варианты ответа, выводившиеся на экран магнитозащищенного монитора, в косое зеркало на головной катушке томографа. Оценива-

лось число ответов каждой категории вне зависимости от их правильности и число точных ответов каждой категории – сумма верных положительных (чувствительность) и верных отрицательных (специфичность) ответов для всех фотографий, для которых предлагался этот вариант ответа. Для выявления связей между психологическими характеристиками испытуемых и особенностями определения ими эмоциональной мимики использовался корреляционный анализ ρ Спирмена (реализован в IBM SPSS 21.0) отдельно для каждой группы. Вследствие небольшой выборки достигаемая в данном исследовании статистическая мощность соответствует возможности выявления корреляционных связей силой от $\rho = 0,45$ и выше по модулю.

Таким образом, граница значимых и незначимых корреляций в нашем исследовании проходит практически по границе ($r = 0,4$) слабых и умеренных корреляций [25]. Поскольку исследование направлено на поиск выраженных связей, это обстоятельство не является серьезным ограничением, однако интерпретация отрицательных результатов данной работы должна проводиться с осторожностью.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты с диагнозом депрессии и условно здоровые люди не различались по точности определения эмоциональной мимики в целом (в среднем 73% верных ответов из 48 попыток в каждой группе). Корреляционный анализ показал, что участники группы депрессии характеризуются негативной связью выраженности тревожного типа привязанности и количества точных ответов для мимики гнева (табл. 1, рис.).

Таблица 1

Данные корреляционного анализа Спирмена (ρ) между количеством точно определенных фотографий каждой эмоции и показателями стиля привязанности в группах лиц с депрессией и здоровых людей

Показатель	Эмоция							
	гнев	смущение	отвращение	страх	радость	удивление	печаль	нейтральное выражение
Депрессия, $n = 19$:								
– тревожный;	-0,30	-0,36	-0,14	0,045	-0,22	-0,08	0,19	0,19
– избегающий	-0,65 ^b	-0,35	-0,09	0,14	-0,10	0,06	0,48*	-0,11
Здоровые, $n = 20$:								
– тревожный;	0,07	0,10	-0,26	-0,17	-0,30	-0,17	0,22	-0,35
– избегающий	0,21	0,14	0,15	0,18	0,14	-0,16	0,14	0,19

* $p < 0,05$; ^b $p < 0,05$ с поправкой Бонферрони.

Также в этой группе была выявлена положительная корреляция между показателями тревожного стиля привязанности и числом верных ответов для печальной мимики. В группе депрессии с точностью определения агрессивных лиц также были связаны

показатели руминации в целом ($\rho = -0,48$; $p = 0,04$) и навязчивых депрессивных переживаний, эмоциональной составляющей руминации ($\rho = -0,53$; $p = 0,02$). Подобных результатов для показателей депрессии и алекситимии ни в одной из групп не выявлено.

При этом отмечались корреляции с возрастом, не объяснявшие описанных для привязанности и руминации результатов (табл. 2).

Интересной общей тенденцией является снижение точности распознавания эмоциональной экспрессии с возрастом у лиц без диагноза депрессии.

Таблица 2

Данные корреляционного анализа Спирмена (ρ) между количеством точно определенных фотографий каждой эмоции и возрастом в группах лиц с депрессией и здоровых людей								
Группа	Эмоция							
	гнев	смущение	отвращение	страх	радость	удивление	печаль	нейтральное выражение
Депрессия, $n = 19$	10	-0,22	0,01	-0,00	0,03	-0,51*	-0,09	-0,03
Здоровые, $n = 20$	0,25	-0,60**	-0,09	-0,39	-0,62 ^b	-0,33	-0,39	-0,58**

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; ^b $p < 0,05$ с поправкой Бонферрони.

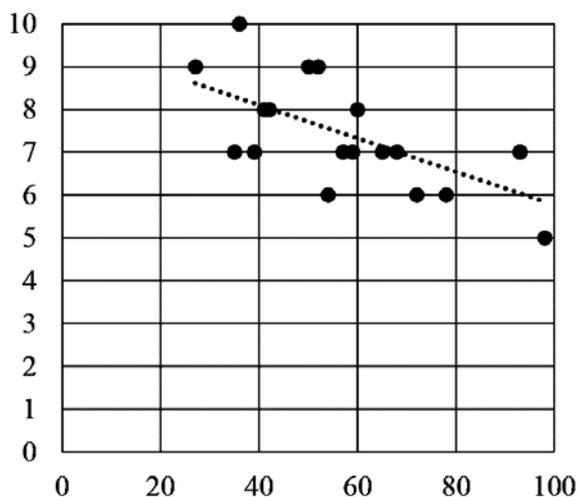


Рисунок. Группа пациентов с депрессией: ось абсцисс – диаграмма рассеяния данных по шкале «Тревожный стиль привязанности», ось ординат – количество точно определенных фотографий с эмоцией «гнев», $\rho = -0,65$

Для общего числа (без учета правильности) ответов, идентифицирующих фотографии как выражающие ту или иную эмоцию, обозначенные выше закономерности не сохранялись. В группе депрессии не выявлено значимых корреляций, в то время как у здоровых людей отмечена статистически значимая негативная связь показателя навязчивых размышлений как одной из когнитивных составляющих руминации с количеством портретов, идентифицированных как «печальные» ($\rho = 0,53$; $p = 0,02$). Также в контрольной группе число фотографий, охарактеризованных как «радостные», было прямо связано с возрастом ($\rho = 0,61$; $p < 0,01$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Ключевым и единственным статистически значимым с учетом поправки на множественные сравнения результатом исследования является установленная специфичная для депрессии связь выраженности тревожного стиля привязанности с низкой точностью рас-

познавания агрессивных лиц. Эта связь представляет особый интерес в свете повышенной распространенности лиц с тревожным типом привязанности среди страдающих депрессией [11]. Дополнительный корреляционный анализ показал отсутствие связей распознавания эмоции гнева с возрастом ($\rho = 0,1$, что было бы практически пренебрежимой связью, даже если бы большая выборка позволила считать ее значимой [25]). Наличие сравнительно слабых, но значимых корреляций с показателями руминации позволяет предположить роль более масштабного когнитивного стиля, однако при ведущей роли стиля реагирования на социальные эмоции, воплощенного в понятии привязанности.

Нам не удалось обнаружить данных, описывающих отношения стиля привязанности и распознавания эмоциональной мимики при депрессии. Известно, что среди пациентов с социофобией, состоянием, часто сопутствующим депрессии, лица с тревожным стилем привязанности быстрее реагируют на эмоциональные стимулы, чем на нейтральные [26]. Однако эта закономерность неспецифична относительно вида эмоции и, вероятно, отражает повышенную эмоциональную уязвимость, характерную для тревожной привязанности [6].

Данные, полученные на выборках здоровых людей разного возраста, кардинально отличаются от наших результатов. Так, в одном исследовании методом вызванных потенциалов различия ранних (50–120 мс) компонент при восприятии агрессивных и нейтральных лиц выявлялись только у участников с избегающим типом привязанности [8]. В другом – лица с надежным и тревожным стилями, но не с избегающим, отличались большей реакцией на агрессивный язык тела по сравнению с нейтральным [9]. Тревожность, ассоциированная с тревожным стилем привязанности, не была связана с распознаванием эмоций на тахистоскопически предъявленных фотографиях и с соответствующими реакциями головного мозга [15].

В исследовании эффектов прайминга с подавлением реакции на мимику гнева и печали был ассоцииро-

ван избегающий, а не тревожный тип [6]. У подростков выраженность привязанности по надежному типу связана с успешностью в определении эмоций как по лицу целиком, так и только по зоне глаз [27], что подразумевает при патологических типах привязанности дефицит соответствующей способности, тем не менее, безотносительно конкретного вида экспрессии.

Таким образом, у здоровых людей особенности реагирования на мимику гнева определяются выраженностью привязанности по избегающему типу, а роль тревожной привязанности видится неселективной относительно конкретных эмоций. Тем не менее, согласно полученным нами данным, при депрессии выраженность именно тревожного стиля препятствует корректному распознаванию эмоции гнева. Заметим, что для лиц с тревожной привязанностью социальные интеракции являются способом достижения субъективной безопасности [6, 7], поэтому игнорирование агрессивной мимики, снижающее социальную тревогу и потенциально предотвращающее конфликты, выглядит закономерным. Мимика гнева в естественных условиях рассматривается как негативный стимул и здоровыми людьми [28]. Однако, вероятно, только при сочетании депрессии и тревожного типа привязанности потребность в избегании агрессии достигает интенсивности, оправдывающей перцептивную защиту против этой категории стимулов.

Поскольку речь идет об основном результате работы (отрицательная ассоциация точности распознавания мимики гнева и показателя тревожного аттачмента, специфичная для группы депрессии), стоит рассмотреть его в контексте ограниченной выборки нашего исследования. Бутстреп корреляционного анализа в 1 тыс. повторений показал 95%-й доверительный интервал для получаемых корреляций в группе депрессии $-0,86 \leq \rho \leq -0,27$. Часть доверительного интервала лежит в области незначимых корреляций, однако весь доверительный интервал характеризуется отрицательными значениями. Абсолютная сила корреляции находится в пределах от слабой до пограничной между высокой и очень высокой [25]. Аналогичный анализ в группе здоровых людей при этом показывает интервал $-0,27 \leq \rho \leq 0,68$. Таким образом, доверительные интервалы для значения этой корреляции в группах здоровых людей и пациентов с депрессией не перекрываются, что может быть аргументом в пользу специфичности связи.

Положительная связь выраженности тревожного стиля привязанности и распознавания печальной экспрессии также мало соответствует данным, полученным на здоровых людях. Тревожный тип привязанности ассоциирован с потребностью в близости и

одновременным беспокойством за доступность объекта, что приводит к заинтересованности в распознавании эмоциональной мимики [7]. Лица с тревожной привязанностью менее склонны к подавлению реакций на печальную мимику [6]. Однако, по данным фМРТ, представители этого типа характеризуются повышенным церебральным ответом в контексте радостной, но не печальной мимики [7]. Реакции на печальную мимику, а возможно, и точность распознавание эмоции печали могут отражать готовность взаимодействовать с человеком, находящимся в состоянии эмоционального дискомфорта и нуждающегося в поддержке [2].

Таким образом, при депрессии тревожный стиль привязанности формирует настоятельные социальные потребности и требует толерантности к состоянию партнера по общению и готовности разделить его дискомфорт. Определенную роль может играть и базовый характер эмоции печали для депрессии, что делает восприятие другого грустного человека менее негативным. Два основных результата нашей работы, описанные выше, полностью соответствуют теории мотивационных систем Дж. Грэя в ее современной редакции (см. [29] об эволюции и актуальных положениях теории и [30] о ее связи с асимметрией префронтальной коры и особой роли эмоции гнева). У лиц с депрессией эта теория предсказывает дефицитарность правополушарной системы активации поведения, ответственной за действия, направленные на удовлетворение потребностей. При этом активность системы бегства, борьбы и замирания (предотвращение внешних угроз) и левополушарной системы подавления поведения (регуляция поведения в ситуации мотивационного конфликта), напротив, должна быть гипертрофированной.

Тревожный тип привязанности отражает совершенно аналогичный дисбаланс с акцентом на системе подавления поведения, то же самое относится к склонности к руминации. Наблюдение мимики гнева другого человека может вызывать как ответную реакцию агрессии, так и реакции страха и тревоги или то и другое вместе, таким образом, соотношение задействования трех мотивационных систем может быть любым, что акцентирует индивидуальные особенности и создает оптимальные условия для выявления корреляционных связей тип аттачмента – точность определения эмоции.

Распознавание мимики печали, характеризующейся снижением интенсивности работы системы активации поведения, вполне соответствует описанным выше характеристикам депрессии и тревожного типа аттачмента. Полное соответствие этой модели, однако, требовало бы дополнительных положительных связей тревожного аттачмента с точностью

распознавания эмоций отвращения, страха, смущения и, возможно, удивления и отрицательной – с качеством идентификации эмоции радости. Влияние недостаточности выборки в этом случае сомнительно, поскольку для большинства названных корреляций r близок к нулю, а для смущения ($r = -0,35$) направление связи противоположно ожидаемому.

Для прояснения гипотезы о том, что выявленные связи типа аттачмента и выраженности руминации с качеством распознавания эмоции гнева и, возможно, печали демонстрируют частный случай влияния мотивационных систем Дж. Грэя на эмоциональные переменные, требуются дополнительные исследования с большим объемом выборки и включением шкал, соответствующих этим системам, в анализ модерации, а также в качестве факторов/регрессоров в анализ каузальных отношений переменных.

Некоторый интерес для исследований эмоционального интеллекта и эмпатии в нормотипичных популяциях представляют наши данные об ухудшении распознавания эмоций радости и смущения с возрастом. Это проявляется в тенденции характеризовать как радостные лица, эмоции на которых трудно идентифицировать. Возможно, это указывает на снижение интереса к эмоциональному состоянию других людей (по аналогии с данными [2] о печали). Полученные результаты контрастируют с описанными [31] о том, что с возрастом притупляется чувствительность к мимике страха и гнева, а качество распознавания эмоции радости не меняется.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании получены новые данные о связях стиля привязанности с точностью распознавания эмоциональной мимики в норме и при сравнительно легких депрессивных расстройствах. В дополнение к существующим данным о преимущественной роли избегающего типа привязанности в формировании атипичных реакций на эмоциональную мимику гнева у здоровых людей, выявлена специфичная для депрессии негативная корреляция выраженности тревожной привязанности и точности распознавания агрессивной экспрессии. Результаты указывают на необходимость учета типа привязанности как фактора при изучении нарушений эмоционального интеллекта и эмпатии при депрессии.

ЛИТЕРАТУРА

- Zwick J.C., Wolkenstein L. Facial emotion recognition, theory of mind and the role of facial mimicry in depression. *Journal of Affective Disorders*. 2017; 210: 90–99. DOI: 10.1016/j.jad.2016.12.022.
- Trapp W., Kalzendorf C., Baum C., Hajak G., Lautenbacher S. Attentional biases in patients suffering from unipolar depression: results of a dot probe task investigation. *Psychiatry Research*. 2018; 261: 325–331. DOI: 10.1016/j.psychres.2018.01.005.
- Боулби Дж. Привязанность. М.: Гардарики, 2003.
- Ainsworth M.D.S., Blehai M.C., Waters E., Wall S. Patterns of attachment: a psychological study of the strange situation. Hillsdale, N.J.: Erlbaum, 1978.
- Hazan C., Shaver P. Romantic love conceptualized as an attachment process. *Journal of Personality and Social Psychology*. 1987; 52 (3): 511–524. DOI: 10.1037/0022-3514.52.3.511.
- Dewitte M. Adult attachment and attentional inhibition of interpersonal stimuli. *Cognition and Emotion*. 2011; 25 (4): 612–625. DOI: 10.1080/02699931.2010.508683.
- Donges U.S., Kugel H., Stuhmann A., Grotegerd D., Redlich R., Lichev V., Rosenberg N., Ihme K., Suslow T., Dannlowski U. Adult attachment anxiety is associated with enhanced automatic neural response to positive facial expression. *Neuroscience*. 2012; 220: 149–157. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2012.06.036.
- Dan O., Raz S. Adult attachment and emotional processing biases: an event-related potentials (ERPs) study. *Biological Psychology*. 2012; 91 (2): 212–220. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2012.06.003.
- Ma Y., Chen X., Ran G., Ma H., Zhang X., Liu G. The processing of body expressions during emotional scenes: the modulation role of attachment styles. *Scientific Reports*. 2017; 7: 44740. DOI: 10.1038/srep44740.
- Niedenthal P.M., Brauer M., Robin L., Innes-Ker A.H. Adult attachment and the perception of facial expression of emotion. *Journal of Personality and Social Psychology*. 2002; 82 (3): 419–433. DOI: 10.1037/0022-3514.82.3.419.
- Pettem O., West M., Mahoney A., Keller A. Depression and attachment problems. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 1993; 18 (2): 78–81.
- Bifulco A., Moran P.M., Ball C., Bernazzani O. Adult attachment style. I: Its relationship to clinical depression. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 2002; 37 (2): 50–59. DOI: 10.1007/s127-002-8215-0.
- Adams G.C., Wrath A.J., Mondal P., Asmundson G.J.G. Depression with or without comorbid social anxiety: Is attachment the culprit? *Psychiatry Research*. 2018; 269: 86–92. DOI: 10.1016/j.psychres.2018.08.037.
- Suslow T., Hußlack A., Bujanow A., Henkelmann J., Kersting A., Hoffmann K.T., Egloff B., Lobsien D., Günther V. Implicitly and explicitly assessed anxiety: no relationships with recognition of and brain response to facial emotions. *Neuroscience*. 2019; 408: 1–13. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2019.03.059.
- Suslow T., Kugel H., Rauch A.V., Dannlowski U., Bauer J., Konrad C., Arolt V., Heindel W., Ohrmann P. Attachment avoidance modulates neural response to masked facial emotion. *Human Brain Mapping*. 2009; 30 (11): 3553–3562. DOI: 10.1002/hbm.20778.
- Vrticka P., Andersson F., Grandjean D., Sander D., Vuilleumier P. Individual attachment style modulates human amygdala and striatum activation during social appraisal. *PLoS One*. 2008; 3 (8): e2868. DOI: 10.1371/journal.pone.0002868.
- Сабельникова Н.В., Каширский Д.В. Опросник привязанности к близким людям. *Психологический журнал*. 2015; 36 (4): 84–97.

18. Brennan K.A., Clark C.L., Shaver P.R. Self-report measurement of adult romantic attachment: An integrative overview. Attachment theory and close relationships. J.A. Simpson, W.S. Rholes (eds). New York: Guilford Press, 1998: 46–76.
19. Колпаков Я.В., Ялтонский В.М. Феномен руминации в структуре тревожно-депрессивных переживаний у лиц молодого возраста. *Медицинская психология в России*. 2013; 5 (3): 4.
20. Treynor W., Gonzalez R., Nolen-Hoeksema S. Rumination reconsidered: a psychometric analysis. *Cognitive Therapy and Research*. 2003; 27 (3): 247–259.
21. Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M., Mock J., Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*. 1961; 4: 561–571. DOI: 10.1001/archpsyc.1961.01710120031004.
22. Тарабрина Н.В. Опросник депрессивности Бека (Beck Depression Inventory – BDI). В кн.: Практикум по психологии посттравматического стресса. СПб.: Питер, 2001: 182–190.
23. Zung W.W. A self-rating depression scale. *Archives of General Psychiatry*. 1965; 12: 63–70. DOI: 10.1001/archpsyc.1965.01720310065008.
24. Райгородский Д.Я. Методика дифференциальной диагностики депрессивных состояний Зунге. Адаптация Т.И. Балашовой. В кн.: Практическая психодиагностика. Методики и тесты. Самара: БАХРАХ-М, 2001: 82–83.
25. Guilford J.P. Psychometric methods (2nd ed.). New York: McGraw-Hill, 1954.
26. Byrow Y., Chen N.T., Peters L. Time course of attention in socially anxious individuals: investigating the effects of adult attachment style. *Behavior. Therapy*. 2016; 47 (4): 560–571. DOI: 10.1016/j.beth.2016.04.005.
27. Öztürk Y., Özyurt G., Turan S., Mutlu C., Tufan A.E., Akay A.P. relationships between theory of mind (tom) and attachment properties in adolescent with social anxiety disorder. *Noro. Psikiyat. Arşiv*. 2020; 57 (1): 65–70. DOI: 10.29399/npa.24757.
28. Aarts H., Ruys K.I., Veling H., Renes R.A., de Groot J.H., van Nunen A.M., Geertjes S. The art of anger: reward context turns avoidance responses to anger-related objects into approach. *Psychological Science*. 2010; 21 (10): 1406–410. DOI: 10.1177/0956797610384152.
29. Smillie L.D., Pickering A.D., Jackson C.J. The new reinforcement sensitivity theory: implications for personality measurement. *Personality and Social Psychology Review*. 2006; 10 (4): 320–335. DOI: 10.1207/s15327957pspr1004_3.
30. Harmon-Jones E., Gable P.A., Peterson C.K. The role of asymmetric frontal cortical activity in emotion-related phenomena: a review and update. *Biological Psychology*. 2010; 84 (3): 451–462. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2009.08.010.
31. Rutter L.A., Dodell-Feder D., Vahia I.V., Forester B.P., Ressler K.J., Wilmer J.B., Germine L. Emotion sensitivity across the lifespan: Mapping clinical risk periods to sensitivity to facial emotion intensity. *Journal of Experimental Psychology: General*. 2019; 148 (11): 1993–2005. DOI: 10.1037/xge0000559.

Благодарности

Авторы выражают благодарность Н.В. Сабельниковой и Я.В. Колпаковой за предоставленные текст и ключи Опросника привязанности к близким людям и Шкалы руминации.

Вклад авторов

Мельников М.М. – разработка дизайна и процедуры исследования, подготовка черновика рукописи. Штарк М.Б. – разработка дизайна и процедуры исследования. Безматерных Д.Б. – написание программы для предъявления изображений и сбора данных об ответах, сбор соответствующих данных. Козлова Л.И. – сбор данных психологического тестирования. Натарова К.А. – отбор пациентов в соответствии с клиническими критериями. Все авторы приняли участие в обсуждении черновика рукописи и одобрили окончательный вариант текста статьи.

Сведения об авторах

Мельников Михаил Евгеньевич, канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник, ФИЦ ФТМ, г. Новосибирск. ORCID 0000-0003-4957-1958.

Безматерных Дмитрий Дмитриевич, аспирант, НГУ; науч. сотрудник, ФИЦ ФТМ, г. Новосибирск. ORCID 0000-0001-6712-5412.

Козлова Людмила Игоревна, ст. науч. сотрудник, ФИЦ ФТМ, г. Новосибирск. ORCID 0000-0003-1821-7251.

Натарова Кира Александровна, канд. мед. наук, ст. преподаватель, МИПиП, г. Новосибирск. ORCID 0000-0001-8088-0471.

Штарк Марк Борисович, д-р биол. наук, профессор, академик РАН, гл. науч. сотрудник ФИЦ ФТМ, г. Новосибирск. ORCID 0000-0002-2326-4709.

(✉) Мельников Михаил Евгеньевич, e-mail: mikhail-melnikov@mail.ru.

Поступила в редакцию 28.07.2020

Подписана в печать 30.04.2020

Показатели физической работоспособности у потомства крыс с экспериментальной преэклампсией при ранней и поздней фармакологической коррекции производными ГАМК

Музыка Е.А., Перфилова В.Н., Суворин К.В., Тюренков И.Н.

Волгоградский государственный медицинский университет (ВолгГМУ)
Россия, 400131, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, 1

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – оценить изменения показателей физической работоспособности у потомства крыс с экспериментальной преэклампсией (ЭП) при ранней и поздней фармакологической коррекции производными гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК).

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на потомстве в возрасте 3 мес ($n = 358$), 18 ($n = 288$) и 25 мес ($n = 138$), рожденном белыми беспородными самками крыс с физиологической беременностью и ЭП, моделированной заменой питьевой воды 1,8%-м раствором натрия хлорида с 1-х по 21-е сут гестации. На первом этапе изучали физическую работоспособность 3- и 18-месячного потомства самок крыс с ЭП после ранней фармакологической коррекции (с 40-х по 70-е сут жизни) производными ГАМК сукцикардом (22 мг/кг), салифеном (7,5 мг/кг), фенибутом (25 мг/кг) и препаратом сравнения пантогамом (50 мг). На втором этапе потомству, рожденному крысами с ЭП, в течение 30 сут (с 24-го по 25-й мес жизни) вводили в желудок сукцикард (44 мг/кг), салифен (15 мг/кг), фенибут (50 мг/кг) или пантогам (100 мг). В исследовании использовали тесты «Удержание тела на горизонтальном веревочном канате» (УТнаГВК), «Ротарод» и «Вынужденное плавание с грузом» (ВПсГ).

Результаты. У потомства самок крыс с ЭП в возрасте 3, 18 и 25 мес уменьшились мышечная сила, координационно-двигательная активность и аэробно-анаэробная выносливость в тестах УТнаГВК, «Ротарод» и ВПсГ по сравнению с показателями у животных, рожденных интактными крысами. Производное ГАМК сукцикард и препарат сравнения «Пантогам» были эффективны как при ранней, так и при поздней фармакологической коррекции, салифен и фенибут – только при введении в пубертатном периоде. С возрастом у потомства крыс с ЭП снижались мышечная сила и координационно-двигательная активность, но аэробно-анаэробная выносливость увеличивалась.

Заключение. У потомства крыс, подвергнутых ЭП, в возрасте 3, 18 и 25 мес ухудшалась физическая работоспособность. Фармакологическая коррекция производными ГАМК в подростковом периоде ослабляла последствия ЭП. При введении веществ в пубертатном периоде лечебное действие оказывали только сукцикард и препарат сравнения «Пантогам». Это предполагает возможность создания на основе сукцикарда препарата для превентивной коррекции последствий преэклампсии.

Ключевые слова: экспериментальная преэклампсия, потомство крыс, производные ГАМК, физическая работоспособность.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено Региональным исследовательским этическим комитетом Волгоградской области (протокол № 2044-2017 от 25.12.2017).

Для цитирования: Музыко Е.А., Перфилова В.Н., Суворин К.В., Тюренков И.Н. Показатели физической работоспособности у потомства крыс с экспериментальной преэклампсией при ранней и поздней фармакологической коррекции производными ГАМК. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (1): 98–104. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-98-104>.

Change in physical performance indicators of the progenies of rats with experimental preeclampsia in early and late pharmacological correction by GABA derivatives

Muzyko E.A., Perfilova V.N., Suvorin K.V., Tyurenkov I.N.

Volgograd State Medical University
1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russian Federation

ABSTRACT

The aim of the study was to assess the changes in physical performance parameters in the progeny of rats with experimental preeclampsia (EP) undergoing early and late pharmacological treatment with gamma-aminobutyric acid (GABA) derivatives.

Materials and methods. At the first stage, physical performance of 3- and 18-month old progeny of female rats with EP after early pharmacological treatment (from 40th to 70th day of life) with GABA derivatives, succinylcholine (22mg/kg), salifen (7.5 mg/kg), phenibut (25 mg/kg) and a comparator drug, pantogam (50 mg), was studied. At the second stage, succinylcholine (44 mg/kg), salifen (15 mg/kg), phenibut (50 mg/kg) or pantogam (100 mg) were intragastrically administered in the progeny of rats with EP for 30 days (from 24th to 25th months of life). The horizontal rope walking test (HRWT), Rotarod performance test, Forced swim test with weight load (FSTwWL) were used in the study.

Results. The HRWT, Rotarod performance test and FSTwWL showed a decrease in muscle strength, coordination and motor activity, and aerobic and anaerobic endurance in rats with EP aged 3, 18 and 25 months as compared to the values of the animals born to intact rats. Succinylcholine, a GABA-derivative, and pantogam, a comparator drug, were effective both in early and late pharmacological interventions, whereas salifen and phenibut were effective only when administered during puberty. As the offspring of EP rats were aging, their muscle strength, coordination, and motor activity were decreasing, while their aerobic and anaerobic endurance was increasing.

Conclusion. Physical performance in the progeny of rats with induced EP aged 3, 18 and 25 months tended to decrease. Pharmacological treatment with GABA derivatives in the adolescent period attenuated EP consequences. When administered in the puberty period, only succinylcholine and the comparator drug, pantogam, had a therapeutic effect. This fact provides evidence that a succinylcholine-based drug can be developed for preventive management of preeclampsia consequences.

Key words: experimental preeclampsia, the progeny of rats, GABA derivatives, physical performance.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors received no specific funding for this work.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the Regional Research Ethics Review Board (Protocol No. 2044-2017 of 25.12.2017).

For citation: Muzyko E.A., Perfilova V.N., Suvorin K.V., Tyurenkov I.N. Change in physical performance indicators of the progenies of rats with experimental preeclampsia in early and late pharmacological correction by GABA derivatives. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (1): 98–104. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-98-104>.

ВВЕДЕНИЕ

Преэклампсия является тяжелым мультисистемным патологическим состоянием беременности, которое увеличивает риск развития неблагоприятных последствий у потомства как на ранних этапах жизни, так и в отдаленные периоды. Нарушение формирования фетоплацентарного комплекса и эндотелиальная дисфункция, характерные для преэклампсии, способствуют ухудшению кровообращения в системе «мать – плацента – плод», что влечет за собой недостаточную доставку питательных веществ плоду и развитие хронической гипоксии [1]. Преэклампсия во время критических периодов внутриутробного онтогенеза ребенка сопровождается патологическими изменениями в органах и тканях. Дети, рожденные матерями с данным осложнением беременности, отстают в физическом развитии, у них повышается риск развития заболеваний в отдаленные периоды жизни и снижается физическая работоспособность [2].

В настоящее время не созданы лекарственные средства с доказанной эффективностью для коррекции постгипоксических нарушений, возникающих на разных этапах онтогенеза у детей, рожденных женщинами с преэклампсией, не разработана стратегия лечения осложнений этого тяжелого состояния. Поиск безопасных и эффективных лекарственных средств для коррекции осложнений преэклампсии является актуальным в педиатрической и терапевтической практике.

В ранее проведенных исследованиях было показано, что производные гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) оказывают эндотелий-, нейро-, кардиопротекторное действие, обладают антигипоксическим и антиоксидантным эффектами, увеличивают физическую работоспособность крыс [3–5]. Эти данные предполагают возможность использования производных ГАМК для коррекции последствий преэклампсии у потомства.

Цель исследования – оценка показателей физической работоспособности у потомства крыс с экспериментальной преэклампсией (ЭП) при ранней (с 40-х по 70-е сут жизни) и поздней (с 24-го по 25-й мес жизни) фармакологической коррекции производными ГАМК сукцикардом, салифеном, фенибутом и препаратом сравнения «Пантогам».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты выполнены на потомстве в возрасте 3 мес ($n = 358$), 18 ($n = 288$) и 25 мес ($n = 138$), рожденном белыми беспородными самками крыс с физиологической беременностью и ЭП, моделированной заменой питьевой воды 1,8%-м раствором натрия хлорида с 1-х по 21-е сут гестации [3]. Жи-

вотных получали из ФГУП «Питомник лабораторных животных Рапполово» (Ленинградская область). Содержание и уход за ними в условиях вивария ВолгГМУ осуществляли согласно рекомендациям национального стандарта Российской Федерации ГОСТ Р-33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», Международных рекомендаций «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (1986). Исследование выполняли в соответствии с требованиями приказа МЗ РФ №199н от 01.04.2016 г. «Об утверждении правил лабораторной практики» и директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22.09.2010 г. по охране животных, используемых в научных целях. Исследование одобрено Региональным исследовательским этическим комитетом Волгоградской области (протокол № 2044-2017 от 25.12.2017).

Животным вводили производные ГАМК – сукцикард (композиция 4-фенилпирацетама и янтарной кислоты в соотношении 2 : 1), фенибут (γ -амино- β -фенилмасляная кислота), салифен (композиция фенибута и салициловой кислоты в соотношении 2 : 1). Все субстанции синтезированы на кафедре органической химии РГПУ имени А.И. Герцена. Препаратом сравнения служил пантогам (гопантеновая кислота, ООО «ПИК-ФАРМА», Россия; сироп 100 мг/мл).

На 39-е сут после рождения потомство отсаживали от крыс самок. Исследование проводили в два этапа. На первом этапе были сформированы группы животных: 1, 2 – позитивный контроль – самцы ($n = 30$) и самки ($n = 29$), рожденные здоровыми крысами и получавшие дистиллированную воду; 3, 4 – негативный контроль – самцы ($n = 30$) и самки ($n = 30$), рожденные крысами с ЭП и получавшие дистиллированную воду; 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 – опытные группы – самцы и самки (по 30 животных каждого пола), рожденные крысами с ЭП и получавшие производные ГАМК: сукцикард в дозе 22 мг/кг, фенибут в дозе 25 мг/кг, салифен в дозе 7,5 мг/кг или пантогам в дозе 50 мг. Производные ГАМК, препарат сравнения и дистиллированную воду вводили в желудок один раз в сутки с 40-х по 70-е сут жизни. Дозы веществ соответствовали половине дозы, используемой у взрослых крыс. В этих дозах вещества проявляли максимально выраженную фармакологическую активность по результатам ранее проведенных экспериментов [3, 4].

У крысят в возрасте 3 мес изучали физическую работоспособность в тестах «Удержание тела на горизонтальном веревочном канате» (УТнаГВК) [6],

«Ротарод» [6] и «Вынужденное плавание с грузом» (ВПсГ) [7]. У самцов и самок в возрасте 18 мес групп позитивного контроля ($n = 25$ и $n = 23$), негативного контроля ($n = 28$ и $n = 25$) и опытных групп: 5 ($n = 24$), 6 ($n = 27$), 7 ($n = 20$), 8 ($n = 21$), 9 ($n = 23$), 10 ($n = 24$), 11 ($n = 24$), 12 ($n = 24$) выполняли эти же тесты.

На втором этапе исследования в течение 30 сут (с 24-й по 25-й мес жизни) самцам и самкам групп позитивного контроля ($n = 11$ и $n = 11$) и негативного контроля ($n = 15$ и $n = 12$) вводили в желудок дистиллированную воду, самцам и самкам опытных групп 5 ($n = 16$) и 6 ($n = 9$) – сукцикард дозе 44 мг/кг, 7 ($n = 11$) и 8 ($n = 14$) – салифен в дозе 15 мг/кг, 9 ($n = 14$) и 10 ($n = 12$) – фенибут в дозе 50 мг/кг, 11 ($n = 7$) и 12 ($n = 6$) – пантогам в дозе 100 мг. Физическую работоспособность крыс в возрасте 25 мес оценивали в тестах УТнаГВК, «Ротарод» и ВПсГ. Вещества вводили в эффективных для взрослых крыс дозах [3, 4].

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета программ Statistica v.12.5, лицензионный номер 133-190-095 (StatSoft Inc., США) по U -критерию Манна – Уитни и t -критерию Стьюдента для парных сравнений, а также критериям Ньюмена – Кейлса, Краскела – Уоллиса с пост-тестом Даннета для множественных, с предварительной проверкой выборок на нормальность распределения по критерию Шапиро – Уилка. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – ошибка среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У потомства крыс группы негативного контроля в возрасте 3, 18 и 25 мес время выполнения тестов УТнаГВК, «Ротарод» и ВПсГ было существенно меньше, чем у животных, рожденных здоровыми самками. Это свидетельствует о снижении на ранних и поздних этапах онтогенеза мышечной силы, способности к поддержанию равновесия и координации движений, аэробно-анаэробной выносливости (табл. 1, 2, рис.).

В тесте УТнаГВК у 3-месячного потомства, получавшего производные ГАМК и препарат сравнения пантогам, время удержания на горизонтальном веревочном канате было существенно больше, чем у крыс группы негативного контроля. В возрасте 18 мес время удержания увеличивалось у самцов, получавших сукцикард и пантогам, и у самок, получавших салифен и фенибут. В возрасте 25 мес удержание на горизонтальном канате удлинялось у самцов, которым вводили сукцикард, фенибут и пантогам. Время выполнения теста статистически значимо сокращалось у потомства всех групп в возрасте 18 и 25 мес по сравнению с 3-месячными животными. У крыс в возрасте 25 мес по сравнению с 18-месячным потомством время удержания уменьшалось у самцов и самок, рожденных крысами с ЭП, и у самок, получавших салифен и фенибут (см. табл. 1).

Таблица 1

Динамика изменений мышечной силы у потомства крыс с экспериментальной преэклампсией в тесте «Удержание тела на горизонтальном веревочном канате» при ранней и поздней фармакологической коррекции производными ГАМК, $M \pm m$				
Группа животных	Пол	Время выполнения теста, с		
		Возраст 3 мес	Возраст 18 мес	Возраст 25 мес
Позитивный контроль	Самцы	50,27 ± 1,58	10,08 ± 0,83 &	7,60 ± 0,91 &
	Самки	62,03 ± 1,80	6,83 ± 0,73 &	6,82 ± 0,87 &
Негативный контроль	Самцы	27,31 ± 1,61 *	6,46 ± 0,64 \$&	3,80 ± 0,31 \$&>
	Самки	37,07 ± 1,99 *	6,33 ± 0,45 &	4,50 ± 0,31 *<
Потомство крыс с экспериментальной преэклампсией, получавшее сукцикард	Самцы	42,07 ± 1,66 #	8,50 ± 0,69 #&	8,33 ± 0,62 ^&
	Самки	57,09 ± 1,77 #	7,19 ± 0,53 &	6,43 ± 0,53 &
Потомство крыс с экспериментальной преэклампсией, получавшее салифен	Самцы	41,31 ± 1,35 #	6,25 ± 0,69 &	5,55 ± 0,55 &
	Самки	56,37 ± 1,62 #	11,57 ± 0,85 #&	5,71 ± 0,60 &<
Потомство крыс с экспериментальной преэклампсией, получавшее фенибут	Самцы	43,55 ± 1,19 #	6,39 ± 0,61 &	6,38 ± 0,43 ^&
	Самки	52,13 ± 1,55 #	9,61 ± 0,74 #&	6,00 ± 0,51 &<
Потомство крыс с экспериментальной преэклампсией, получавшее пантогам	Самцы	34,48 ± 1,60 #	8,54 ± 0,68 #&	6,57 ± 0,75 ^&
	Самки	51,38 ± 1,49 #	6,96 ± 0,48 @	5,83 ± 0,48 &

Примечание. Различия статистически значимы ($p < 0,05$) по сравнению с группой позитивного контроля: \$ – по критерию Манна – Уитни, * – по критерию Стьюдента; по сравнению с группой негативного контроля: ^ – по критерию Краскела – Уоллиса с пост-тестом Даннета, # – по критерию Ньюмена – Кейлса; по сравнению с потомством в возрасте 3 мес: @ – по критерию Манна – Уитни, & – по критерию Стьюдента; по сравнению с потомством в возрасте 18 мес: > – по критерию Манна – Уитни, < – по критерию Стьюдента.

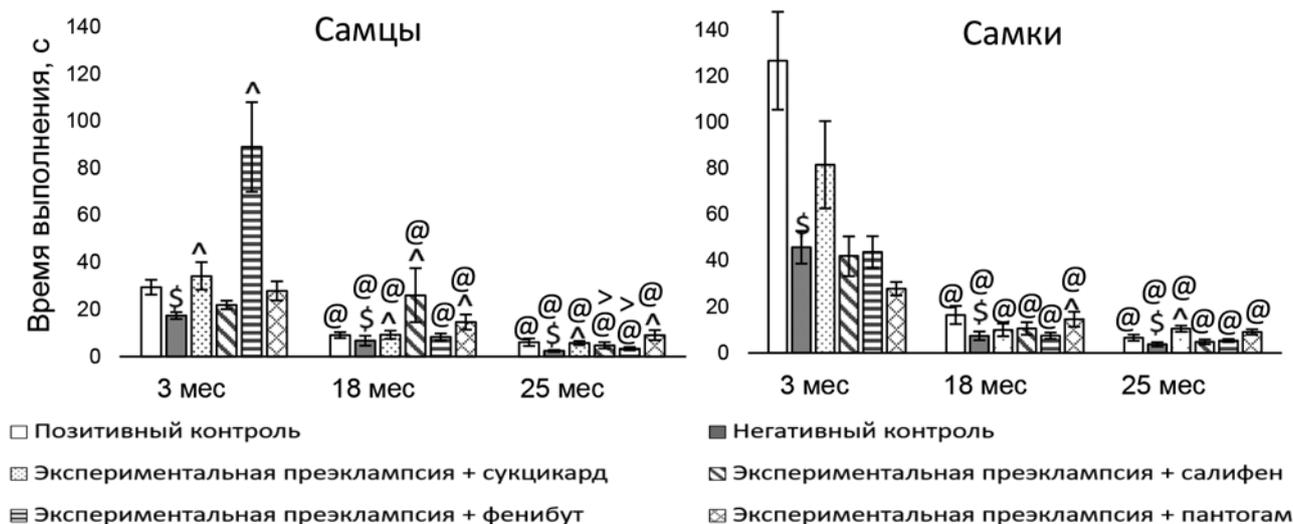


Рисунок. Динамика изменений координационно-двигательной активности у потомства крыс с экспериментальной преэклампсией в тесте «Ротарод» при ранней и поздней фармакологической коррекции производными ГАМК, $M \pm m$: различия статистически значимы ($p < 0,05$) по сравнению с группой позитивного контроля: \$ – по критерию Манна – Уитни, * – по критерию Стьюдента; по сравнению с группой негативного контроля: ^ – по критерию Краскела – Уоллиса с пост-тестом Даннета, # – по критерию Ньюмена – Кейлса; по сравнению с потомством в возрасте 3 мес: @ – по критерию Манна – Уитни; по сравнению с потомством в возрасте 18 мес: > – по критерию Манна – Уитни

Таблица 2

Динамика изменений аэробно-анаэробной выносливости у потомства крыс с экспериментальной преэклампсией в тесте «Вынужденное плавание с грузом» при ранней и поздней фармакологической коррекции производными ГАМК, $M \pm m$				
Группа животных	Пол крысы	Время выполнения теста, с		
		Возраст 3 мес	Возраст 18 мес	Возраст 25 мес
Позитивный контроль	Самцы	129,72 ± 2,97	155,88 ± 8,56 &	166,50 ± 7,20 @
	Самки	153,38 ± 3,78	189,61 ± 11,48 &	193,56 ± 9,30 &
Негативный контроль	Самцы	92,23 ± 2,78 \$	125,74 ± 5,02 * &	134,53 ± 4,95 * &
	Самки	99,67 ± 2,79 *	148,71 ± 4,17 * &	116,67 ± 4,90 * & <
Потомство крыс с экспериментальной преэклампсией, получавшее сукцикард	Самцы	108,52 ± 3,41 ^	145,71 ± 5,77 # &	154,47 ± 6,40 &
	Самки	111,93 ± 2,98 #	166,33 ± 9,48 &	173,00 ± 12,08 # &
Потомство крыс с экспериментальной преэклампсией, получавшее салифен	Самцы	127,40 ± 7,78 ^	150,05 ± 8,58 #	147,40 ± 8,83
	Самки	124,10 ± 5,26 #	184,38 ± 8,88 # &	148,42 ± 8,28 & <
Потомство крыс с экспериментальной преэклампсией, получавшее фенибут	Самцы	99,28 ± 3,26	164,96 ± 6,81 # &	155,50 ± 6,28 &
	Самки	121,53 ± 3,23 #	161,74 ± 9,66 @	153,92 ± 9,07 &
Потомство крыс с экспериментальной преэклампсией, получавшее пантогам	Самцы	109,84 ± 3,24 ^	156,08 ± 8,30 # &	135,71 ± 7,97 &
	Самки	99,38 ± 2,32	169,43 ± 9,52 &	174,20 ± 11,06 # &

Примечание. Различия статистически значимы ($p < 0,05$) по сравнению с группой позитивного контроля: \$ – по критерию Манна – Уитни, * – по критерию Стьюдента; по сравнению с группой негативного контроля: ^ – по критерию Краскела – Уоллиса с пост-тестом Даннета, # – по критерию Ньюмена – Кейлса; по сравнению с потомством в возрасте 3 мес: @ – по критерию Манна – Уитни, & – по критерию Стьюдента; по сравнению с потомством в возрасте 18 мес: > – по критерию Манна – Уитни, < – по критерию Стьюдента.

При оценке способности к удержанию равновесия и координации в тесте «Ротарод» было показано, что в возрасте 3 мес самцы, получавшие салифен и фенибут, значительно дольше удерживались на вращающемся стержне, чем животные группы негативного контроля. В возрасте 18 мес длительнее удерживались самцы, которым вводили сукцикард, салифен и пантогам, и самки, получавшие пантогам.

В возрасте 25 мес время удержания повышалось у самцов, которым вводили сукцикард и пантогам, и самок, получавших сукцикард. Время выполнения теста у 18- и 25-месячного потомства всех групп было меньше, чем у крыс в возрасте 3 мес (см. рис.).

В тесте ВПсГ 3-месячные самцы, получавшие сукцикард, салифен и пантогам, а также самки, которым вводили сукцикард, салифен и фенибут, плавали

значительно дольше, чем животные группы негативного контроля. В возрасте 18 мес время плавания увеличивалось у самцов, получавших все исследуемые производные ГАМК и препарат сравнения «Пантогам», и у самок, которым вводили салифен. В возрасте 25 мес продолжительность плавания становилась больше у самок, получавших сукцикард и пантогам. Время выполнения теста у крыс всех групп в возрасте 18 и 25 мес возрастало по сравнению с 3-месячным потомством. Время плавания крыс в возрасте 25 мес по сравнению с 18-месячными крысами статистически значимо снижалось только у самок группы негативного контроля и животных, получавших салифен (см. табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

При преэклампсии нарушается поступление питательных веществ и кислорода к формирующемуся плоду. Изменение метаболизма сопровождается ацидозом и окислительным стрессом, которые способствуют разрушению клеточных структур и ферментов органов и тканей, что в постнатальном онтогенезе может привести к их дисфункции [2]. Увеличивается вероятность формирования заболеваний нервной, сердечно-сосудистой, эндокринной, дыхательной и других систем [8–11] со снижением физической работоспособности в разные периоды жизни.

В результате проведенных экспериментов было установлено, что потомство самок с ЭП имеет более низкую по сравнению с животными, рожденными здоровыми крысами, физическую работоспособность, как на ранних (3 мес) этапах онтогенеза, так и в отдаленные периоды (18 и 25 мес), о чем свидетельствуют изменения времени выполнения тестов УТнаГВК, «Ротарод» и ВПсГ. Известно, что производные ГАМК положительно влияют на параметры физической работоспособности и адаптацию к физическим нагрузкам, увеличивают физическую выносливость крыс к форсированным динамическим и статическим нагрузкам [5].

В наших экспериментах ранняя (с 40-х по 70-е сут жизни) и поздняя (с 24-го по 25-й мес жизни) фармакологическая коррекция производным ГАМК сукцикардом увеличивала мышечную силу, координационно-двигательную активность, аэробно-анаэробную выносливость в тестах УТнаГВК, «Ротарод» и ВПсГ соответственно у 3-, 18- и 25-месячного потомства по сравнению с показателями в группе негативного контроля. Мышечная сила и аэробно-анаэробная выносливость у 3- и 18-месячных крыс, которым с 40-х по 70-е сут жизни вводили салифен и фенибут, были существенно больше, чем у животных, рожденных самками с ЭП. Поздняя фармако-

логическая коррекция этими производными ГАМК не оказывала значительного влияния на физическую работоспособность потомства крыс с ЭП. Препарат сравнения пантогам оказывал подобное сукцикарду действие.

Таким образом, сукцикард и препарат сравнения пантогам оказались эффективны как при ранней (с 40-х по 70-е сут жизни), так и при поздней фармакологической коррекции (с 24-го по 25-й мес жизни), салифен и фенибут – только при введении в пубертатном периоде.

Терапевтическое влияние производных ГАМК связано с их политропным фармакологическим действием. Вещества этой группы обладают эндотелий-, нейро-, кардиопротекторным, антигипоксическим и антиоксидантным эффектами [3, 4]. Кроме того, производные ГАМК оказывают влияние на транспорт и утилизацию глюкозы, увеличивают синтез аденозинтрифосфата в условиях гипоксии, устраняют дефицит энергии в клетках, участвуют в регуляции мышечных сокращений [5, 12]. Все это способствует росту физической работоспособности у потомства самок с ЭП.

С возрастом у крыс всех групп снижались мышечная сила и координационно-двигательная активность, напротив, аэробно-анаэробная выносливость увеличивалась. Возможно, на показатели теста ВПсГ повлияло его проведение еще и в возрасте 6 и 12 мес, что может служить для животных тренировкой [13].

В возрасте 18 и 25 мес физическая работоспособность значительно снижалась у животных группы негативного контроля и крыс, получавших салифен и фенибут. Это свидетельствует о негативном влиянии ЭП на мышечную силу, способность удерживать равновесие и координацию, аэробно-анаэробную выносливость потомства, а также подтверждает неэффективность поздней (с 24-го по 25-й мес жизни) фармакологической коррекции последствий ЭП салифеном и фенибутом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У животных, рожденных крысами с ЭП, в возрасте 3, 18 и 25 мес уменьшается физическая работоспособность по сравнению с работоспособностью у потомства здоровых самок. Производные ГАМК сукцикард, салифен и фенибут уменьшают негативное влияние ЭП на потомство при ранней (с 40-х по 70-е сут жизни) фармакологической коррекции. При введении во взрослом возрасте (с 24-го по 25-й мес жизни) эффективен сукцикард, действие которого сопоставимо с эффектом препарата сравнения «Пантогам». Это предполагает возможность создания на основе сукцикарда препарата для

превентивной коррекции последствий преэклампсии у потомства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Phipps E.A., Thadhani R., Benzing T., Karumanchi S.A. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nature Reviews Nephrology*. 2019; 15 (5): 275–289. DOI: 10.1038/s41581-019-0119-6.
2. Stojanovska V., Scherjon S.A., Plösch T. Preeclampsia as modulator of offspring health. *Biology of Reproduction*. 2016; 94 (3): 53. DOI: 10.1095/biolreprod.115.135780.
3. Тюренков И.Н., Перфилова В.Н., Карамышева В.И., Попова Т.А., Лебедева С.А., Михайлова Л.И., Жакупова Г.А. Гравидопротекторное действие фенибута при экспериментальной преэклампсии. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2014; 77 (11): 6–10.
4. Tyurenkov I.N., Perfilova V.N., Reznikova L.B., Smirnova L.A., Ryabukha A.F., Suchkov E.A., Kuznetsov K.A. GABA derivatives citrocard and salifen reduce the intensity of experimental gestosis. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2014; 157 (1): 42–44. DOI: 10.1007/s10517-014-2487-z.
5. Багметова В.В., Кривицкая А.Н., Тюренков И.Н., Берестовицкая В.М., Васильева О.С. Влияние фенибута и его соли с янтарной кислотой на устойчивость животных к форсированным динамическим и статическим физическим нагрузкам. *Фундаментальные исследования*. 2012; 4 (2): 243–246.
6. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть 1. М: Гриф и К, 2012: 944.
7. Каркищенко Н.Н. Биомедицинское (доклиническое) изучение лекарственных средств, влияющих на физическую работоспособность. М: ФМБА России, 2017: 133.
8. Maher G.M., O’Keeffe G.W., Kenny L.C., Kearney P.M., Dinan T.G., Khashan A.S. Hypertensive disorders of pregnancy and risk of neurodevelopmental disorders in the offspring: a systematic review and meta-analysis protocol. *British Medical Journal*. 2017; 7 (10): e018313. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-018313.
9. De Souza Rugolo L.M.S., Bentlin M.R., Trindade C.E. Pre-eclampsia: early and late neonatal outcomes. *Neoreviews*. 2012; 13 (9): 532–541. DOI: 10.1542/neo.13-9-e532.
10. Bertagnolli M., Luu T.M., Lewandowski A.J., Leeson P., Nuyt A.M. Preterm birth and hypertension: is there a link? *Current Hypertension Reports*. 2016; 18 (4): 28. DOI: 10.1007/s11906-016-0637-6.
11. Lin S., Leonard D., Co M.A., Mukhopadhyay D., Giri B., Perger L., Beeram M.R., Kuehl T.J., Uddin M.N. Pre-eclampsia has an adverse impact on maternal and fetal health. *Translational Research*. 2015; 165 (4): 449–463. DOI: 10.1016/j.trsl.2014.10.006.
12. Бурчинский С.Г. ГАМК-ергические средства в фармако-терапии хронической церебральной ишемии. *Международный неврологический журнал*. 2015; 1 (71): 101–105. DOI: 10.22141/2224-0713.1.71.2015.78449.
13. Зайцева М.С., Иванов Д.Г., Александровская Н.В. Работоспособность крыс в тесте «Вынужденное плавание с грузом» и причины ее вариабельности. *Биомедицина*. 2015; 4: 30–42.

Вклад авторов

Музыка Е.А. – написание статьи, анализ и интерпретация данных, проведение основных этапов эксперимента. Перфилова В.Н. – анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, утверждение для публикации рукописи. Суворин К.В. – проведение основных этапов эксперимента. Тюренков И.Н. – разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Сведения об авторах

Музыка Елена Андреевна, аспирант, кафедра фармакологии и фармации института, ВолгГМУ, г. Волгоград. ORCID 0000-0003-0535-9787.

Перфилова Валентина Николаевна, д-р биол. наук, профессор, кафедра фармакологии и фармации института, ВолгГМУ, г. Волгоград. ORCID 0000-0002-2457-8486.

Суворин Кирилл Витальевич, студент 6-го курса педиатрического факультета, ВолгГМУ, г. Волгоград.

Тюренков Иван Николаевич, д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой фармакологии и фармации, заслуженный работник высшей школы РФ, заслуженный деятель науки РФ, ВолгГМУ, г. Волгоград. ORCID 0000-0001-7574-3923.

✉ Музыка Елена Андреевна, e-mail: muzyko.elena@mail.ru

Поступила в редакцию 24.04.2020

Подписана в печать 29.09.2020

Распространенность хронического бронхита на фоне абдоминального ожирения у молодых людей 25–44 лет г. Новосибирска

Рагино Ю.И., Куртуков Е.А., Денисова Д.В., Полонская Я.В., Щербакова Л.В.

*Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН)
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – изучить распространенность хронического бронхита (ХБ) на фоне абдоминального ожирения (АО) у молодых людей 25–44 лет г. Новосибирска.

Материалы и методы. Проведено одномоментное популяционное обследование населения 25–44 лет г. Новосибирска. В исследование включены 414 мужчин и 492 женщины. АО регистрировали при окружности талии более 94 см у мужчин и более 80 см – у женщин. ХБ регистрировали согласно стандартизованным эпидемиологическим (опросник, пульмонологическая анкета) и функциональным (спирометрия) критериям.

Результаты. Распространенность АО и ХБ в популяции 42,9 и 8,7% соответственно; у мужчин – 43,2 и 7,7%; у женщин – 42,7 и 9,6%. Распространенность ХБ на фоне АО в популяции в 1,95 раза выше ($p = 0,003$) в сравнении с лицами с ХБ без АО (OR = 2,08 [CI 1,302–3,333]). У женщин распространенность ХБ на фоне АО в 2,15 раза выше ($p = 0,005$) в сравнении с женщинами с ХБ без АО (OR = 2,35 [CI 1,267–4,359]). Распространенность ХБ у курящих в популяции в 1,65 раза выше ($p = 0,015$) в сравнении с некурящими лицами (OR = 1,72 [CI 1,081–2,739]). У курящих мужчин распространенность ХБ в 2,02 раза выше ($p = 0,031$) в сравнении с некурящими мужчинами (OR = 2,15 [CI 1,020–4,514]). Проведенный многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что у людей 25–44 лет наличие ХБ ассоциировано с курением [Exp(B) = 1,966; $p = 0,006$] и наличием АО [Exp(B) = 2,091; $p = 0,003$].

Заключение. Выявлены значимые влияния АО и курения на развитие ХБ в популяции 25–44 лет в целом. В то же время у мужчин 25–44 лет на относительный риск развития ХБ значимо влияет статус курения, а у женщин 25–44 лет – наличие АО.

Ключевые слова: распространенность, абдоминальное ожирение, хронический бронхит, популяция 25–44 лет, курение.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках бюджетной темы по государственному заданию № АААА-А17-117112850280-2 и в рамках бюджетной темы по поддержке биоресурсных коллекций по государственному заданию № 0324-2017-0048.

Соответствие принципам этики. От всех лиц получено информированное согласие на обследование и обработку персональных данных. Исследование одобрено этическим комитетом НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (протокол № 10 от 21.01.2014).

Для цитирования: Рагино Ю.И., Куртуков Е.А., Денисова Д.В., Полонская Я.В., Щербакова Л.В. Распространенность хронического бронхита на фоне абдоминального ожирения у молодых людей 25–44 лет г. Новосибирска. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (1): 105–111. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-105-111>.

✉ Полонская Яна Владимировна, e-mail: yana-polonskaya@yandex.ru.

Prevalence of chronic bronchitis against a background of abdominal obesity in young people aged 25–44 in Novosibirsk

Ragino Yu.I., Kurtukov E.A., Denisova D.V., Polonskaya Ya.V., Shcherbakova L.V.

Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (IIPM – Branch of IC&G SB RAS)
175/1, Boris Bogatkov Str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study the prevalence of chronic bronchitis (CB) against the background of abdominal obesity (AO) in young people aged 25–44 in Novosibirsk.

Materials and methods. A simultaneous population survey of the population of 25–44 year-olds in Novosibirsk was carried out. The study included 906 people (414 men and 492 women). AO was recorded with a waist circumference of more than 94 cm in men and more than 80 cm in women. CB was recorded according to standardized epidemiological (questionnaire, pulmonary questionnaire) and functional (spirometry) criteria.

Results. The prevalence of AO and CB in the population was 42.9% and 8.7%, respectively; in men 43.2% and 7.7%; in women 42.7% and 9.6%. The prevalence of CB against the background of AO in the population was 1.95 times higher ($p = 0.003$) compared with individuals with CB without AO (OR = 2.08 [CI 1.302–3.333]). In women, the prevalence of CB against the background of AO was 2.15 times higher ($p = 0.005$) compared with women with CB without AO (OR = 2.35 [CI 1.267–4.359]). The prevalence of CB in smokers in the population was 1.65 times higher ($p = 0.015$) compared with non-smokers (OR = 1.72 [CI 1.081–2.739]). In male smokers, the prevalence of CB was 2.02 times higher ($p = 0.031$) compared with non-smoking men (OR = 2.15 [CI 1.020–4.514]). The multivariate logistic regression analysis showed that in people aged 25–44, the presence of CB is associated with smoking [Exp(B) = 1.966, $p = 0.006$] and the presence of AO [Exp(B) = 2.091, $p = 0.003$].

Conclusion. Significant effects of AO and smoking on the development of CB in the population of 25–44 year-olds as a whole were revealed. At the same time, in men aged 25–44, the relative risk of developing CB is significantly affected by smoking, and in women aged 25–44, by the presence of AO.

Key words: prevalence, abdominal obesity, chronic bronchitis, population aged 25–44, smoking.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The work was performed within the framework of the budgetary theme under the State Assignment No. AAAA-A17-117112850280-2 and within the framework of the budgetary theme for support of the bioresource collections under the State Assignment No. 0324-2017-0048

Conformity with the principles of ethics. Informed consent was obtained from all subjects for the examination and processing of personal data. The study was approved by the local Ethics Committee at IIPM – Branch of IC&G SB RAS (Protocol No. 10 of 21.01.2014).

For citation: Ragino Yu.I., Kurtukov E.A., Denisova D.V., Polonskaya Ya.V., Shcherbakova L.V. Prevalence of chronic bronchitis against a background of abdominal obesity in young people aged 25–44 in Novosibirsk. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (1): 105–111. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-105-111>.

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность хронического бронхита (ХБ) высокая, поэтому вопросы диагностики и профилактики этой патологии являются одной из наиболее актуальных проблем пульмонологии и клиники внутренних болезней. По данным официальной статисти-

стики МЗ РФ, распространенность «бронхита хронического и неуточненного, эмфиземы» очень велика и в 2015 г. составляла 1,5% у взрослого населения [1].

В эпидемиологической части исследования Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases (GARD), проведенной в России, было продемон-

стрировано, что среди опрошенных респондентов кашель в течение 3 мес отмечали 18,9%, отделение мокроты в течение как минимум 3 мес – 12,7%, а клиническая картина, соответствующая диагнозу ХБ (наличие двух признаков сразу), имела у 8,6% участников (95%-й CI 7,9–9,3). Важно, что 22,2% участников опроса указали наличие диагноза ХБ в анамнезе (95%-й CI 21,2–23,2), что, как отметили авторы исследования, значительно превышает цифры официальной статистики [2].

Распространенность ожирения, в том числе абдоминального ожирения (АО), также высокая [3, 4]. По данным проведенного эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, распространенность АО в РФ у людей 25–64 лет составляет 55% (61,8% среди женщин и 44% среди мужчин), увеличиваясь с возрастом как среди мужчин, так и среди женщин ($p < 0,0001$) [5].

В последние годы проведено много исследований, посвященных изучению влияния АО на развитие сердечно-сосудистой и эндокринной патологии. Проведено также несколько исследований, посвященных изучению ассоциаций между развитием ХБ и метаболического синдрома. Описаны клинико-функциональные особенности сочетанного течения ХБ и абдоминального ожирения, которое, по мнению авторов, является предиктором развития и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), причем не только у курильщиков, но и у никогда не куривших людей [6]. Показано, что для людей с увеличенной окружностью талии риск развития ХОБЛ выше на 72%, чем у тех, у кого окружность талии (ОТ) соответствует норме [7].

С одной стороны, известна и безусловна значимая роль курения в развитии ХБ [8]. С другой стороны, хроническое воспаление играет важную роль в формировании всего комплекса патологических изменений при ХБ. Абдоминальное ожирение является также провоспалительным состоянием, увеличивающим риск хронических заболеваний [9]. Жировая абдоминальная ткань продуцирует большое количество цитокинов и биоактивных медиаторов, вызывая, таким образом, у людей, страдающих АО, провоспалительное состояние, которое, возможно, связано и с повышенным риском развития бронхолегочной патологии [10, 11].

Большинство исследований в этой области проведено при обследовании лиц старше 45 лет. Представляется актуальным и востребованным изучение ассоциаций абдоминального ожирения с ХБ у молодых людей трудоспособного и детородного возраста. Актуальным является и получение новых данных об ассоциациях абдоминального ожирения с ХБ у лиц,

проживающих на территории Сибири, т. е. в условиях резкоконтинентального климата, где, по данным международных эпидемиологических исследований, имеет место высокая распространенность факторов риска хронических неинфекционных заболеваний [12]. Поэтому цель настоящего исследования – изучить распространенность ХБ на фоне АО у молодых людей 25–44 лет г. Новосибирска.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН – в течение 2013–2016 гг. проведено одномоментное популяционное скрининг-обследование населения 25–44 лет Октябрьского района г. Новосибирска (типичный район города) в рамках бюджетной темы № 0541-2014-0004 «Мониторинг состояния здоровья и распространенности факторов риска терапевтических заболеваний, их прогнозирование и профилактика в Сибири».

Для построения выборки была использована база Территориального фонда обязательного медицинского страхования по Новосибирской области. В исследование включены 906 человек (средний возраст $36,5 \pm 5,8$ лет), в том числе 414 мужчин (средний возраст $36,3 \pm 5,8$ лет) и 492 женщины (средний возраст $36,7 \pm 5,8$ лет). Различий по возрасту между группами обследованных не было. От всех лиц получено информированное согласие на обследование и обработку персональных данных.

Для выявления абдоминального ожирения (АО) использовались критерии Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2009) – ОТ более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин.

Для обнаружения респираторных симптомов использовались опросник Всемирной организации здравоохранения на выявление болезней органов дыхания и опросник European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). По наличию кашля в каждом году в течение 3 мес и более (хронический кашель) респонденты распределены по группам: 0 – нет, 1 – да. При изучении анамнеза были учтены ответы на вопрос «Говорил ли Вам когда-нибудь врач, что у Вас: 1 – хронический бронхит, 2 – бронхиальная астма, 3 – бронхоэктазы, 4 – пневмоклероз, 5 – эмфизема легких, 6 – ХОБЛ?»

Исследование функции внешнего дыхания методом спирометрии проводилось согласно рекомендациям по выполнению спирометрии на аппарате Spiro USB Micro Medical Limited (Германия). Результаты спирометрии фиксировались и обрабатывались компьютерной диагностической программой Spida 5. Интерпретация спирометрии проводилась на основании международных рекомендаций 2017 г.

Spirometry for health care providers. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).

Статистическая обработка полученных результатов была выполнена с помощью пакета SPSS (V. 17,0), включала создание базы данных, статистический анализ. Полученные данные в таблицах и тексте представлены для категориальных (номинальных) показателей как абсолютные и относительные величины n (%). Для количественных переменных была произведена проверка на нормальность по тесту Колмогорова – Смирнова, результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [25%; 75%], а также как $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое значение, SD – стандартное отклонение. Оценка ассоциаций признаков оценивалась с помощью линейного регрессионного анализа. Долевое различие признаков вычислялось с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Показано, что в популяции окружность талии 85 [75,9; 96] см, у мужчин в 1,18 раза больше ($p = 0,0001$), чем у женщин, 92 [84; 100] см и 78 [71; 87] см соответственно. Распространенность АО в популяции 25–44 лет составляла 42,9%, не различалась между мужчинами и женщинами (табл. 1).

Таблица 1

Распространенность абдоминального ожирения в обследованной популяции людей 25–44 лет, n (%)			
Показатель	Абдоминальное ожирение		Всего
	нет	есть	
Мужчины	235 (56,8)	179 (43,2)	414 (100)
Женщины	282 (57,3)	210 (42,7)	492 (100)
Популяция	517 (57,1)	389 (42,9)	906 (100)

Полученный нами результат несколько отличается от результатов исследования ЭССЕ-РФ, в котором описаны средние данные по РФ: распространенность АО в возрасте 25–34 лет у мужчин – 23,3%, у женщин – 27,2%, в возрасте 35–44 лет у мужчин – 41,4%, у женщин – 47,4%, доля женщин с АО превалирует [5]. В г. Новосибирске нами выявлена в среднем более высокая распространенность АО у лиц 25–44 лет – 42,9%, при этом не выявлено различий между мужчинами и женщинами, что подтверждает данные о более высокой распространенности в Сибири факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [12].

Распространенность ХБ в популяции 25–44 лет составляла 8,7%, значимо не различалась между мужчинами и женщинами (табл. 2).

Полученный нами результат практически не отличается от результатов эпидемиологической ча-

сти исследования GARD, согласно которым у 8,6% участников (95%-й CI 7,9–9,3) в возрасте 18–80 лет (более 7 тыс. обследованных жителей РФ) был выявлен ХБ [2].

Таблица 2

Распространенность хронического бронхита в обследованной популяции людей 25–44 лет, n (%)			
Показатель	Хронический бронхит		Всего
	нет	есть	
Мужчины	382 (92,3)	32 (7,7)	414 (100)
Женщины	445 (90,4)	47 (9,6)	492 (100)
Популяция	827 (91,3)	79 (8,7)	906 (100)

Для исследования ассоциаций между АО и ХБ мы сначала проанализировали соотношения признаков (табл. 3).

Таблица 3

Распространенность хронического бронхита в зависимости от наличия абдоминального ожирения в обследованной популяции людей 25–44 лет			
Показатель	Абдоминальное ожирение		Всего
	нет	есть	
<i>Нет хронического бронхита</i>			
Оба пола, n :	485	342	827
– в подгруппе по ХБ, %	58,6	41,4	100
– в подгруппе по АО, %	93,8	87,9	91,3
– в популяции, %	53,5	37,8	91,3
Мужчины, n :	221	161	382
– в подгруппе по ХБ, %	57,9	42,1	100
– в подгруппе по АО, %	94,0	89,9	92,3
– в популяции, %	53,4	38,9	92,3
Женщины, n :	264	181	445
– в подгруппе по ХБ, %	59,3	40,7	100
– в подгруппе по АО, %	93,6	86,2	90,4
– в популяции, %	53,7	36,7	90,4
<i>Есть хронический бронхит</i>			
Оба пола, n :	32	47	79
– в подгруппе по ХБ, %	40,5	59,5	100
– в подгруппе по АО, %	6,2	12,1 *	8,7
– в популяции, %	3,5	5,2	8,7
Мужчины, n :	14	18	32
– в подгруппе по ХБ, %	43,8	56,2	100
– в подгруппе по АО, %	6,0	10,1	7,7
– в популяции, %	3,4	4,3	7,7
Женщины, n :	18	29	47
– в подгруппе по ХБ, %	38,3	61,7	100
– в подгруппе по АО, %	6,4	13,8 **	9,6
– в популяции, %	3,7	5,9	9,6
<i>Вся популяция</i>			
Число лиц, n :	517	389	906
– в подгруппе по ХБ, %	57,1	42,9	100
– в подгруппе по АО, %	100	100	100
– в популяции, %	57,1	42,9	100

* $p = 0,003$ в сравнении с лицами с ХБ без АО в 1,95 раза, OR = 2,08 [CI 1,302–3,333]; ** $p = 0,005$ в сравнении с женщинами с ХБ без АО в 2,15 раза, OR = 2,35 [CI 1,267–4,359].

Выявлено, что распространенность ХБ на фоне АО в популяции людей 25–44 лет в 1,95 раза выше ($p = 0,003$) в сравнении с лицами с ХБ без АО (OR = 2,08 [CI 1,302–3,333]). У женщин распространенность ХБ на фоне АО в 2,15 раза выше ($p = 0,005$) в сравнении с женщинами с ХБ без АО (OR = 2,35 [CI 1,267–4,359]). У мужчин нами не выявлено подобного факта. Полученные данные указывают на значимое влияние АО у молодых женщин на риск развития ХБ.

Поскольку известно, что курение является одним из значимых факторов в риске развития ХБ, мы также проанализировали соотношения признаков для исследования ассоциации между курением и ХБ в молодой популяции (табл. 4).

Таблица 4

Распространенность хронического бронхита в зависимости от курения в обследованной популяции людей 25–44 лет			
Показатель	Курение (К)		Всего
	нет	есть	
<i>Нет хронического бронхита</i>			
Оба пола, <i>n</i> :	547	280	827
– в подгруппе по ХБ, %	66,1	33,9	100
– в подгруппе по К, %	92,9	88,3	91,3
– в популяции, %	60,4	30,9	91,3
Мужчины, <i>n</i> :	215	167	382
– в подгруппе по ХБ, %	56,3	43,7	100
– в подгруппе по К, %	94,7	89,3	92,3
– в популяции, %	51,9	40,4	92,3
Женщины, <i>n</i> :	332	113	445
– в подгруппе по ХБ, %	74,6	25,4	100
– в подгруппе по К, %	91,7	86,9	90,4
– в популяции, %	67,5	23,0	90,4
<i>Есть хронический бронхит</i>			
Оба пола, <i>n</i> :	42	37	79
– в подгруппе по ХБ, %	53,2	46,8	100
– в подгруппе по К, %	7,1	11,7 *	8,7
– в популяции, %	4,6	4,1	8,7
Мужчины, <i>n</i> :	12	20	32
– в подгруппе по ХБ, %	37,5	62,5	100
– в подгруппе по К, %	5,3	10,7 **	7,7
– в популяции, %	2,9	4,8	7,7
Женщины, <i>n</i> :	30	17	47
– в подгруппе по ХБ, %	63,8	36,2	100
– в подгруппе по К, %	8,3	13,1	9,6
– в популяции, %	6,1	3,5	9,6
<i>Вся популяция</i>			
Число лиц, <i>n</i> :	589	317	906
– в подгруппе по ХБ, %	65,0	35,0	100
– в подгруппе по АО, %	100	100	100
– в популяции, %	65,0	35,0	100

* $p = 0,015$ в сравнении с лицами с ХБ некурящими в 1,65 раза, OR = 1,72 [CI 1,081–2,739]; ** $p = 0,031$ в сравнении с мужчинами с ХБ некурящими в 2,02 раза, OR = 2,15 [CI 1,020–4,514].

Распространенность ХБ у курящих в популяции людей 25–44 лет в 1,65 раза выше ($p = 0,015$) в сравнении с некурящими лицами с ХБ (OR = 1,72 [CI 1,081–2,739]). У курящих мужчин распространенность ХБ в 2,02 раза выше ($p = 0,031$) в сравнении с некурящими мужчинами (OR = 2,15 [CI 1,020–4,514]). У женщин нами не выявлено подобного факта. Полученные данные указывают на значимое влияние курения у молодых мужчин на риск развития ХБ.

Чтобы уточнить полученные результаты в отношении влияния АО на развитие ХБ у молодых людей 25–44 лет, нами был проведен многофакторный логистический регрессионный анализ, который показал, что у людей обоего пола наличие ХБ независимо от других признаков, включая возраст и пол, ассоциировано с курением [Exp(B) = 1,966; $p = 0,006$] и наличием АО [Exp(B) = 2,091; $p = 0,003$].

ОБСУЖДЕНИЕ

Обсуждая полученные результаты, важно отметить, что, с одной стороны, в патогенезе ХБ играют значимую роль, наряду с курением, генетические факторы, дефицит $\alpha 1$ -антитрипсина, сурфактанта, трансферина, холодный климат, частые инфекции дыхательных путей, а также хронический воспалительный процесс [8, 13, 14]. С другой стороны, при АО жировая абдоминальная ткань продуцирует большое количество цитокинов и биоактивных медиаторов, вызывая, таким образом, у людей, страдающих АО, провоспалительное состояние, которое, возможно, связано (причинно-следственная патогенетическая связь) и с повышенным риском развития бронхолегочной патологии [10, 11]. В целом прогнозирование риска развития хронического бронхита у лиц молодого возраста является крайне актуальной задачей [2, 15].

Выявленные в нашем исследовании закономерности говорят о значимой связи и АО, и курения с наличием хронического бронхита у лиц молодой возрастной группы (25–44 лет) г. Новосибирска. В то же время у мужчин 25–44 лет на относительный риск развития ХБ значимо влияет статус курения, а у женщин 25–44 лет – наличие абдоминального ожирения. Поэтому о возможной причинно-следственной патогенетической связи между повышенным содержанием в организме при АО воспалительных биомолекул, секретируемых висцеральными адипоцитами, и хроническим воспалительным процессом в бронхах при ХБ можно говорить только применительно к женщинам 25–44 лет г. Новосибирска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом важности проблемы абдоминального ожирения нами получены данные, свидетельствующие о его значимой роли в риске развития хронического бронхита у молодых женщин 25–44 лет в Сибири.

ЛИТЕРАТУРА

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации; Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения; ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2015 г. Статистические материалы. М., 2016: 4.
2. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S., Galkin D.V., Manakov L.G., Antonini P., Murphy M., Solodovnikov A.G., Bousquet J., Pereira M.H., Demko I.V. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
3. Муромцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014; 13 (6): 4–11. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.21.
4. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Имаева А.Э., Концевая А.В., Муромцева Г.А., Капустина А.В., Евстифеева С.Е., Драпкина О.М., Бойцов С.А., Гомыранова Н.В., Жернакова Ю.В., Константинов В.В., Мамедов М.Н., Метельская В.А., Оганов Р.Г., Суворова Е.И., Худяков М.Б., Ощепкова Е.В., Баранова Е.И. и др. Ожирение в Российской популяции – распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2018; 23 (6): 123–130. DOI: 0.15829/1560-4071-2018-6-123-130.
5. Жернакова Ю.В., Железнова Е.А., Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Долгушева Ю.А., Яровая Е.Б., Блинова Н.В., Орловский А.А., Коносова И.Д., Шальнова С.А., Ротарь О.П., Конради А.О., Шляхто Е.В., Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Евстифеева С.Е., Капустина А.В., Константинов В.В., Муромцева Г.А., Оганов Р.Г. и др. Распространенность абдоминального ожирения в субъектах Российской Федерации и его связь с социально-экономическим статусом, результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. *Терапевтический архив*. 2018; 90 (10): 14–22. DOI: 10.26442/terarkh201890104-22.
6. Foumani A.A., Neyaragh M.M., Ranjbar Z.A., Leyli E.K., Ildari S., Jafari A. Waist circumference and spirometric measurements in chronic obstructive pulmonary disease. *Osong. Public Health Res. Perspect.* 2019; 10 (4): 240–245. DOI: 10.24171/j.phrp.2019.10.4.07.
7. Behrens G., Matthews C.E., Moore S.C., Hollenbeck A.R., Leitzmann M.F. Body size and physical activity in relation to incidence of chronic obstructive pulmonary disease. *СМАЖ*. 2014; 186 (12): 457–469. DOI: 10.1503/cmaj.140025.
8. Жукова О.В., Коньшклина Т.М., Кононова С.В. Концепция факторов риска в оценке влияния курения на обострения хронической обструктивной болезни легких. *Терапевтический архив*. 2015; 87 (3): 23–26. DOI: 10.17116/terarkh201587323-26.
9. Lin X., Zhang X., Guo J. et al. Effects of exercise training on cardiorespiratory fitness and biomarkers of cardiometabolic health: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Am. Heart Assoc.* 2015; 4 (7): 1–5. DOI: 10.1161/JAHA.115.002014.
10. Акпинар Е.Е., Акпинар С., Ертек С., Сайин Е., Гулхан М. Systemic inflammation and metabolic syndrome in stable COPD patients. *Tuberkulozve Toraks*. 2012; 60 (3): 230–237.
11. Vujic T., Nagorni O., Maric G., Popovic L., Jankovic J. Metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease: frequency and relationship with systemic inflammation. *Hippokratia*. 2016; 20 (2): 110–114.
12. Никитин Ю.П. Мониторинг сердечно-сосудистой заболеваемости, смертности и их факторов риска в разных регионах мира (проект ВОЗ MONICA). 2016: 699.
13. Журавская Н.С. Хронический бронхит как актуальная проблема отечественной пульмонологии. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2003; 13: 70–75.
14. Борисова Е.П., Кылбанова Е.С., Асекритова А.С. Клинико-генетические особенности сочетания хронического бронхита, хронической обструктивной болезни легких с метаболическим синдромом у якутов. *Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова*. 2014; 11 (4): 136–144.
15. Захарова И.А. Прогнозирование развития хронического бронхита у лиц молодого возраста. *Сибирское медицинское обозрение*. 2014; 90 (6): 79–82.

Вклад авторов

Рагино Ю.И. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание и окончательное утверждение содержания для публикации статьи. Куртуков Е.А. – сбор и анализ литературных данных. Денисова Д.В. – разработка дизайна исследования и организация сбора данных. Полонская Я.В. – анализ данных, подготовка статьи. Щербачева Л.В. – статистическая обработка данных.

Сведения об авторах

Рагино Юлия Игоревна, д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, врио руководителя НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск. ORCID 0000-0002-4936-8362.

Куртуков Евгений Алексеевич, аспирант, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск. ORCID 0000-0001-7837-406X.

Денисова Диана Вахтанговна, д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория профилактической медицины, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск. ORCID 0000-0002-2470-2133.

Полонская Яна Владимировна, д-р биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск. ORCID 0000-0002-3538-0280.

Щербакова Лилия Валерьевна, ст. науч. сотрудник, лаборатория клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск. ORCID 0000-0001-9270-9188.

(✉) **Полонская Яна Владимировна**, e-mail: yana-polonskaya@yandex.ru

Поступила в редакцию 17.12.2019

Подписана в печать 30.04.2020

Влияние злокачественного роста и хронической нейрогенной боли на уровень нейротрофинов в мозге крыс

Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Каплиева И.В., Черярина Н.Д., Нескубина И.В., Сурикова Е.И., Котиева И.М., Трепитаки Л.К.

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт (РНИОИ)
Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63

РЕЗЮМЕ

Цель – изучить содержание нейротрофинов в сером и белом веществе головного мозга крыс при росте опухоли, сопряженном с хронической нейрогенной болью (ХНБ).

Материалы и методы. Работа выполнена на самцах белых беспородных крыс ($n = 74$). В основной группе животным моделировали состояние ХНБ (путем двусторонней перевязки седалищных нервов) и через 45 сут перевивали саркому М1 подкожно ($n = 11$) и в подключичную вену ($n = 11$). Две группы сравнения (в каждой по $n = 13$) – ложно оперированные животные с перевивкой саркомы М1 подкожно и внутривенно, но без ХНБ. Контрольные группы – животные с ХНБ и ложно оперированные животные. Забой производили на 21-е сут канцерогенеза. Методом иммуноферментного анализа в головном мозге определяли содержание нейротрофического фактора мозга (BDNF) (R&D System, США, Канада), фактора роста нервов (β -NGF), нейротрофина-3, нейротрофина 4/5 (RayBiotech, США).

Результаты. Показано, что ХНБ вызывает повышение уровня β -NGF в коре и белом веществе и BDNF только в белом веществе головного мозга крыс. Обнаружено, что хроническая боль стимулирует рост саркомы М1 в случае подкожной и внутривенной перевивки. При этом динамика уровня нейротрофинов в структурах мозга была различна в зависимости от локализации опухолевого роста.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что как при обычном росте опухоли на периферии, так и при росте опухоли на фоне состояния ХНБ изменение уровня нейротрофинов в мозге экспериментальных животных может быть отражением реакции организма на хроническую боль и стресс, сопровождающий рост опухоли на периферии.

Ключевые слова: саркома М1, хроническая нейрогенная боль, головной мозг, нейротрофины, фактор роста нервов, нейротрофический фактор мозга.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено биоэтическим комитетом по работе с животными РНИОИ (протокол № 2 от 29.05.2018).

Для цитирования: Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Каплиева И.В., Черярина Н.Д., Нескубина И.В., Сурикова Е.И., Котиева И.М., Трепитаки Л.К. Влияние злокачественного роста и хронической нейрогенной боли на уровень нейротрофинов в мозге крыс. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (1): 112–118. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-112-118>.

Effect of malignant growth and chronic neurogenic pain on neurotrophin levels in rat brain

Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Kaplieva I.V., Cheryarina N.D., Neskubina I.V., Surikova E.I., Kotieva I.M., Trepitaki L.K.

Rostov Research Institute of Oncology (RRIO)
63, 14 Liniya, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation

Aim. Determination of neurotrophin levels in gray and white matter of the brain in rats with tumor growth associated with chronic neurogenic pain (CNP).

Materials and methods. The study included white outbred male rats ($n = 74$). In the main group, the CNP model was created (by bilateral sciatic nerve ligation), and after 45 days, M1 sarcoma was transplanted subcutaneously ($n = 11$) or into the subclavian vein ($n = 11$). Two comparison groups ($n = 13$ each) consisted of sham operated animals with M1 sarcoma transplanted subcutaneously and intravenously, but without CNP. Control groups were animals with CNP and sham operated animals. Rats were euthanized on the 21st day of carcinogenesis. The enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to determine brain levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (R&D System, USA & Canada), nerve growth factor (β -NGF), neurotrophin-3 (NT-3), neurotrophin 4/5 (NT-4) (RayBiotech, USA).

Results. CNP caused an increase in β -NGF levels in the cortex and white matter and BDNF levels only in white matter of the rat brain. Chronic pain stimulated M1 sarcoma growth in both subcutaneous and intravenous transplantation. The dynamics of neurotrophins levels in brain structures differed depending on the tumor site.

Conclusion. Thus, the results demonstrated that in both normal peripheral tumor growth and in tumor growth against the background of CNP, changes in neurotrophin levels in the brain of experimental animals can reflect the body reaction to chronic pain and stress caused by the peripheral tumor growth.

Key words: M1 sarcoma, chronic neurogenic pain, brain, neurotrophins, nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the Bioethical Committee for Working with Animals of Rostov Research Institute of Oncology (Protocol No. 2 of 29.05.2018).

For citation: Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Kaplieva I.V., Cheryarina N.D., Neskubina I.V., Surikova E.I., Kotieva I.M., Trepitaki L.K. Effect of malignant growth and chronic neurogenic pain on neurotrophin levels in rat brain. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (1): 112–118. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-112-118>.

ВВЕДЕНИЕ

Высокая распространенность и тяжесть хронических болевых синдромов вызвали значительную активизацию фундаментальных и клинических исследований [1]. Обнаружено, что повреждение нервов вызывает сложные молекулярные и биохимические изменения в первичных афферентах, контурах дорзального рога (нейроны и особенно микроглия), а также на более высоких уровнях нейраксиса [2]. Выявлено участие нейротрофинов в процессах, связанных с повреждением нейронов, хронической болью и аллодинией. Нейротрофический фактор BDNF ока-

зывает нейропротекторное и стимулирующее рост действие на различные популяции нейронов после повреждения. Однако данные о влиянии BDNF на боль и аллодинию противоречивы [3]. Показано участие фактора роста нервов β -NGF в регуляции синтеза нейротрансмиттеров и нейропептидов симпатических и сенсорных нервных клеток [4], в регенерации первичных ноцицептивных сенсорных путей [5].

Другие нейротрофины с экспрессией β -NGF изменяют ростки первичных сенсорных путей *in vivo* [6]. Нейротрофин NT-3 в настоящее время исследуется в клинических испытаниях при лечении периферических невропатий, которые часто связаны с

хронической болью и аллодинией [7]. Недавно было обнаружено, что нейротрофины и их рецепторы Trk обладают высокой активностью при различных видах рака, включая рак молочной железы, легких, прямой кишки, поджелудочной железы, предстательной железы, печени, миелому и лимфоидные опухоли [8].

Ранее нами было показано нарушение медиаторного статуса головного мозга у мышей под влиянием хронической нейрогенной боли (ХНБ) и стимуляции хронической болью злокачественного роста в легких крыс [9, 10]. Целью настоящего исследования явилось изучение содержания нейротрофинов в сером и белом веществе головного мозга крыс при злокачественном процессе, сопряженном с ХНБ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на 74 самцах белых беспородных крыс массой 180–220 г из вивария Ростовского научно-исследовательского онкологического института. Работа с животными осуществлялась в соответствии с правилами Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах (Директива 86/609/ЕЕС) и приказом Минздрава РФ № 267 от 19.06.03 «Об утверждении правил лабораторной практики».

В основной группе животным перевивали злокачественную опухоль на фоне состояния ХНБ. Животных наркотизировали ксилазином (препарат «Ксила») в дозе 0,05 мл/кг массы тела, через 10 мин – золетилом 50 в дозе 10 мг/100 г массы тела. Затем воспроизводили модель ХНБ: на седалищные нервы с двух сторон накладывали лигатуру, ушивали раны. Через 45 сут [10] после воспроизведения ХНБ 11 животным перевивали подкожно (п/к) по стандартной методике саркому М1, 11 животным в подключичную вену (в/в) вводили 0,3 мл взвеси клеток саркомы М1 в физиологическом растворе в разведении (1×10^6 /л).

Группами сравнения (в каждом случае по $n = 13$) служили ложно оперированные животные с перевивкой саркомы М1 в ту же область, в той же дозе и объеме, что и в основных группах, но без воспроизведения модели ХНБ.

Контрольными группами служили 13 животных, которым воспроизвели ХНБ, и 13 ложно оперированных животных, которых декапитировали в те же сроки, что и крыс основной группы и групп сравнения (на 21-е сут канцерогенеза).

После декапитации мозг быстро извлекали, на льду выделяли серое и белое вещество, из которых готовили 10%-е гомогенаты на 0,1 М калий-фосфатном буфере рН 7,4, содержащем 0,1% Твин-20 и 1%

БСА. Методом иммуноферментного анализа определяли уровень BDNF (R&D System, США, Канада), β -NGF, нейротрофина-3 (NT-3), нейротрофина 4/5 (NT-4) (RayBiotech, США).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0. Все результаты были проверены на соответствие закону о нормальном распределении (критерий Шапиро – Уилка). Данные представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки $M \pm \sigma$. Сравнение количественных данных в независимых выборках проводили с использованием критерия Краскела – Уоллиса, дальнейшие апостериорные сравнения – с использованием критерия Манна – Уитни с корректировкой уровня значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средняя продолжительность жизни крыс при подкожном введении саркомы М1 составила ($79,2 \pm 9,3$) сут, при подкожном введении М1 на фоне ХНБ – ($80 \pm 11,8$) сут. Средний объем опухоли представлен в табл. 1.

Таблица 1

Влияние хронической нейрогенной боли на воспроизведение злокачественного процесса в подкожной жировой клетчатке у самцов крыс		
Показатель	М1 п/к	ХНБ + М1 п/к
Павшие крысы от общего количества животных в группе, %	100	100
Объем опухолевых очагов, см ³ , $M \pm \sigma$	$99,6 \pm 5,2$	$145,5 \pm 7,1^1$

¹ статистически значимо по отношению к объему опухоли при подкожной перевивке без хронической нейрогенной боли ($p < 0,05$).

Средняя продолжительность жизни при внутривенном введении опухолевой взвеси составила 87 сут, максимальная – 128 сут. Опухолевые очаги в легких на фоне ХНБ появлялись практически у всех крыс, развивались и приводили к гибели животных (табл. 2). В группе животных при внутривенном введении без ХНБ одна крыса пала, однако опухолевые узлы в легких не обнаружены, продолжительность ее жизни оказалась на 36 сут больше, чем средняя продолжительность жизни в основной группе животных с ХНБ.

Приведенные результаты однозначно говорят о том, что ХНБ не только стимулирует рост злокачественной опухоли, но и изменяет ее биологическую агрессивность, позволяя реализовать свое развитие при ортотопической перевивке. В этой ситуации было интересно определить роль нейротрофинов головного мозга животных в проявлении измененной агрессивности неоплазмы.

Таблица 2

Влияние хронической нейрогенной боли на воспроизведение злокачественного процесса в легких у самцов крыс

Показатель	M1 в/в	Боль + M1 в/в
Павшие крысы от общего количества животных в группе, %	17	86
Наличие опухолевых очагов в легких, объем, см ³ , M ± σ	–	55,44 ± 6,2

Установлено, что создание ХНБ в организме крыс приводит к изменению некоторых нейротрофинов в сером и белом веществе животных без опухоли (табл. 3). Так уровень β-NGF повышался в 1,5 и 1,7 раза соответственно. Содержание BDNF увеличивалось только в белом веществе головного мозга

крыс в 1,6 раза. Статистически значимых изменений в содержании NT-3 и NT-4 под влиянием ХНБ не обнаружено.

Далее мы изучили содержание нейротрофинов в головном мозге крыс с традиционной подкожной перевивкой саркомы M1 в самостоятельном варианте и на фоне ХНБ. Установлено, что при достижении объема опухоли равном (99,6 ± 5,2) см³ (предтерминальный период жизни), уровень β-NGF был повышен относительно ложно оперированных животных в 2,9 раза только в сером веществе головного мозга, тогда как в белом веществе его уровень был снижен в 1,5 раза (см. табл. 3). Уровень BDNF и NT-4 не имел статистически значимых изменений, а NT-3 превышал контрольные величины в 1,9 и 1,4 раза в сером и белом веществе головного мозга соответственно.

Таблица 3

Уровень нейротрофинов в головном мозге крыс при различных вариантах роста саркомы M1 и на фоне хронической нейрогенной боли, пг/г ткани, M ± σ

Показатель	NT-3	NT-4	BDNF	β-NGF
<i>Контрольные крысы</i>				
Серое вещество	55,0 ± 5,1	11,3 ± 1,9	3367,6 ± 352,9	362,1 ± 28,4
Белое вещество	58,0 ± 6,3	7,4 ± 0,8	9170,5 ± 861,7	886,0 ± 74,1
<i>Крысы с ХНБ</i>				
Серое вещество	56,1 ± 4,8	15,7 ± 2,6	2900,7 ± 276,3	553,9 ± 51,8 ³
Белое вещество	67,0 ± 5,3	6,6 ± 0,8	14393,3 ± 1121,5 ³	1501,7 ± 126,7 ³
<i>Крысы с п/к саркомой M1</i>				
Серое вещество	104,8 ± 9,2 ³	13,5 ± 1,4	3511,0 ± 346,9	1036,2 ± 92,4 ³
Белое вещество	82,2 ± 7,1 ³	6,1 ± 0,7	10287,7 ± 975,8	588,9 ± 55,3 ³
<i>Крысы с п/к саркомой M1 + ХНБ</i>				
Серое вещество	62,3 ± 5,7 ¹	12,7 ± 1,3	5015,9 ± 423,6 ^{1,2,3}	2275,8 ± 214,1 ^{1,2,3}
Белое вещество	54,9 ± 4,6 ^{1,2}	6,0 ± 0,7	3440,6 ± 296,8 ^{1,2,3}	1452,4 ± 136,5 ^{1,3}
<i>Крысы с в/в саркомой M1</i>				
Серое вещество	81,6 ± 7,9 ³	11,8 ± 1,3	4534,6 ± 411,8 ³	1747,3 ± 154,6 ³
Белое вещество	147,7 ± 12,6 ³	6,9 ± 0,8	14614,7 ± 926,7 ³	1573,0 ± 168,1 ³
<i>Крысы с в/в саркомой M1 + ХНБ</i>				
Серое вещество	44,4 ± 7,0 ¹	12,6 ± 1,3	5043,7 ± 396,7 ^{2,3}	474,8 ± 49,6 ^{1,3}
Белое вещество	65,9 ± 6,3 ¹	8,1 ± 1,0	22073,7 ± 1654,8 ^{1,2,3}	506,3 ± 45,9 ^{1,2,3}

¹ статистически значимо отличается от показателя в группе без ХНБ; ² статистически значимо отличается от показателя в группе с ХНБ; ³ статистически значимо отличается от показателя в группе контрольных животных, $p < 0,0056$.

При росте саркомы M1 в подкожной клетчатке на фоне ХНБ в сером веществе головного мозга крыс отмечено повышение уровня β-NGF в 2,2 раза относительно животных без ХНБ и в 4,1 раза относительно крыс без опухоли, но с ХНБ (см. табл. 3). Уровень BDNF в сером веществе этих крыс был повышен в 1,4 раза относительно животных без ХНБ и в 1,7 раза относительно животных только с ХНБ. Содержание NT-3 в указанном образце было снижено по сравнению с крысами M1 и не имело статистически значимых отличий от соответствующего контроля. В белом веществе головного мозга крыс при росте саркомы M1 в подкожной клетчатке на фоне ХНБ

имел место уровень β-NGF – в 2,5 раза бóльший относительно соответствующего значения у животных при росте саркомы M1 в подкожной клетчатке без ХНБ, и значимо не отличался от показателей контроля ХНБ. Уровень BDNF в белом веществе этих крыс был снижен относительно величины у животных без ХНБ практически в 3,0 раза и 4,2 раза относительно контроля ХНБ. Найдена нормализация показателя NT-3 (см. табл. 3).

У животных, у которых опухолевый процесс в легком не развился после внутривенного введения опухолевой взвеси, в сером и белом веществе головного мозга отмечено повышение уровня β-NGF в

4,8 и 1,8 раза, BDNF – в 1,3 и 1,6 раза, NT-3 – в 1,5 и 2,5 раза соответственно относительно группы контрольных крыс. У крыс с развившимся опухолевым процессом в легком после введения опухолевой взвеси на фоне ХНБ в сером и белом веществе головного мозга повышенным был только уровень BDNF в 1,7 и 1,5 раза соответственно, но сниженным – β -NGF только в белом веществе в 3 раза относительно группы контроля (см. табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами было показано, что ХНБ, воспроизведенная путем двусторонней перевязки седалищных нервов, вызывает повышение уровня BDNF в белом веществе и β -NGF в коре и белом веществе головного мозга крыс. Это согласуется с многочисленными данными литературы.

NGF считается медиатором хронической боли [11]. Анти-NGF терапия может быть эффективной для уменьшения боли в экспериментальных моделях [12]. BDNF также участвует в механизмах невропатической и воспалительной боли [13]. Нейротрофины опосредуют свои биологические функции через два трансмембранных рецептора: p75NTR (пан-селективный рецептор нейротрофина p75) и рецептор TrkB. Считается, что терапия против β -NGF может быть полезна для лечения боли при раке. Анти-NGF терапия может подавлять воспаление, а затем ингибировать сенсibilизацию нерва [14]. В состоянии боли BDNF активируется в том числе в коре головного мозга [13, 15] и спинном мозге [16].

Мы не встречали работ по изучению нейротрофинов в мозге животных при росте злокачественной опухоли на периферии, как было показано в настоящем исследовании при росте саркомы M1 в подкожной клетчатке и легком.

Мы показали, что изменение уровня некоторых нейротрофинов в ткани головного мозга крыс при подкожном росте M1 характеризовалось повышением уровня NT-3 в коре и белом веществе головного мозга и повышением уровня β -NGF в коре, тогда как в белом веществе имело место снижение β -NGF. Вместе с тем внутривенное введение опухолевой взвеси, не приводящее к росту опухоли в легком, имело сходные черты по содержанию нейротрофинов в структурах мозга. Так, при этом найдено повышение уровня NT-3 в коре и белом веществе головного мозга и уровня β -NGF в коре. Но дополнительно найдено повышение содержания BDNF в коре и белом веществе головного мозга животных и уровня β -NGF в белом веществе. Возможно, что такие изменения уровня нейротрофинов в мозге животных вызваны из-за подкожного роста M1

стрессорной ситуацией, сопровождающей введение опухолевой взвеси и рост опухоли, а в случае внутривенного введения M1 – не только стрессорной реакцией на введение, но и эффективной работой противоопухолевых механизмов, обусловивших отсутствие опухоли в легком.

Известно, что BDNF играет критическую роль в реакции на стресс, о чем свидетельствует его измененная экспрессия в мозге стрессированных животных [17, 18]. Отчеты показали, что функциональные возможности областей гипоталамуса и префронтальной коры головного мозга необходимы для реакции на стресс и боль [19]. BDNF высоко экспрессируется в этих регионах, и его экспрессия значительно изменяется в ответ на стресс [18]. BDNF и β -NGF играют важную роль в выживании, дифференцировке и пластичности нейронов во время развития и взрослой жизни, а также при воздействии стресса являются хорошими кандидатами передачи влияния стрессорных факторов, вызывая изменение функционирования мозга [20]. Считается, что β -NGF необходим для выживания, пролиферации и дифференцировки нейронов в периферической и центральной нервной системах [21].

Наибольший интерес представляет сравнительный анализ показателей в группах животных с различными вариантами роста опухоли на фоне ХНБ. Этот эксперимент объединяет хроническую боль, опухолевый рост и стресс от введения опухолевой взвеси и дальнейшего роста неоплазмы. В случае традиционного подкожного роста саркомы M1 на фоне ХНБ изменение уровня β -NGF отражало состояние ХНБ, тогда как изменение уровня BDNF больше отражало стрессовую реакцию [22].

Все сложнее в случае развития опухоли в легком на фоне ХНБ. Резкое снижение уровня NGF в коре и белом веществе относительно группы животных с введением опухолевой взвеси, не сопровождаемым ростом опухоли в легком, скорее свидетельствует об истощении этого белка в структурах мозга, а содержание BDNF в сером и белом веществе – о выраженной реакции на стресс, что подтверждается изменением его экспрессии в мозге стрессированных животных [17, 18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что как при обычном росте опухоли на периферии, так и при росте опухоли на фоне состояния ХНБ изменение уровня нейротрофинов в мозге экспериментальных животных может быть отражением реакции организма на хроническую боль и стресс, сопровождающий рост опухоли на периферии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты. *Вестник РАМН*. 2012; (9): 54–58.
2. Kuner R. Spinal excitatory mechanisms of pathological pain. *Pain*. 2015; 156 (Suppl. 1): S11–117. DOI: 10.1097/j.pain.000000000000118.
3. Garraway S.M., Huie J.R. Spinal plasticity and behavior: BDNF-induced neuromodulation in uninjured and injured spinal cord. *Neural Plast.* 2016; 2016: 9857201. DOI: 10.1155/2016/9857201.
4. Rocco M.L., Soligo M., Manni L., Aloe L. Nerve Growth Factor: Early Studies and Recent Clinical Trials. *Current Neuropharmacology*. 2018; 16 (10): 1455–1465. DOI: 10.2174/1570159X16666180412092859.
5. Romero M.I., Rangappa N., Garry M.G., Smith G.M. Functional regeneration of chronically injured sensory afferents into adult spinal cord after neurotrophin gene therapy. *J. Neurosci.* 2001; 21: 8408–8416. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.21-21-08408.2001.
6. Gu Y.L., Yin L.W., Zhang Z., Liu J., Liu S.J., Zhang L.F., Wang T.H. Neurotrophin expression in neural stem cells grafted acutely to transected spinal cord of adult rats linked to functional improvement. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2012; 32 (7): 1089–1097. DOI: 10.1007/s10571-012-9832-4.
7. Sahenk Z., Nagaraja H.N., McCracken B.S., King W.M., Freimer M.L., Cedarbaum J.M., Mendell J.R. NT-3 promotes nerve regeneration and sensory improvement in CMT1A mouse models and in patients. *Neurology*. 2005; 65 (5): 681–689. DOI: 10.1212/01.WNL.0000171978.70849.c5.
8. Meldolesi J. Neurotrophin Trk receptors: New targets for cancer therapy. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 2018; 174: 67–79. DOI: 10.1007/112_2017_6.
9. Кит О.И., Котиева И.М., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К., Бандовкина В.А., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А., Бликян М.В. Нейромедиаторные системы головного мозга самок мышей в динамике роста злокачественной меланомы, воспроизведенной на фоне хронической боли. *Патогенез*. 2017; 15 (4): 49–55. DOI: 10.25557/GM.2018.4.9749.
10. Кит О.И., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К., Котиева И.М., Шалашная Е.В., Ишнина О.Г. Способ стимуляции хронической болью злокачественного роста в легких крыс. Патент РФ № 2676641 от 05.04.2018.
11. Watson J.J., Allen S.J., Dawbarn D. Targeting nerve growth factor in pain: what is the therapeutic potential? *BioDrugs*. 2008; 22 (6): 349–359. DOI: 10.2165/0063030-200822060-00002.
12. Sainoh T., Sakuma Y., Miyagi M., Orita S., Yamauchi K., Inoue G., Kamoda H., Ishikawa T., Suzuki M., Kubota G., Oikawa Y., Inage K., Sato J., Nakamura J., Aoki Y., Takaso M., Toyone T., Takahashi K., Ohtori S. Efficacy of anti-nerve growth factor therapy for discogenic neck pain in rats. *Spine*. 2014; 39 (13): E757–E762. DOI: 10.1097/BRS.0000000000000340.
13. Thibault K., Lin W.K., Rancillac A., Fan M., Snollaerts T., Sordoillet V., Hamon M., Smith G.M., Lenkei Z., Pezet S. BDNF-dependent plasticity induced by peripheral inflammation in the primary sensory and the cingulate cortex triggers cold allodynia and reveals a major role for endogenous BDNF as a tuner of the affective aspect of pain. *J. Neurosci.* 2014; 34 (44): 14739–14751. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0860-14.2014.
14. Miyagi M., Ishikawa T., Kamoda H., Suzuki M., Inoue G., Sakuma Y., Oikawa Y., Uchida K., Suzuki T., Takahashi K., Takaso M., Ohtori S. The efficacy of nerve growth factor antibody in a mouse model of neuropathic cancer pain. *Experimental Animals*. 2016; 65 (4): 337–343. DOI: 10.1538/expanim.16-0014.
15. Manners M.T., Tian Y., Zhou Z., Ajit S.K. MicroRNAs down-regulated in neuropathic pain regulate MeCP2 and BDNF related to pain sensitivity. *FEBS Open Biol.* 2015; 5: 733–740. DOI: 10.1016/j.fob.2015.08.010.
16. Donnerer J., Liebmann I. Upregulation of BDNF and Interleukin-1 α in rat spinal cord following noxious hind paw stimulation. *Neurosci. Lett.* 2018; 665: 152–155. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.12.008.
17. Zaletel I., Filipovic D., Puskas N. Hippocampal BDNF in physiological conditions and social isolation. *Rev. Neurosci.* 2017; 28 (6): 675–692. DOI: 10.1515/revneuro-2016-0072.
18. Murinova J., Hlavacova N., Chmelova M., Riecanek I. The evidence for altered BDNF expression in the brain of rats reared or housed in social isolation: a systematic review. *Front. Behav. Neurosci.* 2017; 11: 101. DOI: 10.3389/fnbeh.2017.00101.
19. Seminowicz D.A., Moayed M. The dorsolateral prefrontal cortex in acute and chronic pain. *J. Pain*. 2017; 18 (9): 1027–1035. DOI: 10.1016/j.jpain.2017.03.008.
20. Banerjee R., Ghosh A., Ghosh B., Bhattacharyya S., Mondal A. Decreased mRNA and protein expression of BDNF, NGF, and their receptors in the hippocampus from suicide: an analysis in human postmortem brain. *Clin. Med. Insights Pathol.* 2013; 6: 1–11. DOI: 10.4137/CMPath.S12530.
21. Wang W., Chen J., Guo X. The role of nerve growth factor and its receptors in tumorigenesis and cancer pain. *Biosci. Trends*. 2014; 8 (2): 68–74. DOI: 10.5582/bst.8.68.
22. Sosanya N.M., Garza T.H., Stacey W., Crimmins S.L., Christy R.J., Cheppudira B.P. Involvement of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in chronic intermittent stress-induced enhanced mechanical allodynia in a rat model of burn pain. *BMC Neuroscience*. 2019; 20 (1): 17. DOI: 10.1186/s12868-019-0500-1.

Вклад авторов

Франциянц Е.М., Каплиева И.В. – разработка концепции и дизайна эксперимента. Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Бандовкина В.А. – анализ и интерпретация результатов. Бандовкина В.А., Сурикова Е.И. – подготовка и редактирование рукописи,

проверка критически важного интеллектуального содержания. Трепитаки Л.К., Нескубина И.В. – проведение эксперимента. Черярина Н.Д., Сурикова Е.И. – выполнение иммуноферментного анализа. Франциянц Е.М., Котиева И.М. – окончательное утверждение для публикации рукописи.

Сведения об авторах

Франциянц Елена Михайловна, д-р биол. наук, профессор, зам. генерального директора по науке, руководитель лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, РНИОИ, г. Ростов-на-Дону. ORCID 0000-0003-3618-6890.

Бандовкина Валерия Ахтямовна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, РНИОИ, г. Ростов-на-Дону. ORCID 0000-0002-2302-8271.

Каплиева Ирина Викторовна, д-р мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, РНИОИ, г. Ростов-на-Дону. ORCID 0000-0002-3972-2452.

Черярина Наталья Дмитриевна, врач-лаборант, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, РНИОИ, г. Ростов-на-Дону. ORCID 0000-0002-3711-8155.

Нескубина Ирина Валерьевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, РНИОИ, г. Ростов-на-Дону. ORCID 0000-0002-7395-3086.

Сурикова Екатерина Игоревна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, РНИОИ, г. Ростов-на-Дону. ORCID 0000-0002-4318-7587.

Котиева Инга Мовлиевна, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, РНИОИ, г. Ростов-на-Дону. ORCID 0000-0003-0252-4708.

Трепитаки Лидия Константиновна, науч. сотрудник, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, РНИОИ, г. Ростов-на-Дону. ORCID 0000-0002-9749-2747.

(✉) Нескубина Ирина Валерьевна, e-mail: nesclubina.irina@mail.ru

Поступила в редакцию 18.11.2019

Подписана в печать 30.04.2020

УДК 577.217/.218:616-006.5/.6-097.3
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-119-128>

Экспрессия иммуноглобулинов в эпителиальных опухолях человека и их потенциальная роль в канцерогенезе

Артемяева К.А.¹, Богданова И.М.¹, Болтовская М.Н.¹, Калюжин О.В.²

¹ Научно-исследовательский институт (НИИ) морфологии человека
Россия, 117418, г. Москва, ул. Цурюпы, 3

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова)
Россия, 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4

РЕЗЮМЕ

Традиционное представление о продукции иммуноглобулинов (Ig) только В-лимфоцитами и плазматическими клетками в последнее время подвергается ревизии. Клетки нелимфоидных опухолей также могут синтезировать и секретировать Ig неидентифицированной специфичности. Экспрессия генов Ig выявлена в клетках злокачественных новообразований эпителиального происхождения, таких как карцинома молочной железы, колоректальный рак, рак предстательной железы, а также в эпителиальных опухолевых линиях. В линиях раковых клеток и резецированных тканях карцином были обнаружены мРНК константной области тяжелых (H) цепей IgG1, стерильный транскрипт γ -C γ , H- и легкие (L) цепи IgG, V(D)J-рекомбинация генных сегментов H- и L-цепей, а также ферменты RAG1 (recombination-activating gene 1) и RAG2, необходимые для V(D)J-рекомбинации. Продуцируемый раковыми клетками IgG может быть вовлечен в инвазию и метастазирование этих клеток через взаимодействие с E-кадгерином, а также с белком-1, ассоциированным с метастазированием (MTA1). Опухолевые IgG играют важную роль в злокачественном прогрессировании, активируя тромбоциты путем взаимодействия с их рецепторами Fc γ RIIa и индуцируя выработку низких уровней активных форм кислорода. Уровень IgG в злокачественных новообразованиях положительно коррелирует с маркерами пролиферации, стадией развития, ростом и выживаемостью опухоли. Эти данные модернизируют представления о механизмах канцерогенеза и создают фундамент для поиска новых критериев диагностики и прогноза течения злокачественных новообразований, а также методов их таргетной терапии. Необходимы дальнейшие углубленные исследования феномена продукции Ig опухолевыми клетками для более эффективного практического использования накопленных в этой области знаний.

Ключевые слова: экспрессия иммуноглобулина, рак, иммуноглобулин нелимфоидного происхождения, иммуноглобулин опухолевого происхождения, канцерогенез, метастазирование.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Для цитирования: Артемяева К.А., Богданова И.М., Болтовская М.Н., Калюжин О.В. Экспрессия иммуноглобулинов в эпителиальных опухолях человека и их потенциальная роль в канцерогенезе. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (1): 119–128. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-119-128>.

✉ Артемяева Ксения Александровна, e-mail: artemjeva_ksenia@mail.ru.

Expression of immunoglobulins in human epithelial tumors and their potential role in carcinogenesis

Artemyeva K.A.¹, Bogdanova I.M.¹, Boltovskaya M.N.¹, Kalyuzhin O.V.²

¹ *Research Institute of Human Morphology*
3, Tsuryupy Str., Moscow, 117418, Russian Federation

² *I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (I.M. Sechenov First MSMU)*
Bld. 4, 2, Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow, 119991, Russian Federation

ABSTRACT

The traditional view of immunoglobulin (Ig) production only by B-lymphocytes and plasma cells has been revisited. Non-lymphoid tumor cells can also synthesize and secrete Ig with unidentified specificity. Expression of Ig genes was detected in the cells of malignant neoplasms of epithelial origin, such as breast carcinoma, colorectal cancer, prostate cancer, as well as in epithelial tumor cell lines. mRNA of the IgG1 heavy (H) chain constant region, sterile I κ -C γ transcript, H and light (L) chains of IgG, V(D)J recombination of H and L chain gene segments, as well as RAG1 (recombination-activating gene 1) and RAG2 enzymes, which are required for V(D)J recombination, were found in cancer cell lines and resected carcinoma tissues. IgG produced by cancer cells can be involved in the invasion and metastasis of these cells through interaction with E-cadherin, as well as with the metastasis-associated protein MTA1. Tumor-derived IgG plays an important role in malignant progression via activation of platelets by interacting with their Fc γ RIIa receptors and inducing the production of low levels of reactive oxygen species. The level of IgG in malignant neoplasms is positively correlated with proliferation markers, stage of progression, growth and survival of the tumor. These data modernize the current views on the mechanisms of carcinogenesis and create the basis for the search for new diagnostic and prognostic markers in malignant neoplasms, as well as methods of their target therapy. Further in-depth studies of the phenomenon of Ig production by tumor cells will contribute to more effective practical application of the accumulated knowledge in this field.

Key words: immunoglobulin expression, cancer, non-lymphoid cell-derived immunoglobulin, cancer-derived immunoglobulin, carcinogenesis, metastasis.

Conflict of interest. Authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that there is no funding for the study.

For citation: Artemyeva K.A., Bogdanova I.M., Boltovskaya M.N., Kalyuzhin O.V. Expression of immunoglobulins in human epithelial tumors and their potential role in carcinogenesis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (1): 119–128. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-119-128>.

ВВЕДЕНИЕ

Традиционно продуцентами иммуноглобулинов (Ig) считали только активированные В-лимфоциты и плазматические клетки. Однако по данным ряда исследователей, клетки нелимфоидного происхождения и внелимфоидной локализации также могут синтезировать и секретировать Ig. Экспрессия генов Ig выявлена в клетках злокачественных опухолей эпителиального происхождения, таких как карцинома молочной железы [1], колоректальный рак [2], рак предстательной железы [3], папиллярный рак щитовидной железы [4], рак легкого [5], а также в клеточных линиях эпителиальных опухолей, включая рак шейки матки (HeLa S3), простаты (PC3), легких

(A549), печени (BCL-7402) [6, 7]. Кроме того, синтез и секреция Ig, а также экспрессия их генов обнаружены в немалигнизированных клетках, в том числе пролиферирующих эпителиоцитах [7], нейронах [8] и некоторых клетках глаза [9]. Ig, продуцируемые и секретируемые трансформированными клетками, принадлежат к различным изотипам (IgG, IgM, IgA и IgE) в зависимости от типа опухоли [10]. Ig, выявляемые в различных злокачественных новообразованиях человека, усиливали рост и выживаемость опухоли, а уровень этих молекул коррелировал с маркерами пролиферации и стадией неопластического процесса [2, 11, 12]. Подавление выработки Ig малыми интерферирующими РНК (siRNA), блокирующими экспрессию генов тяжелых цепей всех

изотипов Ig, приводило к угнетению роста и пролиферации различных типов рака *in vitro* и *in vivo* [13].

Цель обзора – осветить данные научной литературы по экспрессии Ig клетками эпителиальных опухолей человека и потенциальном значении этих молекул в канцерогенезе и метастазировании.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРУКТУРА И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РАЗНООБРАЗИЯ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

Ig, продуцируемые классическими антителообразующими клетками (В-лимфоцитами и плазматическими клетками), представляют группу белков с рядом общих структурных черт. Исследование тонкого строения молекул Ig проводили с использованием моноклональных антител одной специфичности, продуцируемых гибридами, полученными при слиянии активированных лимфоцитов с клетками плазмцитомы. Основная структурная единица (мономер) Ig образована двумя идентичными легкими (L) цепями с молекулярной массой 22,5 кДа и двумя идентичными тяжелыми (H) цепями с молекулярной массой 50–75 кДа, связанными между собой нековалентными и дисульфидными связями. Как H-, так и L-цепи содержат аминокислотные терминальные вариабельные (V) области, которые участвуют в распознавании антигена и карбокситерминальные константные (C) области. C-области H-цепей опосредуют эффекторные функции антител, не связанные напрямую с распознаванием антигена. Существует два типа L-цепей, различающихся по аминокислотной последовательности C-области: κ и λ . Полная молекула Ig состоит из одного или нескольких мономеров. У человека в зависимости от структурного варианта C-области H-цепей (C μ , C δ , C γ , C α и C ϵ) выделяют пять классов, или изотипов, Ig (IgM, IgD, IgG, IgA и IgE), которые различаются по молекулярной массе, заряду, аминокислотной последовательности и содержанию углеводов.

Формирование разнообразия Ig происходит в процессе соматической рекомбинации генных сегментов L- и H-цепей, расположенных на разных хромосомах. Каждая H- и L-полипептидная цепь Ig кодируется несколькими генетическими элементами, которые в зародышевой ДНК физически разобщены, но объединяются в В-лимфоцитах и антителообразующих клетках, формируя единый активный ген. V-домены L-цепей κ -типа кодируются двумя разными генными сегментами: V κ (от Variable) и J κ (от Joining). В ДНК зародышевой конфигурации эти сегменты находятся на большом расстоянии друг от друга, но в ходе дифференцировки лимфоцита они объединяются. Когда комбинация V κ + J κ соединяется с геном C-области

к-цепи, расположенным сравнительно близко к J κ , формируется единый активный ген. Комбинаторное объединение генных сегментов V κ и J κ может обеспечить большое количество вариантов L-цепей.

Гены H-цепей отличаются более сложной организацией. Так, V-домен H-цепей образуется благодаря комбинаторному объединению трех типов зародышевых генных сегментов: V H , D H (от Diversity) и J H . Это обеспечивает еще большее разнообразие H-цепей по сравнению с L-цепями [14]. Рearанжировка генов Ig опосредуется координатной активацией определенных ферментов – V(D)J-рекомбиназ. Некоторые из них обнаружены только в развивающихся лимфоцитах. Процесс реаранжировки регулируется лимфоцит-специфическим компонентом V(D)J-рекомбиназы, связывающим и расщепляющим ДНК в определенных участках – так называемых рекомбинирующих сигнальных последовательностях. Ферменты, необходимые для инициации фазы расщепления ДНК, представляют собой комплекс из двух белков, кодируемых генами RAG1 (recombination-activating gene 1) и RAG2. Белок RAG1 ферментативно активен только в комплексе с RAG2. На уровень экспрессии RAG1 и RAG2 влияет интерлейкин-7 (IL-7) – цитокин, выделяемый стромальными клетками костного мозга [15, 16].

В формирование разнообразия Ig вносят вклад два дополнительных типа соматических изменений в генах Ig, а именно соматические гипермутации в V-участках генов H- и L-цепей [17] и изменения в генах C-области H-цепей, индуцируемое цитокинами в течение T-зависимого гуморального иммунного ответа. Классовое, или изотипическое, переключение от IgM или IgD на IgG, IgE или IgA происходит в результате замещения экзонов C μ или C δ на экзоны C γ , C ϵ или C α соответственно без изменения антигенной специфичности [18]. Ключевую роль в обоих процессах играет фермент AID (activation-induced cytidine deaminase). Точные механизмы функционирования этого энзима до конца не ясны; предположительно, он может действовать как РНК-редактирующий фермент [19, 20].

ЭКСПРЕССИЯ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ В ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЯХ ЧЕЛОВЕКА

Функция гуморального звена адаптивного иммунитета у пациентов с различными формами неопластических заболеваний, в том числе эпителиальными опухолями, была в фокусе внимания исследователей еще в 1960-е гг. [21]. Начиная с 1970-х гг., многократно выходили в свет научные публикации, в которых авторы демонстрировали повышение уровня IgG, IgA и (или) IgM в сыворотке крови у больных

негемопэтическими неоплазиями, включая карциномы шейки матки, молочной железы, полости рта, гортани, бронхов, почек и печени [22–25]. У больных раком гортани выявляли также IgA в слюне в высокой концентрации [26]. Достаточно долго полагали, что Ig у опухолевых больных, как и у здоровых лиц, вырабатываются только В-лимфоцитами и плазматическими клетками. Однако на рубеже XX– XXI вв. появились данные, свидетельствующие о том, что трансформированные эпителиальные клетки также могут продуцировать Ig, что выходит за рамки классических иммунологических парадигм.

В 1996 г. X. Qiu и соавт., используя иммуногистохимический метод и Western-блоттинг, впервые обнаружили IgG-подобные молекулы в клетках карцином молочной железы и толстой кишки и показали, что данные молекулы отсутствуют в немалигнизированных эпителиоцитах этих органов [27].

В 1998 г. Y. Kimoto с помощью метода вложенной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (nested RT-PCR), позволяющего выявлять крайне малые количества мРНК, обнаружил экспрессию транскриптов С-области Н-цепей IgM, IgD, IgG3, IgG1, IgE и IgA в клеточных линиях карцином человека: SW116 (аденокарцинома кишечника), Her2 (плоскоклеточная карцинома гортани), MCF-7 и MDA-MB-231 (аденокарциномы молочной железы) и HC48 (аденокарцинома поджелудочной железы) [10].

Вскоре экспрессию транскриптов генов С-области Н-цепей Ig и продукцию IgG в клетках эпителиальных опухолей подтвердили и другие исследователи. Так, при геномном анализе профиля экспрессии генов в 20 образцах первичных гепатоцеллюлярных карцином человека с использованием ДНК-микрочипов идентифицированы гены С-области Н-цепей IgG3 (*IGHG3*), IgA1 (*IGHA1*) и IgM (*IGHM*) [28].

В 2003 г. X. Qiu и соавт. с применением методов гибридизации *in situ*, иммуногистохимического анализа и PCR продемонстрировали, что эпителиальные опухоли человека, включая карциномы молочной железы, толстой кишки, печени, легких, на уровне единичных клеток, полученных с помощью лазерной микродиссекции, а также клетки стабилизированных опухолевых линий продуцируют IgG в цитоплазматической и секреторируемой формах. В трансформированных клетках выявлены транскрипты Н-цепей IgG и соответствующий белок. С использованием FACS-анализа и Western-блоттинга обнаружен IgG в длительно культивируемых опухолевых клеточных линиях человека: MCF-7 (рак молочной железы), HT-29, LOVO (колоректальный рак), BCL-7402 (рак печени), A549 (рак легких), CaOV3 (рак яичников),

HeLa S3 и HeLa MR (рак шейки матки). В надосадочной жидкости культур клеток HeLa S3 и HeLa MR также выявили IgG [11].

М. Li и соавт. оценивали экспрессию Ig в семи линиях эпителиальных карцином человека. С использованием методов иммуногистохимического окрашивания, Western-блоттинга и твердофазного иммуноферментного анализа обнаружена экспрессия белка IgA в клеточных экстрактах и культуральных надосадках всех тестируемых клеточных линий [29]. Исследовали экспрессию генов С-области Н-цепи IgG1 (*IGHG1*), белков IgG, а также экспрессию RAG1 и RAG2 в клеточных линиях эпителиальных опухолей (рак молочной железы, печени, шейки матки, предстательной железы, носоглотки, желудка и толстой кишки). С помощью nested RT-PCR выявлены транскрипты *IGHG1* и стерильные транскрипты I γ -C γ , а методами иммунофлуоресценции и Western-блоттинга – Н-цепи γ -типа и L-цепи κ -типа. В указанных клеточных линиях также обнаружена V(D)J-рекомбинация генных сегментов Н- и L-цепей и экспрессия RAG1 и RAG2 [6].

В 2006 г. G. Babbage и соавт. с использованием nested RT-PCR провели анализ гена V-области Н-цепи (V_H) в полностью охарактеризованных клеточных линиях рака молочной железы (BT 474, MDA-MB-231, MCF-7, SKBR3.T47D и ZR-75-1), экспрессирующих эпителиальный маркер EpCAM (epithelial cell adhesion molecule). Транскрипты гена V_H идентифицировали в четырех из шести клеточных линиях. На уровне единичных EpCAM⁺-клеток, отсортированных из трех опухолевых линий, обнаружена экспрессия V_H примерно в 32% клеток каждой линии. В пяти из шести идентифицированных генах V_H соматические мутации были выявлены без внутриклональных вариаций, что указывает на прекращение мутационной активности. В клеточных линиях рака молочной железы гены V_H экспрессировались как транскрипты, отражающие фазу до или после изотипического переключения, а в двух клеточных линиях обнаружены двойные транскрипты, отражающие обе фазы: IgG/IgA в SKBR3 и IgM/IgG в ZR-75-1. Однако на уровне белка авторам не удалось выявить вне- и внутриклеточную экспрессию молекул Ig в четырех отобранных клеточных линиях при использовании FACS-анализа с моноклональными анти-IgG и анти-IgM антителами. Во всех клеточных линиях также не обнаружены транскрипты генов *RAG1* и *RAG2*. При обсуждении происхождения реаранжированных генов V_H в опухолевых клетках, авторы не исключали приобретения этих генов в результате захвата В-лимфоцитарного хроматина и его ассимиляции в трансформированном геноме [30].

L-цепи Ig, экспрессируемые раковыми клетками, преимущественно принадлежат к κ -типу. В 2007 г. H. Liu и соавт. определили экспрессию гена κ -цепей в клеточных линиях назофарингеальной карциномы методами RT-PCR, Western-блоттинга и FACS. Экспрессия мРНК C-области κ -цепей обнаружена в аномальных клетках цервикального эпителия матки при цервиците и цервикальной интраэпителиальной неоплазии, а также в клетках инвазивной цервикальной карциномы, причем эта экспрессия была выше при дисплазии и карциноме, чем при цервиците [31, 32]. Экспрессия κ -цепей также обнаружена в других опухолях, таких как рак молочной железы, легких, печени, простаты [6], колоректальная карцинома [33] и рак желудка [34].

Ряд исследований посвящен определению молекулярных механизмов экспрессии Ig в опухолевых клетках. мРНК и белки RAG1 и RAG2, необходимые для V(D)J-рекомбинации, обнаружили в Ig-положительных опухолевых клеточных линиях, включая рак легких, толстой кишки, шейки матки [11], печени, простаты, желудка, молочной железы и назофарингеальную карциному [6]. Экспрессию фермента AID, необходимого для классового переключения и соматической гипермутации, выявили в шести клеточных линиях рака молочной железы [30], а также в клетках папиллярного рака щитовидной железы [4] методом nested RT-PCR. мРНК RAG1 и RAG2, а также мРНК AID детектировали в клетках аденокарцином легких, но не в клетках прилегающих нормальных тканей или нормальных клеточных линий легочного эпителия [5].

Следует отметить, что транскрипты AID также обнаружены в плюрипотентных клетках млекопитающих, включая ооциты и примордиальные зародышевые клетки на уровне, сравнимом с таковым в лимфоидных тканях [35]. Предположительно, AID играет роль в эпигенетическом репрограммировании и в поддержании малигнизированного фенотипа. Возможно также, что aberrantные мутации и геномная нестабильность ассоциированы с высоким уровнем экспрессии AID [36].

Генерации B-лимфоцитов и продукция Ig контролируется с участием регуляторных компонентов, таких как рецепторная тирозинкиназа Flk2, рецептор IL-7 (IL-7R) и факторы транскрипции PU.1 (purine box factor 1), Ikaros, E2A (E box binding protein 2A), EBF (early B cell factor) и Pax5 (paired box protein 5) [37–39]. У E2A^{-/-} или EBF^{-/-} мышей B-клеточное развитие останавливалось на ранней стадии в отсутствие экспрессии RAG и D_H-J_H-реаранжировки в локусе IgH, а ectopическая экспрессия E2A и EBF1 вместе с RAG1 и RAG2 активировала D_H-J_H-реаранжировку в нелимфоидных клетках [40]. L. Geng и

соавт., используя nested RT-PCR, определили экспрессию Pax5 в клеточной линии рака толстой кишки человека SW480 и экспрессию EBF в нескольких линиях клеток эпителиальных неоплазий человека, включая рак кишечника (SW480 и LOVO), шейки матки (HeLa), молочной железы (Vcap-37) и печени (SMMC-7721) [33].

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РОЛЬ ОПУХОЛЕВЫХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИХ ДЕЙСТВИЯ

Анализу функциональной роли IgG, продуцируемых клетками эпителиальных опухолей, посвящен ряд исследований, результаты которых дают основания полагать, что IgG, секретируемые этими клетками, усиливают рост и выживание опухоли. В 2003 г. X. Qiu и соавт. показали, что блокада IgG опухолевого происхождения антисмысловыми олигонуклеотидами или антителами к IgG человека приводила к повышению уровня программируемой клеточной гибели и подавлению роста опухолевых клеток *in vitro*. Кроме того, антитела к IgG человека подавляли рост IgG-продуцирующей клеточной линии карциномы HeLa MR у иммунодефицитных nude-мышей [11].

В 2006 г. Y. Deng с соавт. определяли экспрессию Ig в клетках линии HT-29 (рак толстой кишки человека) и оценивали влияние Ig на биологическую активность опухолевых клеток. Транскрипты V-областей H-цепей Ig (V_H CDR3) в клетках HT-29 выявили методом RT-PCR. Трансфекция антисмыслового вектора CDR3-pIRES 1 neo в клетки HT-29, приводила к значительному снижению уровня экспрессии Ig, а также к индукции апоптоза и ингибированию роста клеток [41]. В клеточных линиях человека HeLa (рак шейки матки) и CNE1 (назофарингеальная карцинома) показано подавление роста и снижение жизнеспособности клеток в результате воздействия антител, блокирующих H-цепи α -типа (Ig α). Кроме того, блокада Ig α приводила к снижению доли клеток HeLa, вступивших в S-фазу клеточного цикла после предварительной синхронизации в G2/M-фазе [42].

Влияние экспрессии IgG на рост и метастазирование исследовали в тканях плоскоклеточной карциномы и аденокарциномы легкого. Установлено, что уровень экспрессии IgG в 86 образцах рака легких ассоциирован с клинической стадией опухоли и ее метастазированием в лимфоузлы. Нокдаун IgG с помощью siRNA приводил к снижению пролиферации, миграции и адгезивной способности культивируемых опухолевых клеток. С помощью RT-PCR и

Western-блоттинга оценили взаимосвязь между экспрессией генов IgG и экспрессией генов молекул, ассоциированных с метастазированием: CD44, E-кадгерина, матричной металлопротеиназы 9 (ММР9), ММР2, интегрина- β 1 и ассоциированного с метастазированием белка-1 (МТА1). Обнаружено, что в результате ингибирования экспрессии IgG значительно снижалась экспрессия только МТА1 в клеточных линиях рака легких. Известно, что высокая экспрессия МТА1 тесно связана с инвазией клеток различных карцином и их метастазированием в лимфоузлы, а также с прогрессированием симптомов рака [43, 44]. Подавление экспрессии МТА1 с помощью siRNA в клетках рака легких ингибировало их способность к миграции и адгезии в культурах. Очевидно, МТА1 коэкспрессируется с опухолевым IgG, который может играть ключевую роль в метастазировании рака легких через регуляцию МТА1 [5].

J. Wang и соавт. установили, что подавление экспрессии IgG на уровнях транскрипции и трансляции с помощью siRNA в клеточных линиях цервикального рака HeLa, карциномы гортани Hep2, рака простаты PC3 сдерживало рост и пролиферативную активность опухолевых клеток. Среди выявленных 27 белков, которые взаимодействовали с IgG в культуре клеток HeLa, внимание привлекли пептиды, ассоциированные с клеточным ростом и окислительным стрессом: RACK1 (рецептор активированная протеинкиназа C1), RAN (Ras-подобная гуанозинтрифосфатаза) и PRDX1 (пероксиредоксин-1). Обнаружено, что подавление экспрессии IgG в разных опухолевых линиях приводит к снижению внутриклеточного уровня реакционно-способных форм кислорода (ROS) и к повышению общей клеточной антиоксидантной активности. Некоторые ROS-скавенджеры, включая каталазу, диметилсульфоксид, N-ацетилцистеин и супероксиддисмутазу, ингибируют рост IgG-дефицитных опухолевых клеток через супрессию сигналов, опосредованных MARK/ERK (митоген-активированная протеинкиназа/внеклеточно-регулируемая киназа) [45]. Экзогенная перекись водорода в низкой концентрации увеличивала выживаемость этих клеток через повышение внутриклеточного уровня ROS [45, 46].

В 2013 г. P. Liang и соавт. показали, что блокада опухолевых IgG антителами к IgG человека или бессмысленными олигонуклеотидами усиливала апоптоз и подавляла рост клеточных линий рака мочевого пузыря T24 и BIU-87 *in vitro* и рост опухолевых ксенотрансплантатов *in vivo*. Кроме того, угнетение экспрессии IgG в клеточной линии T24 повышало чувствительность клеток к митомицину C и активировало каспазу-3. Предположительно, блокада экс-

прессии IgG индуцирует апоптоз опухолевых клеток через активацию каспаза-зависимого пути [47].

G. Lee и соавт. методами иммуногистохимии и иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител RP215 оценили экспрессию и функциональную роль IgG в клетках рака яичника OC-3-VGH и многих других опухолевых линиях разного тканевого происхождения. Антитела RP215 специфически распознают опухолеассоциированный антиген CA215, который экспрессируется в секреторной и мембранной формах большинством раковых клеток и состоит главным образом из H-цепей опухолевых IgG. Охарактеризован уникальный гликозилированный эпитоп H-цепей опухолевых IgG, реагирующий с RP215. Показано, что CA215 является гомологом H-цепей IgG1 человека B-клеточного происхождения с молекулярной массой 50–70 кДа за исключением высокого содержания остатков серина и треонина в V-области. С помощью антител RP215 установлено, что высокая экспрессия опухолевых IgG связана с низким уровнем дифференцировки и поздней стадией рака [48, 49].

Эта же научная группа продемонстрировала экспрессию других белков суперсемейства Ig в различных линиях раковых клеток. С помощью MALDI-ToF MS-анализа (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry) выявлена молекулярная гомология CA215 не только с H-цепями опухолевых IgG, но и с T-клеточными рецепторами (TCR) и Ig-подобными молекулами адгезии. С использованием RT-PCR и кДНК-секвенирования обнаружена существенная экспрессия генов TCR- α и TCR- β , а также молекул адгезии CD47, CD54, CD58 и CD147 в подавляющем большинстве протестированных линий раковых клеток. Наоборот, корцепторы и костимуляторы TCR, такие как CD3, CD4 и CD8, экспрессировались редко, что свидетельствует о нефункциональной природе TCR в опухолевых клетках. Эти данные подтверждались результатами иммуногистохимического окрашивания и Western-блоттинга линий раковых клеток, а также образцов раковых тканей. Выдвинута гипотеза, что экспрессия белков суперсемейства Ig может иметь отношение к иммунной защите и пролиферации раковых клеток во время канцерогенеза или прогрессирования рака [50].

Имуногистохимический анализ образцов опухолевой ткани, отобранных у 100 больных колоректальным раком, позволил установить, что опухолевые IgG, выявляемые с помощью антител RP215, экспрессируются главным образом в раковых гнездах опухолевых тканей, но не в стромальных клетках колоректальных тканей. Обнаружено, что

высокий уровень экспрессии опухолевых IgG является прогностически неблагоприятным признаком. Экспрессия этих IgG также выявлена в трех из пяти протестированных линий клеток колоректального рака. Нокдаун опухолевых IgG в клетках линии SW480 подавлял их пролиферацию *in vitro*. Блокировка экспрессии опухолевых IgG в клетках SW480 перед их подкожной инъекцией nude-мышам ингибировала рост имплантированной опухоли *in vivo*. Доказано прямое взаимодействие опухолевых IgG с E-кадгерином и β -катенином. В нормальных клетках эти молекулы адгезии образуют единый комплекс, локализованный в адгезивных контактах на клеточной мембране. В результате нокдауна опухолевого IgG экспрессия E-кадгерина в адгезивных контактах возрастала, а экспрессии онкогена c-Мус снижалась. Авторы полагают, что опухолевый IgG может вызывать диссоциацию E-кадгерина из комплекса с β -катенином и активировать β -катенин/c-Мус-опосредованные сигналы, повышая ядерную транслокацию β -катенина, тем самым способствуя инвазии и метастазированию рака [51].

В 2015 г. Q. Liao и соавт. с использованием антител RP215 показали, что раковые клетки с высоким уровнем экспрессии IgG проявляют повышенную способность к миграции, инвазивности и метастазированию *in vitro* и *in vivo* [52]. Нокдаун IgG в раковых клеточных линиях и при раке молочной железы приводил к значительному ингибированию пролиферации, миграции, инвазии опухолевых клеток, а также к индукции и усилению их апоптоза [52, 53].

Недавно установлено, что IgG опухолевого происхождения активируют тромбоциты путем непосредственного взаимодействия с их рецепторами Fc γ RIIa [54], что отражается повышенной секрецией тромбоцитами плотных гранул [55]. Известно, что тромбоциты могут регулировать рост, ангиогенез и метастазирование опухоли [56–58], что связывают с функцией поверхностных рецепторов и секретируемых продуктов, таких как тромбоксан, тромбоцитарный фактор роста [59] и фактор роста эндотелия сосудов [60]. Ассоциированные с опухолевым процессом тромбоцитические осложнения занимают одно из лидирующих мест среди причин смерти онкологических больных. Больные с тромбозами чаще имеют отдаленные метастазы, а однолетняя выживаемость у них ниже, чем у больных без тромбоцитических осложнений [61–63].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем обзоре в хронологическом порядке представлены результаты ключевых исследований экспрессии Ig клетками эпителиальных опухолей и

значения этих молекул в канцерогенезе и метастазировании. С конца 1990-х гг. наблюдается стремительный прогресс данного научного направления от случайных («парадоксальных») находок внелимфоидной продукции Ig до детальной иммунологической, генетической и клинической характеристики этого научного феномена. Приведенная информация в совокупности с данными о продукции Ig нормальными пролиферирующими эпителиальными клетками, центральными нейронами и клетками глаза существенно модернизирует традиционные представления, согласно которым V(D)J-рекомбинация и продукция Ig свойственны только В-лимфоцитам и плазматическим клеткам, что требует ревизии классических иммунологических парадигм в области гуморального иммунного ответа.

Обращает на себя внимание экспрессия Ig, преимущественно IgG, неидентифицированной специфичности в эпителиальных опухолях и раковых клеточных линиях различного органного происхождения. Показано, что опухолевые IgG структурно и функционально отличаются от антиген-специфических Ig (антител), продуцируемых В-лимфоцитами, а также вовлечены в рост и выживаемость раковых клеток. С применением разных методологических подходов независимые исследовательские группы для подтверждения опухолевого происхождения Ig последовательно исключали факторы, способные повлиять на конечный результат. Сегодня не остается сомнений в универсальной (или близкой к универсальной) способности клеток эпителиальных опухолей продуцировать Ig.

Поиск новых молекулярных маркеров опухолевого процесса – важное и перспективное направление в иммунодиагностике и иммунотерапии злокачественных новообразований [64]. Экспрессия Ig, главным образом IgG, раковыми клетками тесно коррелирует с клинической стадией, степенью патологических изменений в опухоли и метастазированием в лимфоузлы. Позитивная связь между экспрессией IgG и клиническими параметрами опухолевого процесса предполагает возможность определения экспрессии IgG опухолевого происхождения в онкологической практике с диагностическими и прогностическими целями.

Молекулярные механизмы, биологическая и клиническая значимость продукции Ig нелимфоидными, особенно раковыми, клетками требуют дальнейшего углубленного изучения. Предстоит установить, обладают ли Ig нелимфоидного происхождения теми же функциями, что и Ig, продуцируемые В-клетками или плазматитами. Следует прояснить сходство и (или) различия в механизмах продукции Ig

лимфоидными и раковыми клетками. Остается открытым вопрос о том, является ли экспрессия Ig в опухоли причиной или результатом трансформации клеток. Целесообразно уточнить, могут ли опухолевые Ig использоваться в качестве терапевтической мишени при неопластических заболеваниях. Вероятно, ответы на эти вопросы могут стать основой для разработки методов избирательной блокады IgG, продуцируемых раковыми клетками, в терапии злокачественных новообразований.

ЛИТЕРАТУРА

- Zhang S., Mao Y., Huang J., Ma T., Zhang L., Zhu X., Zheng J., Wu L., Yin C.C., Qiu X. Immunoglobulin gene locus events in epithelial cells of lactating mouse mammary glands. *Cell Mol. Life Sci.* 2010; 67 (6): 985–994. DOI: 10.1007/s00018-009-0231-z.
- Niu N., Zhang J., Huang T., Sun Y., Chen Z., Yi W. Korteweg C., Wang J., Gu J. IgG expression in human colorectal cancer and its relationship to cancer cell behaviors. *PLoS One.* 2012; 7 (11): e47362. DOI: 10.1371/journal.pone.0047362.
- Liu Y., Chen Z., Niu N., Chang Q., Deng R., Korteweg C., Gu J. IgG gene expression and its possible significance in prostate cancers. *Prostate.* 2012; 72 (6): 690–701. DOI: 10.1002/pros.21476.
- Qiu Y., Korteweg C., Chen Z., Li J., Luo J., Huang G., Gu J. Immunoglobulin G expression and its colocalization with complement proteins in papillary thyroid cancer. *Mod. Pathol.* 2012; 25 (1): 36–45. DOI: 10.1038/modpathol.2011.139.
- Jiang C., Huang T., Wang Y., Huang G., Wan X., Gu J. Immunoglobulin G expression in lung cancer and its effects on metastasis. *PLoS One.* 2014; 9 (5): e97359. DOI: 10.1371/journal.pone.0097359.
- Chen Z., Gu J. Immunoglobulin G expression in carcinomas and cancer cell lines. *FASEB J.* 2007; 21 (11): 2931–2938. DOI: 10.1096/fj.07-8073.com.
- Chen Z., Qiu X., Gu J. Immunoglobulin expression in non-lymphoid lineage and neoplastic cells. *Am. J. Pathol.* 2009; 174 (4): 1139–1148. DOI: 10.2353/ajpath.2009.080879.
- Niu N., Zhang J., Guo Y., Zhao Y., Korteweg C., Gu J. Expression and distribution of immunoglobulin G and its receptors in the human nervous system. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2011; 43 (4): 556–563. DOI: 10.1016/j.biocel.2010.12.012.
- Niu N., Zhang J., Sun Y., Wang S., Sun Y., Korteweg C., Gao W., Gu J. Expression and distribution of immunoglobulin G and its receptors in an immune privileged site: the eye. *Cell Mol. Life Sci.* 2011; 68 (14): 2481–2492. DOI: 10.1007/s00018-010-0572-7.
- Kimoto Y. Expression of heavy-chain constant region of immunoglobulin and T-cell receptor gene transcripts in human non-hematopoietic tumour cell lines. *Genes Chromosomes.* 1998; 22 (11): 83–86. DOI: 10.1002/(sici)1098-2264(1998)22:1<83::aid-gcc12>3.0.co;2-o.
- Qiu X., Zhu X., Zhang L., Mao Y., Zhang J., Hao P. Li G., Lv P., Li Z., Sun X., Wu L., Zheng J., Deng Y., Hou C., Tang P., Zhang S., Zhang Y. Human epithelial cancers secrete immunoglobulin G with unidentified specificity to promote growth and survival of tumour cells. *Cancer Res.* 2003; 63 (19): 6488–6495.
- Ma C., Wang Y., Zhang G., Chen Z., Qiu Y., Li J., Luo J., Huang B., Jiang C., Huang G., Wan X., Korteweg C., Gu J. Immunoglobulin G expression and its potential role in primary and metastatic breast cancers. *Curr. Mol. Med.* 2013; 13 (3): 429–437.
- Li M., Zheng H., Duan Z., Liu H., Hu D., Bode A. Dong Z., Cao Y. Promotion of cell proliferation and inhibition of ADCC by cancerous immunoglobulin expresses in cancer cell lines. *Cell Mol. Immunol.* 2012; 9 (1): 54–61. DOI: 10.1038/cmi.2011.40.
- Jung D., Giallourakis C., Mostoslavsky R., Alt F.W. Mechanism and control of V(D)J recombination at the immunoglobulin heavy chain locus. *Annu. Rev. Immunol.* 2006; 24: 541–570. DOI: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115830.
- Fugmann S.D., Lee A.I., Shockett P.E., Villy I.J., Schatz D.G. The RAG proteins and V(D)J recombination: complexes, ends, and transposition. *Annu. Rev. Immunol.* 2000; 18: 495–527. DOI: 10.1146/annurev.immunol.18.1.495.
- Fugmann S.D. RAG1 and RAG2 in V(D)J recombination and transposition. *Immunol. Res.* 2001; 23 (1): 23–39. DOI: 10.1385/IR:23:1:23.
- Teng G., Papavasiliou F.N. Immunoglobulin somatic hypermutation. *Annu. Rev. Genet.* 2007; 41: 107–120. DOI: 10.1146/annurev.genet.41.110306.130340.
- Honjo T., Kinoshita K., Muramatsu M. Molecular mechanism of class switch recombination: linkage with somatic hypermutation. *Annu. Rev. Immunol.* 2002; 20: 165–196. DOI: 10.1146/annurev.immunol.20.090501.112049.
- Okazaki I.M., Kinoshita K., Muramatsu M., Yoshikawa K., Honjo T. The AID enzyme induces class switch recombination in fibroblasts. *Nature.* 2002; 416 (6878): 340–345. DOI: 10.1038/nature727.
- Durandy A. Activation-induced cytidine deaminase: a dual role in class-switch recombination and somatic hypermutation. *Eur. J. Immunol.* 2003; 33 (8): 2069–2073. DOI: 10.1002/eji.200324133.
- Lytton B., Hughes L.E., Fulthorpe A.J. Circulating antibody response in malignant disease. *Lancet.* 1964; 1 (7324): 69–71. DOI: 10.1016/s0140-6736(64)91390-x.
- Dostálová O., Schön E., Wagnerová M., Jelínek J., Wagner V. Serum immunoglobulin levels in cancer patients. I. Serum immunoglobulins and primary tumour localization. *Neoplasma.* 1975; 22 (5): 539–546.
- Dostálová O., Wagnerová V., Schön E., Wagner V., Jelínek J. Serum immunoglobulin levels in cancer patients. III. Immunoglobulin levels and metastases of malignant tumours. *Neoplasma.* 1977; 24: 177–191.
- Adelusi B., Salimonu L.S. Serum immunoglobulin concentrations in sera of patients with carcinoma of the cervix. *Gynecologic Oncology.* 1981; 11 (1): 75–81. DOI: 10.1016/0090-8258(81)90011-1.
- Vijayakumar T., Ankathil R., Remani P., Sasidharan V.K., Vijayan K.K., Vasudevan D.M. Serum immunoglobulins in patients with carcinoma of the oral cavity, uterine cervix and breast. *Cancer Immunol. Immunother.* 1986; 22: 76–79. DOI: 10.1007/BF00205721.

26. Кочеткова В.Ф., Демидов В.Н., Захаров Н.А., Битюцкий П.Г., Трофимов Е.И. Содержание иммуноглобулинов в сыворотке и слюне у больных раком гортани. *Вопросы онкологии*. 1981; 27 (11): 28–33.
27. Qiu X., Yang G. Existence of Ig-like protein in malignant tumour cells. *Bai Qiu En Yi Ke Da Xue Xue Bao* (in Chinese). 1996; 22: 572–575.
28. Okabe H., Satoh S., Kato T., Kitahara O., Yanagawa R., Yamaoka Y., Tsunoda T., Furukawa Y., Nakamura Y. Genome-wide analysis of gene expression in human hepatocellular carcinomas using cLNA microarray: identification of genes involved in viral carcinogenesis and tumour progression. *Cancer Res*. 2001; 61 (5): 2129–2137.
29. Li M., Tang M., Deng X. Positive immunoglobulin A expression in human epithelial carcinoma cell lines. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2001; 23 (6): 451–453.
30. Babbage G., Ottensmeier C.H., Blaydes J., Stevenson F.K., Sahota S.S. Immunoglobulin heavy chain locus events and expression of activation-induced cytidine deaminase in epithelial breast cancer cell lines. *Cancer Res*. 2006; 66 (8): 3996–4000. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3704.
31. Liu H.D., Zheng H., Li M., Hu D.S., Tang M., Cao Y. Upregulated expression of kappa light chain by Epstein-Barr virus encoded latent membrane protein 1 in nasopharyngeal carcinoma cells via NF- kappa B and AP-1 pathways. *Cell Signal*. 2007; 19 (2): 419–427. DOI: 10.1016/j.cellsig.2006.07.012.
32. Li M., Feng D.Y., Ren W., Zheng L., Zheng H., Tang M., Cao Y. Expression of immunoglobulin kappa light chain constant region in abnormal human cervical epithelial cells. *Int. J. Biochem. Cell Biol*. 2004; 36 (11): 2250–2257. DOI: 10.1016/j.biocel.2004.03.017.
33. Geng L.Y., Shi Z.Z., Dong Q., Cai X.H., Zhang Y.M., Cao W., Peng J.P., Fang Y.M., Zheng L., Zheng S. Expression of SNC73, a transcript of the immunoglobulin alpha-1 gene, in human epithelial carcinomas. *World J. Gastroenterol*. 2007; 13 (16): 2305–2311. DOI: 10.3748/wjg.v13.i16.2305.
34. Yang S., Wang M., You W. Co-expression of immunoglobulin light chain kappa and lambda in gastric carcinoma cell. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2002; 24 (5): 465–466.
35. Morgan H.D., Dean W., Coker H.A., Reik W., Petersen-Mahrt S.K. Activation-induced cytidine deaminase deaminates 5-methylcytosine in DNA and is expressed in pluripotent tissues: implications for epigenetic reprogramming. *J. Biol. Chem*. 2004; 279 (50): 52353–52360. DOI: 10.1074/jbc.M407695200.
36. Okazaki I.M., Hiai H., Kakazu N., Yamada S., Muramatsu M., Kinoshita K., Honjo T. Constitutive expression of AID leads to tumorigenesis. *J. Exp. Med*. 2003; 197 (9): 1173–1181. DOI: 10.1084/jem.20030275.
37. Medina K.L., Singh H. Genetic networks that regulate B lymphopoiesis. *Curr. Opin. Hematol*. 2005; 12 (3): 203–209. DOI: 10.1097/01.Moh.0000160735.67596.a0.
38. Singh H., Pongubala J.M., Medina K.L. Gene regulatory networks that orchestrate the development of B lymphocyte precursors. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2007; 596: 57–62. DOI: 10.1007/0-387-46530-8_5.
39. Mandel E.M., Grosschedl R. Transcription control of early B cell differentiation. *Curr. Opin. Immunol*. 2010; 22 (2): 151–157. DOI: 10.1016/j.coi.2010.01.010.
40. Romanow W.J., Langerak A.W., Goebel P., Wolvers-Tettero I.L., van Dongen J.J., Feeney A.J., Murre C. E2A and EBF act in synergy with the V(D)J recombinase to generate a diverse immunoglobulin repertoire in nonlymphoid cells. *Mol. Cell*. 2000; 5 (2): 343–353. DOI: 10.1016/s1097-2765(00)80429-3.
41. Deng Y.Q., Zheng J., Li G.H., Zhu X.H., Zhang P., Huang J., Zhang Y.M., Li Z.X., Qiu X.Y. Immunoglobulin expression in colon cancer cell line HT-29 and its biological activities. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2006; 28 (2): 88–91.
42. Zheng H., Li M., Liu H., Ren W., Hu D.S., Shi Y., Tang M., Cao Y. Immunoglobulin alpha heavy chain derived from human epithelial cancer cells promotes and access of S phase and growth of cancer cells. *Cell Biol. Int*. 2007; 31 (1): 82–87. DOI: 10.1016/j.cellbi.2006.09.009.
43. Nicolson G.L., Nawa A., Toh Y., Taniguchi S., Nishimori K., Moustafa A. Tumour metastasis-associated human MTA 1 gene and its MTA 1 protein product: role in epithelial cancer cell invasion, proliferation and nuclear regulation. *Clin. Exp. Metastasis*. 2003; 20 (1): 19–24. DOI: 10.1023/a:1022534217769.
44. Toh Y., Nicolson G.L. The role of the MTA family and their encoded proteins in human cancers: molecular functions and clinical implications. *Clin. Exp. Metastasis*. 2009; 26 (3): 215–227. DOI: 10.1007/s10585-008-9233-8.
45. Wang J., Lin D., Peng H., Huang Y., Huang J., Gu J. Cancer-derived immunoglobulin G promotes tumour cell growth and proliferation through inducing production of reactive oxygen species. *Cell Death Dis*. 2013; 4: e945. DOI: 10.1038/cddis.2013.474.
46. Park W.H. The effect of MARK inhibitors and ROS modulators on cell growth and death of H₂O₂-treated HeLa cells. *Mol. Med. Rep*. 2013; 8 (2): 557–564. DOI: 10.3892/mmr.2013.1551.
47. Liang P.Y., Li H.Y., Zhou Z.Y., Jin Y.X., Wang S.X., Peng X.H., Ou S.J. Overexpression of immunoglobulin G prompts cell proliferation and inhibits apoptosis in human urothelial carcinoma. *Tumour Biol*. 2013; 34 (3): 1783–1791. DOI: 10.1007/s13277-013-0717-z.
48. Lee G., Ge B. Cancer cell expressions of immunoglobulin heavy chains with unique carbohydrate-associated biomarker. *Cancer Biomark*. 2009; 5 (4): 177–188. DOI: 10.3233/CBM-2009-0102.
49. Lee G., Laflamme E., Chien C.H., Ting H.H. Molecular identity of a pan cancer marker, CA215. *Cancer Biol. Ther*. 2008; 7 (12): 2007–2014.
50. Lee G., Zhu M., Ge B., Potzold S. Widespread expressions of immunoglobulin superfamily proteins in cancer cells. *Cancer Immunol. Immunother*. 2012; 61 (1): 89–99. DOI: 10.1007/s00262-011-1088-1.
51. Jiang H., Kang B., Huang X., Yan Y., Wang S., Ye Y., Shen Z. Cancer IgG, a potential prognostic marker, provokes colorectal cancer progression. *Clin. J. Cancer Res*. 2019; 31 (3): 499–510. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2019.03.12.
52. Liao Q., Liu W., Liu Y., Wang F., Wang C., Zhang J., Chu M., Jiang D., Xiao L., Shao W., Sheng Z., Tao X., Huo L., Yin C.C., Zhang Y., Lee G., Huang J., Li Z., Qiu X. Aberrant high expression of immunoglobulin G in epithelial stem/pro-

- genitor-like cells contributes to tumour initiation and metastasis. *Oncotarget*. 2015; 6 (37): 40081–40094. DOI: 10.18632/oncotarget.5542.
53. Sheng Z., Liu Y., Qin C., Liu Z., Yuan Y., Hu F., Du Y., Yin H., Qiu X., Xu T. IgG is involved in the migration and invasion of clear cell renal cell carcinoma. *J. Clin. Pathol.* 2016; 69 (6): 497–504. DOI: 10.1136/jclinpath-2015-202881.
54. Miao S., Shu D., Zhu Y., Lu M., Zhang Q., Pei Y., He A.D., Ma R., Zhang B., Ming Z.Y. Cancer cell-derived immunoglobulin G activates platelets by binding to platelet FcγRIIa. *Cell Death Dis.* 2019; 10 (2): 87. DOI: 10.1038/s41419-019-1367-x.
55. Mitrugno A., Williams D., Kerrigan S.W., Moran N. A novel and essential role for FcγRIIa in cancer cell-induced platelet activation. *Blood*. 2014; 123 (2): 249–260. DOI: 10.1182/blood-2013-03-492447.
56. Gresele P., Malvestiti M., Momi S. Anti-platelet treatments in cancer: Basic and clinical research. *Thromb. Res.* 2018; 164 (1): 106–111. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.12.016.
57. Gay L.J., Felding-Habermann B. Contribution of platelets to tumour metastasis. *Nat. Rev. Cancer*. 2011; 11 (2): 123–134. DOI: 10.1038/nrc3004.
58. Schlesinger M. Role of platelets and platelet receptors in cancer metastasis. *J. Hematol. Oncol.* 2018; 11 (1): 125. DOI: 10.1186/s13045-018-0669-2.
59. Farooqi A. A., Siddik Z.H. Platelet-derived growth factor (PDGF) signalling in cancer: rapidly emerging signalling landscape. *Cell Biochem. Funct.* 2015; 33 (5): 257–265. DOI: 10.1002/cbf.3120.
60. Wiesner T., Bugl S., Mayer F., Hartmann J.T., Kopp H.G. Differential changes in platelet VEGF, Tsp, CXCL12, and CXCL4 in patients with metastatic cancer. *Clin. Exp. Metastasis*. 2010; 27 (3): 141–149. DOI: 10.1007/s10585-010-9311-6.
61. Agnelli G., Verso M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011; 9 (1): 316–324. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04346.x.
62. Barsam S.J., Patel R., Arya R. Anticoagulation for prevention and treatment of cancer-related venous thromboembolism. *Br. J. Haematol.* 2013; 161 (6): 764–777. DOI: 10.1111/bjh.12314.
63. Дворецкий Л.И., Дядьков И.Н., Степанченко А.П., Дубровская Н.В. Венозный тромбоз как первая манифестация распространенного опухолевого процесса (синдром Труссо). *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (3): 232–237. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-3-232-237.
64. Какурина Г.В., Колегова Е.С., Черемисина О.В., Чойнзюнов Е.Л. Новые кандидатные маркеры плоскоклеточного рака головы и шеи. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (3): 61–69. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-3-61-69.

Вклад авторов

Артемьева К.А., Богданова И.М. – разработка концепции, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, написание текста. Болтовская М.Н., Калюжин О.В. – проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Сведения об авторах

Артемьева Ксения Александровна, канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория патологии репродукции, НИИ морфологии человека, г. Москва. ORCID 0000-0002-1014-752X.

Богданова Ирина Марковна, канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория патологии репродукции, НИИ морфологии человека, г. Москва. ORCID 0000-0002-6529-8149.

Болтовская Марина Николаевна, д-р биол. наук, зав. лабораторией патологии репродукции, НИИ морфологии человека, г. Москва. ORCID 0000-0002-9751-2066.

Калюжин Олег Витальевич, д-р мед. наук, профессор, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва. ORCID 0000-0003-3628-2436.

(✉) **Артемьева Ксения Александровна**, e-mail: artemjeva_ksenia@mail.ru

Поступила в редакцию 16.06.2020

Подписана в печать 25.12.2020

Прогрессирующая (advanced) сердечная недостаточность

**Калюжин В.В.¹, Тепляков А.Т.², Беспалова И.Д.¹, Калюжина Е.В.¹, Терентьева Н.Н.³,
Сибирева О.Ф.^{1,4}, Гракова Е.В.², Усов В.Ю.², Осипова М.А.⁵**

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2

² Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии, Томский национальный исследовательский
медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634012, Томск, ул. Киевская, 111

³ Сургутский государственный университет (СурГУ)
Россия, 628412, Сургут, пр. Ленина, 1

⁴ Томская областная клиническая больница (ТОКБ)
Россия, 634063, г. Томск, ул. И. Черных, 96

⁵ Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел России по Томской области (МСЧ МВД России
по Томской области)
Россия, 634012, Томск, ул. Елизаровых, 48/5

РЕЗЮМЕ

Приводится анализ проблемы прогрессирующей сердечной недостаточности (ПСН). Несмотря на существенные, не будет преувеличением сказать – революционные, достижения клинической фармакологии, кардиохирургии и имплантационной аритмологии, число пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) во многих странах не сокращается, а в некоторых, например в России, увеличивается. При этом, к сожалению, нередко непосредственные и отдаленные результаты так называемой оптимальной терапии ХСН вызывают разочарование как у пациента, так и у врача. В 2007 г. эксперты Ассоциации сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов предложили термин ПСН для обозначения ХСН, при которой оптимальная медикаментозная терапия, а также сердечная ресинхронизирующая терапия не являются эффективными. Это является причиной повторных госпитализаций и обосновывает необходимость применения таких передовых методов лечения, как трансплантация сердца и механическая поддержка кровообращения, и (или) перехода к паллиативной помощи. Согласованные позиции экспертов авторитетных кардиологических сообществ в Старом и Новом Свете, касающиеся определения, критериев диагностики и лечения ПСН, менялись со временем, но, к сожалению, их эволюция до сих пор не завершилась полным консенсусом. В лекции последовательно рассматриваются вопросы терминологии, диагностики, прогностической стратификации и маршрутизации пациентов с ПСН, а также краткосрочной и долгосрочной стратегии лечения этих больных.

Ключевые слова: прогрессирующая сердечная недостаточность, определение, индикаторы, прогностическая стратификация, клинические маркеры, биомаркеры, визуализация, тест с физической нагрузкой, сопутствующие заболевания, стратегии ведения, механическая поддержка кровообращения, трансплантация сердца.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Для цитирования: Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Беспалова И.Д., Калюжина Е.В., Терентьева Н.Н., Сибирева О.Ф., Гракова Е.В., Усов В.Ю., Осипова М.А. Прогрессирующая (advanced) сердечная недостаточность. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (1): 129–146. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-129-146>.

Advanced heart failure

Kalyuzhin V.V.¹, Teplyakov A.T.², Bepalova I.D.¹, Kalyuzhina E.V.¹, Terentyeva N.N.³, Sibireva O.F.^{1,4}, Grakova E.V.², Usov V.Yu.², Osipova M.A.⁵

¹ Siberian State Medical University
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (TNRMC), Russian Academy of Sciences
111a, Kievskaya Str., Tomsk, 634012, Russian Federation

³ Surgut State University
1, Lenina Av., Surgut, 628412, Russian Federation

⁴ Regional Clinical Hospital
96, I. Chernuh Str., Tomsk, 634063, Russian Federation

⁵ Federal Government Health Care Institution «Medical department of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation for the Tomsk region» (FGHCI «MD of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation for the Tomsk region»)
48/5, Elizarovykh Str., Tomsk, 634012, Russian Federation

ABSTRACT

The authors of the article have analyzed the problem of advanced heart failure (AHF). Despite significant and, it is not an exaggeration to say, revolutionary achievements in clinical pharmacology, cardiac surgery and implantation arrhythmology, the number of patients with chronic heart failure (CHF) in many countries is not decreasing, and in some, for example, in Russia, it is increasing. At the same time, unfortunately, often the immediate and long-term results of the so-called optimal therapy of CHF are disappointing for both the patient and the doctor. In 2007, experts from The Heart Failure Association of the European Society of Cardiology proposed the term AHF to refer to CHF in which optimal drug therapy, as well as cardiac resynchronization therapy, are not effective, which causes repeated hospitalizations and justifies the need for the advanced treatment methods such as heart transplantation and mechanical circulatory support, and/or transition to palliative care. The agreed positions of experts from the established cardiological communities in the Old and New Worlds on the definition, diagnostic criteria and treatment of AHF have been changing over time. Unfortunately, this evolution has not yet arrived at a consensus. The lecture consistently addresses the issues of terminology, diagnosis, prognostic stratification and routing of patients with AHF, as well as short- and long-term strategies for treating these patients.

Key words: advanced heart failure, definition, indicators, prognostic stratification, clinical markers, biomarkers, imaging, exercise test, co-morbidity, management strategies, mechanical circulatory support, heart transplantation

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors declare the absence of funding for the study.

For citation: Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Bepalova I.D., Kalyuzhina E.V., Terentyeva N.N., Sibireva O.F., Grakova E.V., Usov V.Yu., Osipova M.A. Advanced heart failure. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (1): 129–146. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-129-146>.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – печально известная медико-социальная проблема, которая относится к приоритетам национальных систем здравоохранения практически всех развитых и развивающихся стран [1, 2]. Связано это с тем, что несмотря на существенные, не будет преувеличением сказать – революционные, достижения клинической фармакологии, кардиохирургии и имплантационной аритмологии, число пациентов (особенно это касается ХСН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ)) с этим инвалидизирующим, дорогостоящим и нередко смертельным состоянием во многих странах не сокращается, а в некоторых, например в России, увеличивается [3–6]. При этом, к сожалению, во многих случаях непосредственные и отдаленные результаты так называемой оптимальной терапии ХСН вызывают разочарование как у пациента, так и у врача [7, 8].

Целью настоящей лекции является рассмотрение современных взглядов на проблему прогрессирующей¹ (advanced) сердечной недостаточности (ПСН), распространенность которой в популяции пациентов с ХСН колеблется от 1 до 10% [9, 10].

ТЕРМИНОЛОГИЯ

В 2007 г. эксперты Ассоциации сердечной недостаточности (АСН) Европейского общества кардиологов (ЕОК) предложили термин «прогрессирующая сердечная недостаточность» (ПСН) для обозначения ХСН, при которой оптимальная медикаментозная терапия, включающая диуретики, ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, блока-

торы β -адренорецепторов (если указанные препараты не противопоказаны и хорошо переносятся), а также сердечная ресинхронизирующая терапия (при наличии соответствующих показаний) не являются эффективными (сохраняются объективные признаки тяжелой дисфункции сердца, такие как выраженная систолическая и (или) диастолическая дисфункция ЛЖ, высокое давление наполнения желудочков и повышение уровня натрийуретических пептидов в плазме крови, которые ассоциируются с ХСН, соответствующей III–IV функциональному классу (ФК) по NYHA (Нью-Йоркская ассоциация сердца), с диспноэ и (или) усталостью в покое или при минимальной нагрузке, а также с эпизодами задержки жидкости и (или) периферической гипоперфузии в покое).

Все вышеперечисленное является причиной повторных госпитализаций (один случай и более за последние полгода) и обосновывает необходимость применения таких передовых методов лечения, как трансплантация сердца и механическая поддержка кровообращения, и (или) перехода к паллиативной помощи [11]. Фактически речь шла как о еще не безнадежных больных пусть и с рефрактерной ХСН, требующей рассмотреть возможность использования аппаратов вспомогательного кровообращения и (или) трансплантации сердца, так и о тех пациентах с терминальной стадией сердечной недостаточности, когда в силу противопоказаний к хирургическому лечению в связи с необратимыми изменениями органов-мишеней остается надеяться лишь на паллиативную помощь (например, инфузию инотропных препаратов, ультрафильтрацию или перитонеальный диализ и так называемый уход в конце жизни) (рис. 1).

ПСН

	Бессимптомная дисфункция сердца	Легкая ХСН
Класс по NYHA*	I	II
Стадия ХСН**	B	

Умеренная ХСН	Тяжелая ХСН	Рефрактерная ХСН
III	IV	
C		D

Рис. 1. Место ПСН в классификациях ХСН [11]: * Нью-Йоркской ассоциации сердца; ** Американской ассоциации сердца и Американской коллегии кардиологов

Про известные сложности точного определения ФК ХСН, связанные с отчетливым субъективизмом больного и врача в определении того, какое ограничение физической активности является небольшим или, наоборот, значительным, а также того, какая нагрузка является привычной для больного, много-

кратно писали, в том числе на страницах журнала «Бюллетень сибирской медицины» [12–14]. Данный субъективизм закономерно приводит к низкой воспроизводимости результатов оценки ФК ХСН у одного и того же пациента разными врачами. ХСН поражает преимущественно пожилых. С учетом

¹ Ни один вариант перевода на русский язык не является вполне адекватным, но альтернативные (например, продвинутая, расширенная или запущенная), на наш взгляд, – еще менее удачные.

полиморбидности информативность выполняемого с целью объективизации ФК нагрузочного теста (скажем, теста ходьбы в течение 6 мин) у этих больных часто неприемлемо низкая, так как на дистанцию, проходимую пациентом, может влиять не только миокардиальная, но и коронарная или дыхательная недостаточность и другие факторы [14].

При этом не заслуживают одобрения достаточновольная трактовка классификации NYHA некоторыми врачами и исследователями, допускающими выделение промежуточных значений ФК (например, III–IV), и тем более активные попытки внедрения в обсуждаемую классификацию дополнительных градаций, в частности не имеющего однозначного определения «продвинутого» IIIb класса, который туманно характеризуют как более серьезное, чем при III ФК, нарушение функционального статуса, с одной стороны, но еще не такое тяжелое, как при ХСН, соответствующей IV ФК, – с другой [14, 15]. Медицина не относится к точным наукам, но такую аргументацию невозможно понять. Это равносильно тому, если бы вас пытались убедить в том, что после подбрасывания монеты возможно больше двух результатов – не только «орел» или «решка», но еще монета зависает в воздухе.

Что касается повторных госпитализаций, то это спорный критерий, так как часть пациентов с ПСН может незапланированно часто обращаться за медицинской помощью и получать ее в амбулаторных условиях (например, в США в отделении неотложной помощи), а часть – госпитализироваться по причинам, прямо не связанным с ХСН (например, обострение основного заболевания или коморбидная патология, нарушения сердечного ритма и проводимости). Наиболее часто незапланированные госпитализации у этих пациентов обусловлены острой сердечной недостаточностью (в том числе так называемой острой декомпенсированной сердечной недостаточностью) [8] и обстоятельствами, связанными с рефрактерной ХСН [11].

Важно не допустить подмены понятий. ПСН – это форма ХСН, которая даже при стремительно развивающейся декомпенсации принципиально отличается от острой сердечной недостаточности [1]. Д.В. Преображенский и соавт. справедливо рассматривают понятия «сердечная недостаточность» и «хроническая сердечная недостаточность» в качестве синонимов, поскольку, говоря об острой сердечной недостаточности, принято указывать ее конкретную форму – отек легких, кардиогенный шок или острое легочное сердце (не имеет значение предшествовала ли этому ХСН или нет) [12].

Тем не менее в специальной медицинской литературе встречается и полярная точка зрения, согласно

которой к острой сердечной недостаточности относят и эпизоды острой декомпенсации сердечной деятельности у больных ХСН при отсутствии клиники отека легких и кардиогенного шока! Цитируем то, что не можем понять: «Острая декомпенсированная сердечная недостаточность (впервые возникшая, декомпенсация ХСН) – мало выраженные симптомы острой сердечной недостаточности, не соответствующие критериям кардиогенного шока, отека легких...» [16]. Позволим себе парафраз цитаты из известного художественного фильма «Место встречи изменить нельзя» (режиссер С. Говорухин): «По признакам, вроде, острая сердечная недостаточность, но не острая, это точно». Подобно беременности (нельзя быть немного беременной) симптомы и признаки острой сердечной недостаточности либо есть, либо их нет (как белое и черное, без каких-либо оттенков серого).

С первичной и вторичной рефрактерностью пациента с ХСН (важно напомнить и о псевдорефрактерности, например, связанной с некомплаентностью больного) к проводимой терапии сталкивались, по-видимому, все без исключения клиницисты, однако общепринятых критериев (подобно таковым для резистентной артериальной гипертензии [17]) верификации этого состояния нет. Вероятно, поэтому неоднократные попытки ввести рефрактерную фазу (стадию) ХСН в ее классификации наталкивались на аргументированное сопротивление ведущих кардиологов России. В частности, Ю.Н. Беленков во время проведения круглого стола «Классификация хронической сердечной недостаточности» в рамках ежегодной (14.12.2001) конференции Общества специалистов по сердечной недостаточности на подобное предложение возразил следующим образом: «Рефрактерную нельзя. Рефрактерную к чему? Нет конкретности. <...> Мы делаем не собственную классификацию, а классификацию для всех. Ваш рефрактерный пациент и мой рефрактерный пациент – разные пациенты, потому что у нас есть плазмаферез, ультрафильтрация, искусственный ЛЖ» [18].

Наконец, несколько слов о конечной (терминальной) стадии ХСН, которую следует отличать от ПСН. По мнению экспертов ЕОК [11], принципиальным отличием ПСН является наличие определенной степени обратимости тяжести проявлений ХСН при применении ультрасовременных методов лечения. Лишенное однозначности словосочетание «определенной степени обратимости» диктует необходимость поиска информативных дискриминантных признаков, а врачам в ситуации отсутствия последних не стоит спешить выносить пациенту с ХСН приговор.

Подобные расплывчатые критерии стали предметом заслуженной критики и поводом для пересмотра

дефиниции ПСН, в которой бы учитывались оценка эффективности применения новых классов лекарственных средств (например, ингибиторов If-каналов синусного узла, а также ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина), характеристики коморбидной патологии и состояния органов-мишеней, а также иные переменные, обделенные вниманием экспертами ЕОК в 2007 г.

Согласованные позиции экспертов авторитетных кардиологических сообществ в Старом и Новом Свете, касающиеся определения критериев диагностики и лечения ПСН, менялись со временем, но, к сожалению, их эволюция до сих пор не завершилась полным консенсусом и ни одно из предложенных толкований не является бесспорным [9, 19]. В связи с этим стоит привести заголовки работ известных кардиологов, очень колоритно обозначивших проблемную ситуацию: «Прогрессирующая сердечная недостаточность и терминальная стадия сердечной недостаточности: существует ли разница?» [20], «Меняющаяся тенденция к назначению терапии: неужели мы по-разному лечим одних и тех же пациентов?» [21], «Восстание машин? Вспомогательные устройства левого желудочка для лечения тяжелой сердечной недостаточности» [22], «Механическая поддержка желудочка как направление терапии при терминальной стадии сердечной недостаточности: стала ли она терапией первой линии?» [23].

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ

Очевидно, для того чтобы говорить с уверенностью о ПСН, необходимо для начала обосновать наличие у больного самой сердечной недостаточности. Принципы диагностики ХСН хорошо разработаны и изложены в многочисленных рекомендациях [3, 5, 24]. Современные критерии диагностики ПСН, как правило, включают признаки, впервые сформулированные в 1998 г. K.F.Jr. Adams и F. Zannad [25]: значение ФВ ЛЖ, установленное в состоянии покоя, менее 30% и ХСН, соответствующая III–IV ФК, или максимальное потребление кислорода менее 14 мл/кг/мин. Тем не менее даже среди пациентов, госпитализированных с острой сердечной недостаточностью,

по меньшей мере половина имеет нормальные значения ФВ ЛЖ, и отсутствие депрессии глобальной контрактильной функции ЛЖ не должно противоречить диагностическому заключению о ПСН при наличии других симптомов и признаков этого состояния [9].

Развернутые критерии диагностики ПСН, сформулированные в актуальных меморандумах АСН ЕОК [9], Американской ассоциации сердца (ААС) и Американской коллегии кардиологов (АКК) [26], а также Американского общества сердечной недостаточности (АОСН) [27], представлены в табл. 1.

После знакомства с представленными в табл. 1 критериями у многих клиницистов, по-видимому, возникнут вопросы. Наибольший список вопросов, пожалуй, оставляют критерии ПСН, представленные в рекомендации ААС/АКК (справедливости ради следует отметить, что североамериканские эксперты сфокусировали внимание собственно на ХСН, а ПСН лишь кратко обсуждали в ее контексте [26]), так как в них не уточняется, все ли критерии являются обязательными для верификации ПСН, они избыточны и неточными формулировками (например, «часто», «нередко») и не содержат какой-либо характеристики состояния котрактильной и люситропной функции сердца. Однако в отсутствие информации о наличии и выраженности глобальной (сегментарной) систолической и диастолической дисфункции желудочков сердца, а также их ремоделировании, диагностика ХСН далеко не всегда безошибочна, а сам диагноз небезупречен [14, 28–32].

В этом плане более совершенными выглядят рекомендации АСН ЕОК 2018 г. [9]. В последних подчеркивается тернистость на пути дифференциальной диагностики, так как указанные в п. 1 и 4 (см. табл. 1) симптомы и признаки могут быть следствием не только дисфункции сердца, но других состояний (например, тяжелого заболевания легких, некардиального цирроза печени или, чаще всего, почечной недостаточности смешанной природы). Впрочем, эти пациенты имеют низкое качество жизни и плохой прогноз и требуют такого же внимания, как и те, у кого единственным заболеванием является сердечная недостаточность.

Таблица 1

Наиболее распространенные критерии диагностики ПСН [9, 26, 27]		
АСН ЕОК, 2018	ААС/АКК, 2013	АОСН, 2015
Все перечисленные ниже критерии должны присутствовать, несмотря на оптимальное с точки зрения современных рекомендаций лечение: 1. Тяжелые и персистирующие симптомы ХСН (III–IV ФК по NYHA).	1. Повторные (два случая и более) госпитализации или визиты в отделение неотложной помощи в прошлом году. 2. Прогрессирующее ухудшение функции почек (например, нарастание концентрации в крови креатинина и азота мочевины).	Наличие прогрессирующих и (или) персистирующих признаков и симптомов тяжелой ХСН несмотря на оптимальные медикаментозную, хирургическую и аппаратную коррекцию.

Окончание табл. 1

АСН ЕОК, 2018	ААС/АКК, 2013	АОСН, 2015
<p>2. Тяжелая сердечная дисфункция, определяемая снижением ФВ ЛЖ менее или 30%, изолированной недостаточностью ПЖ (например, при АКМП ПЖ) или неоперабельным тяжелым врожденным/приобретенным пороком сердца, или устойчиво высокими (или нарастающими) значениями VNP или NT-proBNP и данными о тяжелой диастолической дисфункции или структурных нарушениях ЛЖ в соответствии с критериями ЕОК (2016) для СНсФВ и СНпрФВ.</p> <p>3. Эпизоды легочного или системного застоя, требующие применения внутривенной инфузии диуретиков в высоких дозах (или их комбинации), или эпизоды снижения сердечного выброса, требующие назначения инотропных или вазопрессорных препаратов, или злокачественная аритмия, ставшая причиной более одного незапланированного посещения/госпитализации в последние 12 мес.</p> <p>4. Тяжелое нарушение функционального статуса кардиального генеза (дистанция в ТШХ менее 300 м или МПК менее 12–14 мл/кг/мин). Связанная с ХСН дисфункция других органов (например, сердечная кахексия, дисфункция печени или почек) или легочная гипертензия 2-го типа (вторичная по отношению к поражению левых отделов сердца) могут присутствовать (факультативные критерии)</p>	<p>3. Беспричинная потеря веса (в том числе сердечная кахексия).</p> <p>4. Непереносимость ИАПФ вследствие гипотензии и (или) ухудшения функции почек.</p> <p>5. Непереносимость бета-блокаторов из-за прогрессирования ХСН или гипотензии.</p> <p>6. Нередко АДс выше 90 мм рт. ст.</p> <p>7. Персистирующая одышка (одевание или купание требуют отдышаться в покое).</p> <p>8. Невозможность пройти один квартал по ровной поверхности из-за одышки или усталости.</p> <p>9. Потребность в эскалации терапии диуретиками для достижения эулемии (доза фуросемида часто более 160 мг/сут и (или) дополнительное применение метолазона).</p> <p>10. Прогрессирующее снижение содержания натрия в сыворотке крови (обычно до уровня ниже 133 мэкв/л).</p> <p>11. Частые срабатывания ИКД</p>	<p>Индикаторы: 1. Необходимость внутривенной инотропной терапии для уменьшения симптоматики или для поддержания функция органа-мишени</p> <p>2. МПК менее 14 мл/кг/мин или более 50% от должного уровня.</p> <p>3. Дистанция в ТШХ менее 300 м.</p> <p>4. Повторные (два случая и более) госпитализации за последние 12 мес.</p> <p>5. Незапланированные (два и более случая) визиты (например, в отделение неотложной помощи) за последние 12 мес.</p> <p>6. Прогрессирование правожелудочковой сердечной недостаточности и вторичной легочной гипертензии.</p> <p>7. Рефрактерность к диуретикам, связанная с дисфункцией почек.</p> <p>8. Циркуляторно-почечные расстройства, ограничивающие применение ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и бета-блокаторов.</p> <p>9. Симптомы прогрессирующей/персистирующей ХСН (III–IV ФК по NYHA).</p> <p>10. Высокий риск смерти в течение года (20–25%) на прогностической модели (например, SHFM, HFSS).</p> <p>11. Прогрессирующая дисфункция почек или печени.</p> <p>12. Персистирующая гипонатриемия (менее 134 мэкв/л).</p> <p>13. Повторные пароксизмы устойчивой желудочковой тахикардии, частые срабатывания ИКД.</p> <p>14 Сердечная кахексия.</p> <p>15 Невозможность выполнения физических нагрузок на уровне повседневной активности</p>

Примечание. Здесь и в табл. 2, 4, рис. 2: АСН – Ассоциация сердечной недостаточности, ЕОК – Европейское общество кардиологов, ААС – Американская ассоциация сердца, АКК – Американская коллегия кардиологов, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, ЛЖ – левый желудочек, ПЖ – правый желудочек, NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца, АКМП – аритмогенная кардиомиопатия, VNP – мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP – N-терминальный промозговой натрийуретический пептид, СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СНпрФВ – сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, ТШХ – тест 6-минутной ходьбы, МПК – максимальное потребление кислорода, ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, АДс – систолическое артериальное давление, ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, SHFM – Сиэтлская модель сердечной недостаточности, HFSS – Шкала оценки выживаемости при сердечной недостаточности.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ СТРАТИФИКАЦИЯ

Точный и своевременный прогноз важен при любом заболевании, но при такой тяжелой патологии, как ПСН, результаты прогностической стратификации имеют особое значение. Для того чтобы обосновать направление пациента с ХСН в специализированный центр (например, в клинику сердечной недостаточности), достаточно обнаружить у него выраженную декомпенсацию, но для селекции больных, нуждающихся в применении таких передовых методов лечения, как трансплантация сердца и искусственный ЛЖ, а также определения оптимального времени такого лечения, для начала необходимо научно обоснованное предположение о неприемле-

мо высоком риске смерти в отсутствии помощи от трансплантологов или специалистов по механической поддержке кровообращения [9].

Достаточно обширный перечень индикаторов неблагоприятного прогноза при ПСН, логично сгруппированный экспертами ЕОК в зависимости от способа получения информации (маркеры, полученные при клиническом исследовании и выполнении несложных инструментальных тестов, биомаркеры, оцениваемые в лабораторных условиях, результаты визуализации сердца и сосудов, а также нагрузочного тестирования), с одной стороны, и наличия коморбидной патологии – с другой, представлен в табл. 2 [9].

Показатели неблагоприятного прогноза у пациентов с ПСН [9]

Клинические маркеры и индикаторы, полученные при инструментальном исследовании

Возраст. Мужской пол. Расширение комплекса QRS на ЭКГ. Длительный анамнез ХСН. Высокий класс по NYHA. Низкое и лабильное АДс. Низкое АДд и АДср. Низкое пульсовое давление	Высокая ЧСС при синусовом ритме, но не при ФП. Снижение ВРС. Недавняя/повторная госпитализация. Изменение профиля гемодинамики*. Кардиомегалия. Ритм галопа. Низкое качество жизни	Снижение мышечной силы. Влажные хрипы. Отеки. Набухание вен шеи. Гепатомегалия. Асцит
---	--	--

Биомаркеры

Высокий уровень BNP и (или) NT-proBNP в плазме крови. Нарастание концентрации NT-proBNP в плазме крови с течением времени. Высокий уровень ANP в плазме крови. Высокий уровень MR-proANP в плазме крови. Высокий уровень С-реактивного белка в плазме крови. Повышение скорости оседания эритроцитов. Высокий уровень растворимой формы белка ST2 в плазме крови. Высокий уровень ростового фактора дифференцировки 15 в плазме крови. Высокий уровень MR-proADM в плазме крови	Гиперкопептинемия. Гипонатриемия. Гипертропонинемия. Гипергалакteinемия. Гипобеталипопротеинемия. Гиперурикемия. Гипотрийодтиронинемия. Альбуминурия
---	---

Результаты визуализации

Низкое значение ФВ ЛЖ. Большие зоны гипо-, акинезии. Дилатация ЛЖ. Диастолическая дисфункция ЛЖ. Митральная регургитация. Аортальный стеноз. Дилатация левого предсердия. Дисфункция правого желудочка	Легочная гипертензия. Низкие значения RS ЛЖ в покое. Отсутствие прироста GLS ЛЖ в тесте с добутамином. УЗИ-признаки легочного застоя. Признаки воспаления и фиброза при МРТ сердца. Гипертрофия ЛЖ (увеличение массы миокарда ЛЖ). Низкая жизнеспособность миокарда при стресс-ЭхоКГ и МРТ. Снижение поглощения метайодобензилгуанидина
---	--

Результаты нагрузочных тестов

Низкое значение максимального потребления кислорода. Короткая дистанция, пройденная в тесте 6-минутной ходьбы. Крутой угол наклона кривой, отражающей отношение минутная вентиляция/выделение углекислого газа (VE/VCO ₂ более либо 35)
--

Сопутствующие заболевания и состояния

Ишемическая болезнь сердца/инфаркт миокарда в анамнезе. Транзиторная ишемическая атака/инсульт в анамнезе. Патология периферических артерий. Фибрилляция предсердий. Желудочковая аритмия, внезапная сердечная смерть, срабатывание ИКД. Хроническая болезнь почек. Хроническая обструктивная болезнь легких. Высокая дисперсия значения объема эритроцитов. Дисфункция печени и низкий уровень альбумина	Сахарный диабет. Курение. Анемия. Лейкоцитоз. Дефицит железа. Апноэ во сне и дыхание Чейна – Стокса. Депрессия. Старческая астения. Кахексия. Когнитивная дисфункция. Резистентность к диуретикам
---	---

Примечание. ЭКГ – электрокардиограмма, АДд – диастолическое артериальное давление, АДср – среднее артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ФП – фибрилляция предсердий, ВРС – вариабельность ритма сердца, ANP – предсердный натрийуретический пептид, MR-proANP – среднерегиональный пропредсердный натрийуретический пептид, MR-proADM – среднерегиональный предшественник адренемедулина, ФВ – фракция выброса, RS – радиальная деформация, GLS – глобальная продольная деформация, МРТ – магнитно-резонансная томография, УЗИ – ультразвуковое исследование.

* Определяется по наличию/отсутствию симптомов застоя и (или гипоперфузии) («теплый и влажный», «холодный и влажный», «холодный и сухой», «теплый и сухой»).

Как видно из табл. 2, прогноз пациента с ПСН связан с большим числом факторов с наличием очевидной линейной связи (от слабой до почти функциональной) между многими из них. Например, качество жизни пациента с ХСН связано с полом, параметрами ремоделирования (геометрического и электрофизиологического) ЛЖ и его функционального состояния, уровнем астении и выраженностью депрессии, а также наличием метаболического синдрома (ожирение и индикаторы, отражающие выраженность системного воспаления и оксидативного стресса), железодефицита и коронарной недостаточности [33–39]. В свою очередь, депрессия вариабельности ритма сердца у этих больных прямо связана с возрастом, ремоделированием сердца, степенью систолической и диастолической дисфункции ЛЖ, наличием сахарного диабета и диабетической автономной нейропатии, а также клинической выраженностью сердечной недостаточности, и обратно – с эффективностью лечения ХСН [40–43], а гиперурикемия может быть одним из проявлений метаболического синдрома или хронической болезни почек [44–46]. Число кардиальных и экстракардиальных факторов, влияющих на уровень так называемых сердечных биомаркеров, вообще трудно поддается подсчету [47–53].

В силу мультиколлинеарности между факторами риска парциальное прогностическое значение каждого из них определить сложно и, следовательно, непросто отличить действительно значимые независимые предикторы от случайно выявляемых и не несущих дополнительной информации. Выходом из проблемной ситуации в клинической практике может быть применение многофакторных моделей прогноза, которые, по понятным причинам, имеют преимущества перед монофакторными [9, 54, 55].

Из более чем 100 мультифакторных прогностических моделей, предложенных для пациентов с ХСН, наиболее хорошо валидизированными являются SHFM (Seattle Heart Failure Model), HFSS (Heart Failure Survival Score), МЕСКИ (Metabolic Exercise test data combined with Cardiac and Kidney Indexes), INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support), MAGGIC (Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure), BIostat-CHF (A Systems Biology Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure), BCN Bio-HF (Barcelona Bio-Heart Failure) и UCLA score (University of California, Los Angeles) [9]. О неприемлемо низкой выживаемости в течение года в большинстве случаев свидетельствует оценка прогноза

на уровне, не превышающем 80% (например, на модели SHFM или MAGGIC) [9].

Эксперты ЕОК подчеркивают прогностическое значение фактора, связанного с лечением [9]. Несоблюдение врачом или пациентом положений современных рекомендаций по лечению ХСН (в частности, отказ от применения блокатора β -адренорецепторов) однозначно ассоциируется с ухудшением прогноза. Однако следует понимать, что термин ПСН применим лишь для описания фенотипа леченной ХСН. Если пациент по той или иной причине не получал оптимальную терапию, то вне зависимости от клинической выраженности декомпенсации об этой форме сердечной недостаточности говорить еще рано.

МАРШРУТИЗАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ

Все пациенты с ХСН должны регулярно проходить обследование для своевременного обнаружения прогрессирования симптомов и признаков. Описана мнемоника «I Need Help» (I (Inotropes), N (NYHA class), E (End-organ dysfunction), E (Ejection fraction), D (Defibrillator shocks), H (Hospitalizations), E (Edema/escalating diuretics), L (Low blood pressure), P (Prognostic medication)), полезная в идентификации пациентов с ПСН, нуждающихся в своевременном направлении в специализированный центр, в котором применяются передовые методы лечения сердечной недостаточности, недоступные в обычной клинике [56].

Пациенты с ПСН, к сожалению, нередко направляются в центры прогрессирующей сердечной недостаточности слишком поздно. Схема маршрутизации, разработанная в рамках концепции активного скрининга, целевым вопросом которой является своевременное направления этих пациентов в соответствующие специализированные медицинские центры, в общем виде представлена на рис. 2 [9]. Концепция активного скрининга обосновывает направление (при наличии соответствующих показаний) в локальную клинику сердечной недостаточности пациентов с симптомами ХСН, соответствующими II ФК по NYHA.

При планировании сроков оказания специализированной медицинской помощи пациентам с ПСН можно использовать классификацию фенотипов тяжести сердечной недостаточности, представленную в материалах регистра INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) [9, 57] (табл. 3).

По большому счету, только 2, 3 и 4-й фенотипы безоговорочно имеют отношение к ПСН, так как первый соответствует острой сердечной недостаточности, а 5–7-й – нетяжелой ХСН.

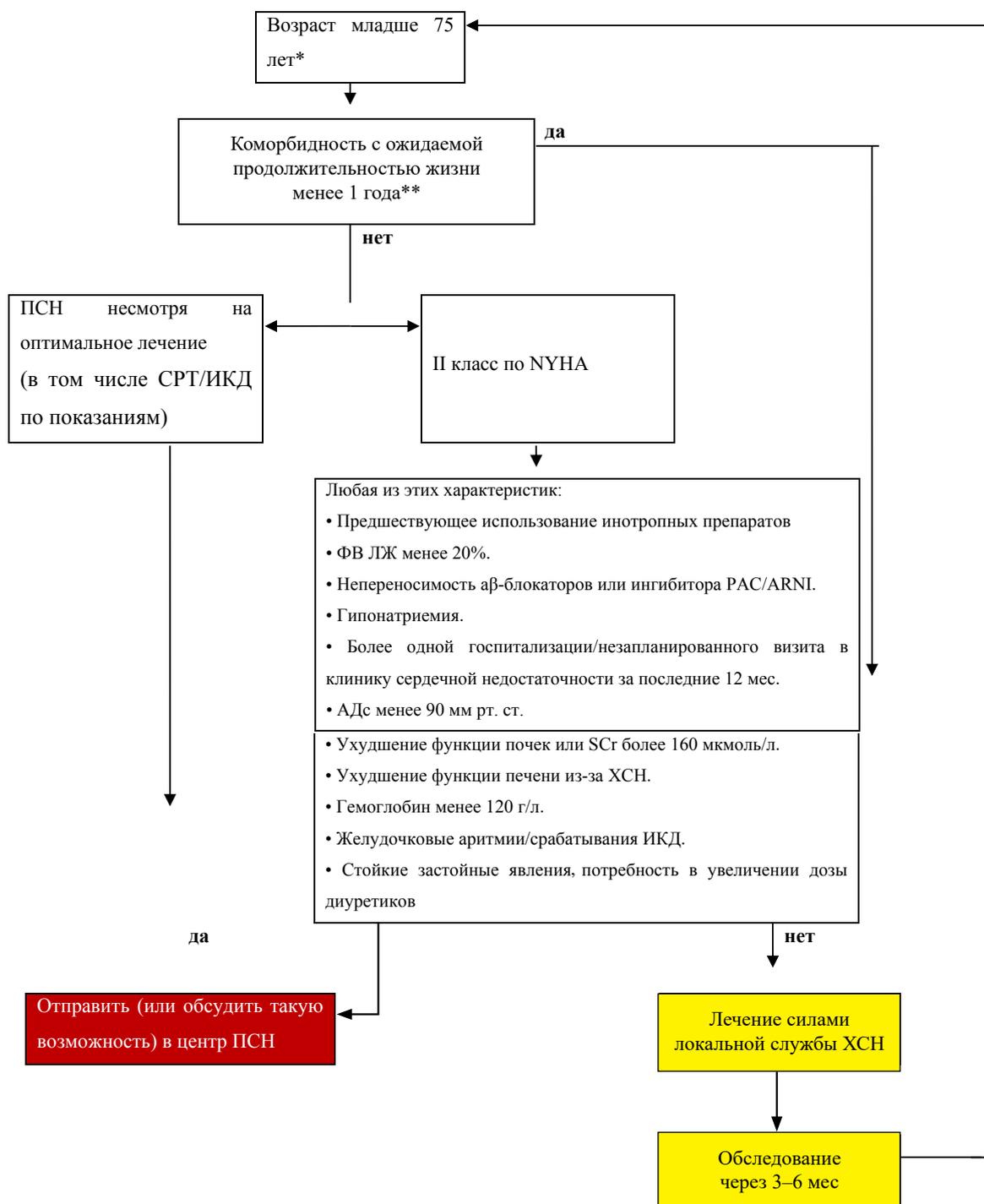


Рис. 2. Сортировка пациентов с XCH [9]: * старше 75 лет при хорошем функциональном состоянии, кроме XCH (болезнь одного органа); ** например, неизлечимый рак, деменция, тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких; ПСН – прогрессирующая сердечная недостаточность; СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия; ФВ – фракция выброса; РАС – ренин-ангиотензиновая система; ARNI – ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина; SCr – креатинин сыворотки крови

Таблица 3

Фенотипы пациентов с сердечной недостаточностью [9, 24, 57]	
Фенотип	Срок вмешательства
<p>INTERMACS 1: Критический кардиогенный шок Пациент с угрожающей жизни гипотензией, несмотря на стремительно нарастающую инотропную поддержку, критической гипоперфузией органов, часто подтверждаемой прогрессирующим ацидозом и (или) гиперлактатемией. «Катастрофа и пожар»</p>	<p>В течение нескольких часов: ЭСЖ, ЭКМО, устройства чрескожной поддержки</p>
<p>INTERMACS 2: Прогрессирующее ухудшение Пациент с прогрессирующей декомпенсацией (может проявляться ухудшением функционального состояния почек, кахексией, невозможностью достичь эуволемии) несмотря на внутривенную инотропную поддержку. Резкое ухудшение при отмене инотропной терапии. «Скольжение по инотропам»</p>	<p>В течение нескольких дней: ЭСЖ, ЭКМО, УМП ЛЖ</p>
<p>INTERMACS 3: Стабильный, но зависимый от инотропов Пациент со стабильным системным артериальным давлением, отсутствием выраженной симптоматики, дисфункции органов и нарушений нутритивного статуса при непрерывной внутривенной инотропной поддержке (и (или) временном использовании аппарата вспомогательного кровообращения), но рецидивами симптомов гипотензии и дисфункции почек при повторяющихся попытках отмены инотропных препаратов. «Зависимая стабильность»</p>	<p>В период от нескольких недель до нескольких месяцев: УМП ЛЖ</p>
<p>INTERMACS 4: Симптомы в покое Пациент может быть стабилизирован в состоянии близком к эволюционному, но ежедневно страдает от симптомов застоя в покое или при самообслуживании. Дозы диуретиков обычно колеблются на очень высоком уровне. Следует рассмотреть вопрос об интенсификации терапии, которая в некоторых случаях может ассоциироваться с низкой комплаентностью, способной скомпрометировать результаты любой терапии. Некоторые пациенты могут переходить из 4-го фенотипа в 5-й и обратно. «Постоянный пассажир»</p>	<p>В период от нескольких недель до нескольких месяцев: УМП ЛЖ</p>
<p>INTERMACS 5: Низкая толерантность к физической нагрузке Пациенту комфортно в покое и при самообслуживании, но он не в состоянии заниматься какой-либо другой деятельностью, живя преимущественно внутри дома. Стойкая латентная гиперволемия, часто с дисфункцией почек. Если нутритивный статус и функция органов у этих пациентов нарушены, то они могут быть подвержены даже большему риску, чем таковые с фенотипом «INTERMACS 4», и требуют оказания специализированной помощи. «Прикованный к дому»</p>	<p>Зависят от нутритивного статуса, функционального состояния органов и физической активности пациента: УМП ЛЖ</p>
<p>INTERMACS 6: Ограничение физической активности Пациент без симптомов и признаков гиперволемии, который чувствует себя комфортно в покое, при самообслуживании и обычной активности вне дома, но испытывает усталость после первых нескольких минут любого значимого физического усилия. Прежде, чем связать симптоматику с ХСН, необходимо оценить результаты кардиореспираторного тестирования (снижение максимального потребления кислорода) и, в некоторых случаях, мониторинга параметров гемодинамики. «Ходячий больной»</p>	<p>Зависит от нутритивного статуса, функционального состояния органов и физической активности пациента: УМП ЛЖ как опция</p>
<p>INTERMACS 7: ХСН, соответствующая III ФК по NYHA Фенотип включает пациентов, у которых нет (в настоящее время или недавнем прошлом) эпизодов нестабильности баланса жидкости. Пациенты живут комфортно, если активность ограничивается легкими физическими нагрузками. «Местозаполнитель»</p>	<p>Трансплантация или гемодинамическая поддержка в настоящее время не показаны</p>

Примечание. Здесь и в табл. 5: ЭСЖ – экстракорпоральная система жизнеобеспечения, ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация, УМП ЛЖ – устройство механической поддержки левого желудочка.

КРАТКОСРОЧНАЯ СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ

Так как обоснованное заключение о ПСН практически не оставляет надежды на успех фармакотерапии, направленной на гемодинамическую, нейрогуморальную, объемную, миокардиальную и иммунную разгрузку сердца, по образному выражению V. Pernias и соавт., решение проблемной ситуации фактически находится вне сердца (трансплантация сердца или имплантация аппарата вспомогательного кровообращения) [58]. Тем не менее в ситуации, когда клиническое состояние пациен-

та стремительно ухудшается или есть основание предполагать обратимую дисфункцию органов мишеней, может потребоваться активная фармакотерапия или временная механическая поддержка гемодинамики. Подобная краткосрочная стратегия может быть спасительной для пациента, который находится в очереди на трансплантацию или ожидает имплантацию аппарата вспомогательного кровообращения [9].

Применение негликозидных инотропных стимуляторов и вазоконстрикторов должно ограничиваться случаями острой декомпенсированной сердечной

недостаточности, синдрома низкого сердечного выброса и кардиогенного шока [9, 59–62]. В арсенал лекарственных средств входят вазоконстрикторы (например, норэпинефрин и вазопрессин), инотропы с вазоконстрикторными свойствами (например, допамин и эпинефрин), а также инодилаторы, среди которых, по мнению ряда экспертов, наиболее перспективным является применение левосимендана (допустимо применение при отсутствии выраженного снижения систолического артериального давления – выше 85 мм рт. ст.) [9, 60].

Краеугольным камнем коррекции застойных явлений у этих больных являются петлевые диуретики. С целью так называемой деконгестии (не путать с терапией антиконгестантами в практике оториноларингологов!) в случае рефрактерного отека синдрома, в том числе связанного с феноменом «торможения», их следует применять (после или на фоне коррекции системной артериальной гипотензии) внутривенно в высокой дозировке, комбинируя между собой и обязательно с нейрогуморальными модуляторами, а также с препаратами, улучшающими почечную фильтрацию (например, аминофиллин или «почечная» доза допамина) и повышающими онкотическое давление крови (альбумин, плазма) [5, 9, 63, 64].

У пациентов с нормальным или повышенным системным артериальным давлением эффективной может быть комбинация диуретиков с вазодилаторами, из которых наиболее перспективным выглядит применение серелаксина (рекомбинантный аналог человеческого релаксина-2), низких доз несиритида (рекомбинантный человеческий мозговой наутрийуретический пептид) и антагониста вазопрессина толваптана (особенно при гипонатриемии разведения) [63, 65, 66]. Наконец, сдвинуть процесс с мертвой точки и достигнуть заветной эуволемии при рефрактерном отеке синдрома может помочь применение в составе комбинированной терапии препаратов из группы ингибиторов натрийзависимого котранспортера глюкозы 2-го типа (например, дапаглифлозина или эмпаглифлозина) [63, 67, 68].

При неэффективности других способов дегидратации возможно применение экстракорпоральной ультрафильтрации (предпочтительны щадящие режимы с использованием минимального объема экстракорпоральной крови и скоростью ультрафильтрации не более 250 мл/ч) и перитонеального диализа [5, 9, 69, 70].

Временная (обычно от нескольких дней до нескольких недель) механическая поддержка гемодинамики (моно- и бивентрикулярная) может быть показана при развитии кардиогенного шока, а также

в ситуации, когда необходимо выиграть время до принятия решения о трансплантации сердца или имплантации искусственного желудочка (желудочков). Для этого в настоящее время доступны чрескожные транслюминальные методы, включая внутриортальную баллонную контрпульсацию и системы поддержки желудочков Impella, а также паракорпоральные устройства (например, так называемое тандемное сердце), в том числе сочетающие механическую поддержку гемодинамики с оксигенацией крови (вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация) [9, 71–76].

Для описания разнообразных технологий временной механической поддержки гемодинамики в дискретных клинических ситуациях применяются следующие термины [24]:

1. **«Мост к решению»/«мост к мосту»** – у больных с кардиогенным шоком до стабилизации гемодинамики и перфузии органов-мишеней, исключения противопоказаний для долгосрочной механической поддержки гемодинамики (например, постреанимационное повреждение головного мозга) и рассмотрения дополнительных терапевтических возможностей, включая долгосрочное применение устройств механической поддержки ЛЖ или пересадку сердца.

2. **«Мост к выбору кандидата»** – применение временной механической поддержки гемодинамики может приводить к улучшению функции органов-мишеней и давать право на трансплантацию сердца тем пациентам, у которых ранее она была противопоказана.

3. **«Мост к трансплантации»** – моно- и бивентрикулярная механическая поддержка кровообращения для сохранения жизни у пациентов с высоким риском смерти, ожидающих трансплантацию сердца (применение может растягиваться на несколько месяцев и даже лет, так как только 10% таких пациентов получают донорское сердце в течение года).

4. **«Мост к выздоровлению»** – механическая поддержка кровообращения для поддержки жизни пациентов пока не восстановится функция собственного сердца (обычно речь идет о частично обратимой причине ХСН, такой как острый миокардит или перипартальная кардиомиопатия).

ДОЛГОСРОЧНАЯ СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ

Конвенционное хирургическое лечение направлено на коррекцию этиологических факторов, а также ведущих механизмов, лежащих в основе ХСН. Речь идет, например, о реваскуляризации ишемизированного, но жизнеспособного миокарда у пациентов с ФВ ЛЖ менее 35%, протезировании аортального клапана при тяжелом симптоматическом стенозе

аортального клапана со средним градиентом давления выше 40 мм рт. ст. или при тяжелой аортальной регургитации у всех пациентов с симптомами и бессимптомных больных с ФВ ЛЖ менее или равной 50%, а также об операции по коррекции митральной регургитации (эндоваскулярная постановка клипсы митрального клапана теоретически выглядит более оправданной в ситуации высокого периоперационного риска), в том числе и при вторичной (вследствие дилатации ЛЖ) митральной недостаточности тяжелой степени (особенно у пациентов с ФВ ЛЖ менее 30%), которую не удастся корригировать с помощью фармакотерапии и электрофизиологических методов лечения [9].

Длительная механическая поддержка кровообращения в рамках технологии «конечного лечения» может рассматриваться в качестве альтернативы пересадке сердца у пациентов с терминальной стадией ХСН, у которых по объективным или субъективным причинам трансплантация невыполнима. Естественно, чтобы такие устройства были имплантированы и администрировались только в центрах с надлежащим образом подготовленным штатом врачей для снижения риска осложнений (вторичная инфекция, тромбоз насоса, кровотечение, тромбоэмболия, а также дисфункция самого устройства), которые, несмотря на непрерывное усовершенствование технологии, остаются серьезной проблемой [9, 24, 77].

Таблица 4

Рекомендации по оценке и отбору пациентов для длительной механической поддержки кровообращения* [79]

Необходимо рассмотреть применение имплантации устройства длительной механической поддержки кровообращения у пациентов со следующими характеристиками (класс рекомендаций – IIa, уровень доказательности – B):

- Функциональный класс IIIb – IV по NYHA и
- Фракция выброса левого желудочка менее 25% и
- По крайней мере, один из следующих критериев:
 - фенотип INTERMACS 2–4**;
 - зависимость от инотропов;
 - прогрессирующая дисфункция органа-мишени;
 - МПК <12 мл/кг/мин;
 - временная зависимость от механической поддержки кровообращения

Можно рассмотреть применение имплантации устройства длительной механической поддержки кровообращения у пациентов со следующими характеристиками (класс рекомендаций – IIb, уровень доказательности – B):

- Функциональный класс IIIb – IV по NYHA и
- Фракция выброса менее 25% и
 - необходимость устранения повышенного легочного сосудистого сопротивления или вероятно обратимой почечной недостаточности у потенциальных кандидатов на пересадку сердца;
 - необходимость выиграть время для переоценки обратимых противопоказаний для трансплантации, таких как недавний рак, ожирение и купирование наркотической или алкогольной зависимости у потенциальных кандидатов на пересадку сердца

Характеристики пациентов, связанные с высоким риском неблагоприятного исхода после имплантации устройства длительной механической поддержки левого желудочка (класс рекомендаций – IIa–III, уровень доказательности – B–C):

- Пожилой возраст (после тщательной оценки сопутствующих заболеваний и старческой астении следует рассмотреть возможность имплантации).
- Патология периферических сосудов (вопрос об имплантации может рассматриваться в зависимости от тяжести патологии).
- Активная системная бактериальная/грибковая инфекция (имплантация не рекомендуется).
- Вирус иммунодефицита человека, гепатит В или С (у пациентов с хорошо контролируемой инфекцией следует рассмотреть возможность имплантации).
- Сахарный диабет с плохим контролем гликемии или поздними осложнениями (вопрос об имплантации все же может быть рассмотрен).
- Хронический диализ (вопрос об имплантации может быть рассмотрен).
- Патология гемостаза (вопрос об имплантации может быть рассмотрен).
- Нелеченная аортальная регургитация или механический имплант аортального клапана (имплантация не рекомендуется).
- Нелеченный тяжелый митральный стеноз (имплантация не рекомендуется).
- Необратимая дисфункция печени, подтвержденная с помощью лабораторных тестов и шкалы MELD (имплантация обычно не рекомендуется).
- Тяжелый неврологический дефицит и выраженная когнитивная дисфункция (имплантация не рекомендуется).
- Потребность в посторонней помощи и ограниченная подвижность (после тщательной индивидуальной оценки возможность имплантации может быть рассмотрена).
- Депрессия и проживание в одиночестве (возможность имплантации может быть рассмотрена после тщательной индивидуальной оценки).
- Деменция (имплантация не рекомендуется).
- Продолжающееся злоупотребление психоактивными веществами (имплантация не рекомендуется).
- Злокачественное новообразование (имплантация возможна, если прогнозируемая выживаемость превышает 1 год)

* Рекомендуется исключить обратимые причины сердечной недостаточности; ** наибольшую пользу получают пациенты с фенотипом INTERMACS 3 [9], INTERMACS – Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support, MELD – Model of End-stage Liver Disease.

Результаты (выживаемость пациентов и качество их жизни) имплантации аппаратов гемодинамической поддержки во многом зависят от правильной селекции больных для проведения данного вмешательства и типа выбранного устройства. В тщательно отобранных группах пациентов (высокие показатели выживаемости обычно наблюдаются среди лиц до 70 лет, без диабета, почечной недостаточности или кардиогенного шока) имплантация устройств непрерывного осевого или центробежного потока 2–3-го поколений (они однозначно эффективнее аппаратов, в которых используются пульсирующие насосы), в целом обеспечивает лучшие результаты, чем оптимальная медикаментозная терапия у зависимых от инотропов больных, и выживаемость, сопоставимую с ранней выживаемостью после трансплантации сердца (двухлетняя выживаемость на уровне 76–85%) [9, 24, 77, 78].

Основные «за» и «против» длительной механической поддержки кровообращения, сформулированные экспертами EACTS (European Association for Cardio-Thoracic Surgery) [79], представлены в табл. 4.

Тяжелая дисфункция правого желудочка (например, при наличии значительной трикуспидальной регургитации) обычно рассматривается в качестве одного из главных противопоказаний к имплантации устройства механической поддержки ЛЖ, но она не является препятствием для трансплантации сердца [24]. Если прогнозируется, что выраженная дисфункция правого желудочка будет носить потенциально обратимый характер, то можно использовать временные (от дней до нескольких недель) экстракорпоральные устройства механической поддержки правого желудочка в дополнение к имплантированному устройству гемодинамической поддержки ЛЖ [24]. У пациентов с необратимой дисфункцией

правого желудочка вторичной по отношению к левожелудочковой сердечной недостаточности следует рассмотреть возможность применения длительной бивентрикулярной гемодинамической поддержки (с помощью двух имплантируемых/экстракорпоральных насосов или так называемого полностью искусственного сердца) [79–81].

Несмотря на отсутствие хорошо организованных контролируемых исследований, в кардиологическом сообществе доминирует мнение о том, что пересадка сердца в финальной стадии ХСН в значительно большей степени повышает выживаемость (однолетняя выживаемость около 90% и медиана выживаемости 12,2 года), физическую работоспособность и качество жизни по сравнению с обычным лечением, при условии тщательного соблюдения надлежащих критериев отбора («золотой стандарт» лечения рефрактерной ХСН) [9, 82].

Показания к трансплантации сердца во многом совпадают с таковыми для длительной механической поддержки кровообращения, а список противопоказаний длиннее и дополнительно включает, например, высокие легочное сосудистое сопротивление или транспульмональный градиент давления, а также недавно пролеченный рак [9] (табл. 5).

Если вспомнить еще о дефиците донорских сердец, проблеме отторжения трансплантата и не имеющей эффективного лечения болезни коронарных артерий пересаженного сердца, то станет понятным почему число пациентов, получающих постоянную механическую поддержку кровообращения непрерывно возрастает (так, например, только в ФРГ в 2016 г. выполнена 1 тыс. имплантаций устройств механической поддержки ЛЖ), тогда как количество трансплантаций сердца в мире затормозилось на уровне 1994 г. (порядка 5 тыс. в год) [5, 9, 83].

Таблица 5

Трансплантация сердца: показания и противопоказания [ЕОК ПСН 2018]	
Подходящие для трансплантации пациенты	Конечная стадия ХСН с выраженной симптоматикой, неблагоприятный прогноз, невозможность применения альтернативных методов лечения. Мотивированные, хорошо информированные и эмоционально устойчивые. Способные придерживаться интенсивной терапии, необходимой после операции
Противопоказания	Активная инфекция. Тяжелое поражение периферических или мозговых артерий. Фармакологически необратимая легочная гипертензия (следует рассматривать применение УМП ЛЖ с последующей переоценкой возможности трансплантации). Рак (необходима консультация онколога для оценки риска рецидива опухоли). Необратимая дисфункция почек (например, клиренс креатинина менее 30 мл/мин). Системные заболевания с вовлечением нескольких органов. Другие сопутствующие заболевания с плохим прогнозом. Индекс массы тела более 35 кг/м ² (рекомендуется снижение веса для достижения индекса менее 35 кг/м ²). Продолжающееся злоупотребление алкоголем и прием наркотиков. Пациенты с уровнем социальной поддержки недостаточным для контроля комплаентности в амбулаторных условиях

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПСН – это форма ХСН, прогрессирование которой достигло этапа, на котором традиционная, основанная на доказательствах, терапия становится неэффективной. У пациентов персистируют симптомы и признаки выраженной сердечной недостаточности, на фоне которых часто наблюдаются эпизоды острой декомпенсации, которые ассоциируются с плохим прогнозом. Важно повысить осведомленность об этой форме сердечной недостаточности, так как ее распространенность в многомиллионной популяции пациентов с ХСН может достигать 10%, с одной стороны, и она требует своевременного применения таких передовых методов лечения, как трансплантация сердца и механическая поддержка кровообращения, и (или) перехода к паллиативной помощи, – с другой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Калюжин О.В. Сердечная недостаточность. М.: Медицинское информационное агентство, 2018: 376.
2. Ferreira J.P., Kraus S., Mitchell S., Perel P., Piñeiro D., Chioncel O., Colque R., de Boer R.A., Gomez-Mesa J.E., Grancelli H., Lam C.S.P., Martinez-Rubio A., McMurray J.J.V., Mebazaa A., Panjath G., Piña I.L., Sani M., Sim D., Walsh M., Yancy C., Zannad F., Sliwa K. World Heart Federation Roadmap for heart failure. *Glob. Heart*. 2019; 14 (3): 197–214. DOI: 10.1016/j.ghheart.2019.07.004.
3. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E.Jr., Drazner M.H., Fonarow G.C., Geraci S.A., Horwich T., Januzzi J.L., Johnson M.R., Kasper E.K., Levy W.C., Masoudi F.A., McBride P.E., McMurray J.J., Mitchell J.E., Peterson P.N., Riegel B., Sam F., Stevenson L.W., Tang W.H., Tsai E.J., Wilkoff B.L. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (16): e147–239. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.019.
4. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016; 21 (8): 7–13. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
5. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграббекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А., Гендлин Г.Е., Глезер М.Г., Готье С.В., Довженко Т.В., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г., Перепеч Н.Б., Тарловская Е.И., Чесникова А.И., Шевченко А.О., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Галявич А.С., Гиляревский С.Р., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Лопатин Ю.М., Ситникова М.Ю., Скибицкий В.В., Шляхто Е.В. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018; 58 (S6): 8–161. DOI: 10.18087/cardio.2475.
6. Falls C., Kolodziej A.R. Surgical approaches in heart failure. *Crit. Care Nurs. Clin. North Am.* 2019; 31 (3): 267–283. DOI: 10.1016/j.cnc.2019.04.003.
7. Виноградова Н.Г., Поляков Д.С., Фомин И.В., Соловьева Е.В. Стабильность хронической сердечной недостаточности с позиции врача и пациента: ищем точки соприкосновения. *Кардиология*. 2019; 59 (6S): 33–40. DOI: 10.18087/cardio.2667.
8. Виноградова Н.Г., Поляков Д.С., Фомин И.В. Риски повторной госпитализации пациентов с ХСН при длительном наблюдении в специализированном центре лечения ХСН и в реальной клинической практике. *Кардиология*. 2020; 60 (3): 59–69. DOI: 10.18087/cardio.2020.3.n1002.
9. Crespo-Leiro M.G., Metra M., Lund L.H., Milicic D., Costanzo M.R., Filippatos G., Gustafsson F., Tsui S., Barge-Caballero E., De Jonge N., Frigerio M., Hamdan R., Hasin T., Hülsmann M., Nalbantgil S., Potena L., Bauersachs J., Gkouziouta A., Ruhparwar A., Ristic A.D., Straburzynska-Migaj E., McDonagh T., Seferovic P., Ruschitzka F. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail.* 2018; 20 (11): 1505–1535. DOI: 10.1002/ejhf.1236.
10. Cascino T.M., Aaronson K.D., Stewart G.C. Identifying stage d heart failure: data from the most recent registries. *Curr. Heart Fail. Rep.* 2019; 16 (5): 130–139. DOI: 10.1007/s11897-019-00433-2.
11. Metra M., Ponikowski P., Dickstein K., McMurray J.J., Gavazzi A., Bergh C.H., Fraser A.G., Jaarsma T., Pitsis A., Mohacsi P., Böhm M., Anker S., Dargie H., Brutsaert D., Komajda M. Advanced chronic heart failure: A position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail.* 2007; 9 (6–7): 684–694. DOI: 10.1016/j.ejheart.2007.04.003.
12. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. 3-е изд., испр. М.: Миклош, 2004: 352.
13. Самойлова Е.В., Фатова М.А., Миндзаев Д.Р., Житарева И.В., Насонова С.Н., Жиров И.В., Терещенко С.Н., Коротаева А.А. Решающее правило для стратификации больных хронической сердечной недостаточностью II и III функционального класса. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19 (1): 101–107. DOI: 10.20538/1682-0363-2020-1-101-107.
14. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Беспалова И.Д., Калюжина Е.В., Останко В.Л., Терентьева Н.Н., Лившиц И.К., Шаловой А.А., Сибирева О.Ф., Соловцов М.А. Корректная формулировка диагноза у пациента с хронической сердечной недостаточностью: реальность или несбыточная мечта? *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19 (3): 128–136. DOI: 10.20538/1682-0363-2020-3-128-136.
15. Thibodeau J.T., Mishkin J.D., Patel P.C., Mammen P.P., Markham D.W., Drazner M.H. IIB or not IIB: a previously unanswered question. *J. Card. Fail.* 2012; 18 (5): 367–372. DOI: 10.1016/j.cardfail.2012.01.016.
16. Васюк Ю.А. Диагностика и лечение острой сердечной недостаточности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2006. 5 (6S): 1–28.

17. Calhoun D.A., Jones D., Textor S., Goff D.C., Murphy T.P., Toto R.D., White A., Cushman W.C., White W., Sica D., Ferdinand K., Giles T.D., Falkner B., Carey R.M. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008; 117 (25): e510–526. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.189141.
18. Стенограмма круглого стола «Классификация хронической сердечной недостаточности». *Журнал Сердечная недостаточность*. 2002; 3 (2): 59–62.
19. Van der Meer P., Gaggin H.K., Dec G.W. ACC/AHA Versus ESC guidelines on heart failure: jacc guideline comparison. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019; 73 (21): 2756–2768. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.478.
20. Severino P., Mather P.J., Pucci M., D'Amato A., Mariani M.V., Infusino F., Birtolo L.I., Maestrini V., Mancone M., Fedele F. Advanced heart failure and end-stage heart failure: does a difference exist. *Diagnostics (Basel)*. 2019; 9 (4): e170. DOI: 10.3390/diagnostics9040170.
21. Birks E.J. A changing trend toward destination therapy: are we treating the same patients differently? *Tex. Heart Inst. J.* 2011; 38: 552–554.
22. Ujeyl A., Krüger M. Rise of the machines? Left ventricular assist devices for treatment of severe heart failure. *Herz*. 2015; 40 (7): 972–979. DOI: 10.1007/s00059-015-4365-5.
23. Bonacchi M., Harmelin G., Bugetti M., Sani G. Mechanical ventricular assistance as destination therapy for end-stage heart failure: has it become a first line therapy? *Front Surg*. 2015; 2: 35. DOI: 10.3389/fsurg.2015.00035.
24. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G., Coats A.J., Falk V., González-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M., Ruilope L.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. J. Heart Fail.* 2016; 18 (8): 891–975. DOI: 10.1002/ejhf.592.
25. Adams K.F.Jr., Zannad F. Clinical definition and epidemiology of advanced heart failure. *Am. Heart J.* 1998; 135 (6, Pt 2): S204–215. DOI: 10.1016/S0002-8703(98)70251-0.
26. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E. Jr, Drazner M.H., Fonarow G.C., Geraci S.A., Horwich T., Januzzi J.L., Johnson M.R., Kasper E.K., Levy W.C., Masouidi F.A., McBride P.E., McMurray J.J., Mitchell J.E., Peterson P.N., Riegel B., Sam F., Stevenson L.W., Tang W.H., Tsai E.J., Wilkoff B.L. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013; 128: 1810–1852.
27. Fang J.C., Ewald G.A., Allen L.A., Butler J., Westlake Canary C.A., Colvin-Adams M., Dickinson M.G., Levy P., Stough W.G., Sweitzer N.K., Teerlink J.R., Whellan D.J., Albert N.M., Krishnamani R., Rich M.W., Walsh M.N., Bonnell M.R., Carson P.E., Chan M.C., Dries D.L., Hernandez A.F., Hershberger R.E., Katz S.D., Moore S., Rodgers J.E., Rogers J.G., Vest A.R., Givertz M.M. Advanced (stage D) heart failure: a statement from the Heart Failure Society of America Guidelines Committee. *J. Card. Fail.* 2015; 21: 519–534.
28. Тепляков А.Т., Калюжин В.В., Степачева Т.А. Диастолическая сердечная недостаточность: современные представления о патогенезе, клиника, диагностика и лечение. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2001: 60.
29. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Соловцов М.А. Роль систолической и диастолической дисфункции левого желудочка в клинической манифестации хронической сердечной недостаточности у больных, перенесших инфаркт миокарда. *Терапевтический архив*. 2002; 74 (12): 15–18.
30. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Рязанцева Н.В., Вечерский Ю.Ю., Хлапов А.П., Колесников Р.Н. Диастола сердца. *Физиология и клиническая патофизиология*. Томск: Изд-во ПТУ, 2007: 212.
31. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Соловцов М.А., Калюжина Е.В., Беспалова И.Д., Терентьева Н.Н. Ремоделирование левого желудочка: один или несколько сценариев? *Бюллетень сибирской медицины*. 2016; 15 (4): 120–139. DOI: 10.20538/1682-0363-2016-4-120-139.
32. Pastore M.C., Mandoli G.E., Aboumarie H.S., Santoro C., Bandera F., D'Andrea A., Benfari G., Esposito R., Evola V., Sorrentino R., Cameli P., Valente S., Mondillo S., Galderisi M., Cameli M.; Working group of echocardiography of the Italian Society of Cardiology. Basic and advanced echocardiography in advanced heart failure: an overview. *Heart Fail. Rev.* 2019; Oct. 15. DOI: 10.1007/s10741-019-09865-3.
33. Беспалова И.Д., Калюжин В.В., Медянцева Ю.А. Качество жизни больных ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с компонентами метаболического синдрома и маркерами системного воспаления. *Бюллетень сибирской медицины*. 2012; 11 (6): 17–20. DOI: 10.20538/1682-0363-2012-6-17-20.
34. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Рязанцева Н.В., Беспалова И.Д., Камаев Д.Ю., Калюжина Е.В. Качество жизни больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с метаболическим синдромом: результаты факторного анализа. *Терапевтический архив*. 2012; 84 (12): 18–22.
35. Truby L.K., O'Connor C., Fiuzat M., Stebbins A., Coles A., Patel C.B., Granger B., Pagidipati N., Agarwal R., Rymer J., Lowenstern A., Douglas P.S., Tulsy J., Rogers J.G., Mentz R.J. Sex differences in quality of life and clinical outcomes in patients with advanced heart failure: insights from the pal-hf trial. *Circ. Heart Fail.* 2020; 13 (4): e006134. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006134.
36. Alcaide-Aldeano A., Garay A., Alcobero L., Jiménez-Marrero S., Yun S., Tajés M., García-Romero E., Díez-López C., González-Costello J., Mateus-Porta G., Cainzos-Achirica M., Enjuanes C., Comín-Colet J., Moliner P. Iron deficiency: impact on functional capacity and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction. *J. Clin. Med.* 2020; 9 (4): e1199. DOI: 10.3390/jcm9041199.
37. Reddy Y.N.V., Rikhi A., Obokata M., Shah S.J., Lewis G.D., AbouEzzedine O.F., Dunlay S., McNulty S., Chakraborty H., Stevenson L.W., Redfield M.M., Borlaug B.A. Quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: importance of

- obesity, functional capacity, and physical inactivity. *Eur. J. Heart Fail.* 2020 March 9. DOI: 10.1002/ejhf.1788.
38. Shih M.L., Tsai S.T., Chen H.M., Chou F.H., Liu Y. Gender differences? Factors related to quality of life among patients with Heart failure. *Women Health.* 2020; 60 (4): 382–395. DOI: 10.1080/03630242.2019.1662868.
39. Bakogiannis C., Briasoulis A., Mouselimis D., Tsarouchas A., Papageorgiou N., Papadopoulos C., Fragakis N., Vassilikos V. Iron deficiency as therapeutic target in heart failure: a translational approach. *Heart Fail. Rev.* 2020; 25 (2): 173–182. DOI: 10.1007/s10741-019-09815-z.
40. Калюжин В.В., Бардак А.Л., Тепляков А.Т., Камаев Д.Ю. Комплекс факторов, влияющих на дисперсию ритма сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда. *Кардиология.* 2002; 42 (8): 8–10.
41. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Малеева М.А., Пушников Е.Ю., Соловцов М.А. Депрессия суточной дисперсии синусового ритма у больных, перенесших инфаркт миокарда. *Терапевтический архив.* 2000; 72 (9): 44–47.
42. Тепляков А.Т., Попов С.В., Калюжин В.В., Гарганева А.А., Курлов И.О., Нилогов В.Л., Рыбальченко Е.В., Шилов С.И. Оценка влияния карведилола, атенолола и их комбинации с фозиноприлом на вариабельность ритма сердца, клинико-функциональный статус и качество жизни больных с постинфарктной дисфункцией левого желудочка. *Терапевтический архив.* 2004; 76 (9): 62–65.
43. Chan S.H.N. Reinstatement of respiratory sinus arrhythmia as a therapeutic target of cardiac pacing for the management of heart failure. *J. Physiol.* 2020; 598 (3): 433–434. DOI: 10.1113/JP279261.
44. Беспалова И.Д., Калюжин В.В., Медянцева Ю.А. Бессимптомная гиперурикемия как компонент метаболического синдрома. *Бюллетень сибирской медицины.* 2012; 11 (3): 14–17. DOI: 10.20538/1682-0363-2012-3-14-17.
45. Kuwabara Y., Yasuno S., Kasahara M., Ueshima K., Nakao K. The association between uric acid levels and renal function of CKD patients with hyperlipidemia: a sub-analysis of the ASUCA trial. *Clin. Exp. Nephrol.* 2020; 24 (5): 420–426. DOI: 10.1007/s10157-019-01840-4.
46. Gong M., Wen S., Nguyen T., Wang C., Jin J., Zhou L. Converging relationships of obesity and hyperuricemia with special reference to metabolic disorders and plausible therapeutic implications. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2020; 13: 943–962. DOI: 10.2147/DMSO.S232377.eCollection 2020.
47. Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Березикова Е.Н., Шилов С.Н., Копьева К.В., Калюжин В.В. Ранние маркеры прогрессирования сердечной недостаточности и апоптоза: роль в прогнозировании риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных, перенесших инфаркт миокарда. *Бюллетень сибирской медицины.* 2016; 15 (1): 37–46. DOI: 10.20538/1682-0363-2016-1-37-46.
48. Kim S.H., Weiß C., Hoffmann U., Borggrefe M., Akin I., Behnes M. Advantages and limitations of current biomarker research: from experimental research to clinical application. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2017; 18 (6): 445–455. DOI: 10.2174/1389201018666170601091205.
49. Тепляков А.Т., Березикова Е.Н., Шилов С.Н., Попова А.А., Яковлева И.В., Молоков А.В., Гракова Е.В., Копьева К.В., Сваровская А.В., Гармаева О.В., Торим Ю.Ю., Степачев Е.И., Калюжин В.В. Остеопротегерин – новый независимый предиктор прогрессирования хронической сердечной недостаточности, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа и остеопорозом. *Бюллетень сибирской медицины.* 2018; 17 (4): 141–151. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-4-141-151.
50. Останко В.Л., Калачева Т.П., Калюжина Е.В., Лившиц И.К., Шаловой А.А., Черногорюк Г.Э., Беспалова И.Д., Юнусов Р.Ш., Лукашова Л.В., Помогаева А.П., Тепляков А.Т., Калюжин В.В. Биологические маркеры в стратификации риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии: настоящее и будущее. *Бюллетень сибирской медицины.* 2018; 17 (4): 264–280. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-4-264-280.
51. Ebong I., Mazimba S., Breathett K. Cardiac biomarkers in advanced heart failure: how can they impact our pre-transplant or pre-lvad decision-making. *Curr. Heart Fail Rep.* 2019; 16 (6): 274–284. DOI: 10.1007/s11897-019-00447-w.
52. Paul S., Harshaw-Ellis K. Evolving use of biomarkers in the management of heart failure. *Cardiol. Rev.* 2019; 27 (3): 153–159. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000224.
53. Suthahar N., Meems L.M.G., Ho J.E., de Boer R.A. Sex-related differences in contemporary biomarkers for heart failure: a review. *Eur. J. Heart Fail.* 2020 March 27. DOI: 10.1002/ejhf.1771.
54. Voors A.A., Ouwerkerk W., Zannad F., van Veldhuisen D.J., Samani N.J., Ponikowski P., Ng L.L., Metra M., Ter Maaten J.M., Lang C.C., Hillege H.L., van der Harst P., Filippatos G., Dickstein K., Cleland J.G., Anker S.D., Zwilverman A.H. Development and validation of multivariable models to predict mortality and hospitalization in patients with heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2017; 19 (5): 627–634. DOI: 10.1002/ejhf.785.
55. Simpson J., Jhund P.S., Lund L.H., Padmanabhan S., Claggett B.L., Shen L., Petrie M.C., Abraham W.T., Desai A.S., Dickstein K., Køber L., Packer M., Rouleau J.L., Mueller-Velten G., Solomon S.D., Swedberg K., Zile M.R., McMurray J.J.V. Prognostic models derived in PARADIGM-HF and validated in ATMOSPHERE and the Swedish heart failure registry to predict mortality and morbidity in chronic heart failure. *JAMA Cardiol.* 2020 Jan. 29. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.5850.
56. Baumwol J. «I Need Help» – A mnemonic to aid timely referral in advanced heart failure. *J. Heart Lung Transplant.* 2017; 36: 593–594. DOI: 10.1016/j.healun.2017.02.010.
57. Kittleson M.M., Shah P., Lala A., McLean R.C., Pamboukian S., Horstmanshof D.A., Thibodeau J., Shah K., Teuteberg J., Gilotra N.A., Taddei-Peters W.C., Cascino T.M., Richards B., Khalatbari S., Jeffries N., Stevenson L.W., Mann D., Aaronson K.D., Stewart G.C.; REVIVAL Investigators. INTERMACS profiles and outcomes of ambulatory advanced heart failure patients: A report from the REVIVAL registry. *J. Heart Lung Transplant.* 2020; 39 (1): 16–26. DOI: 10.1016/j.healun.2019.08.017.
58. Pernias V., González M., Miñana G., Górriz J.L., Juan I., Chorro F.J., Sanchis J., Núñez J. Refractory congestive heart failure: when the solution is outside the heart. *ESC Heart Fail.* 2020; 7 (1): 311–314. DOI: 10.1002/ehf2.12554.

59. Hashim T., Sanam K., Revilla-Martinez M., Morgan C.J., Tal-laj J.A., Pamboukian S.V., Loyaga-Rendon R.Y., George J.F., Acharya D. Clinical characteristics and outcomes of intravenous inotropic therapy in advanced heart failure. *Circ. Heart Fail.* 2015; 8 (5): 880–886. DOI: 10.1161/CIRCHEART-FAILURE.114.001778.
60. Cholley B., Levy B., Fellahi J.L., Longrois D., Amour J., Ouattara A., Mebazaa A. Levosimendan in the light of the results of the recent randomized controlled trials: an expert opinion paper. *Crit. Care.* 2019; 23 (1): 385. DOI: 10.1186/s13054-019-2674-4.
61. Filippatos G., Angermann C.E., Cleland J.G.F., Lam C.S.P., Dahlström U., Dickstein K., Ertl G., Hassanein M., Hart K.W., Lindsell C.J., Perrone S.V., Guerin T., Ghadanfar M., Schweizer A., Obergfell A., Collins S.P. Global differences in characteristics, precipitants, and initial management of patients presenting with acute heart failure. *JAMA Cardiol.* 2020 Jan. 8. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.5108.
62. Kim J.H., Sunkara A., Varnado S. Management of Cardiogenic Shock in a Cardiac Intensive Care Unit. *Methodist Debakey Cardiovasc. J.* 2020; 16 (1): 36–42. DOI: 10.14797/mdcj-16-1-36.
63. Felker G.M., Ellison D.H., Mullens W., Cox Z.L., Testani J.M. Diuretic therapy for patients with heart failure: JACC state-of-the-art review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 75 (10): 1178–1195. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.12.059.
64. Cox Z.L., Testani J.M. Loop diuretic resistance complicating acute heart failure. *Heart Fail. Rev.* 2020; 25 (1): 133–145. DOI: 10.1007/s10741-019-09851-9.
65. Cox Z.L., Hung R., Lenihan D.J., Testani J.M. Diuretic strategies for loop diuretic resistance in acute heart failure: the 3t trial. *JACC Heart Fail.* 2020; 8 (3): 157–168. DOI: 10.1016/j.jchf.2019.09.012
66. Wang L., Zhang Q., Liu M., Chen S., Han S., Li J., Du R. Tolvaptan in reversing worsening acute heart failure: A systematic review and meta-analysis. *J. Int. Med. Res.* 2019; 47 (11): 5414–5425. DOI: 10.1177/0300060519882221.
67. Fitchett D.H. Empagliflozin – *Eur. Endocrinol.* 2018; 14 (2): 40–49. DOI: 10.17925/EE.2018.14.2.40.
68. Docherty K.F., Jhund P.S., Inzucchi S.E., Køber L., Kosiborod M.N., Martinez F.A., Ponikowski P., DeMets D.L., Sabatine M.S., Bengtsson O., Sjöstrand M., Langkilde A.M., Desai A.S., Diez M., Howlett J.G., Katova T., Ljungman C.E.A., O'Meara E., Petrie M.C., Schou M., Verma S., Vinh P.N., Solomon S.D., McMurray J.J.V. Effects of dapagliflozin in DA-PA-HF according to background heart failure therapy. *Eur. Heart J.* 2020 March 28. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa183.
69. Shi X., Bao J., Zhang H., Wang H., Li L., Zhang Y. Patients with high-dose diuretics should get ultrafiltration in the management of decompensated heart failure: a meta-analysis. *Heart Fail. Rev.* 2019; 24 (6): 927–940. DOI: 10.1007/s10741-019-09812-2.
70. Grossekkettler L., Schmack B., Meyer K., Brockmann C., Wanninger R., Kreusser M.M., Frankenstein L., Kihm L.P., Zeier M., Katus H.A., Remppis A., Schwenger V. Peritoneal dialysis as therapeutic option in heart failure patients. *ESC Heart Fail.* 2019; 6 (2): 271–279. DOI: 10.1002/ehf2.12411.
71. Barge-Caballero E., Almenar-Bonet L., González-Vilchez F., Lambert-Rodríguez J.L., González-Costello J., Segovia-Cu-bero J., Castel-Lavilla M.A., Delgado-Jiménez J., Garrido-Bravo I.P., Rangel-Sousa D., Martínez-Sellés M., De la Fuente-Galan L., Rábago-Juan-Aracil G., Sanz-Julve M., Hervás-Sotomayor D., Mirabet-Pérez S., Muñoz J., Crespo-Leiro M.G. Clinical outcomes of temporary mechanical circulatory support as a direct bridge to heart transplantation: a nationwide Spanish registry. *Eur. J. Heart Fail.* 2018; 20 (1): 178–186. DOI: 10.1002/ejhf.956.
72. Jiritano F., Coco V.L., Matteucci M., Fina D., Willers A., Lorusso R. Temporary mechanical circulatory support in acute heart failure. *Card. Fail. Rev.* 2020; 6: 1–7. DOI: 10.15420/cfr.2019.02.
73. Telukuntla K.S., Estep J.D. Acute mechanical circulatory support for cardiogenic shock. *Methodist Debakey Cardiovasc. J.* 2020; 16 (1): 27–35. DOI: 10.14797/mdcj-16-1-27.
74. Barge-Caballero G., Castel-Lavilla M.A., Almenar-Bonet L., Garrido-Bravo I.P., Delgado J.F., Rangel-Sousa D., González-Costello J., Segovia-Cubero J., Farrero-Torres M., Lambert-Rodríguez J.L., Crespo-Leiro M.G., Hervás-Sotomayor D., Portolés-Ocampo A., Martínez-Sellés M., De la Fuente-Galán L., Rábago-Juan-Aracil G., González-Vilchez F., Mirabet-Pérez S., Muñoz J., Barge-Caballero E. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation with or without simultaneous intra-aortic balloon pump support as a direct bridge to heart transplantation: results from a nationwide Spanish registry. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2019; 29 (5): 670–677. DOI: 10.1093/icvts/ivz155.
75. Sieweke J.T., Berliner D., Tongers J., Napp L.C., Flierl U., Zauner F., Bauersachs J., Schäfer A. Mortality in patients with cardiogenic shock treated with the Impella CP microaxial pump for isolated left ventricular failure. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.* 2020; 9 (2): 138–148. DOI: 10.1177/2048872618757393.
76. DiVita M., Visveswaran G.K., Makam K., Naji P., Cohen M., Kapoor S., Saunders C.R., Zucker M.J. Emergent tandem-heart-ECMO for acute severe mitral regurgitation with cardiogenic shock and hypoxaemia: a case series. *Eur. Heart J. Case Rep.* 2020; 4 (1): 1–6. DOI: 10.1093/ehjcr/ytz234.
77. Asleh R., Schettle S.S., Khan F.W., Kushwaha S.S. Left ventricular assist devices as destination therapy in stage D heart failure. *J. Geriatr. Cardiol.* 2019; 16 (8): 592–600. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.08.009.
78. Riebandt J., Haberl T., Mahr S., Laufer G., Rajek A., Steinlechner B., Schima H., Zimpfer D. Preoperative patient optimization using extracorporeal life support improves outcomes of INTERMACS Level I patients receiving a permanent ventricular assist device. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2014; 46 (3): 486–492. DOI: 10.1093/ejcts/ezu093.
79. Potapov E.V., Antonides C., Crespo-Leiro M.G., Combes A., Färber G., Hannan M.M., Kukucka M., de Jonge N., Loforte A., Lund L.H., Mohacsi P., Morshuis M., Netuka I., Özbaran M., Pappalardo F., Scandroglio A.M., Schweiger M., Tsui S., Zimpfer D., Gustafsson F. 2019 EACTS expert consensus on long-term mechanical circulatory support. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2019; 56 (2): 230–270. DOI: 10.1093/ejcts/ezz098.
80. Senage T., David C.H., Nanjiah P., Roussel J.C. Total artificial heart: patient selection and risk factors. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2020; 9 (2): 118–120. DOI: 10.21037/acs.2020.02.10.

81. Shehab S., Hayward C.S. Choosing between left ventricular assist devices and biventricular assist devices. *Card. Fail. Rev.* 2019; 5 (1): 19–23. DOI: 10.15420/cfr.2018.23.2.
82. Lund L.H., Khush K.K., Cherikh W.S., Goldfarb S., Kucheryavaya A.Y., Levvey B.J., Meiser B., Rossano J.W., Chambers D.C., Yusef R.D., Stehlik J.; International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-fourth adult heart transplantation report-2017; focus theme: allograft ischemic time. *J. Heart Lung Transplant.* 2017; 36 (10): 1037–1046. DOI: 10.1016/j.healun.2017.07.019.
83. Kormos R.L., Cowger J., Pagani F.D., Teuteberg J.J., Goldstein D.J., Jacobs J.P., Higgins R.S., Stevenson L.W., Stehlik J., Atluri P., Grady K.L., Kirklin J.K. The Society of thoracic surgeons intermacs database annual report: evolving indications, outcomes, and scientific partnerships. *Ann. Thorac. Surg.* 2019; 107 (2): 341–353. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2018.11.011.

Сведения об авторах

Калюжин Вадим Витальевич, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0001-9640-2028.

Тепляков Александр Трофимович, д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотрудник, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0003-0721-0038.

Беспалова Инна Давидовна, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-4513-6329.

Калюжина Елена Викторовна, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-7978-5327.

Терентьева Надежда Николаевна, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней, СурГУ, г. Сургут. ORCID 0000-0002-0462-3526.

Сибирева Ольга Филипповна, д-р мед. наук, профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, СибГМУ; зав. клинической лабораторией, ТОКБ, г. Томск. ORCID 0000-0002-5651-8875.

Гракова Елена Викторовна, д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, отделение патологии миокарда, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0003-4019-3735.

Усов Владимир Юрьевич, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения рентгеновских и томографических методов диагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0001-7978-5514.

Осипова Марина Анатольевна, канд. мед. наук, начальник отделения функциональной диагностики, МСЧ МВД России по Томской области г. Томск. ORCID 0000-0001-6759-8113.

(✉) **Калюжин Вадим Витальевич**, e-mail: kalyuzhinvv@mail.ru

Поступила в редакцию 28.09.2020

Подписана в печать 25.12.2020

Биохимические, молекулярно-генетические и клинические аспекты COVID-2019

Каштанова Е.В., Шахтшнейдер Е.В., Кручинина М.В., Логвиненко И.И., Стрюкова Е.В., Рагино Ю.И.

*Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины (НИИТПМ) – филиал Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук (ФИЦ ИЦиГ СО РАН)
Россия, 630089, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

РЕЗЮМЕ

Пандемия коронавирусной инфекции в 2020 г. потенцировала проведение большого числа исследований в мире в области этиопатогенеза и клинико-морфологических проявлений COVID-2019. Представлены биохимические, молекулярно-генетические и клинические аспекты COVID-2019.

Ключевые слова: COVID-19, коронавирус, цитокины, полиморфизм.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена по государственному заданию в рамках бюджетной темы № АААА-А17-117112850280-2.

Для цитирования: Каштанова Е.В., Шахтшнейдер Е.В., Кручинина М.В., Логвиненко И.И., Стрюкова Е.В., Рагино Ю.И. Биохимические, молекулярно-генетические и клинические аспекты COVID-2019. *Бюллетень сибирской медицины.* 2021; 20 (1): 147–157. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-147-157>.

Biochemical, molecular genetic and clinical aspects of COVID-2019

Kashtanova E.V., Shakhtshneider E.V., Kruchinina M.V., Logvinenko I.I., Striukova E.V., Ragino Yu.I.

*Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
175/1, Boris Bogatkov Str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation*

ABSTRACT

The 2020 coronavirus infection pandemic has potentiated a large number of studies in the world on the etiopathogenesis, clinical and morphological manifestations of COVID-2019 infection. This review presents biochemical, molecular genetic and clinical aspects of COVID-2019.

Key words: COVID-19, coronavirus, cytokines, polymorphism.

Conflict of interest. Authors declare no actual or potential conflict of interest related to the publication of this manuscript.

Source of financing. The work was performed according to the State task in the framework of the budget theme no. AAAA17-11711285 280-2.

For citation: Kashtanova E.V., Shakhshneider E.V., Kruchinina M.V., Logvinenko I.I., Striukova E.V., Ragi-no Yu.I. Biochemical, molecular genetic and clinical aspects of COVID-2019. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (1): 147–157. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-147-157>.

ВВЕДЕНИЕ

Возбудитель инфекции – новый коронавирус SARS-CoV-2, который ранее не выявлялся, был идентифицирован китайскими исследователями 7 января 2020 г. [1]. 11 февраля 2020 г. новая корона-вирусная инфекция получила название COVID-2019 (COrona VIRus Disease 2019, коронавирусная болезнь 2019 г.), а вызывающий ее вирус был переименован в SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, второй коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома) [2]. Пандемия коронавирусной инфекции в 2020 г. потенцировала проведение большого числа исследований в мире в области этиопатогенеза и клинико-морфологических проявлений COVID-2019.

ХАРАКТЕРИСТИКА И ПАТОГЕНЕЗ COVID-2019

Первым этапом жизненного цикла вируса является рецепторная адсорбция вирусной частицы на поверхности клетки-мишени в результате специфического связывания первой субъединицы спайкового белка S1 с клеточным рецептором. Для SARS-CoV-2 таковым является ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2 angiotensin-converting enzyme 2) [3–10]. Механизм соединения вируса с ACE2 зависит от клеточной сериновой протеазы TMPRSS2 [9, 10].

Ген *ACE* характеризуется полиморфизмом делеция/инсерция (D/I) в интроне 16, который связан с изменениями циркулирующей и тканевой концентраций белка ACE. Аллель D связан с пониженной экспрессией ACE2. Хотя ACE2 и ACE имеют только 42% идентичности аминокислот, оба действуют как карбоксипептидазы, отщепляя аминокислоты от карбоксильного конца пептидов [11]. Полиморфизм D/I имеет значительные географические различия [12]. J.R. Delanghe и соавт. сравнили частоту D-аллеля гена *ACE1*, полученную в 25 различных европейских странах, с распространенностью и смертностью от

COVID-2019. Распространенность и смертность от инфекции COVID-2019 обратно коррелирует с частотой аллеля D [13].

После рецепторного связывания с поверхностью клетки-мишени начинаются последующие стадии. Рецептор-опосредованный эндоцитоз завершается проникновением вирусного нуклеокапсида в цитоплазму клетки-хозяина, где вирионная РНК выступает в качестве мРНК для синтеза двух протяженных полипротеинов pp1a и pp1ab длиной порядка 2 000 и 7 000 аминокислотных остатков соответственно. Полипротеин pp1ab включает в себя pp1a и образуется в результате игнорирования рибосомой в 20–30% случаев стоп-сигнала из-за шпильки, смещающей рамку считывания. Полипротеины pp1a и pp1ab не существуют в клетке как единые молекулы и котрансляционно нарезаются протеазами на 16 неструктурных (т.е. не входящих в состав вириона) белков, регулирующих дальнейшую репликацию и, в частности, преобразующих складки эндоплазматического ретикулума в своеобразные «фабрики» для поздних стадий репликации вируса.

Одним из важнейших неструктурных белков является РНК-зависимая РНК-полимераза (RdRp RNA-dependent RNA-polymerase), которая синтезирует комплементарную вирионной нить РНК негативной полярности. Последняя, в свою очередь, выступает в качестве матрицы для синтеза геномных РНК, которые войдут в дочерние вирионы. Помимо этого, RdRp синтезирует на матрице геномной РНК серию субгеномных РНК негативной полярности (сгРНК) с разрывом цепи и переносом ее к 3'-концу матрицы, в результате чего все сгРНК этой серии имеют одинаковые 5'- и 3'-фланги и центральные части различной степени вложенности друг в друга. Далее сгРНК используются в качестве матрицы для синтеза субгеномных матричных РНК позитивной полярности, с которых считываются структурные белки. Сборка дочерних вирионов происходит в эндоплазматическом ретикулуме, и затем они покидают хозяйскую клетку путем экзоцитоза [14–17].

Ранее было выявлено несколько белков, которые могут взаимодействовать с нуклеокапсидным белком коронавируса SARS (SARS-CoV). Гликопротеин α -2-Heremans-Schmid (AHSG), необходимый для дезактивации макрофагов эндогенными катионами, связан с регуляцией воспалительного процесса. Вариант rs2248690 гена AHSG был ассоциирован с восприимчивостью к атипичной пневмонии (скорректированное отношение шансов 1,63; 95%-й доверительный интервал 1,30–2,04). Rs2248690 влияет на транскрипционную активность промотора гена AHSG и, таким образом, регулирует уровень белка AHSG в крови. Генотип AA rs2268690, который приводит к более высокой концентрации белка AHSG в крови, является протективным для развития SARS [18].

Входными воротами возбудителя SARS-CoV-2 является эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. Начальный этап заражения – проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ACE2, которые представлены на клетках дыхательного тракта, почек, пищевода, мочевого пузыря, подвздошной кишки, сердца, центральной нервной системы. Однако основной и быстро достижимой мишенью являются альвеолярные клетки II типа (AT2) легких, что определяет развитие пневмонии. Также обсуждается роль CD147 в инвазии клеток SARS-CoV-2 [19].

Патогенез коронавирусной инфекции начинается с колонизации и разрушения коронавирусами эпителиоцитов верхних дыхательных путей. При недостаточном иммунитете процесс переходит на альвеолы и сопровождается разрушением сурфактанта, избыточной экссудацией и резким снижением газообмена. У переболевших лиц развивается типоспецифический иммунитет и происходит замещение пораженных участков стенок альвеол соединительной тканью [20].

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ COVID-2019

Клиническими вариантами и проявлениями COVID-2019 являются: острая респираторная вирусная инфекция (поражение только верхних отделов дыхательных путей), пневмония без дыхательной недостаточности, пневмония с острой дыхательной недостаточностью, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), сепсис, септический (инфекционно-токсический) шок [19]. При этом более чем у 30% пациентов развивается гипоксемия (SpO_2 ниже 88%) [19]. COVID-2019 может представлять различные проявления, начиная от отсутствия симптомов или легкого заболевания до тяжелой пневмонии [21].

Клиническая симптоматика COVID-2019: лихорадка (у 87,9% обратившихся за медицинской помощью), обычно субфебрильная температура (до 37,5 °C у 56,2%); респираторные симптомы: кашель (67,7%); в тяжелых случаях – одышка (18,6%) и симптомы интоксикации: усталость и слабость (38,1%), головная боль (13,6%), диспепсия (5%) и диарея (3,7%). Наиболее частые проявления тяжелых случаев – пневмония (76%) и гипоксия (38%) [22].

Клинические формы COVID-2019: бессимптомная (у 1–3%); легкая (с поражением только верхних дыхательных путей); среднетяжелая (пневмония без дыхательной недостаточности); тяжелая (пневмония с развитием дыхательной недостаточности, частота дыхательных движений менее либо 30 в минуту, сатурация менее либо 93%, индекс оксигенации PaO_2/FiO_2 менее 300, появление инфильтратов в легких в виде «матового стекла», занимающих более 50% данного органа в течение 24–48 ч); очень тяжелая (критическая) форма (пневмония, сепсис, септический шок, полиорганная недостаточность).

Приблизительно 10–15% легких и среднетяжелых случаев (81–82% от всех инфицированных) переходят в тяжелые [23]. Около 15–20% тяжелых случаев становятся очень тяжелыми. К категории высокого риска летальности от COVID-2019 следует отнести пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями, особенно с поражением сердечно-сосудистой системы [24]. У пациентов старше 60 лет выявлены более тяжелые клинические проявления, большая степень тяжести и более длительное течение заболевания по сравнению с пациентами в возрасте до 60 лет [21].

Морфологическим субстратом инфекции COVID-2019 является диффузное альвеолярное повреждение. Вирус вызывает повышение проницаемости клеточных мембран и усиленный транспорт жидкости, богатой альбумином, в интерстициальную ткань легкого и просвет альвеол – развивается интерстициальный и альвеолярный отек. При этом разрушается сурфактант, что ведет к коллапсу альвеол, в результате резкого нарушения газообмена развивается ОРДС [25–27]. ОРДС очень часто подтверждается при смертельных случаях инфицирования человека SARS-CoV-2 [28].

Стадии развития ОРДС: 1) экссудативная (острая), повреждение альвеоцитов I типа, повышение проницаемости альвеоло-капиллярной мембраны клеток, интерстициальный и альвеолярный отек, заполнение альвеол лейкоцитами, эритроцитами, продуктами разрушенных клеток (затопление альвеол, нарушение функции и продукции эндогенного сурфактанта); 2) пролиферативная (подо-

стра), повреждение альвеоцитов II типа, миграция фибробластов в альвеолярный экссудат, пролиферация альвеоцитов II типа, уменьшение отека легких; 3) фибропролиферативная (хроническая), облитерация альвеол, выраженный фиброз легочной паренхимы.

БИОХИМИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ COVID-2019

Показано, что генетическая восприимчивость и воспалительные цитокины ассоциированы с ОРДС. Более 40 генов, особенно *ACE2*, *IL10*, *TNF* и *VEGF*, тесно связаны с развитием ОРДС [29]. Продемонстрировано, что повышенные уровни интерлейкина-6 (IL-6) IL-8 в крови связаны с неблагоприятным исходом ОРДС [30].

Показано, что быстрая репликация вируса и повреждение клеток, вызванная вирусом, down-регуляция ACE2 и нарастание антител ответственны за агрессивное неконтролируемое воспаление легких, вызванное SARS-CoV-2 [31]. Начало быстрой репликации вируса может привести к массовой гибели эпителиальных и эндотелиальных клеток, вызывая сверхизбыточную продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов. Данные исследований показывают, что при SARS-CoV-2-инфекции увеличиваются маркеры воспаления, начиная от С-реактивного белка IL-6, интерферона гамма (IFN γ) и до фактора некроза опухоли альфа (TNF α) [32–34], чему, как предполагается, способствует устойчивый воспалительный ответ и «цитокиновый шторм» [35, 36].

Выявлено, что у пациентов, инфицированных COVID-2019, высокое содержание в крови IL1- β , IFN γ , интерферона-гамма индукцибельного белка (IP-10) и MCP1 моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP1), что, вероятно, приводит к активированным ответам клеток Т-хелперов-1 (Th1). Кроме того, у пациентов, нуждающихся в госпитализации, более высокие концентрации гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора (GCSF), IP-10, MCP1, макрофагального воспалительного белка 1-альфа (MIP1 α) и TNF α , чем у пациентов, не требующих госпитализации. Это позволяет предположить, что «цитокиновый шторм» связан с тяжестью заболевания. Инфекция COVID-2019 также инициирует повышенную секрецию цитокинов Т-хелперов-2 (Th2) (например, IL-10), которые подавляют воспаление [33]. Для характеристики влияния коронавируса на продукцию цитокинов и хемокинов в острой фазе заболевания провели анализ цитокинов и хемокинов крови пациентов, у которых подтверждено наличие COVID-2019, и сравнили эти данные между пациентами, находящимися в отделении интенсивной те-

рапии (ОИТ) и пациентами с более легкой формой заболевания (группа сравнения) [33].

Цитокины и хемокины крови (IL1- β , IL1-RA, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8 (CXCL8), IL-9, IL-10, IL-12 p70, IL-13, IL-15, IL-17A, эотаксин (CCL11), основной фактор роста фибробластов 2 (FGF2), GCSF (CSF3), гранулоцитарно-макрофагальный колоние-стимулирующий фактор, GMC-SF (CSF2), IFN γ , IP-10 (CXCL10), MCP1 (CCL2), MIP1 α (CCL3), макрофагальный воспалительный белок 1-бета (MIP1 β), (CCL4), субъединица В тромбоцитарного фактора роста, хемокиновый лиганд (RANTES), TNF α и сосудистый эндотелиальный фактор роста типа А измеряли с использованием панели 27-Plex для анализа цитокинов человека системы Bio-Plex200 (Bio-Rad, Hercules, США). Также были взяты образцы крови четырех здоровых людей в качестве контроля для перекрестного сравнения. Показано, что начальные концентрации IL-1 β , IL-1RA, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, FGF, GCSF, GMC-SF, IFN γ , IP10, MCP1, MIP1 α , MIP1 β , PDGF, TNF α и фактора роста эндотелия сосудов были повышены как у пациентов в ОИТ, так и у пациентов группы сравнения в сопоставлении с контрольной группой. Уровни в крови IL-5, IL-12 p70, IL-15, эотаксина и RANTES в крови были одинаковыми у здоровых лиц и пациентов, инфицированных COVID-2019.

Дальнейшее сопоставление между пациентами в ОИТ и пациентами группы сравнения показало, что концентрации в крови IL-2, IL-7, IL-10, GCSF, IP10, MCP1, MIP1 α и TNF α были выше у пациентов в ОИТ, чем у пациентов группы сравнения [33]. J. Lei с соавт. показали, что у пациентов, инфицированных COVID-2019, в крови было повышенное количество нейтрофилов, провоспалительных цитокинов, С-реактивного протеина, D-димера и отмечена высокая скорость оседания эритроцитов [37].

Хотя механизм повреждения сердца описан не полностью, есть данные, документирующие влияние COVID-2019 на сердечно-сосудистую систему. Так, исследование С. Chen и соавт. подтвердило, что среди группы пациентов ($n = 120$) с COVID-2019 наблюдалось повышение уровня тропонина ($n = 12$, 10%) и NT-ProBNP ($n = 33$, 27,5%), что свидетельствовало о повреждении миокарда [38]. Два исследования пациентов, находящихся в критическом состоянии, продемонстрировали, что у 23% ($n = 12$) человек развилось повреждение миокарда [39] и у 33% ($n = 7$) больных – кардиомиопатия [40]. В исследовании 138 пациентов с COVID-2019 у 10 человек (7,2%) диагностировано острое повреждение миокарда на основании повышения высокочувствительного сердечного тропонина I (hs-cTnI), и 8 из них поступили в ОИТ [41].

В другом ретроспективном исследовании сердечный тропонин I (сTnI) был значительно повышен у 33,3% тяжелых и 100,0% критических пациентов [42]. С. Huang с соавт. также выявили увеличение числа пациентов с COVID-2019 с острым повреждением миокарда и в критических состояниях, ведущих к поступлению в ОИТ [33]. Также показано, что уровень смертности от пневмонии COVID-2019 значительно выше среди пациентов с сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными заболеваниями, что способствует высокой смертности у этих пациентов [43].

Повышение биомаркеров некроза миокарда у пациентов с COVID-2019 может дать прогностическую информацию для оценки прогрессирования заболевания и развития нежелательных явлений. Поскольку некоторые из биомаркеров не являются специфичными для миокарда, увеличение этих показателей в крови при развитии осложнений у пациентов с COVID-2019 может отражать не только повреждение миокарда, но и других жизненно важных органов или тканей. Так, в исследовании 99 пациентов с COVID-2019 у 75 обследуемых отмечено повышение уровня лактатдегидрогеназы, а у 13 человек – креатинкиназы [44]. Повышенные уровни лактатдегидрогеназы показаны и в других исследованиях пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-2019 [22, 32]. Почечная дисфункция у пациентов с COVID-2019 выражалась повышенными уровнями мочевины и креатинина [41, 45], что связано с прямым воздействием вируса, гипоксией.

Все больше фактов свидетельствует о тесной взаимосвязи аномальных биохимических процессов в печени с серьезностью COVID-2019. Исследование когорты из 1 099 пациентов с COVID-2019 продемонстрировало, что у 39,4% лиц показатель аспартатаминотрансферазы (АСТ) был более 40 Ед/л. У 28,1% лиц отмечалось повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ) – 40 Ед/л. Большинство из этих пациентов имели тяжелую форму заболевания [22]. Средние уровни АЛТ, АСТ и билирубина в крови тяжелых и критических пациентов были значительно выше, чем в контрольных случаях в другом многоцентровом ретроспективном исследовании, включающем 32 пациента [46]. Уровни АЛТ и АСТ в крови пациентов в тяжелых и критических случаях были значительно выше, чем в легких и умеренных случаях и в других исследованиях [33, 41, 47–49].

По данным некоторых исследователей [45, 49], около 25% умерших пациентов имели повышенный уровень прокальцитонина. Показано, что повышенный уровень прокальцитонина (более 0,5 мкг/л) связан с летальным исходом (вероятность 93%). Другие

авторы показывают, что уровень прокальцитонина обычно находится в пределах нормальных значений при поступлении в стационар, но может увеличиваться у пациентов, поступивших в ОИТ [33, 41, 44].

Ретроспективный анализ 99 пациентов с COVID-2019, проведенный в Уханьской больнице Jinyintan, показал, что у 36% пациентов отмечалось повышение D-димера, у 16% – снижение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), у 6% – увеличение АЧТВ, у 30% – укороченное протромбиновое время (ПТВ) и у 30% – увеличение ПТВ [44]. Ретроспективный анализ рутинных параметров системы коагуляции у 183 пациентов с COVID-2019 показал, что продукты деградации фибрина и D-димер в крови у не выживших лиц были значительно выше, чем у выживших, а ПТВ и АЧТВ значительно пролонгированы [50]. Ретроспективный анализ 138 пациентов с COVID-2019 также подтвердил, что уровень D-димера в крови увеличивался после поступления в больницу [41].

Предыдущие исследования показали, что повышенный D-димер является независимым фактором риска развития ОРДС и смертности у пациентов с COVID-2019 [48]. Анализ литературных данных свидетельствует, что у пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-2019 повышен уровень D-димера, причем у пациентов с тяжелым течением заболевания он выше, чем у пациентов с легкой формой [32, 45, 48, 49]. В серии случаев из Китая увеличение концентрации D-димера в крови во время госпитализации (более 1 мкг/мл) было связано с риском внутрибольничной смертности, который был в 18 раз выше, чем среди пациентов с нормальной концентрацией этого фрагмента белка [49].

Сообщается, что COVID-2019 нужно рассматривать как болезнь, которая приводит к повышенному тромбообразованию. Предлагается даже переименовать COVID-2019 в MicroCLOTS (microvascular COVID-2019 lung vessels obstructive thrombo-inflammatory syndrome). Авторы предполагают, что у предрасположенных людей за альвеолярным вирусным повреждением следует воспалительная реакция и микрососудистый тромбоз легких. Этот прогрессирующий эндотелиальный тромбо-воспалительный синдром может также поражать микрососудистое русло мозга и других жизненно важных органов, что приводит к полиорганной недостаточности и смерти [51].

Выявлено, что тяжелая коронавирусная болезнь может осложняться коагулопатией, а именно диссеминированным внутрисосудистым свертыванием, которое имеет довольно протромботический характер с высоким риском венозной тромбоэмболии.

Частота венозной тромбоэмболии среди пациентов с COVID-2019 в ОИТ высокая. D-димер может помочь в раннем распознавании пациентов с высоким риском, а также предсказать результат. Предварительные данные показывают, что у пациентов с тяжелой формой COVID-2019 антикоагулянтная терапия, по-видимому, связана с более низкой смертностью в субпопуляции, соответствующей критериям коагулопатии, вызванной сепсисом, или с заметно повышенным D-димером. Недавние рекомендации предполагают, что все госпитализированные пациенты с COVID-2019 должны получать тромбопрофилактику или полную антикоагулянтную терапию при наличии таких показаний [52]. Также целесообразно использовать тромбопрофилактику у пациентов с доказанной активацией системы коагуляции (повышение концентрации D-димера в крови) при поступлении [53].

Ряд исследований продемонстрировал возможную связь между полиморфизмом человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) и восприимчивостью к SARS-CoV. HLA-B*4601, HLA-B*0703, HLA-DRB4*01010101, HLA-DR B1*1202 и HLA-Cw*0801 ассоциированы с генетической предрасположенностью к инфицированию SARS-CoV. Возможный протективный эффект наблюдался для ряда других аллелей HLA, включая HLA-Cw*1502 и HLA-DRB1*0301. Генетическая изменчивость HLA A, B и C может влиять на чувствительность и тяжесть SARS-CoV-2. Выявлено, что HLA-B*4601 имеет наименьшее количество предсказанных пептидов, связывающих SARS-CoV-2, вероятно, индивидуумы с этим аллелем могут быть особенно уязвимы к COVID-2019 [54]. HLA-B*1503 продемонстрировал наибольшую способность представлять высококонсервативные пептиды SARS-CoV-2, которые являются общими для обычных коронавирусов человека. Этот факт позволяет предположить, что он может обеспечить перекрестный защитный иммунитет на основе Т-клеток.

Индивидуальные генетические вариации могут помочь объяснить различные иммунные реакции на вирус в популяции. Определение типа HLA одновременно с тестированием на COVID-2019 может улучшить оценку тяжести заболевания у пациентов. После разработки вакцины против SARS-CoV-2 вируса, который вызывает COVID-2019, люди с типами HLA высокого риска могут иметь приоритет для вакцинации [55]. Кроме полиморфизма HLA, с восприимчивостью к инфекции SARS-CoV и MERS-CoV коррелирует и полиморфизм гена *MBL* (mannose-binding lectin), связанный с презентацией антигена [56].

Группа исследователей из университета Нью-Йорка выявила три признака, указывающие на вероятное (70–80%) развитие ОРДС и пневмонии: наличие миалгии, повышенный уровень гемоглобина и легкое повышение уровня АЛТ [57]. Исследователи Уханьского университета утверждают, что роль эритроцитов в патофизиологии COVID-2019 недооценена. Коэффициент вариации ширины распределения эритроцитов является предиктором тяжести состояния [58].

По новым данным [59], вирус SARS-CoV-2 способен выделять неструктурные белки *orf1ab*, ORF10 и ORF3a, легко проникающие через клеточную мембрану эритроцита и вытесняющие из порфиринового ядра бета-цепи молекулы гемоглобина атом двухвалентного железа. Один атом железа способен транспортировать четыре молекулы кислорода. Таким образом происходит разрушение гемоглобина внутри эритроцита. Выделяющийся ион железа способствует дальнейшему окислению органических молекул. Возникает гемолитическая и микрогемолитическая анемия. Авторы связывают возникновение дыхательной недостаточности прежде всего с возникшим дефицитом гемоглобина и окислительным повреждением, инициируемым ионами железа, гемолизом. Кроме трех этих неструктурных белков, вытесняющих железо из порфиринового ядра, с гемом способен связываться поверхностный гликопротеин вируса и белок ORF8, что еще более усиливает гемолитический потенциал вируса. Избыток порфиринов в эритроцитах может ускорить лизис клеток и развитие гемолитической анемии [60]. Высказана гипотеза, что критические пациенты COVID-2019 могут испытывать форму приобретенной острой порфирии [61]. Железо оседает в тканях легких, катализируя окислительные процессы, фиброобразование [61, 62].

При метаанализе девяти публикаций, содержащих данные 1 779 больных COVID-2019, легкая тромбоцитопения ($140 \times 10^9/\text{л}$, среднее снижение на $-31 \times 10^9/\text{л}$) отмечалась у больных с более тяжелым течением и была ассоциирована с риском смертности и тяжелых осложнений с пятикратным относительным риском 5,1 [63]. У погибших больных отмечалось еще более выраженное снижение количества тромбоцитов ($123 \times 10^9/\text{л}$, на $-48 \times 10^9/\text{л}$).

Z. Varga с соавт. привели данные, свидетельствующие о том, что инфекция SARS-CoV-2 способствует индукции эндотелиита в нескольких органах как прямое следствие действия вируса (отмечается при наличии вирусных тел) и воспалительной реакции хозяина. Кроме того, индукция апоптоза и пироптоза может играть важную роль в повреждении эндотелиальных клеток у пациентов с COVID-2019 [64].

В связи с доминированием в патогенезе остро-го дистресс-синдрома и пневмонии, вызванной COVID-2019, нарушений доставки кислорода, связанной с внутриэритроцитарными и микроциркуляторными нарушениями, а также внутрисосудистого свертывания, гемолиза эритроцитов, микротромбообразования в сосудах легких и интаральвеолярного фибринообразования, эндотелиита, клиническая и лабораторная картина укладываются в рамки хронических гемолитических микротромбоваскулитов и вторичного хронического ДВС-синдрома.

Однонуклеотидный полиморфизм rs12252-C/C в гене *IFITM3* (интерферон-индуцированный трансмембранный белок 3) является фактором риска тяжелого гриппа и также был обнаружен у пациента с COVID-2019. Индуцированный интерфероном трансмембранный белок-3 генетического варианта rs12252-C связан с тяжестью заболевания в COVID-2019. Гомозиготы по аллелю С rs12252 в гене *IFITM3* ассоциируются с более тяжелым течением заболеванием в зависимости от возраста. Это подтверждает роль *IFITM3* в патогенезе заболевания и возможность раннего целенаправленного вмешательства у лиц с повышенным риском [65]. Восприимчивость к развитию легочного фиброза после перенесенного COVID-2019 также может иметь генетический компонент [66–68].

Молекулярно-генетические исследования пациентов, перенесших COVID-2019 разной степени тяжести, могут выявить особенности организма-хозяина, объясняющие, почему одни пациенты переносят заболевание бессимптомно или в легкой форме, а другие находятся в критическом состоянии [69]. Возбудитель пандемической вспышки COVID-2019, SARS-CoV-2, является членом семейства оболочечных вирусов *Coronaviridae* с одноцепочечным (ss) РНК-геномом [70]. Вирусы ssРНК распознаются иммунной системой хозяина при защите первой линии через врожденные рецепторы распознавания образов (PRR), такие как Toll-подобный рецептор 7 (TLR7), который является основным сенсором для внеклеточных или эндосомных структур нуклеиновых кислот вирусного происхождения.

Половые различия в ответах TLR7 были зарегистрированы для людей: лица женского пола лучше переносят гепатит С, что также характерно для COVID-2019 [71–73]. При связывании мотивов вирусной нуклеиновой кислоты TLR7 индуцирует экспрессию IFNs I типа (IFN α и IFN β) и экспрессию недавно описанного семейства IFNs III типа (IFN λ 1–4). Во время вирусного инфицирования эпителия в легких и печени активируются IFN типа III [74]. Было показано, что общие генетические вариации зароды-

шевой линии в локусе гена *IFN* типа III определяют способность хозяина справляться с инфекцией, вызванной вирусом гепатита С, вирусом ssRNA типа, тропным к эпителиальным клеткам печени. Предполагается, что одним из возможных вариантов является динуклеотидный полиморфизм в гене *IFNL4* (rs368234815/rs11322783 [ТТ/ΔG]), определяющий способность хозяина кодировать функциональный белок IFN- λ 4 [75].

Нокаутный вариант ТТ гена *IFNL4* благоприятен для уничтожения вируса и разрешения инфекции, предположительно, путем дезактивации механизма контроля IFN α -десенсибилизирующего действия, антагонизирующего эффективность IFN α [76]. В мире частота благоприятного варианта нокаута ТТ составляет 0,841; 0,689 и 0,293 среди азиатских, европейских и африканских популяций соответственно. Население разных популяций может отличаться по восприимчивости и к другим РНК-вирусным инфекциям, не только к вирусу гепатита С. Изучение генетических предикторов тяжести заболевания позволит выявить новые мишени для вмешательства против инфекции SARS-CoV-2 и COVID-19.

Для концентрации генетических данных пациентов, полученных разными группами исследователей, создано несколько международных онлайн-платформ (<https://covid19-hpc-consortium.org>; <https://www.covid19hg.org>; <https://bigd.big.ac.cn>). Платформы предполагают обмен данными с целью их комплексного анализа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что легкое является основным органом, повреждаемым вирусом, в настоящее время COVID-2019 рассматривается как системное заболевание, поражающее широкий спектр других жизненно важных органов, таких как сердце, печень и почки [46, 77, 78]. Тем не менее остается в значительной степени неясным, является ли повреждение органов и тканей у пациентов с COVID-2019 прямым или косвенным следствием вирусной инфекции. Клинические особенности и прогноз заболевания различаются у пациентов разного возраста, что может помочь клиницистам во всем мире установить стратификацию риска для всех пациентов с COVID-2019.

ЛИТЕРАТУРА

1. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. Gen Bank: MN908947.3. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/MN908947>.
2. WHO. Country & Technical Guidance – Coronavirus disease (COVID-19). URL: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it).

3. De Wilde A.H., Snijder E.J., Kikkert M., van Hemert M.J. Host factors in coronavirus replication. In roles of host gene and non-coding rna expression in virus infection. Tripp R.A., Tompkins S.M. (eds). Springer International Publishing: Cham, Switzerland. 2018; 1–42. DOI: 10.1007/82_2017_25.
4. Kuba K., Imai Y., Penninger J.M. Angiotensin-converting enzyme 2 in lung diseases. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2006; 6 (3): 271–276. DOI: 10.1016/j.coph.2006.03.001.
5. Letko M., Marzi A., Munster Y. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat. Microbiol.* 2020; 5 (4): 562–569. DOI: 10.1038/s41564-020-0688-y.
6. Li F. Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. *Annu. Rev. Virol.* 2016; 3 (1): 237–261. DOI: 10.1146/annurev-virology-110615-042301.
7. Li W., Moore M.J., Vasilieva N., Sui J., Wong S.K., Berne M.A., Somasundaran M., Sullivan J.L., Luzuriaga K., Greenough T.C. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003; 426 (6965): 450–454. DOI: 10.1038/nature02145.
8. Yan R., Zhang Y., Li Y., Xia L., Guo Y., Zhou Q. Structural basis for the recognition of the SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science.* 2020; 27; 367 (6485): 1444–1448. DOI: 10.1126/science.abb2762.
9. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W., Si H.R., Zhu Y., Li B., Huang C.L. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020; 579 (7798): 270–273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7.
10. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens T.S., Herrler G., Wu N.-H., Nitsche A. SARS-CoV-2 cell entry depends on ace2 and tmprss2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020; 181 (2): 271–280. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
11. Donoghue M., Hsieh F., Baronas E., Godbout K. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1–9. *Circ. Res.* 2000; 87 (5): e1–9. DOI: 10.1161/01.res.87.5.e1.
12. Saab Y.B., Gard P., Overall A. The geographic distribution of the ACE II genotype: a novel finding. *Genet. Res.* 2007; 89 (4): 259–267. DOI: 10.1017/S0016672307009019.
13. Delanghe J.R., Speeckaert M.M., De Buyzere M.L. The host's angiotensin-converting enzyme polymorphism may explain epidemiological findings in COVID-19 infections. *Clin. Chim. Acta.* 2020; 505: 192–193. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.031.
14. Романов БК. Коронавирусная инфекция COVID-2019. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2020; 8 (1): 3–8. DOI: 10.30895/2312-7821-2020-8-1-3-8.
15. Jin Y., Yang H., Ji W., Wu W., Chen S., Zhang W. Duan G. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses.* 2020; 12 (4): 372. DOI: 10.3390/v12040372.
16. Mousavizadeh L., Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection.* 2020 March 31. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.03.022.
17. Rothan H.A., Byrareddy S.N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity.* 2020; 109: 102433. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102433.
18. Zhu X., Wang Y., Zhang H. Liu X, Chen T, Yang R, Shi Y, Cao W, Li P, Ma Q, Zhai Y, He F, Zhou G, Cao C. Genetic variation of the human α -2-heremans-schmid glycoprotein (AHSG) gene associated with the risk of SARS-CoV infection. *PLoS One.* 2011; 6 (8): e23730. DOI: 10.1371/journal.pone.0023730.
19. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации: Версия 6 (28.04.2020). М., 2020: 165.
20. Liu J., Zheng X., Tong Q., Li W., Wang B., Sutter K., Trilling M., Lu M., Dittmer U., Yang D. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (5): 491–494. DOI: 10.1002/jmv.25709.
21. Liu Y., Mao B., Liang Sh., Yang J.W., Lu H.W., Chai Y.H., Wang L., Zhang L., Li Q.H., Zhao L., He Y., Gu X.L., Ji X.B., Li L., Jie Z.J., Li Q., Li X.Y., Lu H.Z., Zhang W.H., Song Y.L., Qu J.M., Xu J.F. Association between ages and clinical characteristics and outcomes of coronavirus disease 2019. *European Respiratory Journal.* 2020; 55 (5): 2001112. DOI: 10.1183/13993003.01112-2020.
22. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., Liu L., Shan H., Lei C.L., Hui D.S.C., Du B., Li L.J., Zeng G., Yuen K.Y., Chen R.C., Tang C.L., Wang T., Chen P.Y., Xiang J., Li S.Y., Wang J.L., Liang Z.J., Peng Y.X., Wei L., Liu Y., Hu Y.H., Peng P., Wang J.M., Liu J.Y., Chen Z., Li G., Zheng Z.J., Qiu S.Q., Luo J., Ye C.J., Zhu S.Y., Zhong N.S. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (18): 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
23. Минздрав РФ. Отчет о работе международной миссии ВОЗ по проблеме COVID-19. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/news/2020/03/04/13469-predstavlen-otchet-o-rabote-mezhdunarodnoy-missii-voz-po-probleme-covid-19>
24. The novel coronavirus pneumonia emergency response epidemiology team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) – China, 2020. *China CDC Weekly.* 2020; 2 (8): 113–122.
25. Минздрав РФ. Информация о новой коронавирусной инфекции COVID-19. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/>
26. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Орлова Н.В., Кардонова Е.В., Сметанина С.В. Алгоритмы оказания медицинской помощи больным ОРВИ. *Медицинский алфавит.* 2019; 27 (402): 6–13. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-2-27(402)-6-13.
27. Суранова Т.Г. Оценка готовности медицинских организаций по предупреждению заноса и распространения инфекционных болезней, представляющих угрозу возникновения ЧС санитарно-эпидемиологического характера: учеб. пособие для врачей. Серия: Библиотека Всероссийской службы медицины катастроф. М., 2017: 22.
28. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C., Liu S., Zhao P., Liu H., Zhu L., Tai Y., Bai C., Gao T., Song J., Xia P., Dong J., Zhao J., Wang F.S. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syn-

- drome. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (4): 420–422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
29. Meyer N.J., Christie J.D. Genetic heterogeneity and risk of acute respiratory distress syndrome. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 34 (4): 459–474. DOI: 10.1055/s-0033-1351121.
 30. Thompson B.T., Chambers R.C., Liu K.D. Acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (6): 562–572. DOI: 10.1056/NEJMra1608077.
 31. Fu Y., Cheng Y., Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-mediated inflammatory responses: from mechanisms to potential therapeutic tools. *Virol. Sin.* 2020; 35 (3): 266–271. DOI: 10.1007/s12250-020-00207-4.
 32. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., Liu L., Shan H., Lei C.L., Hui D., Du B., Li L.J., Zeng G., Yuen K.Y., Chen R.C., Tang C.L., Wang T., Chen P.Y., Xiang J., Zhong N.S. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *MedRxiv.* 2020; 382 (18): 1708–1720. DOI: 10.1101/2020.02.06.20020974.
 33. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
 34. Ruan Q., Yang K., Wang W. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (5): 846–848. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x.
 35. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C., Liu S., Zhao P., Liu H., Zhu L., Tai Y., Bai C., Gao T., Song J., Xia P., Dong J., Zhao J., Wang F.S. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (4): 420–422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
 36. Yao X.H., Li T.Y., He Z.C., Ping Y.F., Liu H.W., Yu S.C., Mou H.M., Wang L.H., Zhang H.R., Fu W.J., Luo T., Liu F., Guo Q.N., Chen C., Xiao H.L., Guo H.T., Lin S., Xiang D.F., Shi Y., Pan G.Q., Li Q.R., Huang X., Cui Y., Liu X.Z., Tang W., Pan P.F., Huang X.Q., Ding Y.Q., Bian X.W. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2020; 49 (5): 411–417. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-2020031200193.
 37. Lei J., Li J., Li X., Qi X. CT imaging of the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology.* 2020; 295 (1): 18. DOI: 10.1148/radiol.2020200236.
 38. Chen C., Zhou Y., Wang D.W. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz.* 2020; 45 (3): 230–232. DOI: 10.1007/s00059-020-04909-z.
 39. Yang X., Yu Y., Xu J., Shu H., Xia J., Liu H., Wu Y., Zhang L., Yu Z., Fang M., Yu T., Wang Y., Pan S., Zou X., Yuan S., Shang Y. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (5): 475–481. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
 40. Arentz M., Yim E., Klaff L., Lokhandwala S., Riedo FX., Chong M., Lee M. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington state. *JAMA.* 2020; 323 (16): 1612–1614. DOI: 10.1001/jama.2020.4326.
 41. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020; 323 (11): 1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
 42. Hui H., Zhang Y., Yang X., Wang X., He B., Li L., Li H., Tian J., Chen Y. Clinical and radiographic features of cardiac injury in patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *MedRxiv.* 2020; Feb. 27. DOI: 10.1101/2020.02.24.20027052.
 43. Du R.-H., Liang L.-R., Yang C.-Q., Wang W., Cao T.Z., Li M., Guo G.Y., Du J., Zheng C.L., Zhu Q., Hu M., Li X.Y., Peng P., Shi H.Z. predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: A Prospective Cohort Study. *European Respiratory.* 2020; 55 (5): 2000524. DOI: 10.1183/13993003.00524-2020.
 44. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., Wang J., Liu Y., Wei Y., Xia J., Yu T., Zhang X., Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet.* 2020; 395 (10223): 507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
 45. Du Y., Tu L., Zhu P., Mu M., Wang R., Yang P., Wang X., Hu C., Ping R., Hu P., Li T., Cao F., Chang C.L., Hu Q., Jin Y., Xu G. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan: A Retrospective Observational Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201 (11): 1372–1379. DOI: 10.1164/rccm.202003-0543OC.
 46. Liu C., Jiang Z.C., Shao C.X., Zhang H.G., Yue H.M., Chen Z.H., Ma B.Y., Liu W.Y., Huang H.H., Yang J., Wang Y., Liu H.Y., Xu D., Wang J.T., Yang J.Y., Pan H.Q., Zou S.Q., Li F.J., Lei J.Q., Li X., He Q., Gu Y., Qi X.L. Preliminary study of the relationship between novel coronavirus pneumonia and liver function damage: a multicenter study. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2020; 28 (2): 107–111. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2020.02.003.
 47. Lu H., Ai J., Shen Y., Li Y., Li T., Zhou X., Zhang H., Zhang Q., Ling Y., Wang S., Qu H., Ga Y., Li Y., Yu K., Zhu D., Zhu H., Tian R., Zeng M., Li Q., Zhang W. A descriptive study of the impact of diseases control and prevention on the epidemics dynamics and clinical features of SARS-CoV-2 outbreak in Shanghai, lessons learned for metropolis epidemics prevention. *MedRxiv.* 2020; Feb. 27. DOI: 10.1101/2020.02.19.20025031.
 48. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S., Huang H., Zhang L., Zhou X., Du C., Zhang Y., Song J., Wang S., Chao Y., Yang Z., Xu J., Zhou X., Chen D., Xiong W., Xu L., Zhou F., Jiang J., Bai C., Zheng J., Song Y. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.* 2020; 180 (7): 934–943. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
 49. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu S., Zhang Y., Chen H., Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in

- Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395 (10229): 1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
50. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (4): 844–847. DOI: 10.1111/jth.14768.
 51. Ciceri F., Beretta L., Scandroglio A.M., Colombo S., Landoni G., Ruggeri A., Peccatori J., D'Angelo A., De Cobelli F., Rovere-Querini P., Tresoldi M., Dagna L., Zangrillo A. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit. Care Resusc.* 2020; 22 (2): 95–97.
 52. Kollias A., Kyriakoulis K.G., Dimakakos E., Poulakou G., Stergiou G.S., Syrigos K. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: Emerging evidence and call for action. *Br. J. Haematol.* 2020; 189 (5): 846–847. DOI: 10.1111/bjh.16727.
 53. Spyropoulos A.C., Ageno W., Barnathan E.S. Hospital-based use of thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Lancet*. 2020; 395 (10234): e75. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30926-0.
 54. Lin M., Tseng H.K., Trejaut J.A., Lee H.L., Loo J.H., Chu C.C., Chen P.J., Su Y.W., Lim K.H., Tsai Z.U., Lin R.Y., Lin R.S., Huang C.H. Association of HLA class I with severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *BMC Med. Genet.* 2003; 4: 9. DOI: 10.1186/1471-2350-4-9.
 55. Nguyen A., David J.K., Maden S.K., Wood M.A., Weeder B.R., Nellore A., Thompson R.F. Human leukocyte antigen susceptibility map for SARS-CoV-2. *Journal of Virology*. 2020; 94 (13): e00510–00520. DOI: 10.1128/JVI.00510-20.
 56. Li X., Geng M., Peng Y., Meng L., Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. 2020; 10 (2): 102–108. DOI: 10.1016/j.jpha.2020.03.001.
 57. Jiang X., Coffee M., Bari A., et al. Towards an artificial intelligence framework for data-driven prediction of coronavirus clinical severity. *CMC-Computers, Materials & Continua*. 2020; 63 (1): 537–551. DOI: 10.32604/cmc.2020.010691.
 58. Gong J., Ou J., Qiu X., Jie Y., Chen Y., Yuan L., Cao J., Tan M., Xu W., Zheng F., Shi Y. & Hu B. A Tool to early predict severe 2019-novel coronavirus pneumonia (COVID-19): A Multicenter Study using the risk nomogram in Wuhan and Guangdong, China. *MedRxiv*. 2020 Apr. 22. DOI: 10.1101/2020.03.17.20037515.
 59. Mitra A., Dwyre D.M., Schivo M., Thompson G.R., Cohen S.H., Ku N., Graff J.P. Leukoerythroblastic reaction in a patient with COVID-19 infection. *Am. J. Hematol.* 2020; 95 (8): 999–1000. DOI: 10.1002/ajh.25793.
 60. Sassa S. Modern diagnosis and management of the porphyrias. *British Journal of Haematology*. 2006; 135 (2): 281–292. DOI: 10.1111/j.1365.2141.2006.06289.x.
 61. Abrahams L. Covid-19: acquired acute porphyria hypothesis. *OSF Preprints*. 2020; Apr. DOI: 10.31219/osf.io/4wkfy.
 62. Wenzhong L., Hualan Li. COVID-19: attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. *ChemRxiv*. 2020 July 12. DOI: 10.26434/chemrxiv.11938173.v5.
 63. Lippi G., Plebani M., Henry B.M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin. Chim. Acta*. 2020; 506: 145–148. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.022
 64. Varga Z., Flammer J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel S. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395 (10234): 1417–1418. DOI: 10.1016 / S0140-6736 (20)30937-5.
 65. Zhang Y., Qin L., Zhao Y., Zhang P., Xu B., Li K., Liang L., Zhang C., Dai Y., Feng Y., Sun J., Hu Z., Xiang H., Knight J.C., Dong T., Jin R. Interferon-induced transmembrane protein-3 genetic variant rs12252-C is associated with disease severity in COVID-19. *The Journal of Infectious Diseases*. 2020; 222 (1): 34–37. DOI: 10.1093/infdis/jiaa224.
 66. Asselta R., Paraboschi E.M., Mantovani A. Duga S. ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. *MedRxiv*. 2020; 12 (11): 10087–10098. DOI: 10.18632/aging.103415.
 67. Borie R., Le Guen P., Ghanem M., Taillé C., Dupin C., Dieudé P., Kannengiesser C., Crestani B. The genetics of interstitial lung diseases. *Eur. Respir. Rev.* 2019; 28 (153): 190053. DOI: 10.1183/16000617.0053-2019.
 68. Darbani B. The expression and polymorphism of entry machinery for COVID-19 inhuman: juxtaposing population groups, gender, and different issues. *Preprints*. 2020; 17 (10): 3433. DOI: 10.3390/ijerph17103433.
 69. Wu Z., Mc Googan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020 Feb. 24.
 70. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J. Zhao X., Huang B., Shi W., Lu R., Niu P., Zhan F., Ma X., Wang D., Xu W., Wu G., Gao G.F., Tan W. China novel coronavirus investigating and research team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (8): 727–733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
 71. Berghofer B., Frommer T., Haley G., Fink L., Bein G., Hackstein H. TLR7 ligands induce higher IFN-alpha production in females. *J. Immunol.* 2006; 177 (4): 2088–2096. DOI: 10.4049/jimmunol.177.4.2088.
 72. Karlberg J., Chong D.S., Lai W.Y. Do men have a higher case fatality rate of severe acute respiratory syndrome than women do? *Am. J. Epidemiol.* 2004; 159 (3): 229–231. DOI: 10.1093/aje/kwh056.
 73. Meier A., Chang J.J., Chan E.S., Pollard R.B., Sidhu H.K., Kulkarni S., Wen T.F., Lindsay R.J., Orellana L., Mildvan D., Bazner S., Streeck H., Alter G., Lifson J.D., Carrington M., Bosch R.J., Robbins G.K., Altfeld M. Sex differences in the Toll-like receptor-mediated response of plasmacytoid dendritic cells to HIV-1. *Nat. Med.* 2009; 15 (8): 955–959. DOI: 10.1038/nm.2004.
 74. Egli A., Santer D.M., O'Shea D., Tyrrell D.L., Houghton M. The impact of the interferon-lambda family on the innate and adaptive immune response to viral infections. *Emerg. Microbes. Infect.* 2014; 3 (7): e51. DOI: 10.1038/emi.2014.51.
 75. Prokunina-Olsson L., Muchmore B., Tang W., Pfeiffer R.M., Park H., Dickensheets H., Hergott D., Porter-Gill P., Mumy A., Kohaar I., Chen S., Brand N., Tarway M., Liu L.,

- Sheikh F., Astemborski J., Bonkovsky H.L., Edlin B.R., Howell C.D., Morgan T.R., Thomas D.L., Rehmann B., Donnelly R.P., O'Brien T.R. A variant upstream of IFNL3 (IL28B) creating a new interferon gene *IFNL4* is associated with impaired clearance of hepatitis C virus. *Nat. Genet.* 2013; 45 (2): 164–171. DOI: 10.1038/ng.2521.
76. Mihm S. Activation of type I and type III interferons in chronic hepatitis C. *J. Innate Immun.* 2015; 7 (3): 251–259. DOI: 10.1159/000369973.
77. Li X., Wang L., Yan S., Yang F., Xiang L., Zhu J., Shen B., Gong Z. Clinical characteristics of 25 death cases infected with COVID-19 pneumonia: a retrospective review of medical records in a single medical center, Wuhan, China. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 94: 1284–132. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.053.
78. Zhang C., Shi L., Wang F.S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 5 (5): 428–430. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1.

Вклад авторов

Каштанова Е.В., Кручинина М.В. – обзор публикаций по биохимическому разделу статьи. Шахтшнейдер Е.В. – обзор публикаций по молекулярно-генетическому разделу статьи. Логвиненко И.И. – обзор публикаций по клиническому аспекту. Стрюкова Е.В. – обзор публикаций, перевод статьи. Рагино Ю.И. – разработка концепции и дизайна, окончательное редактирование и утверждение для публикации рукописи.

Сведения об авторах

Каштанова Елена Владимировна, д-р биол. наук, доцент, зав. лабораторией клинических, биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск. ORCID 0000-0003-2268-4186.

Шахтшнейдер Елена Владимировна, канд. мед. наук, зам. руководителя НИИТПМ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск. ORCID 0000-0001-6108-1025.

Кручинина Маргарита Витальевна, д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория гастроэнтерологии, НИИТПМ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск. ORCID 0000-0003-0077-3823.

Логвиненко Ирина Ивановна, д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотрудник, лаборатория профилактической медицины, зам. руководителя НИИТПМ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск. ORCID 0000-0003-1348-0253.

Стрюкова Евгения Витальевна, аспирант, мл. науч. сотрудник, лаборатория клинических, биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск. ORCID 0000-0001-5316-4664.

Рагино Юлия Игоревна, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, руководитель НИИТПМ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск. ORCID 0000-0002-4936-8362.

(✉) **Каштанова Елена Владимировна**, e-mail: elekastanova@yandex.ru

Поступила в редакцию 21.05.2020

Подписана в печать 29.09.2020

Роль нейротрофических факторов роста в патофизиологии бронхиальной астмы, сочетанной с ожирением

Кытикова О.Ю., Новгородцева Т.П., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А.

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

РЕЗЮМЕ

Бронхиальная астма (БА) и ожирение являются широко распространенными заболеваниями с тенденцией к неуклонно прогрессирующему увеличению числа больных. Сочетанное течение данных заболеваний представляет собой одну из серьезных проблем современности, требующих пристального внимания в связи со снижением качества жизни, ухудшением контроля течения основного заболевания, повышением частоты и длительности госпитализации. Если взаимосвязь между БА и ожирением очевидна, то детализация данных механизмов находится в стадии изучения. В последнее десятилетие в формировании фенотипа БА, сочетанной с ожирением, пристальное внимание уделяется не только иммунным, но и нейрогенным механизмам воспалительной реакции. Известно, что контроль над функционированием всех отделов нервной системы способны осуществлять нейротрофические факторы роста благодаря их способности влиять на множество механизмов сигнализации. В настоящее время имеются данные об участии нейротрофических факторов в патогенезе бронхолегочных и метаболических заболеваний. Обзор посвящен детализации механизма нейрогенного воспаления при ожирении и БА с участием нейротрофических факторов, которые могут играть существенную роль в формировании фенотипа БА, сочетанной с ожирением. Изучение новых механизмов, вовлеченных в патогенез БА и ожирения, позволит найти общие терапевтические мишени для данного фенотипа БА.

Ключевые слова: ожирение, бронхиальная астма, нейротрофические факторы.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Для цитирования: Кытикова О.Ю., Новгородцева Т.П., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А. Роль нейротрофических факторов роста в патофизиологии бронхиальной астмы, сочетанной с ожирением. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (1): 158–167. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-158-167>.

The role of neurotrophic growth factors in the pathophysiology of bronchial asthma associated with obesity

Kytikova O.Yu., Novgorodtseva T.P., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A.

*Vladivostok branch of the Federal State Government-Funded Science Institution “Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration” – Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment
73g, Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation*

ABSTRACT

Bronchial asthma (BA) and obesity are common diseases with a tendency towards a steady and progressive increase in the number of patients. A combination of these diseases is one of the major problems of modern medicine, requiring close attention due to a decrease in the quality of life, poor control over the course of the primary disease, and an increase in the frequency and duration of hospitalization. The association between asthma and obesity is obvious. However, detailed mechanisms underlying it require further investigation. In the last decade, in the formation of the phenotype of BA combined with obesity, much attention has been paid not only to the immune, but also to the neurogenic mechanisms of inflammatory response. It is known that the functioning of all parts of the nervous system can be controlled by neurotrophic growth factors due to their ability to influence many signalling mechanisms. Currently, there is evidence that neurotrophic factors are involved in the pathogenesis of bronchopulmonary and metabolic diseases. The review is devoted to detailed investigation of the mechanisms of neurogenic inflammation in obesity and asthma with participation of neurotrophic factors that may play a significant role in the formation of the BA phenotype associated with obesity. The study of new mechanisms involved in the pathogenesis of asthma and obesity will make it possible to find common therapeutic targets for this asthma phenotype.

Key words: obesity, bronchial asthma, neurotrophic factors.

Conflict of interest. The authors declare no obvious or potential conflict of interest related to the publication of this manuscript.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Kytikova O.Yu., Novgorodtseva T.P., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A. The role of neurotrophic growth factors in the pathophysiology of bronchial asthma associated with obesity. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (1): 158–167. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-158-167>.

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И ОЖИРЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА), как широко распространенное заболевание с тенденцией к неуклонно прогрессирующему увеличению числа больных, представляет серьезную медико-социальную проблему. БА страдает около 300 млн человек в мире, что составляет 4–8% населения [1]. Ожидается, что в течение пяти лет число больных БА в мире увеличится до 400 млн человек. Высокая распространенность данной патологии сопряжена со снижением качества жизни больных, сложностями контроля симптомов заболевания и высокими затратами на лечение больных со стороны системы здравоохранения [2]. Одной из причин отсутствия контроля БА, по данным международной инициативы респираторной группы (International primary Respiratory group, IpCRg), является наличие сопутствующей патологии, в частности ожирения [3].

По данным M. Ng и соавт., более 600 млн взрослых страдают ожирением (индекс массы тела (ИМТ) более или 30 кг/м²) и около 2,1 млрд имеют избыточный вес (ИМТ более или 25 кг/м²) [4]. Прогнозируется, что к 2025 г. ожирение будет диагностировано у 18% лиц трудоспособного возраста [5]. Растущая распространенность ожирения и избыточной массы тела [6] затрагивает как развитые,

так и развивающиеся страны [7], что сопровождается ростом размера ущерба для мировой экономики. Распространенность ожирения возросла среди взрослых с 15,1% в 1980 г. до 20,7% в 2015 г., среди детей за тот же период – с 4,1 до 4,9% соответственно. В 2015 г. зарегистрировано 417 115 смертей и 14 448 548 лет потерь DALYs (Disability Adjusted Life Year – «год жизни, измененный или потерянный в связи с нетрудоспособностью»), связанных с ожирением, что составляет около 10% от общего числа смертей и 6,3% от потерь DALYs для лиц всех возрастных групп [8]. Несмотря на прогресс в изучении этиопатогенеза ожирения, появлении новых подходов к его лечению, данная патология остается одной из серьезных проблем современности, которая привела к заявлению Всемирной организации здравоохранения о необходимости прекращения пандемии к 2025 г. [9].

Избыточная масса тела и ожирение встречаются вдвое чаще у больных БА, чем в среднем в популяции [10]. Сочетанное течение данных заболеваний представляет собой одну из актуальных медико-социальных проблем, требующих пристального внимания в связи со снижением качества жизни таких больных, ухудшением контроля течения основного заболевания, повышением частоты и длительности госпитализации [11]. Наличие тесной связи между ожирением и БА позволяет рассматривать их соче-

тание не только как коморбидную патологию, но выделять как самостоятельный фенотип [12]. Если взаимосвязь между БА и ожирением очевидна, то детализация механизмов этой взаимосвязи находится в стадии изучения [13]. Предложен ряд концепций, объясняющих существующую взаимосвязь [14]. Ведущими из них являются иммунологическая и гормональная концепции, раскрывающие роль системного воспаления при ожирении в патогенезе БА [15, 16]. В то же время наблюдается возросший интерес к участию нервной системы в патофизиологии данных заболеваний, ее вкладу в формирование фенотипа БА, сочетанной с ожирением.

В подавляющем большинстве случаев БА представляет собой аллергическое заболевание, важную роль в формировании которого играет иммунная система. Актуальным и многообещающим направлением современных исследований является изучение нейрогенных звеньев воспалительной реакции при данной патологии, установление вклада нервной системы в развитие аллергических реакций при БА [17, 18]. Обнаружены двусторонние связи между нейронами и иммунными клетками. Результатом дисбаланса взаимодействий между нервными и иммунными клетками является инициация нейрогенного воспаления. Иммунная система активирует сенсорные нейроны, опосредуя развитие гиперреактивности бронхов, в то время как нейроны взаимодействуют с иммунными клетками, модулируя развитие Th2-опосредованного иммунного ответа [19, 20].

Все больше доказательств имеется о связи ожирения с широким спектром неврологических расстройств, затрагивающих как периферическую, так и центральную нервную системы (ЦНС) [21]. Одно из новых направлений исследований нацелено на изучение механизма нейронной регуляции метаболизма белой жировой ткани [22, 23]. Гормоны жировой ткани обеспечивают энергетический гомеостаз организма, поэтому избыточное накопление жира приводит к нарушению метаболических процессов в различных органах и тканях [15, 24]. С ожирением связано развитие инсулинозависимого диабета (тип 2) [25], метаболического синдрома [26], нейропатии [27] и ряда других заболеваний. На модели диабетической нейропатии у мышей (*leptin-deficient BTBR ob/ob mouse BTBR ob/ob*) [21] продемонстрирован вклад дислипидемии, сопровождающей ожирение, в развитие дисфункции нервной системы [28]. Экспериментальные модели ожирения, инициированные высокожировой диетой, сопровождаются развитием метаболического воспаления и в ЦНС [29]. Продемонстрировано, что в головном мозге повышается экспрессия микроглиальных и астро-

цитарных маркеров [30]. В гипоталамусе подобная диета инициирует развитие воспаления уже в течение первых суток, которое сохраняется длительный период времени [31]. В настоящее время метаболическое воспаление рассматривают в тесной связи с развитием неврологических нарушений при ожирении [32–34].

В связи с представленными данными очевидно, что изучение новых механизмов в патофизиологии БА и ожирения позволит найти перспективные терапевтические цели в отношении данного фенотипа БА. Контроль над функционированием всех отделов нервной системы способен осуществлять нейротрофические факторы роста (NTFs) благодаря их способности влиять на множество механизмов сигнализации [35]. В настоящее время имеются данные об участии нейротрофических факторов в патогенезе нейродегенеративных, кожных, сердечно-сосудистых, психиатрических, бронхолегочных и метаболических заболеваний. Обнаружение нейротрофинов и их рецепторов в легких привлекло пристальное внимание исследователей к изучению их вклада в патофизиологию БА [36, 37]. Установлено участие NTFs-сигнализации в иннервации дыхательных путей, эпителия и гладкой мускулатуры, а также в иммунных клетках. Разнообразные данные подчеркивают центральную роль сенсорных нейронов в опосредованной NTFs гиперреактивности бронхов. В то же время исследования вовлеченности нейротрофических факторов в патофизиологию ожирения немногочисленны и касаются преимущественно их участия в поддержании энергетического баланса [38].

Обзор посвящен детализации механизма нейрогенного воспаления при ожирении и БА с участием нейротрофических факторов, которые могут играть существенную роль в формировании фенотипа БА, сочетанной с ожирением.

НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РОСТА

Нейротрофические факторы представляют собой большую группу полипептидных соединений. Данные факторы играют важную роль в развитии и функционировании центральной и периферической нервной систем, а также иммунной системы. NTFs вовлечены в процессы регуляции роста и дифференцировки клеток посредством активации митогенактивируемых протеинкиназ (MAP kinase pathway).

Нейротрофические факторы включают в себя несколько семейств и ряд биомолекул, которые обладают общими свойствами. Основная классификация базируется на гомологии аминокислотной последовательности нейротрофических факторов и включа-

ет в себя четыре семейства (нейротрофины, семейство CNTF (цилиарный нейротрофический фактор), семейство MANF (мезэнцефалический астроцитный нейротрофический фактор) и семейство GDNF (нейротрофический фактор глиальных клеток)), однако у ряда авторов имеются некоторые расхождения и дополнения к существующей классификации, позволяющие выделять большее количество семейств и некоторых биомолекул, которые также относят к нейротрофическим факторам [39].

Нейротрофины – это семейство нейротрофических факторов роста, которое включает в себя нейротрофин 3 (NT3), нейротрофин 4 (4/5) (NT4), нейротрофический фактор мозга (BDNF) и фактор роста нервных клеток (NGF). Семейство цилиарных нейротрофических факторов, или нейрокинов (нейропозитические цитокины), включает в себя непосредственно CNTF, ингибирующий фактор лейкемии (LIF), интерлейкин-6 (IL-6), кардиотрофины 1 и 2, пролактин, гормон роста, лептин, интерфероны (INF α , - β и - γ) и онкостатин М. Семейство MANF включает в себя MANF (ARMEF) и CDNF.

Другое семейство нейротрофических факторов роста называется нейротрофическим фактором глиальных клеток и включает в себя GDNF, неутурин, артемин и персефин. Существует семейство нейротрофических факторов, включающее в себя эпидермальный фактор роста, нейрегулин, трансформирующие факторы роста альфа и бета (TGFA and TGF β). Семейство эфринов состоит из нескольких представителей (A1, A2, A3, A4, A5, B1, B2 и B3).

Кроме того, некоторые биомолекулы были также идентифицированы как нейротрофические факторы: инсулиноподобные нейротрофические факторы (IGF1/2), сосудисто-эндотелиальный фактор роста, фактора роста фибробластов, тромбоцитарный фактор роста, интерлейкины 1, 2, 3, 5, 8 (IL-1, -2, -3, -5, -8) и ряд других.

В настоящем обзоре суммированы имеющиеся в доступной литературе данные о наиболее изученном семействе нейротрофических факторов роста – нейротрофинах, рассмотрен их вклад в патофизиологический механизм БА и ожирения. Особое внимание уделено инсулиноподобным нейротрофическим факторам, роль которых при БА и ожирении активно изучается в настоящее время в связи с появлением новых данных о механизмах их действия. На основе анализа имеющихся литературных данных показана перспективность дальнейшего изучения нейротрофинов и инсулиноподобных нейротрофических факторов роста в качестве терапевтической мишени при фенотипе БА, сочетанной с ожирением.

СЕМЕЙСТВО НЕЙРОТРОФИНОВ И ИХ РОЛЬ В ПАТОФИЗИОЛОГИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ, СОЧЕТАННОЙ С ОЖИРЕНИЕМ

Нейротрофины являются лигандами высокоаффинных протеин-тирозинкиназных рецепторов (TrkA, TrkB, TrkC) и взаимодействуют с нетирозинкиназным низкоаффинным рецептором p75NTR. Рецептор p75NTR принадлежит к группе TNF-рецепторов. При взаимодействии с данным рецептором индуцируется апоптоз, вызванный NGF на определенных этапах развития клетки. Через связь с протеин-тирозинкиназными рецепторами реализуются остальные функции NTFs. Trk-рецепторы влияют на выживание, дифференцировку и функциональные свойства нейронов. В частности, Trk-B рецептор инициирует процессы фосфорилирования, что приводит к увеличению синаптической пластичности. С каждым из рецепторов связывается строго определенный участок молекулы нейротрофина, запуская специфичный каскад сигнальных реакций [40].

Нейротрофины продуцируются гладкомышечными и нейроэндокринными клетками легких. Соответственно, NTFs могут быть вовлечены в патогенез БА как напрямую (через взаимодействие с Trk-рецепторами), так и через альтернативный путь, модулируя аллергическое воспаление и дисфункцию дыхательных путей через влияние на механизм иннервации дыхательных путей.

Кроме известных эффектов влияния нейротрофинов на нервную систему, в литературе описан широкий спектр регуляторных влияний этих факторов роста на иммунную систему [35]. Иммунные клетки синтезируют NTFs, которые взаимодействуют с рецепторами, экспрессируемыми теми же клетками, оказывая влияние на активность клеток иммунной системы посредством аутокринных и (или) паракринных взаимодействий [39]. Несколько типов иммунных клеток (включая дендритные, тучные клетки, эозинофилы, макрофаги, Т- и В-лимфоциты) являются основным источником NTFs при развитии воспаления, в частности аллергического воспаления при БА.

Известно, что CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитами синтезируются NGF, BDNF и их рецепторы. NTFs и их рецепторы также обнаружены на Т-хелперах-1 и Т-хелперах-2. В-лимфоциты синтезируют NGF и NT3. Макрофаги обладают способностью синтезировать NGF, BDNF и NT4. Для моноцитов описана способность экспрессировать протеин-тирозинкиназные рецепторы (TrkA), для полиморфноядерных эозинофилов костного мозга – TrkB и TrkC

рецепторы. Эозинофилы обладают способностью не только экспрессировать рецепторы нейротрофинов, но и хранить данные медиаторы. Воздействие аллергена сопровождалось увеличением экспрессии рецепторов NTFs на эозинофилах в жидкости из бронхоальвеолярного лаважа. Кроме того, представители семейства NTFs обладают способностью увеличивать жизнеспособность эндобронхиальных эозинофилов [40]. Таким образом, NTFs не только играют важную роль в функционировании центральной и периферической нервной систем, но и обладают иммунорегуляторным эффектом при аллергических заболеваниях, в частности БА.

Нейротрофический фактор мозга. BDNF продуцируется эпителиальными, гладкомышечными клетками, сенсорными нейронами и рядом иммунных клеток, таких как Т-клетки, макрофаги и тучные клетки [36, 40]. BDNF стимулирует рост нейронов, аксонов и дендритов, влияет на апоптоз клеток. Реализация механизма действия данного фактора происходит через сигнальные пути ERK (сигнальный путь митоген-активируемой протеинкиназы), названный по центральной митоген-активируемой протеинкиназе внеклеточными сигнально-регулируемыми киназами) и PI3K/AKT/mTOR (внутриклеточный сигнальный путь, компонентами которого являются ферменты фосфоинозитид-3-киназа (PI3K), киназы AKT и mTOR), ответственные за пролиферацию гладкомышечных клеток [41]. BDNF взаимодействует с TrkB и p75NTR рецепторами. Экспрессия TrkB была обнаружена на CD45⁺ лимфоцитах, тучных клетках, альвеолярных клетках II типа и эозинофилах [42].

Триггерные факторы бронхолегочных заболеваний усиливают экспрессию гладкомышечными клетками данного фактора [43]. Экспрессия BDNF была обнаружена в эпителии дыхательных путей [42]. При БА наблюдается увеличение экспрессии BDNF [44], что предполагает участие данного фактора в процессах ремоделирования и гиперреактивности бронхов. Пациенты с тяжелой БА имеют более высокие уровни зрелых изоформ BDNF [45]. В исследованиях В. Agavamudan и соавт. установлено, что цитокины типа 2 могут регулировать уровень BDNF при БА [40]. Очевидно, что актуальность дальнейшего исследования эффектов BDNF в дыхательных путях несомненна.

Нейротрофическая активность BDNF и его роль в воспалении, метаболизме и патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний объединены термином «триакт», который объясняет взаимодействия между мозгом, иммунной системой и жировой тканью и их роль в развитии кардиометаболических заболеваний [46].

Имеются данные о том, что уровень данного фактора тесно взаимосвязан с повышенной массой тела, ожирением, сахарным диабетом 2-го типа и развитием метаболического синдрома [47]. В экспериментальных условиях продемонстрировано, что повышение уровня BDNF улучшает метаболическую регуляцию посредством влияния на чувствительность гепатоцитов к инсулину и функцию β -клеток поджелудочной железы [48]. Снижение активности BDNF и его рецептора TrkB в гипоталамусе значительно увеличивает массу тела у грызунов [49].

В то же время некоторые результаты указывают на сложную и противоречивую связь между ожирением и уровнем BDNF у детей [50]. По данным L. Sandrini и соавт., ожирение не связано с более низкими уровнями циркулирующего BDNF [51]. Стоит отметить, что механизмы развития неврологических расстройств при ожирении недостаточно изучены. Разрабатываются новые стратегии, ориентированные на BDNF, для лечения ожирения, диабета и неврологических расстройств [52]. Показано, что вмешательства, направленные на повышение экспрессии BDNF, могут благоприятно влиять на метаболическую функцию, улучшая нейрокогнитивные показатели у больных с ожирением или сахарным диабетом 2-го типа [53]. Очевидно, что BDNF может являться перспективной терапевтической мишенью в отношении фенотипа БА, сочетанной с ожирением.

Нейротрофин 3 и нейротрофин 4. В последнее время в патофизиологии бронхолегочных заболеваний пристальное внимание уделяется роли NT3 и NT4. Тучные клетки и эозинофилы экспрессируют NT3. Альвеолярные макрофаги конститутивно экспрессируют NT3, продуцируя BDNF и NGF в ответ на действие аллергического стимула, в то время как интерстициальные макрофаги конститутивно экспрессируют только BDNF. NT4 вовлечен в иннервацию легких [42]. Наибольшей аффинностью к NT3 и NT4 обладает рецептор TrkB. TrkC активируется только NT3. Как NT3, так и BDNF, действуя через TrkB и TrkC, способны индуцировать продукцию оксида азота, облегчая бронходилатацию. У пациентов с БА отмечено повышение уровня NT3 в бронхоальвеолярной лаважной жидкости (BALF) [42, 54]. На модели аллергической БА у грызунов продемонстрировано, что применение NT3 сопровождалось переходом нехолинергической иннервации к холинергической [55]. В то же время роль NT3 и NT4 при ожирении, а также их участие в патофизиологическом механизме развития фенотипа БА, сочетанной с ожирением, не изучены.

Фактор роста нервных клеток. NGF является одним из наиболее изученных членов белкового

семейства нейротрофических факторов. Наибольшей аффинностью к NGF обладает рецептор TrkA. Присутствие p75NTR необходимо для увеличения аффинной связи фактора роста нервных клеток с TrkA. Данный фактор синтезируется астроцитами и обладает нейротрофическим эффектом. Помимо способности стимулировать репарацию и выживание нейронов при повреждении, описанной в работах R. Levi-Montalcini [56], NGF участвует в контроле основных клеточных процессов – окислительного стресса, апоптоза, нейрогенеза. Имеются данные, указывающие, что NGF влияет на выживание и активность иммунных клеток, фибробластов, кардиомиоцитов, эпителиальных, тучных клеток и клеток жировой ткани [57], что обуславливает актуальность его изучения в патофизиологии БА и ожирения.

Экспериментальные работы, проведенные на моделях грызунов, свидетельствуют о взаимосвязи повышенного уровня NGF с развитием аллергического воспаления. Например, воздействие табачного дыма сопровождалось увеличением экспрессии NGF [58]. Для больных БА характерен повышенный уровень NGF [59], который коррелирует с уровнем эозинофилов – основных эффекторных клеток при данной патологии [60]. Существуют данные об увеличении количества тучных клеток при хроническом воспалении параллельно с увеличением уровня NGF, которые также играют важную роль в патофизиологии БА [61]. NGF продуцируется как CD4+, так и CD8+ Т-лимфоцитами. В экспериментальных условиях была показана роль NGF в модуляции баланса Th1 и Th2 ответа Т-клеток при БА [62]. Наблюдается повышенная секреция NGF клетками Th2, что может иметь прямое отношение к аллергической БА. Кроме того, NGF вовлечен в процессы ремоделирования дыхательных путей при БА [59]. Геномные исследования выявили взаимосвязь между NGF и rs6330 и TrkA rs6334 у больных БА [54].

Стоит отметить, что участие NGF в патофизиологии хронического воспаления при БА нуждается в дополнительном изучении. Очевидно, что модуляция уровня NGF, влияющего на активность иммунных и тучных клеток, позволит скорректировать межсистемные взаимоотношения при БА, представляя собой одно из актуальных направлений поиска точек приложения для лечения данной патологии.

Недавние результаты исследований показали, что уровни двух нейротрофических факторов – NGF и BDNF – изменяются при кардиометаболических заболеваниях (атеросклероз, ожирение, диабет 2-го типа, метаболический синдром). Данные наблюдения составили основу гипотезы о метаботрофическом дефиците NGF/BDNF, играющем важную роль в пато-

генезе кардиометаболических заболеваний [38, 46]. Концепция метаботрофии NGF базируется на том, что два нейротрофических фактора – NGF и BDNF – могут действовать как метаботрофины за счет их вовлеченности в поддержание кардиометаболического гомеостаза [38].

В связи с представленными данными очевидно, что необходимы дальнейшие исследования вовлеченности данных факторов в формирование фенотипа БА, сочетанной с ожирением.

РОЛЬ ИНСУЛИНОПОДОБНЫХ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ПАТОФИЗИОЛОГИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ, СОЧЕТАННОЙ С ОЖИРЕНИЕМ

Система инсулиноподобных нейротрофических факторов включает в себя лиганды (IGF-1 и IGF-2), связывающие их высокоаффинные протеины (IGFBP 1–6) и рецепторы. Данная гормональная сеть вовлечена в процессы пролиферации, дифференциации и апоптоза клеток. IGF-1 является важнейшим посредником биологического действия соматотропного гормона и синтезируется гепатоцитами. IGF-1 относится к числу провоспалительных медиаторов, вовлеченных в патогенез различных заболеваний, в частности метаболических расстройств, воспалительной бронхолегочной патологии и рака легкого [63, 64]. Так, экспрессия сигнальных компонентов IGF-1 наблюдалась в клетках дыхательных путей, гладкой мускулатуры, паренхиме легкого, альвеолярных макрофагах.

В работе H. Lee и соавт. продемонстрировано, что сигнальный путь IGF-1 и IGFBP-3 вовлечен в патогенез БА [65]. Механизм действия кортикостероидов при терапии БА, вероятно, обусловлен инактивацией передачи сигналов IGF-1/IGF-1R [66, 67]. В связи с тем, что установлено наличие взаимосвязи между IGF-1 и Th2-, Th17-клетками, вовлеченными в патогенез БА, в настоящее время активно изучается иммунорегуляторная роль IGF-1 при данной патологии [68]. В работе S.R. Kim и соавт. показано, что IGFBP-3 уменьшает аллергическое воспаление и гиперреактивность дыхательных путей при БА, ингибируя активность IGF-1 [69]. Раскрыта роль IGF-1/IGF-1R в регуляции фагоцитарной активности клеток дыхательных путей при БА [70].

IGF-1 обладает инсулиноподобным метаболическим эффектом и не влияет на липолиз и липогенез. В отличие от инсулина, биологическая активность IGF регулируется высокоаффинными связывающими белками, которые влияют на метаболический гомеостаз и способны непосредственно участвовать

в молекулярной регуляции передачи сигналов инсулина. В настоящее время IGFBR-1 и IGFBR-2 рассматриваются в качестве биомаркеров и перспективных терапевтических таргетов при ожирении и диабете [71]. Очевидно, что данный провоспалительный медиатор может быть новой и перспективной мишенью для разработки терапевтических мероприятий в отношении фенотипа БА, сочетанной с ожирением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бронхиальная астма и ожирение являются широко распространенными заболеваниями, а их сочетанное течение представляет собой глобальную проблему современности в связи с ухудшением качества жизни таких больных, повышением частоты и длительности госпитализации. Детализация механизмов взаимосвязи и поиск патогенетической мишени для эффективной терапии данных заболеваний находятся в стадии активного изучения. В последнее десятилетие, наряду с иммунными звеньями воспалительной реакции, внимание исследователей направлено на изучение вклада нейрогенных звеньев в патофизиологический механизм формирования фенотипа БА, сочетанной с ожирением.

За последние 30 лет роль NTFs наиболее полно изучена при заболеваниях нервной системы. Внимание к ним как к потенциальной терапевтической мишени крайне актуально в настоящее время. Однако нейротрофические факторы роста экспрессируются многими клетками и вовлечены в патогенез бронхолегочных и метаболических заболеваний. Соответственно, данные факторы могут играть существенную роль в формировании фенотипа БА, сочетанной с ожирением. В то же время исследования роли нейротрофических факторов в патофизиологии БА и ожирения немногочисленны, кроме того, данные об их вкладе в формирование фенотипа БА, сочетанного с ожирением, отсутствуют. Мы надеемся, что приведенный обзор позволит привлечь внимание к сложным взаимодействиям между нейротрофинами, нервными и иммунными клетками при заболеваниях дыхательных путей, в частности при БА, сочетанной с ожирением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global strategy for asthma management and prevention (2016 update). URL: <http://ginasthma.org/2016-gina-report-global-strategyfor-asthma-management-and-prevention>
2. Israel E., Reddel H.K. Severe and difficult-to-treat asthma in adults. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (10): 965–976. DOI: 10.1056/NEJMra1608969.
3. Pinnock H., Thomas M., Tsiligianni I., Lisspers K., Østrem A., Stållberg B., Yusuf O., Ryan D., Buffels J., Cals J.W., Chavannes N.H., Henrichsen S.H., Langhammer A., Latsysheva E.,

Lionis C., Litt J., van der Molen T., Zwar N., Williams S. The International primary care respiratory group (IPCRG) research needs statement 2010. *Prim. Care Respir. J.* 2010; 19 (1): S1–20.

4. Ng M. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2014; 384 (9945): 766–781. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8.
5. Collaboration NCDRF. Di Cesare M., Bentham J. et al. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet.* 2016; 387 (10026): 1377–1396. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30054-X.
6. Stevens G.A., Singh G.M., Lu Y. et al. National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences. *Popul. Health Metr.* 2012; 10 (1): 22. DOI: 10.1186/1478-7954-10-22.
7. Popkin B.M., Adair L.S., Ng S.W. Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. *Nutr. Rev.* 2012; 70 (1): 3–21. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2011.00456.x.
8. GBD 2015 Eastern Mediterranean Region Obesity Collaborators. Burden of obesity in the Eastern Mediterranean Region: findings from the global burden of disease 2015 study. *Int. J. Public Health.* 2018; 63 (1): 165–176. DOI: 10.1007/s00038-017-1002-5.
9. Follow-up to the political declaration of the high-level meeting of the general assembly on the prevention and control of non-communicable diseases; Geneva. *World Health Assembly.* 2019. URL: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA72/A72_19-en.pdf
10. Claessen H., Brenner H., Drath C., Arndt V. Repeated measures of body mass index and risk of health related outcomes. *Eur. J. Epidemiol.* 2012; 27 (3): 215–224. DOI: 10.1007/s10654-012-9669-7.
11. Kim S.H., Sutherland E., Gelfand E. Is there a link between obesity and asthma? *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2014; 6 (3): 189–195. DOI: 10.4168/aaair.2014.6.3.189.
12. Huang F., Del-Río-Navarro B.E., Torres-Alcántara S., Pérez-Ontiveros J.A., Ruiz-Bedolla E., Saucedo-Ramírez O.J., Villafaña S., Sánchez Muñoz F., Bravo G., Hong E. Adipokines, asymmetrical dimethylarginine, and pulmonary function in adolescents with asthma and obesity. *J. Asthma.* 2017; 54 (2): 153–161. DOI: 10.1080/02770903.2016.1200611.
13. Santamaria F., Montella S., Greco L., Valerio G., Franzese A., Maniscalco M., Fiorentino G., Peroni D., Pietrobelli A., De Stefano S., Sperli F., Boner A.L. Obesity duration is associated to pulmonary function impairment in obese subjects. *Obesity.* 2011; 19 (8): 1623–1628. DOI: 10.1038/oby.2011.1.
14. Shore S.A. Obesity and asthma: possible mechanisms. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121 (5): 1087–1093. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.03.004.
15. Huh J.Y., Park Y.J., Ham M., Kim J.B. et al. Crosstalk between adipocytes and immune cells in adipose tissue inflammation and metabolic dysregulation in obesity. *Mol. Cells.* 2014; 37 (5): 365–371. DOI: 10.14348/molcells.2014.0074.
16. Wang M., Wang C., Han R.H., Han X. Novel advances in shotgun lipidomics for biology and medicine. *Prog. Lipid. Res.* 2016; 61: 83–108. DOI: 10.1016/j.plipres.2015.12.002.

17. Barnes P.J. Neurogenic inflammation in the airways. *Respir. Physiol.* 2001; 125 (1–2): 145–154. DOI: 10.1016/s0034-5687(00)00210-3.
18. Canning B.J., Woo A., Mazzone S.B. Neuronal modulation of airway and vascular tone and their influence on nonspecific airways responsiveness in asthma. *J. Allergy.* 2012; 2012: 108149. DOI: 10.1155/2012/108149.
19. McAlexander M.A., Gavett S.H., Kollarik M., Udem B.J. Vagotomy reverses established allergen-induced airway hyperreactivity to methacholine in the mouse. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2015; 212–214: 20–24. DOI: 10.1016/j.resp.2015.03.007.
20. Trankner D., Hahne N., Sugino K., Hoon M.A., Zuker C. Population of sensory neurons essential for asthmatic hyperreactivity of inflamed airways. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2014; 111 (31): 11515–11520. DOI: 10.1073/pnas.1411032111.
21. O'Brien Phillippe D., Hinder Lucy M., Callaghan Brian C., Feldman Eva L. Neurological consequences of obesity. *Lancet Neurol.* 2017; 16 (6): 465–477. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30084-4.
22. Nguyen N.L., Randall J., Banfield B.W., Bartness T.J. Central sympathetic innervations to visceral and subcutaneous white adipose tissue. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2014; 306 (6): R375–386. DOI: 10.1152/ajpregu.00552.2013.
23. Zeng W., Pirzgalaska R.M., Pereira M.M., Kubasova N., Barateiro A., Seixas E., Lu Y.H., Kozlova A., Voss H., Martins G.G. et al. Sympathetic neuro-adipose connections mediate leptin-driven lipolysis. *Cell.* 2015; 163 (1): 84–94. DOI: 10.1016/j.cell.2015.08.055.
24. Bays H.E., Toth P.P., Kris-Etherton P.M., Abate N., Aronne L., Brown W.V., Gonzalez-Campoy M., Jones S., Kumar R., La Forge R., Samuel V.O. Obesity, adiposity, and dyslipidemia: a consensus statement from the national lipid association. *Journal of Clinical Lipidology.* 2013; 7 (4): 304–383. DOI: 10.1016/j.jacl.2013.04.001.
25. Guariguata L., Whiting D., Weil C., Unwin N. The International Diabetes Federation diabetes atlas methodology for estimating global and national prevalence of diabetes in adults. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2011; 94 (3): 322–332. DOI: 10.1016/j.diabres.2011.10.040.
26. Samson S.L., Garber A.J. Metabolic syndrome. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2014; 43 (1): 1–23. DOI: 10.1016/j.ecl.2013.09.009.
27. Callaghan B.C., Xia R., Reynolds E., Banerjee M., Burant C., Rothberg A., Pop-Busui R., Villegas-Umana E., Feldman E.L. Better diagnostic accuracy of neuropathy in obesity: A new challenge for neurologists. *Clin. Neurophysiol.* 2018; 129 (3): 654–662. DOI: 10.1016/j.clinph.2018.01.003.
28. Vincent A.M., Callaghan B.C., Smith A.L., Feldman E.L. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. *Nat. Rev. Neurol.* 2011; 7 (10): 573–583. DOI: 10.1038/nrneurol.2011.137.
29. Mathis D., Shoelson S.E. Immunometabolism: an emerging frontier. *Nat. Rev. Immunol.* 2011; 11 (2): 81. DOI: 10.1038/nri2922.
30. Pistell P.J., Morrison C.D., Gupta S., Knight A.G., Keller J.N., Ingram D.K. et al. Cognitive impairment following high fat diet consumption is associated with brain inflammation. *J. Neuroimmunol.* 2010; 219 (1–2): 25–32. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2009.11.010.
31. Thaler J.P., Yi C.X., Schur E.A., Guyenet S.J., Hwang B.H., Dietrich M.O. et al. Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *J. Clin. Invest.* 2012; 122 (1): 153–162. DOI: 10.1172/JCI59660.
32. Gautron L., Elmquist J.K., Williams K.W. Neural control of energy balance: translating circuits to therapies. *Cell.* 2015; 161 (1): 133–145. DOI: 10.1016/j.cell.2015.02.023.
33. Myers M.G.Jr., Olson D.P. Central nervous system control of metabolism. *Nature.* 2012; 491 (7424): 357–363. DOI: 10.1038/nature11705.
34. Hur J., Dauch J.R., Hinder L.M. et al. The metabolic syndrome and microvascular complications in a murine model of type 2 diabetes. *Diabetes.* 2015; 64 (9): 3294–3304. DOI: 10.2337/db15-0133.
35. Aravamudan B., Thompson M., Pabelick C., Prakash Y.S. Brain-derived neurotrophic factor induces proliferation of human airway smooth muscle cells. *J. Cell Mol. Med.* 2012; 16 (4): 812–823. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2011.01356.x.
36. Prakash Y.S., Thompson M.A., Meuchel L. Neurotrophins in lung health and disease. *Expert Rev. Respir. Med.* 2010; 4 (3): 395–411. DOI: 10.1586/ers.10.29.
37. Barrios J., Ai X. Neurotrophins in asthma. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2018; 18 (2): 10. DOI: 10.1007/s11882-018-0765-y.
38. Chaldakov G. The metabotropic NGF and BDNF: an emerging concept. *Arch. Ital. Biol.* 2011; 149 (2): 257–263.
39. Voutilainen M.H., Arumae U., Airavaara M., Saarma M. Therapeutic potential of the endoplasmic reticulum located and secreted CDNF/MANF family of neurotrophic factors in Parkinson's disease. *FEBS Lett.* 2015; 589: 3739–3748. DOI: 10.4449/aib.v149i2.1366.
40. Aravamudan B., Thompson M.A., Pabelick C.M., Prakash Y.S. Mechanisms of BDNF regulation in asthmatic airway smooth muscle. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2016; 311 (2): L270–279. DOI: 10.1152/ajplung.00414.2015.
41. Vohra P.K., Thompson M.A., Sathish V., Kiel A., Jerde C., Pabelick C.M., Singh B.B., Prakash Y.S. TRPC3 regulates release of brain-derived neurotrophic factor from human airway smooth muscle. *Biochim. Biophys. Acta.* 2013; 1833 (2): 2953–2960. DOI: 10.1016/j.bbamer.2013.07.019.
42. Barrios J., Patel K.R., Aven L., Achey R., Minns M.S., Lee Y. et al. Early life allergen-induced mucus overproduction requires augmented neural stimulation of pulmonary neuroendocrine cell secretion. *FASEB J.* 2017; 31 (9): 4117–428. DOI: 10.1096/fj.201700115R.
43. Sathish V., Vanoosten S.K., Miller B.S., Aravamudan B., Thompson M.A., Pabelick C.M., Vassallo R., Prakash Y.S. Brain-derived neurotrophic factor in cigarette smoke-induced airway hyperreactivity. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2013; 48 (4): 431–438. DOI: 10.1165/rcmb.2012-0129OC.
44. Andiappan A.K., Parate P.N., Anantharaman R., Suri B.K., Wang de Y., Chew F.T. Genetic variation in BDNF is associated with allergic asthma and allergic rhinitis in an ethnic Chinese population in Singapore. *Cytokine.* 2011; 56 (2): 218–223. DOI: 10.1016/j.cyto.2011.05.008.
45. Watanabe T., Fajt M.L., Trudeau J.B., Voraphani N., Hu H., Zhou X. et al. Brain-derived neurotrophic factor expression

- in asthma. Association with severity and type 2 inflammatory processes. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2015; 53 (6): 844–852. DOI: 10.1165/rcmb.2015-0015OC.
46. Singh R.B., Takahashi T., Tokunaga M., Wilczynska A., Kim C.J., Meester F.D., Handjieva-Darlenska T., Cheema S.K., Wilson D.W., Milovanovic B. et al. Effect of brain derived neurotrophic factor, in relation to diet and lifestyle factors, for prevention of neuropsychiatric and vascular diseases and diabetes. *Open Nutr. J.* 2014; 7: 5–14. DOI: 10.2174/1876396001407010005.
 47. Fonseca-Portilla R., Krell-Roesch J., Shaibi G.Q., Caselli R.J. brain-derived neurotrophic factor and its associations with metabolism and physical activity in a latino sample. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2019; 17 (2): 75–80. DOI: 10.1089/met.2018.0028.
 48. Jiménez-Maldonado A., Virgen-Ortiz A., Melnikov V., et al. Effect of moderate and high intensity chronic exercise on the pancreatic islet morphometry in healthy rats: BDNF receptor participation. *Islets.* 2017; 9 (1): 1–10. DOI: 10.1080/19382014.2016.1260796.
 49. Ozek C., Zimmer D.J., de Jonghe B.C., Kalb R.G., Bence K.K. Ablation of intact hypothalamic and/or hindbrain TrkB signaling leads to perturbations in energy balance. *Molecular Metabolism.* 2015; 4 (11): 867–880. DOI: 10.1016/j.molmet.2015.08.002.
 50. Roth C.L., Elfers C., Gebhardt U., Müller H. L., Reinehr T. Brain-derived neurotrophic factor and its relation to leptin in obese children before and after weight loss. *Metabolism.* 2013; 62 (2): 226–234. DOI: 10.1016/j.metabol.2012.08.001.
 51. Sandrini L., Di Minno A., Amadio P., Ieraci A., Tremoli E., Barbieri S.S. Association between obesity and circulating brain-derived neurotrophic factor (bDNF) levels: systematic review of literature and meta-analysis. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19 (8): e2281. DOI: 10.3390/ijms19082281.
 52. Briana D.D., Malamitsi-Puchner A. Developmental origins of adult health and disease: The metabolic role of BDNF from early life to adulthood. *Metabolism.* 2018; 81: 45–51. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.11.019.
 53. Walsh J.J., Tschakovsky M.E. Exercise and circulating BDNF: mechanisms of release and implications for the design of exercise interventions. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism.* 2018; 43 (11): 1095–1104. DOI: 10.1139/apnm-2018-0192.
 54. Szczepankiewicz A., Rachel M., Sobkowiak P., Kycler Z., Wojsyk-Banaszak I., Schoneich N. et al. Neurotrophin serum concentrations and polymorphisms of neurotrophins and their receptors in children with asthma. *Respir. Med.* 2013; 107 (1): 30–36. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.09.024.
 55. Pan J., Rhode H.K., Udem B.J., Myers A.C. Neurotransmitters in airway parasympathetic neurons altered by neurotrophin-3 and repeated allergen challenge. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2010; 43 (4): 452–457. DOI: 10.1165/rcmb.2009-0130OC.
 56. Levi-Montalcini R. The nerve growth factor: 35 years later. *Science.* 1987; 237 (4819): 1154–1162. DOI: 10.1126/science.3306916.
 57. Lam N.T., Currie P.D., Lieschke G.J., Rosenthal N.A., Kaye D.M. Nerve growth factor stimulates cardiac regeneration via cardiomyocyte proliferation in experimental heart failure. *PLoS One.* 2012; 7 (12): e53210. DOI: 10.1371/journal.pone.0053210.
 58. Wu Z.X., Hunter D.D., Batchelor T.P., Dey R.D. Side-stream tobacco smoke-induced airway hyperresponsiveness in early postnatal period is involved nerve growth factor. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2016; 223: 1–8. DOI: 10.1016/j.resp.2015.11.009.
 59. Renz H., Kiliç A. Neurotrophins in chronic allergic airway inflammation and remodeling. *Chem. Immunol. Allergy.* 2012; 98: 100–117. DOI: 10.1159/000336504.
 60. Kim J.S., Kang J.Y., Ha J.H., Lee H.Y., Kim S.J., Kim S.C., Ahn J.H., Kwon S.S., Kim Y.K., Lee S.Y. Expression of nerve growth factor and matrix metalloproteinase-9/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in asthmatic patients. *J. Asthma.* 2013; 50 (7): 712–717. DOI: 10.3109/02770903.2013.808664.
 61. Bradding P., Arthur G. Mast cells in asthma-state of the art. *Clin. Exp. Allergy.* 2016. 46 (2): 194–263. DOI: 10.1111/cea.12675.
 62. Yang Y.G., Tian W.M., Zhang H., Li M., Shang Y.X. Nerve growth factor exacerbates allergic lung inflammation and airway remodeling in a rat model of chronic asthma. *Exp. Ther. Med.* 2013; 6 (5): 1251–1258. DOI: 10.3892/etm.2013.1284.
 63. Nurwidya F., Andarini S., Takahashi F., Syahrudin E., Takahashi K. Implications of insulin-like growth factor 1 receptor activation in lung cancer. *Malaysian Journal of Medical Sciences.* 2016; 23 (3): 9–21.
 64. Trueba-Saiz A., Fernandez A. M., Nishijima T. et al. Circulating insulin-like growth factor i regulates its receptor in the brain of male mice. *Endocrinology.* 2017; 158 (2): 349–355. DOI: 10.1210/en.2016.1468.
 65. Lee H., Kim S.R., Oh Y., Cho S.H., Schleimer R.P., Lee Y.C. Targeting insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor-binding protein-3 signaling pathways: A novel therapeutic approach for asthma. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology.* 2014; 50 (4): 667–677. DOI: 10.1165/rcmb.2013-0397TR.
 66. Frystyk J., Schou A. J., Heuck C., et al. Prednisolone reduces the ability of serum to activate the IGF1 receptor *in vitro* without affecting circulating total or free IGF1. *European Journal of Endocrinology.* 2013; 168 (1): 1–8. DOI: 10.1530/EJE-12-0518.
 67. Gobbato N.B., De Souza F.C.R., Fumagalli S.B.N. et al. Antileukotriene reverts the early effects of inflammatory response of distal parenchyma in experimental chronic allergic inflammation. *BioMed Research International.* 2013; 2013: 523761. DOI: 10.1155/2013/523761.523761.
 68. Yao X., Wang W., Li Y. et al. IL-25 induces airways angiogenesis and expression of multiple angiogenic factors in a murine asthma model. *Respiratory Research.* 2015; 16 (1): 39. DOI: 10.1186/s12931-015-0197-3.
 69. Kim S.R., Lee K.S., Lee K.B., Lee Y.C. Recombinant IGFBP-3 inhibits allergic lung inflammation, VEGF production, and vascular leak in a mouse model of asthma. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2012; 67 (7): 869–877. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2012.02837.x.

70. Han C.Z., Juncadella I.J., Kinchen J.M. et al. Macrophages redirect phagocytosis by non-professional phagocytes and influence inflammation. *Nature*. 2016; 539 (7630): 570–574. DOI: 10.1038/nature20141.
71. Haywood N.J., Slater T.A., Matthews C.J., Wheatcroft S.B. The insulin like growth factor and binding protein family: Novel therapeutic targets in obesity & diabetes. *Mol. Metab.* 2019; 19: 86–96. DOI: 10.1016/j.molmet.2018.10.008.

Сведения об авторах

Кыткова Оксана Юрьевна, д-р мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория восстановительного лечения, Владивостокский филиал ДНЦ ФПД – НИИМКИВЛ, г. Владивосток. ORCID 0000-001-5018-0271.

Новгородцева Татьяна Павловна, д-р биол. наук, профессор, гл. науч. сотрудник, лаборатория биомедицинских исследований, зам. директора по научной работе, Владивостокский филиал ДНЦ ФПД – НИИМКИВЛ, г. Владивосток. ORCID 0000-0002-6058-201X.

Антонюк Марина Владимировна, д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией восстановительного лечения, Владивостокский филиал ДНЦ ФПД – НИИМКИВЛ, г. Владивосток. ORCID 0000-0002-2492-3198.

Гвозденко Татьяна Александровна, д-р мед. наук, профессор РАН, гл. науч. сотрудник, лаборатория восстановительного лечения, Владивостокский филиал ДНЦ ФПД – НИИМКИВЛ, г. Владивосток. ORCID 0000-0002-6413-9840.

(✉) **Кыткова Оксана Юрьевна**, e-mail: kytikova@yandex.ru

Поступила в редакцию 02.04.2019

Подписана в печать 30.04.2020

Возможности применения лучевых методов исследования в диагностике кристаллических артропатий

Миронов М.П., Завадовская В.Д., Зоркальцев М.А., Куражов А.П., Фомина С.В., Шульга О.С., Жогина Т.В., Перова Т.Б.

*Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2*

РЕЗЮМЕ

Представлен обзор современных методов инструментальной и лабораторной диагностики кристаллических артропатий. Обсуждаются достоинства и недостатки лучевых методов исследования в выявлении критериев и построении дифференциального ряда среди различных по природе кристаллических депозитов. Показано, что метод ультразвуковой диагностики обладает высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике кристаллических артропатий.

Введение в диагностическую практику ультразвукового метода исследования позволит значительно повысить точность диагностики кальцификатов с последующим своевременным назначением лечебной и профилактической тактики пациентами с данным типом артрита, а новый набор диагностических критериев применительно к ультразвуковому исследованию в артрологии может способствовать дальнейшему повышению точности диагностики кристаллических артропатий.

Ключевые слова: УЗИ, радиология, кристаллические артропатии, подагрический артрит, гидроксипатитная артропатия, пирофосфатная артропатия.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Для цитирования: Миронов М.П., Завадовская В.Д., Зоркальцев М.А., Куражов А.П., Фомина С.В., Шульга О.С., Жогина Т.В., Перова Т.Б. Возможности применения лучевых методов исследования в диагностике кристаллических артропатий. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (1): 168–177. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-168-177>.

The possibility of using radiology modalities in the diagnosis of crystalline arthropathy

Mironov M.P., Zavadovskaya V.D., Zorkaltsev M.A., Kurazhov A.P., Fomina S.V., Shulga O.S., Zhogina T.V., Perova T.B.

*Siberian State Medical University
2, Moscow Tract, Tomsk, 634050, Russian Federation*

✉ *Миронов Михаил Петрович*, e-mail: michael-07@mail.ru.

ABSTRACT

A review of current techniques of instrumental and laboratory diagnosis of crystal arthropathies is presented. Advantages and disadvantages of various methods of diagnostic radiology and diagnostic radiologic criteria employed in primary and differential diagnosis of crystal deposits are discussed in relation to their etiology and clinical peculiarities. It is proven from a wide pool of published studies that the method of ultrasonic diagnosis is the most available one, has no contraindications and demonstrates the best sensitivity and specificity in the diagnosis of crystalline arthropathy.

Key words: diagnostic ultrasound, diagnostic radiology, crystal arthropathies, gouty arthritis, hydroxyapatite deposition disease, calcium pyrophosphate-deposition disease.

Conflict of interest. Authors declare no actual or potential conflict of interest related to publication of this manuscript.

Source of financing. The authors state that there is no funding for the study.

For citation: Mironov M.P., Zavadovskaya V.D., Zorkaltsev M.A., Kurazhov A.P., Fomina S.V., Shulga O.S., Zhogina T.V., Perova T.B. The possibility of using radiology modalities in the diagnosis of crystalline arthropathy. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (1): 168–177. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-168-177>.

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания суставов являются наиболее распространенной патологией опорно-двигательного аппарата, приводящей к инвалидизации среди всех возрастных групп населения [1]. Ревматические заболевания с поражением суставов включают такие нозологические формы, как ревматоидный артрит, псориатический артрит, реактивные артриты. Поражения суставов периферического скелета входят в большую группу спондилоартритов. Большинство ревматических болезней (РБ), поражая структуры опорно-двигательного аппарата человека, существенно снижают качество жизни, а также ограничивают возможности для активной социальной деятельности [2].

По данным Американского ревматологического общества, обосновано выделение до 200 нозологических единиц ревматической патологии [3]. Наиболее подвержены обменным и дегенеративным ревматическим болезням лица старшего возраста. Около 40% людей старше 70 лет страдают остеоартрозом, а 25% из них не могут переносить ежедневные физические нагрузки. Более половины больных ревматоидным артритом оказываются нетрудоспособными уже через 10 лет после начала развития заболевания, а 80% из их числа постоянно испытывают сильные боли, существенно ухудшающие качество жизни [1].

Серьезную проблему современной ревматологии представляет собой своевременная диагностика ранних артритов. Среди ревматологических больных, впервые обратившихся за медицинской помощью, на амбулаторном этапе в 41% случаев были неправильно диагностированы ревматические заболева-

ния. Лишь у 49% больных было совпадение диагнозов после осмотра специалиста [2].

Отдельной проблемой является высокая стоимость ведения больных с РБ. Это обусловлено сложностью и дороговизной методов исследования, а также необходимостью многолетнего, а порой и пожизненного лечения многих, особенно молодых, пациентов с применением дорогостоящих консервативных, оперативных методов, санаторно-курортной, социальной и психологической реабилитации.

Характер патологических изменений, их локализация и распространенность, закономерности вовлечения различных групп суставов обеспечивают дифференциальный диагноз между различными ревматическими заболеваниями.

Особое место в перечне заболеваний суставов в связи со сложностью диагностики и особенностями клинической картины занимают кристаллические артропатии, к которым относится группа заболеваний, характеризующаяся отложением в суставах и околосуставных тканях микрокристаллов различного химического состава. Основные нозологические формы воспалительных полиартропатий, ассоциированных с депонированием кристаллических структур: подагра (депонирование кристаллов уратов), пирофосфатная артропатия (депонирование кристаллов пирофосфата кальция) и гидроксипатитная артропатия (депонирование кристаллов гидроксипатита) [1, 3].

ОСНОВНЫЕ НОЗОЛОГИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПОЛИАРТРОПАТИЙ

Подагрический артрит (gout, podagra, подагра) – это хроническое прогрессирующее заболевание

суставов, характеризующееся нарушением пуринового обмена и повышенным содержанием мочевой кислоты в крови, с последующим отложением в тканях натриевой соли мочевой кислоты (уратов) и образованием подагрических тофусов, окруженных фиброваскулярной тканью. Подагрические тофусы представляют собой безболезненные узелковые образования в диапазоне от 5 мм до 10 см, а период формирования тофусов с момента дебюта заболевания – 5–6 лет. Распространенность подагры составляет: 3,9% в США, 10,9% во Франции, 1,4–2,5% в Великобритании, 1,4% в Германии и 3,2–6,1% в Новой Зеландии [3].

Отложение подагрических тофусов в суставных и околоуставных тканях сопровождается развитием подагрических артритов (подагрической артропатии). В клинической картине подагрических артритов преобладают рецидивирующие острые моно- или олигоартриты суставов преимущественно нижних конечностей – плюсне-фаланговый сустав 1-го пальца и межфаланговый сустав 3-го пальца. При этом не исключается вовлечение других мелких и крупных суставов периферического (суставы кисти, коленные, плечевые, локтевые, голеностопные и тазобедренные суставы) и аксиального (крестцово-подвздошные суставы, суставы позвоночника) скелета с быстрым развитием острого болевого синдрома, достигающего максимума в течение 6–12 ч и последующим хроническим болевым синдромом.

При хроническом течении развивается поражение органов-мишеней, в частности почек, с развитием хронической почечной недостаточности. В отсутствие лечения происходит укорочение межприступных периодов, приступы артрита становятся более частыми, увеличивается их интенсивность и продолжительность, вовлекаются «новые» суставы.

При визуальном осмотре обращает на себя внимание гиперемия и гипертермия кожи в области сустава, болезненность при пальпации и образование участков выбухания на уровне тофусов [4]. Длительное воздействие тофусов на подлежащие структуры приводит к поражению мягкотканых элементов сустава, суставного гиалинового хряща, подлежащей костной ткани. Околосуставные и внутрисуставные тофусы влияют на формирование эрозий – краевой деструкции, как правило, с четкими наружными контурами.

Стандартизированным и основополагающим методом визуализации эрозий является рентгенография, которая имеет ограничения в ранней диагностике заболевания суставов. Рентгенографические признаки подагры проявляются в позднем хроническом периоде, обычно возникающие не ранее чем через 6 лет [5] после начала заболевания и практически всегда присутствуют у пациентов с подкожными тофусами.

Кальций-гидроксиапатитный артрит, или артропатия (Calcium Hydroxyapatite Crystal Deposition Disease, CHA Deposition Disease), – это заболевание неясного генеза, характеризующееся суставным болевым синдромом в сочетании с отложением кристаллов гидроксиапатита в околоуставных тканях, главным образом в сухожилиях, суставных капсулах, сумках и синовиальной оболочке.

Выделяют первичный (идиопатический) и вторичный кальций-гидроксиапатитный артриты. Последний развивается при хронической почечной недостаточности, диффузных заболеваниях соединительной ткани, после травматических повреждений. Обызвествление отдельных опухолей также представляет собой отложение кристаллов гидроксиапатита.

Наиболее частой локализацией отложения кристаллов гидроксиапатита является плечевой сустав, реже – бедренная кость (большой вертел), локтевой сустав, лучезапястный и коленный суставы, а также суставы кисти, стопы, поясничный отдел позвоночника. Гидроксиапатитная артропатия может поражать сухожилия других мышц, таких как сухожилия средней ягодичной мышцы или мышц бедра. Отложение кристаллов чаще происходит на расстоянии 1 см от места прикреплений сухожилий к костям. Кальцификаты различных размеров и форм могут депонироваться в сумках и капсулах суставов.

Заболевание чаще встречается в среднем возрасте, чаще у мужчин, протекает по типу как моно-, так и олигоартритов [6]. Может возникать остро или имеет хронический рецидивирующий характер. Характеризуется отеком мягких тканей и ограничением подвижности в пораженных суставах. Возможно асимптоматичное течение заболевания.

Визуализация или определение обызвествлений имеет решающее значение в установлении причины болевого синдрома. Наиболее чувствительным методом выявления обызвествлений сухожильно-связочного аппарата являются рентгенологические методы – обзорная рентгенография и компьютерная томография (КТ).

Кальций-пирофосфатная артропатия (ПФА, Calcium Pyrophosphate Dihydrate Crystal Deposition Disease, CPPD Deposition Disease, псевдоподагра, полиартикулярный хондрокальциноз) – воспалительное заболевание суставов по типу моно- или олигоартрита с острым, подострым и хроническим вариантом течения, находящееся по распространенности на третьем месте после ревматоидного артрита и подагры среди воспалительных артритов, частота встречаемости которого увеличивается с возрастом [7].

Развитие ПФА сопровождается образованием и депонированием кристаллов дигидрата пирофосфа-

та кальция (ДПФК) в суставах и развивающегося в связи с этим воспаления иммунного характера [8], псевдоподагрических форм воспалительных артритов [9], а также возможны варианты бессимптомного течения болезни [10]. Наиболее часто поражаемыми суставами являются коленные, за которыми следуют суставы верхних конечностей, тазобедренный сустав и суставы стопы, а также лобковый симфиз [11].

Клиническая картина ПФА при остром течении часто схожа с подагрической (псевдоподагра) с более продолжительным периодом развития и менее выраженным болевым синдромом. При этом в области пораженного сустава может отмечаться гипертермия, гиперемия, припухлость и уплотнение мягких тканей. Острый приступ ПФА может сопровождаться лихорадкой.

Хроническое течение характеризуется менее выраженной клинической картиной, редким вовлечением в патологический процесс пястно-фаланговых суставов, отсутствием внесуставных симптомов, а также утренней скованностью. На фоне хронического течения возможно появление острых приступов.

При осложненном течении возможно появление деструктивной (ревматоидноподобной) формы, требующей дифференциальной диагностики со всеми эрозивными атропатиями, а также с псевдонейропатической артропатией, отличающейся повышенной чувствительностью при пальпации и отсутствием явной неврологической симптоматики. Ревматоидноподобная и псевдонейропатическая формы представляют существенную диагностическую проблему.

При остром приступе, особенно при моноартрите крупного сустава, в ряде случаев может развиваться септический артрит. В этих случаях имеют значение наличие у больного подобных приступов в прошлом, отсутствие «септических» сдвигов в крови, заметного влияния антибиотиков, а также характерные изменения на рентгенограммах. Появление острого синовита всегда должно приводить к рассмотрению септического артрита в качестве дифференциального диагноза.

МЕТОДЫ ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ И ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Ведущее место в диагностике кристаллических артропатий занимают лучевые методы исследования, которые включают в себя рентгенографию, томографические методы визуализации (КТ и магнитно-резонансную томографию (МРТ)), а также ультразвуковой метод исследования (УЗИ). Особенности визуальных проявлений определенных форм кристаллических артропатий определяются химическим составом кристаллов.

Компьютерная томография. Кристаллы уратов, приводящие к формированию подагрических тофусов, при *подагрическом артрите* рентгенонегативны, поэтому при рентгенографии и КТ костные изменения в местах отложения тофусов имеют вид краевой литической деструкции с четкими контурами – эрозии. Последние при подагрической артропатии имеют округлую или овальную форму различных размеров и сопровождаются периостальной реакцией в виде тонкого ободка костной плотности, окружающего полностью или частично мягкотканый компонент тофуса.

Большая протяженность и выраженность внутрисуставных тофусов, а также большая длительность процесса приводят к распространенной обширной деструкции сочленяющихся суставных поверхностей. При параартикулярной локализации тофуса длительно сохраняется обычная ширина суставной щели, поскольку их отложение на уровне гиалинового хряща происходит не по всей его поверхности одновременно. При нарушении кальциевого метаболизма в тофусах могут визуализироваться кальцинированные включения.

При небольших размерах костные дефекты могут напоминать эрозии при ревматоидном артрите, псориазическом артрите, кальций-пирофосфатной артропатии или кисты, не имеющие специфических проявлений. При применении КТ с использованием рентгеновского излучения одной энергии подагрические тофусы выглядят как низкоплотные костные дефекты с более точным (по сравнению с рентгенографией) определением распространенности, локализации и характера периостальной реакции, а также определением кальцинированных включений при нарушении в тофусах кальциевого метаболизма.

В последнее десятилетие в клинической практике стала использоваться двухэнергетическая КТ (DECT) – модифицированная компьютерная томография, основанная на использовании рентгеновских лучей низкой и высокой энергий (80 и 140 кВ) для получения изображений различных типов тканей.

Регистрация разницы в ослаблении рентгеновского пучка уратами и костными балками, дополненная цветным кодированием уратов и кальция в суставах и окружающих тканях, позволяет с высокой точностью обеспечивать идентификацию солей уратов *in vivo* вне зависимости от их размеров и локализации.

Данный метод двухэнергетической КТ, обеспечивая качественную и количественную оценку кристаллов моноурата натрия, показывает хорошую чувствительность и специфичность в прогнозировании подагры по сравнению с анализом синовиаль-

ной жидкости. Чувствительность метода 85–100%, специфичность 83–92% [12, 13].

Отложения кристаллов гидроксиапатита и кальций-пирофосфатных кристаллов при *гидроксиапатитном артрите и кальций-пирофосфатном артрите* сопровождается формированием хондрокальциноза, поэтому рентгенологические методы обладают высокой чувствительностью в их выявлении. При рентгенографии хондрокальциноз (ХК) проявляется в виде точечных и линейных участков обызвествлений в проекции гиалинового и фиброзно-волокнутого хряща. Типичные места локализации кальциатов включают фиброзно-волокнустую ткань менисков коленного сустава, треугольный хрящевой диск лучезапястного сустава, диск височно-нижнечелюстного сустава, а также межлобковый диск.

Рентгенография до настоящего времени остается востребованным методом в выявлении хондрокальциноза, при этом в публикациях обсуждаются вопросы распространенности и локализации хондрокальциноза. Так, А. Abhishek и соавт. (2012) провели рентгенографическое исследование коленных, тазобедренных суставов и суставов кистей среди репрезентативной группы из 3 170 добровольцев [14]. Признаки ХК были выявлены у 428 (13,7%) человек. Наиболее частой локализацией ХК был коленный сустав (8%). При этом его фиброзно-волокнустый хрящ поражался чаще (88,5%), чем гиалиновый (55%), и чаще в латеральных аспектах (89,1%), чем медиальных (74%).

Распространенность ХК в лучезапястном суставе составила 6,9%, тазобедренном суставе – 5%, лобковом симфизе – 3,6%, пястно-фаланговом суставе – 1,5%. Возраст пациента не коррелировал с локализацией ХК в гиалиновом хряще по сравнению с фиброзно-волокнустым хрящом.

Рентгенологически кристаллические отложения визуализируются в виде бесструктурных участков уплотнения, различных по размеру и плотности. Околосуставные кальциаты имеют линейную, треугольную, округлую или овальную форму и локализуются соответственно месту прикрепления сухожилия. Большие опухолеподобные участки кальцинации имеют место у больных хронической почечной недостаточностью или диффузными заболеваниями соединительной ткани.

При *остеоартрозе* распространенность отложений кальцификатов в тканях голеностопного сустава составляет 51,3% [15], плечевого сустава – 98,9% [16], тазобедренного сустава – 96,6% [17] и коленного сустава – 94,3–100% [17, 18].

Компьютерная томография имеет высокие показатели чувствительности и специфичности при диагностике кальциноза тканей сустава. Так, в работе М. Devyani и соавт. (2014) при использовании одно-

и двухэнергетической КТ было продемонстрировано наличие кристаллов ДПФК сразу в нескольких структурах коленного сустава [19].

В 2013 г. S. Tougaie и соавт. провели исследование методом КТ высокого разрешения 68 коленных суставов (34 пары суставов) от посмертных доноров, средних возраст которых составлял 84 года. Результаты показали наличие кальцификатов фиброзно-волокнустого хряща в 34% и гиалинового хряща коленных суставов в 21% коленных суставах [20]. Это исследование также выявило высокую распространенность отложений ДПФК в околосуставных тканях большеберцовой кости.

Более широкое КТ-исследование коленных суставов группы из 608 пациентов, проведенное в Японии, продемонстрировало четкую корреляцию между присутствием кристаллов ДПФК и глубиной дегенерации хряща в коленном суставе, подтверждая мнение, что отложение кристаллов связано с истончением хряща [21]. Однако целесообразность использования данной модальности в связи с наличием лучевой нагрузки, стоимости, а также в связи с вопросами точности КТ требует дополнительных исследований, направленных на обоснование доступности этого метода в диагностике кристаллических артропатий (или в выявлении ХК) [22].

Магнитно-резонансная томография. Среди кристаллических артропатий МРТ обладает высокой информативностью в диагностике подагры на основании визуализации как гетерогенного, преимущественно гипоинтенсивного в T2 ВИ и FSat тофуса, так и фибро-васкулярной ткани, окружающей тофус, отчетливо визуализируемый после контрастного усиления. Однако МРТ редко применяется для визуализации кристаллов при других кристаллических артропатиях (гидроксиапатитной и кальций-пирофосфатной артропатии) вследствие того, что кристаллические структуры не формируют сигнал.

Использование МРТ в качестве метода визуализации в условиях, связанных с отложением кристаллов ДПФК, часто приводит к ошибочному диагнозу [23]. Нечувствительность МРТ к обнаружению содержащих кальцинированных кристаллов в хрящевой ткани была подтверждена исследованием В. Digim и соавт. (2012), показавшими, что при использовании магнитно-резонансного томографа с напряженностью поля 1,5 Т было пропущено 75% депозитов ДПФК при исследовании трупного коленного сустава [24]. В связи с этим обосновано проведение большего количества исследований для определения возможностей методов МР-диагностики при кристаллических артропатиях для использования метода в рутинной диагностической практике.

Световые методы исследования (световая микроскопия, поляризованная микроскопия, фазово-контрастная микроскопия) в настоящее время являются эталоном в обнаружении кристаллов ДПФК в синовиальной жидкости при диагностике больных ПФА [25]. При ПФА кристаллы могут определяться в синовиальной жидкости даже в ранее не воспалявшемся суставе, что характерно и при подагре. С одной стороны, феномен образования и персистенции кристаллов в суставах крайне стойкий и не зависит от стадии и периода болезни. С другой стороны, кристаллы ДПФК обладают слабым лучепреломлением или совсем не преломляют свет [26]. Это означает, что они плохо визуализируются и требуется большой опыт и время (просмотр не менее 30 полей зрения), а иногда и специальная окраска на кальций. Непременным условием для визуализации кристаллов ДПФК является их высокая концентрация в синовиальной жидкости. Низкая концентрация кристаллов ДПФК в синовиальной жидкости может привести к отрицательному результату, вследствие трудности их обнаружения в одном образце синовиальной жидкости.

Ультразвуковая диагностика. На сегодняшний день не вызывает сомнения актуальность УЗИ в артрологии в качестве неинвазивного и безопасного метода, обладающего высокой информативностью и являющегося ценным инструментом диагностики для точной оценки внутрисуставных и параартикулярных структур, вовлеченных в широкий спектр ревматических заболеваний у взрослых и детей [27]. В современной литературе широко освещены вопросы ультразвуковой диагностики при исследовании больных РА, включая оценку толщины и характера васкуляризации синовиальной оболочки, излагались вопросы оценки состояния синовиальной ткани при хронических артропатиях и активности воспалительного процесса [7, 23, 28–32].

Наряду с указанной областью использования УЗИ в артрологии, литературные данные последнего десятилетия свидетельствуют о возрастающей роли ультразвука для использования в диагностике кристаллических артропатий с приведением данных о высокой диагностической эффективности метода в выявлении кристаллических депозитов малых размеров [7, 23, 28–32]. Ультразвуковая визуализация тканей основана на акустическом сопротивлении тканей с отражением ими ультразвука и формированием изображения исследуемого объекта в качестве акустических отражений. Это позволяет лучше дифференцировать кристаллические тела от окружающих тканей (гиалиновый хрящ, синовиальная жидкость и др.) за счет большего числа отраженных от них акустических сигналов [32].

При *подагрической артропатии* УЗИ применяется не только для определения внутрисуставного выпота, который отмечается в различные фазы течения заболевания, но и для визуализации тофусов и уточнения состояния гиалинового хряща. Тофусы в ультразвуковом отображении характеризуются как гетерогенные, преимущественно гиперэхогенные образования, которые могут быть окружены более гипоэхогенным поверхностным ободком. Также к признакам подагры относят гиперэхогенную поверхность гиалинового хряща в отличие от локализации гиперэхогенной линии в толще суставного хряща, что имеет место при кальций-пирофосфатной артропатии [33].

При УЗИ можно визуализировать гиперэхогенные точечные и линейные участки в проекции мягких тканей, явление «снежной бури» в синовиальной жидкости за счет наличия мелких округлых частиц различной эхогенности, а также эрозию костей [33]. Окружающая воспалительный процесс фиброваскулярная ткань приводит к наличию цветковых локусов при использовании цветового доплеровского картирования.

О высокой точности УЗИ в выявлении подагрических тофусов изложено в работе М. Gruber и соавт. (2013) [31]. Исследование 21 пациента с клиническими подозрениями на хроническую или острую формы подагры в 37 суставах показало сопоставимую чувствительность методов ДЕСТ (67,6%) и УЗИ (64,7%).

Различные варианты визуальной картины кальцификаций внутриартикулярных и параартикулярных структур, по данным УЗИ, описываются при гидроксиапатитной и кальций-пирофосфатной артропатиях [7, 28, 34–36].

Так, у больных с *гидроксиапатитной артропатией* было выделено четыре морфологические формы кальцификации сухожилий: дугообразная (гиперэхогенная дуга с широкой акустической тенью), узловая (единичный гиперэхогенный очаг без акустической тени), фрагментарная (два или более гиперэхогенных очага с или без акустической тени) и кистозная (гиперэхогенная полоса с анэхогенным или низкоэхогенным содержимым). Узловая, фрагментарная и кистозная формы связаны с острой симптоматической фазой кальцифицирующего тендинита, в то время как дуговая форма больше соответствует хронической или бессимптомной фазе [36].

Для визуализации депозитов ДПФК при исследовании пациентов с кальций-пирофосфатной артропатией А.С. Ellabban и соавт. (2011) были предложены следующие ультразвуковые критерии. Критерий I: тонкие гиперэхогенные полосы, расположенные параллельно поверхности гиалинового хряща;

критерий II – «точный паттерн», состоящий из нескольких тонких сверкающих гиперэхогенных участков; критерий III: однородные гиперэхогенные узловые или овальные отложения, часто подвижные, локализованные в суставных сумках и заворотах [37].

В этой же работе результаты проведения УЗИ 60 пациентов с выпотом в коленном суставе показали следующую картину. Критерий II был выявлен у 30 пациентов (как отдельно у 21 пациента, так и в сочетании с критерием I и (или) критерием III у 9 пациентов), отдельно критерий III был выявлен у 2 пациентов. Критерий II был выявлен у всех 18 пациентов, имеющих признаки ХК лучезапястного сустава, что делает его самым распространенным. При УЗИ депозиты ДПФК представлены гиперэхогенными включениями с четкой акустической тенью при их диаметре более 10 мм. Однако появление акустической тени возможно уже на ранней стадии заболевания при диаметре кристаллов до 2–3 мм.

При визуализации депозитов ДПФК наиболее часто встречается критерий II внутри хрящевой ткани или сухожилий сустава [38]. Более того, с помощью УЗИ было продемонстрировано успешное выявление кристаллов ДПФК в периартикулярных тканях, которые не визуализировались рентгенологически [39].

В ходе проведенных исследований ультразвуковой метод показал достаточно высокие показатели чувствительности и специфичности (от 60–85 до 90,6–100% соответственно [29, 30, 34, 37, 40]), а также успешное выявление критериев отложений депозитов ДПФК [34, 37]. Однако фактически чувствительность УЗИ при обнаружении ДПФК варьировала в зависимости от исследуемой структуры в пределах от 34% (сухожилие) до 80% (гиалиновый хрящ).

Низкая чувствительность в выявлении кальцинатов на уровне сухожилий, вероятно, обусловлена поздним вовлечением этих структур в патологический процесс. Кроме того, низкая чувствительность ультразвука в отношении визуализации кальцинатов в тканях сухожилий может быть связана с их высокой эхогенностью или поздним вовлечением в патологический процесс [35].

Показатели чувствительности в выявлении хондрокальциноза варьировались от 55–81% для гиалинового хряща и до 68–100% для фиброзно-волокнистого хряща. Наилучшие диагностические показатели были достигнуты при визуализации непосредственно хрящевой ткани, более чем в одном суставе.

Отложения ДПФК на поверхности гиалинового хряща могут имитировать вид «двойного контура» (в виде дополнительной полосы повышенной эхогенности) отложений мочевой кислоты при пода-

гре [41, 42]. Так как эта картина считается наиболее специфическим признаком подагры, возникает необходимость проведения большого количества исследований для повышения точности ультразвуковой диагностики в визуализации кристаллических структур при подагре с целью установления конкретной нозологической формы поражения суставов [43].

Значения чувствительности и специфичности УЗИ также зависят от референтного метода, использовавшегося в исследовании. Так, применение в качестве референтного метода биопсии хрящевой ткани коленного сустава приводило к более низким показателям чувствительности и специфичности результатов УЗИ, что может быть связано с присутствием в ткани кристаллов ДПФК слишком малого размера [7].

Последнее десятилетие в клиническую практику стала внедряться **ультразвуковая эластография**, в частности при цирротических поражениях печени.

Компрессионная (квазистатическая) эластография основана на оценке эластичности тканей путем сравнения изображений до и после их сжатия. Возможности метода варьируются в зависимости от того, каким образом создается механическое напряжение в тканях (действительно статическим или динамическим сжатием), и от метода оценки результата. Метод показывает высокую эффективность при исследовании поверхностно расположенных органов, в особенности молочной и щитовидных желез [44].

Эластография сдвиговой волной (динамическая эластография) основана на использовании поперечных волн, в отличие от продольных, излучаемых датчиками в традиционной ультразвуковой диагностике. Метод применяется в диагностике цирроза и выраженных фиброзных изменений печени, хотя для обнаружения начала патологического процесса его нельзя считать надежным. Серьезным недостатком способа является невозможность получения двумерной картины с достаточной разрешающей способностью [44].

Показания к эластографии постепенно расширяются, и уже в последние годы стали появляться публикации, в которых приводятся данные об использовании эластометрии при исследовании мягкотканых структур периферического и аксиального скелета [45–47]. Так, исследования Е.Е. Drakonaki и соавт. (2012) показали, что данный метод может быть даже более чувствительным, чем результаты МРТ или В-режима ультразвука при выявлении субклинических изменений мышц и сухожилий [48].

Общей проблемой большинства проведенных исследований является недостаточная корректность методических аспектов исследований – небольшое

количество исследуемых больных, некорректность в подборе материала для сравнительной характеристики полученных результатов, относительно небольшое количество выполняемых исследований в целом [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные литературных источников свидетельствуют о востребованности на сегодняшний день ультразвукового исследования для идентификации кристаллических структур при заболеваниях суставов, в частности при кристаллических артропатиях. Это обусловлено физическими возможностями метода, обеспечивающего визуализацию экзогенности кристаллических структур, наличие типичной для кальцинированных структур акустической тени, а также определение точной локализации кальциатов. Все перечисленное обосновывает использование ультразвука качестве полезного инструмента в оценке состояния суставных структур при различных видах поражения суставов, в том числе при кристаллических артропатиях.

Однако на сегодняшний день опубликованы достаточно противоречивые данные о результатах УЗИ при исследовании пациентов с кристаллическими артропатиями, а возможности метода окончательно не исчерпаны. Так, имеет место относительно высокая вариабельность чувствительности метода в зависимости от исследуемой структуры – хряща или сухожилия. Нет определенной четкости в дифференцировке гиперэхогенных, схожих по структуре отложений (кристаллы уратов, пирофасфата и гидроксипатита кальция, кристаллов другой этиологии).

Одновременно с этим возможности УЗИ остаются до конца не исчерпаны. В настоящий момент в диагностике применяется в основном только В-режим, в то время как дополнительное внедрение метода эластографии со сдвиговой волной может значительно расширить диагностический потенциал данной модальности. Нет ясности в окончательных возможностях использования ультразвука в диагностике кристаллических артропатий в связи с недостаточным количеством работ по данной тематике с применением в них одинаковых критериев и исследованием одинаковых групп суставов. Разные результаты во многих исследованиях не позволяют сформировать четкой картины о возможностях метода.

Рентгенография, компьютерная томография и поляризационная микроскопия продолжают предоставлять важную информацию в диагностике кристаллов ДПФК. В сочетании с ультразвуком эти методы подчеркивают полиартикулярную и системную природу

кристаллов ДПФК, высокую частоту кальцификации не только хрящевой ткани, но и связок и сухожилий, а также воспаление и разрушение тканей, связанные с отложением кристаллов. Введение в диагностическую практику ультразвукового метода исследования позволит значительно повысить точность диагностики кальцификатов с последующим своевременным назначением лечебной и профилактической тактики пациентами с данным типом артрита.

Для определения возможного потенциала метода необходимы дальнейшие исследования. Новый набор диагностических критериев применительно к ультразвуковому исследованию в артрологии может способствовать дальнейшему повышению точности обследования. Также необходимо изучить надежность метода, приведя данные результатов исследований к единому мнению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Марьяновский А.А. Ревматические заболевания опорно-двигательного аппарата: биотерапевтическая концепция комплексной терапии. *Лечащий врач*. 2003; (3): 10–14.
2. Галушко Е.А. Медико-социальная значимость ревматических заболеваний: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011: 48.
3. Neogi T., Jansen T.L., Dalbeth N., Fransen J., Schumacher H.R., Berendsen D., Brown M., Choi H., Edwards N.L., Janssens H.J., Lioté F., Naden R.P., Nuki G., Ogdie A., Perez-Ruiz F., Saag K., Singh J.A., Sundry J.S., Tausche A.K., Vazquez-Mellado J., Yarows S.A., Taylor W.J. Gout classification criteria: an American College of Rheumatology European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatology*. 2015; 67 (10): 2557–2568. DOI: 10.1002/art.39254.
4. Mirmiran R., Bush T., Cerra M.M., Grambart S., Kauschinger E., Younger M., Zychowicz M. Joint Clinical Consensus Statement of the American College of Foot and Ankle Surgeons® and the American Association of Nurse Practitioners®: Etiology, Diagnosis, and Treatment Consensus for Gouty Arthritis of the Foot and Ankle. *J. Foot Ankle Surg.* 2018; 57 (6): 1207–1217. DOI: 10.1053/j.jfas.2018.08.018.
5. Барскова В.Г. Диагностика подагры (лекция). *Научно-практическая ревматология*. 2012; 50 (4): 62–66. DOI: 10.14412/1995-4484-2012-1114.
6. Saber M., Mudgal P. Hydroxyapatite deposition disease. URL: <https://radiopaedia.org/articles/hydroxyapatite-deposition-disease?lang=gb>.
7. Adinolfi F., Iagnocco A., Filippucci E., Cimmino M.A., Bertoldi I., Di Sabatino V., Picerno V., Delle Sedie A., Sconfienza L.M., Frediani B., Scir C.A. Ultrasound in the diagnosis of calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease. A systematic literature review and a meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016; 24 (6): 973–981. DOI: 10.1016/j.joca.2016.01.136.
8. Rutsch F., Terkeltaub R. Parallels between arterial and cartilage calcification: what understanding artery calcification can teach us about chondrocalcinosis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2003; 15 (3): 302–310. DOI: 10.1097/00002281-200305000-00019.

9. Tedeschi S.K., Stone R.M., Helfgott S.M. Calcium pyrophosphate crystal inflammatory arthritis (pseudogout) with myelodysplastic syndrome: A new paraneoplastic syndrome? *J. Rheumatol.* 2017; 44 (7): 1101–1102. DOI: 10.3899/jrheum.170106.
10. Abhishek A., Doherty M. Update on calcium pyrophosphate deposition. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2016; 34 (4 Suppl. 98): 32–38.
11. Wada N., Yamashita K., Hiwatashi A., Togao O., Kamei R., Momosaka D., Maeda Y., Matsushita T., Yamasaki R., Iida K., Yamada Y., Kira J.I., Honda H. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease of the spinal dura mater: a case report. *BJR Case Rep.* 2017; 4 (1): 20170049. DOI: 10.1259/bjrcr.20170049.
12. Smelser C.D., Stoffey R.D., Gentili A., Steinbach L.S., Chew F.S., Guglielmi G. Gout Imaging *Medscape*. 2017. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/389965-overview>.
13. Newberry S.J., FitzGerald J., Maglione M.A. et al. Diagnosis of gout. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2016 Feb. (Comparative Effectiveness Reviews, No. 158). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK350137/>.
14. Abhishek A., Doherty S., Maciewicz R., Muir K., Zhang W., Doherty M. Chondrocalcinosis is common in the absence of knee involvement. *Arthritis Res. Ther.* 2012; 14 (5): R205. DOI: 10.1186/ar4043.
15. Hubert J., Weiser L., Hischke S., Uhlig A., Rolvien T., Schmidt T., Butscheidt S.K., Püschel K., Lehmann W., Beil F.T., Hawellek T. Cartilage calcification of the ankle joint is associated with osteoarthritis in the general population. *BMC. Musculoskelet Disord.* 2018; 19 (1): 169. DOI: 10.1186/s12891-018-2094-7.
16. Hawellek T., Hubert J., Hischke S., Vettorazzi E., Wegscheider K., Bertrand J., Pap T., Krause M., Püschel K., Rütther W., Niemeier A. Articular cartilage calcification of the humeral head is highly prevalent and associated with osteoarthritis in the general population. *J. Orthop Res.* 2016; 34 (11): 1984–1990. DOI: 10.1002/jor.23227.
17. Hawellek T., Hubert J., Hischke S., Krause M., Bertrand J., Pap T., Püschel K., Rütther W., Niemeier A. Articular cartilage calcification of the hip and knee is highly prevalent, independent of age but associated with histological osteoarthritis: evidence for a systemic disorder. *Osteoarthr. Cartil.* 2016; 24 (12): 2092–2099. DOI: 10.1016/j.joca.2016.06.020.
18. Mitsuyama H., Healey R.M., Terkeltaub R.A., Coutts R.D., Amiel D. Calcification of human articular knee cartilage is primarily an effect of aging rather than osteoarthritis. *Osteoarthr. Cartil.* 2007; 15 (5): 559–565. DOI: 10.1016/j.joca.2006.10.017.
19. Misra D., Guermazi A., Sieren J.P., Lynch J., Torner J., Neogi T., Felson D.T. CT imaging for evaluation of calcium crystal deposition in the knee: initial experience from the Multicenter Osteoarthritis (MOST) study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015; 23 (2): 244–248. DOI: 10.1016/j.joca.2014.10.009.
20. Touraine S., Ea H.K., Bousson V., Cohen-Solal M., Laouisset L., Chappard C., Lioté F., Laredo J.D. Chondrocalcinosis of femoro-tibial and proximal tibio-fibular joints in cadaveric specimens: a high-resolution CT imaging study of the calcification distribution. *PLoS One.* 2013; 8 (1): e54955. DOI: 10.1371/journal.pone.0054955.
21. Ryu K., Iriuchishima T., Oshida M., Kato Y., Saito A., Imada M., Aizawa S., Tokuhashi Y., Ryu J. The prevalence of and factors related to calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition in the knee joint. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014; 22 (7): 975–979. DOI: 10.1016/j.joca.2014.04.022.
22. Miksanek J., Rosenthal A.K. Imaging of calcium pyrophosphate deposition disease. *Curr. Rheumatol.* 2015; 17 (3): 20. DOI: 10.1007/s11926-015-0496-1/.
23. Rettenbacher T., Ennemoser S., Weirich H., Hartig F., Klotz W., Herold M. Diagnostic image of gout: comparison of high-resolution US versus conventional X-ray. *Eur. Radiol.* 2008; 18 (3): 621–630. DOI: 10.1007/s00330-007-0802-z.
24. Dirim B., Resnick D., Abreu M., Wangwinyuvirat M., Trudell D.J., Haghighi P. Relationship between the degeneration of the cruciate ligaments and calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition: anatomic, radiologic study with histologic correlation. *Clin. Imaging.* 2013; 37 (2): 342–347. DOI: 10.1016/j.clinimag.2012.03.002.
25. Zhang W., Doherty M., Bardin T., Barskova V., Guerne P.A., Jansen T.L., Leeb B.F., Perez-Ruiz F., Pimentao J., Punzi L., Richette P., Sivera F., Uhlig T., Watt I., Pascual E. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70 (4): 563–570. DOI: 10.1136/ard.2010.139105.
26. Martinez Sanchis A., Pascual E. Intracellular and extracellular CPPD crystals are a regular feature in synovial fluid from uninfamed joints of patients with CPPD related arthropathy. *Ann. Rheum. Dis.* 2005; 64 (12): 1769–1772. DOI: 10.1136/ard.2005.035386.
27. Ogdie A., Taylor W.J., Weatherall M., Fransen J., Jansen T.L., Neogi T., Schumacher H.R., Dalbeth N. Imaging modalities for the classification of gout: systematic literature review and meta-analysis. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74 (10): 1868–74. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205431.
28. Filippucci E., Gutierrez Riveros M., Georgescu D., Salaffi F., Grassi W. Hyaline cartilage involvement in patients with gout and calcium pyrophosphate deposition disease. An ultrasound study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2009; 17 (2): 178–181. DOI: 10.1016/j.joca.2008.06.003.
29. Barskova V.G., Kudaeva F.M., Bozhieva L.A., Smirnov A.V., Volkov A.V., Nasonov E.L. Comparison of three imaging techniques in diagnosis of chondrocalcinosis of the knees in calcium pyrophosphate deposition disease. *Rheumatology.* 2013; 52 (6): 1090–1094. DOI: 10.1093/rheumatology/kes433.
30. Forien M., Combiere A., Gardette A., Palazzo E., Dieudé P., Ottaviani S. Comparison of ultrasonography and radiography of the wrist for diagnosis of calcium pyrophosphate deposition. *Joint Bone Spine.* 2018; 85 (5): 615–618. DOI: 10.1016/j.jbspin.2017.09.006.
31. Gruber M., Bodner G., Rath E., Supp G., Weber M., Schueller-Weidekamm C. Dual-energy computed tomography compared with ultrasound in the diagnosis of gout. *Rheumatology (Oxford).* 2014; 53 (1): 173–179. DOI: 10.1093/rheumatology/ket341.

32. Gaber W., Ezzat Y., Abd El Rahman S.F. Role of diagnostic ultrasonography in detecting gouty arthritis *The Egyptian Rheumatologist*. 2013; 35 (2): 71–75. DOI: 10.1016/j.ejr.2012.12.003.
33. Lai K.-L., Chiu Y.-M. Role of ultrasonography in diagnosing gouty arthritis. *Journal of Medical Ultrasound*. 2011; 19 (1): 7–13. DOI: 10.1016/j.jmu.2011.01.003.
34. Ruta S., Catay E., Marin J., Rosa J., García-Monaco R., Soriano E.R. Knee effusion: ultrasound as a useful tool for the detection of calcium pyrophosphate crystals. *Clin. Rheumatol*. 2016; 35 (4):1087–1091. DOI: 10.1007/s10067-015-3100-1.
35. Filippou G., Filippucci E., Tardella M., Bertoldi I., Di Carlo M., Adinolfi A., Grassi W., Frediani B. Extent and distribution of CPP deposits in patients affected by calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease: an ultrasonographic study. *Ann. Rheum. Dis*. 2013; 72 (11): 1836–1839. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202748.
36. Chiou H.-J., Chou Y.-H., Wu J.-J., Huang T.F., Ma H.L., Hsu C.C., Chang C.Y. The role of high-resolution ultrasonography in management of calcific tendonitis of the rotator cuff. *Ultrasound in Medicine and Biology*. *Ultrasound Med. Biol*. 2001; 27 (6):735–743. DOI: 10.1016/S0301-5629(01)00353-2.
37. Ellabban A.S., Kamel S.R., Omar H.A., El-Sherif A.M., Abdel-Magied R.A. Ultrasonographic diagnosis of articular chondrocalcinosis. *Rheumatol. Int*. 2012; 32 (12): 3863–3868. DOI: 10.1007/s00296-011-2320-1.
38. Wu Y., Chen K., Terkeltaub R. Systematic review and quality analysis of emerging diagnostic measures for calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *RMD Open*. 2016; 2 (2): e000339. DOI: 10.1136/rmdopen-2016-000339.
39. Falsetti P., Frediani B., Acciai C., Baldi F., Filippou G., Prada E.P., Sabadini L., Marcolongo R. Ultrasonographic study of Achilles tendon and plantar fascia in chondrocalcinosis. *J. Rheumatol*. 2004; 31: 2242–2250.
40. Di Matteo A., Filippucci E., Salaffi F., Carotti M., Carbone D., Di Donato E., Grassi W. Diagnostic accuracy of musculoskeletal ultrasound and conventional radiography in the assessment of the wrist triangular fibrocartilage complex in patients with definite diagnosis of calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2017; 35 (4): 647–652.
41. Adinolfi A., Picerno V., Di Sabatino V., Bertoldi I., Galeazzi M., Frediani B., Filippou G. Inquiry is fatal to certainty – is the ultrasonography double contour sign specific for uric acid-induced arthritis? *Arthritis Rheum*. 2013; 65 (7): 1952. DOI: 10.1002/art.37952.
42. DeJaco C. SP0018 The practical case: Is it really easy to distinguish gout from CPPD by ultrasound? Live case with patient. *Ann. Rheum. Dis*. 2013; 72: A5. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.18.
43. Chowalloor P.V., Keen H.I. A systematic review of ultrasonography in gout and asymptomatic hyperuricaemia. *Ann. Rheum. Dis*. 2013; 72 (5): 638–645. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202301.
44. Осипов Л.В. Технологии эластографии в ультразвуковой диагностике. Обзор. *Медицинский алфавит*. 2013; 3–4 (23): 5–21.
45. Alauraih A.M., O'Connor P., Tan A.L., Hensor E.M.A., Ladas A., Emery P., Wakefield R.J. Muscle shear wave elastography in idiopathic inflammatory myopathies: a case-control study with MRI correlation *Skeletal. Radiol*. 2019; 48 (8): 1209–1219. DOI: 10.1007/s00256-019-03175-3.
46. Zardi E.M., Franceschetti E., Giorgi C., Palumbo A., Franceschi F. Reliability of quantitative point shear-wave ultrasound elastography on vastus medialis muscle and quadriceps and patellar tendons. *Med. Ultrason*. 2019; 21 (1): 50–55. DOI: 10.11152/mu-1712.
47. Wadugodapitiya S., Sakamoto M., Sugita K., Morise Y., Tanaka M., Kobayashi K. Ultrasound elastographic assessment of the stiffness of the anteromedial knee joint capsule at varying knee angles. *Biomed. Mater. Eng*. 2019; 30 (2): 219–230. DOI:10.3233/BME-191046.
48. Drakonaki E.E., Allen G.M., Wilson D.J. Ultrasound elastography for musculoskeletal applications. *Br. J. Radiol*. 2012; 85 (1019): 1435–1445. DOI: 10.1259/bjr/93042867.

Сведения об авторах

Миронов Михаил Петрович, ординатор, кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии, СибГМУ, г. Томск.

Завадовская Вера Дмитриевна, д-р мед. наук, профессор, и.о. зав. кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии, СибГМУ, г. Томск.

Зоркальцев Максим Александрович, д-р мед. наук, доцент, кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии, СибГМУ, г. Томск.

Куражов Алексей Петрович, д-р мед. наук, профессор, кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии, СибГМУ, г. Томск.

Фомина Светлана Викторовна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии, СибГМУ, г. Томск.

Перова Татьяна Борисовна, канд. мед. наук, доцент, кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии, СибГМУ, г. Томск.

Шульга Ольга Сергеевна, канд. мед. наук, доцент, кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии, СибГМУ, г. Томск.

Жогица Татьяна Владимировна, канд. мед. наук, доцент, кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии, СибГМУ, г. Томск.

(✉) **Миронов Михаил Петрович**, e-mail: michael-07@mail.ru.

Поступила в редакцию 30.12.2019

Подписана в печать 30.04.2020

Современные сцинтиграфические методы оценки миокардиального кровотока и резерва

Мочула А.В., Мальцева А.Н., Завадовский К.В.

Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111А

РЕЗЮМЕ

Введение. Перфузионная сцинтиграфия миокарда на сегодняшний день является информативным и доступным методом оценки ишемических изменений сердца. Однако эта методика, как и любая другая, имеет ряд определенных ограничений, которые в большей степени связаны с полуколичественной оценкой результатов исследования. В настоящее время существует класс специализированных гамма-камер с детекторами на основе кадмий-цинк-теллура, позволяющих проводить количественный анализ сцинтиграфических данных о состоянии коронарной гемодинамики, т.е. оценивать показатели коронарного кровотока и резерва.

Цель обзора – представить и обобщить сведения о физиологии кровообращения сердца в норме и при патологии, а также возможностях современных радионуклидных методов в оценке коронарного кровотока и резерва.

Материалы и методы. В процессе подготовки обзорной статьи использовались научные базы данных PubMed, Web of Science, ScienceDirect, Elibrary. Поисковые запросы включали ключевые слова: coronary artery disease, myocardial blood flow, coronary (myocardial) flow reserve, single-photon emission computed tomography, cadmium-zinc-telluride, positron emission tomography, ишемическая болезнь сердца, миокардиальный кровоток, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, позитронная эмиссионная томография, резерв коронарного (миокардиального) кровотока.

Результаты. Обзор включает в себя сведения о состоянии и способах регуляции коронарной гемодинамики в условиях нормы и на фоне патологических изменений, радионуклидных методах оценки состояния коронарного русла, имеющих историческое значение, использующихся в настоящее время и перспективных, в том числе динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии.

Заключение. Потенциальные возможности динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии как метода количественной оценки коронарного кровотока и резерва высоки. Эта методика может стать простой и доступной альтернативой существующим способам оценки коронарного (миокардиального) кровотока и резерва, что позволит повысить информативность радионуклидной диагностики в оценке тяжести коронарной недостаточности, а значит будет способствовать более точной стратификации риска и определению подходящей тактики лечения кардиологических пациентов.

Ключевые слова: динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография, миокардиальный кровоток, резерв коронарного кровотока, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз коронарных артерий.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Обзор подготовлен в рамках выполнения гранта Совета по грантам президента Российской Федерации (№ МК-1347.2020.7).

Для цитирования: Мочула А.В., Мальцева А.Н., Завадовский К.В. Современные скintiграфические методы оценки миокардиального кровотока и резерва. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (1): 178–189. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-178-189>.

Modern scintigraphic methods for assessing myocardial blood flow and reserve

Mochula A.V., Maltseva A.N., Zavadovsky K.V.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (Tomsk NRMC), Russian Academy of Sciences

111a, Kievskaya Str., Tomsk, 634012, Russian Federation

ABSTRACT

Background. Today, myocardial perfusion scintigraphy is an informative and accessible method for evaluating ischemic changes in the heart. However, this method has limitations, which are more connected with a semi-quantitative assessment of the study results. Currently, there is a class of specialized gamma cameras with detectors based on cadmium-zinc-telluride, which allow quantitative analysis of scintigraphic data on coronary hemodynamics, i.e. evaluate indicators of coronary blood flow and reserve.

The aim of the review was to present and summarize the information about the coronary circulation within physiological and pathological conditions, as well as the possibilities of modern radionuclide methods in assessing coronary blood flow and reserve.

Materials and methods. In the process of preparing the review article, “PubMed”, “Web of Science”, “ScienceDirect” and “Elibrary” scientific databases were used. Search requests included keywords such as: coronary artery disease, myocardial blood flow, coronary (myocardial) flow reserve, single-photon emission computed tomography, cadmium-zinc-telluride, positron emission tomography.

Results. The review includes information on the state and methods of regulating coronary hemodynamics under normal conditions and against the background of pathological changes. It also includes information about radionuclide methods for assessing coronary hemodynamics, which are of historical importance, currently used and promising, as well as dynamic single-photon emission computed tomography.

Conclusion. The potential of dynamic single-photon emission computed tomography as a method for quantification of coronary blood flow and reserve is high. This technique can become a simple and affordable alternative to the existing methods for assessing coronary (myocardial) blood flow and reserve. This will increase the information content of radionuclide diagnostics in assessing the severity of coronary insufficiency for more accurate risk stratification and determination of appropriate treatment tactics for cardiac patients.

Key words: dynamic single-photon emission computed tomography, myocardial blood flow, coronary (myocardial) flow reserve, coronary artery disease, coronary artery atherosclerosis.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was performed with the support of Council on Grants of the President of the Russian Federation (Grant No. MK-813.2019.7).

For citation: Mochula A.V., Maltseva A.N., Zavadovsky K.V. Modern scintigraphic methods for assessing myocardial blood flow and reserve. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (1): 178–189. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-178-189>.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день считается, что количественный анализ перфузии миокарда является наиболее информативным в оценке ишемических изменений сердца [1]. Основными показателями, отражающими состояние коронарной гемодинамики в абсолютных цифрах, являются величины миокардиального кровотока (МК) и резерва коронарного кровотока (РКК) [2]. При этом существующие методы, позволяющие определять МК и РКК, в силу своей сложности и высокой стоимости недоступны для широкого клинического применения. Новый тип гамма-камер с детекторами на основе кадмий-цинк-теллурида (cadmium-zinc-telluride, CZT) позволяет проводить динамические скintiграфические исследования в томографическом режиме, что до этого было практически недоступно. Данная технология открывает возможность определения скintiграфических показателей МК и РКК.

Целью обзора является представление физиологии кровообращения сердца в норме и при патологии, а также возможностей современных радионуклидных методов в оценке показателей коронарной гемодинамики, т.е. МК и РКК.

В процессе подготовки обзорной статьи использовались научные базы данных PubMed, Web of Science, ScienceDirect, Elibrary. Поисковый запрос включал следующие ключевые слова: coronary artery disease, myocardial blood flow, coronary (myocardial) flow reserve, single-photon emission computed tomography, cadmium-zinc-telluride, positron emission tomography, ишемическая болезнь сердца (ИБС), миокардиальный кровоток, однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), резерв коронарного (миокардиального) кровотока; также использовались акронимы: CAD, CFR, MBF, MFR, SPECT, CZT, PET, РКК.

Обзор включает в себя сведения о состоянии и способах регуляции коронарной гемодинамики в условиях нормы и на фоне патологических изменений, радионуклидных методах оценки состояния коронарного русла, имеющих историческое значение, используемых в настоящее время и перспективных, в том числе динамической ОФЭКТ.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ КОРОНАРНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Для правильной клинической интерпретации результатов инструментального определения МК и РКК важно понимание физиологии и патофизио-

логии кровообращения сердца, а также таких терминов, как коронарная ауторегуляция, МК, РКК (относительный и абсолютный), микрососудистое сопротивление.

АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ КОРОНАРНОГО РУСЛА

В фазу диастолы желудочков в коронарные артерии (КА) поступает около 5% минутного объема крови, что в условиях функционального покоя составляет примерно 250 мл/мин для сердечной мышцы массой 300 г. При этом величина МК, по различным данным, варьирует – 0,3–0,8 мл/мин/г.

Эпикардиальные артерии, обладая низким сопротивлением, определяют только ~5% сосудистого сопротивления в состоянии покоя [3, 4]. Артериолы превосходят по количеству артерии и детерминируют 60% сосудистого сопротивления [4]. Коронарные капилляры определяют ~25% сосудистого сопротивления, в то время как вены и венулы – остальные 10%.

Согласно уравнению Гагена – Пуазейля, обеспечивающий кровоток градиент давления обратно пропорционален диаметру сосуда в 4-й степени. Это означает, что даже минимальное уменьшение внутреннего диаметра сосуда приводит к значимому снижению градиента давления. Учитывая, что проксимальные (т.е. эпикардиальные) КА имеют диаметр 3–4 мм [5], они представляют меньшее сопротивление кровотоку, чем артериолы, диаметр которых 20–200 мкм [6].

Коронарные артериолы являются основными резистентными сосудами и определяют состояние МК [7]. Артериолы имеют мышечную стенку, что позволяет осуществлять коронарную ауторегуляцию и метаболическую вазодилатацию. Под коронарной ауторегуляцией понимают способность сердца поддерживать стабильную миокардиальную перфузию в широком диапазоне перфузионного давления [8, 9].

Капилляры представляют собой самые малые по диаметру компоненты сосудистой сети сердца (5–10 мкм). Однако эта сосудистая структура обеспечивает 25% сосудистого сопротивления, и в каждый момент времени в них может находиться до 90% всего объема крови сердечной мышцы. Таким образом, функциональное состояние капилляров определяет МК в большей степени, чем тонус артериол.

МЕХАНИЗМЫ, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ТОНУС СОСУДОВ СЕРДЦА

К основным механизмам, регулирующим тонус сосудов, относят: 1) метаболические; 2) миогенные; 3) эндотелий-зависимые [8]. Эти три группы факторов взаимодействуют с артериолами в зависимости от их диаметра [6].

Метаболические факторы реализуются в малых артериолах (менее 40 мкм) [10, 11]. При повышении метаболизма миокарда увеличивается концентрация таких веществ, как аденозин [12], двуокись углерода [11], а также повышается уровень ацидоза [13, 14]. Эти метаболиты проникают через интерстициальное пространство и взаимодействуют с гладкомышечными клетками артериол [15], что приводит к вазодилатации и повышению перфузии.

Преимущественным механизмом регуляции тонуса артериол среднего диаметра (40–100 мкм) является миогенный [16, 17]. Каналы, регулирующие концентрацию Ca^{2+} внутри гладкомышечной клетки (ГМК) сосуда, открываются в ответ на увеличение растяжения. Когда повышается внутрисосудистое давление крови, наблюдается вазоконстрикция, и наоборот, когда внутрисосудистое давление крови снижается, концентрация внутриклеточного Ca^{2+} уменьшается, что приводит к расслаблению ГМК и вазодилатации. В конечном итоге эта эндотелий-зависимая [16] форма миогенного контроля поддерживает артериолярное напряжение на стабильном уровне и является одним из механизмов контроля сосудистого тонуса.

Тонус крупных артериол (более 100 мкм), как и коронарных артерий, регулируется, преимущественно, за счет эндотелия. Напряжение сдвига, реализуемое за счет трения между текущей кровью и эндотелиальными клетками, запускает процесс синтеза NO из L-аргинина посредством эндотелиальной NO-синтазы [18]. Далее NO диффундирует в нижележащий слой гладкомышечных клеток сосудистой стенки и активирует растворимую гуанилатциклазу, которая, в свою очередь, конвертирует гуанозинтрифосфат в циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ). В итоге цГМФ дает сигнал гладкомышечным клеткам к расслаблению, и таким образом реализуется вазодилатация.

Существование этих механизмов приводит к тому, что при увеличении работы сердечной мышцы, например во время физической нагрузки, величина кровотока по коронарным артериям увеличивается в 4–5 раз и составляет примерно 5–6 мл/мин/г. Это влияет на поддержание адекватного уровня кровоснабжения миокарда левого желудочка [19].

На величину МК в условиях покоя оказывают влияние такие факторы, как потребность сердца в кислороде, которая, в свою очередь, определяется частотой сердечных сокращений и значениями артериального давления, а также сократимостью миокарда. Было доказано, что МК у женщин имеет более высокие значения. Кроме того, известно, что прием лекарственных средств, к примеру прием бета-бло-

каторов, может влиять на показатели МК даже в условиях функционального покоя [20]. Кроме этого на величины данного показателя оказывают влияние возраст, наличие эндотелиальной дисфункции, фиброзных изменений миокарда левого желудочка, а также анемия [20].

К основным факторам, влияющим на величину стресс-индуцированного МК, можно отнести: субмаксимальную коронарную дилатацию, анатомическое ремоделирование макро- и микроциркуляторного русла, повышение микрососудистого сопротивления, наличие фиброзных изменений, денервацию сердца, системное воспаление, факторы риска (сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение, гиперхолестеринемия). Кроме того, использование кофеиносодержащих продуктов может снизить коронарную вазодилатацию [21].

АУТОРЕГУЛЯЦИЯ ПРИ СТЕНОЗАХ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

В серии экспериментальных исследований K.L. Gould и соавт., посвященных изучению МК при стенозировании коронарной артерии [22], оказалось, что МК оставался стабильным до сужения КА ~85% диаметра. Это объясняется дилатацией микроциркуляторного звена посредством коронарной ауторегуляции. Если же степень сужения продолжали увеличивать, то уменьшался МК в состоянии покоя. Одним из недостатков этого исследования была невозможность оценить влияние микроциркуляторной дисфункции. Это связано с тем, что используемые животные, как правило, молоды и еще не имеют нарушений на уровне микрососудистого русла.

Результаты, полученные K.L. Gould и соавт., были подтверждены в клиническом исследовании влияния механизмов коронарной ауторегуляции у пациентов с ишемической болезнью сердца [23, 24]. В исследовании IDEAL было показано, что у пациентов с более тяжелым атеросклеротическим поражением наблюдалось повышение трансстенотического градиента давления, однако МК при этом не изменялся, что обуславливалось снижением микрососудистого сопротивления.

Приведенные данные экспериментальных и клинических исследований показывают, что при стенозах средней степени тяжести именно коронарная ауторегуляция обеспечивает сохранение перфузии миокарда за счет процессов, происходящих на уровне микроциркуляторного русла. Это приводит к тому, что в условиях покоя эти стенозы не вызывают ишемии миокарда и такие пациенты остаются бессимптомными. Однако в условиях повышенных нагрузок на сердечную мышцу компенсаторные механизмы

на уровне микроциркуляции истощаются, и стенозы эпикардиальных артерий становятся лимитирующим фактором, препятствующим адекватному МК.

РЕЗЕРВ КОРОНАРНОГО КРОВОТОКА

Отношение стресс-индуцированного МК к кровотоку в условиях функционального покоя называется РКК [20]. РКК зависит от следующих факторов: 1) МК в условиях покоя; 2) перфузионного давления в артериолах; 3) внесосудистого коронарного сопротивления; 4) площади поперечного сечения артериол на единицу объема миокарда [20].

Данный показатель является относительным индексом, который обусловлен общей пропускной способностью венечных артерий в состоянии гиперемии и физиологического покоя, и отражает состояние гемодинамики на уровне микро- и макроциркуляции [20]. Это отличает данный показатель от фракционного резерва кровотока (ФКР), который определяется во время инвазивной коронарной ангиографии с помощью специализированного датчика как отношение давления дистальнее и проксимальнее выявленного сужения на фоне фармакологически индуцированной гиперемии. Таким образом, с помощью ФКР возможно оценить только снижение кровотока в крупных эпикардиальных артериях.

РАДИОНУКЛИДНЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ КОРОНАРНОГО КРОВОТОКА И РЕЗЕРВА

Одним из первых методов, который был использован для оценки показателей МК и РКК, является сцинтиграфия сердца с макроагрегатами альбумина человеческой сыворотки крови (АЧС), мечеными йодом-131 (^{131}I -МАО) [25]. Метод заключается во введении радиофармацевтического препарата (РФП) с ^{131}I -МАО непосредственно в левый желудочек и временной эмболизации капиллярного русла коронарных артерий [25]. Наиболее значимую роль в разработке, валидации и внедрении сцинтиграфии сердца с ^{131}I -МАО имели исследования М.А. Неуманн и соавт. [25]. В экспериментальных работах этой группы авторов было проведено сопоставление данных сцинтиграфического исследования с результатами прямого измерения МК и показана тесная взаимосвязь между скоростью МК и распределением микросфер [25].

В более поздних исследованиях авторами были продемонстрированы надежность разработанного метода и рекомендации по его клиническому использованию [26–28]. Безопасность сцинтиграфического исследования сердца с макроагрегатами была продемонстрирована в клиническом исследовании W.L. Ashburn и соавт. [29].

Работ отечественных авторов, посвященных оценке МК с помощью ^{131}I -МАО, представлено крайне мало. Основной вклад в изучение данного способа количественной оценки перфузии миокарда левого желудочка внесли исследования научной группы под руководством А.З. Эвентова [30]. В работах этого коллектива была продемонстрирована принципиальная возможность использования $^{99\text{m}}\text{Tc}$ для метки микросфер альбумина человеческой сыворотки, проведена валидизация метода, а также показаны его диагностические возможности.

Позитронная эмиссионная томография на сегодняшний день считается золотым стандартом оценки МК и РКК [31]. Принципиальная возможность и валидизация данного метода оценки показателей МК и РКК была показана в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях [1, 2, 32–34]. В частности, продемонстрировано, что единственным РФП, фракция экстракции которого имеет прямую линейную зависимость от величины МК, является ^{15}O в виде ^{15}O -воды. На основании этого можно заключить, что ПЭТ с ^{15}O -водой является наиболее точным методом оценки МК и РКК. Другие ПЭТ-трейсеры (Rb , NH_3) ввиду особенностей фармакокинетики хуже описывают динамику изменений величины МК, и результаты исследований с этими радионуклидами имеют приблизительный характер [33].

Однако ввиду большей доступности радиофармацевтических препаратов ПЭТ с Rb или ^{13}N чаще используются в клинической практике. К тому же стоит отметить, что практическое использование ^{15}O -воды на территории США не разрешено.

Широкие диагностические возможности в оценке МК и РКК у пациентов с различной кардиологической патологией также были продемонстрированы в большом количестве различного рода исследований. В статье А. Kaufmann и соавт. [2] было доказано преимущество количественного анализа данных перед визуальной оценкой результатов ПЭТ. В целом ряде работ [34–37] была показана прогностическая значимость количественной ПЭТ-перфузии миокарда в оценке риска развития неблагоприятных сердечных событий. Снижение значения РКК менее 1,5 связано с 16-кратным увеличением риска сердечной смерти [38].

Однако повсеместное использование ПЭТ в кардиологической практике ограничено рядом факторов, таких как недостаточная доступность ПЭТ-сканеров, систем получения радионуклида и синтеза радиофармацевтического препарата, инъекционного оборудования. Согласно данным Европейской комиссии по вопросам здравоохранения и защите прав потребителей, доля ПЭТ составляет около 6–7% от общего числа всех радиоизотопных исследований

[39]. В связи с этим ОФЭКТ по-прежнему остается самым распространенным методом радионуклидной диагностики.

Первые работы по определению показателей МК и РКК с помощью ОФЭКТ были основаны на планарной записи первого прохождения болюса РФП по полостям сердца и миокарду желудочков и вычислением глобального индекса накопления (retention index). В дальнейшем величину РКК вычисляли на основании данного индекса с учетом активности РФП в легочной артерии [40].

Продемонстрирована значимая корреляция рассчитанного показателя с величиной ФРК ($r = 0,85$; $p < 0,001$) [40, 41]. В исследовании группы авторов под руководством I. Yoshinori [42] было проведено сравнение значений РКК, определенных при помощи ОФЭКТ с ^{99m}Tc -Sestamibi и ПЭТ с ^{15}O Н₂О. Авторами выявлена сильная корреляционная взаимосвязь между исследуемыми величинами ($r = 0,845$; $p < 0,001$), при этом метод ОФЭКТ несколько занижал значения РКК по сравнению с ПЭТ [42].

В дальнейшем были предприняты попытки использовать томографическую запись с быстрым вращением детекторов гамма-камеры для оценки МК и РКК по отдельным сосудистым бассейнам. Используя эту технику записи, А. Суосо и соавт. [43] показали наличие сильной корреляционной взаимосвязи ($r = 0,85$; $p < 0,001$) сцинтиграфического показателя РКК с данными интракоронарной доплерографии: $1,36 \pm 0,43$ против $1,39 \pm 0,42$ соответственно.

Схожие результаты получены научной группой под руководством В. Нсу [44]. Авторами было проведено сравнение показателей МК и РКК, определенных с помощью ОФЭКТ с ^{99m}Tc -Sestamibi и ПЭТ с ^{13}N -аммонием. Достоверных различий по исследуемым показателям не выявлено: МК в условиях покоя составил ($0,78 \pm 0,14$) мл/мин/г против ($0,78 \pm 0,22$) мл/мин/г ($p = 0,929$), МК на фоне нагрузочной пробы – ($2,80 \pm 0,39$) мл/мин/г против ($2,83 \pm 0,54$) мл/мин/г ($p = 0,766$); РКК в группе здоровых добровольцев – ($3,58 \pm 0,47$) против ($3,67 \pm 0,47$) ($p = 0,472$); РКК в условиях покоя ($0,83 \pm 0,24$) мл/мин/г против ($0,74 \pm 0,31$) мл/мин/г ($p = 0,088$); РКК на фоне нагрузочной пробы – ($1,95 \pm 0,66$) мл/мин/г против ($1,93 \pm 0,78$) мл/мин/г ($p = 0,813$); РКК в группе пациентов с ИБС – $2,4 \pm 0,78$ против $2,53 \pm 0,72$ ($p = 0,601$) для ПЭТ и ОФЭКТ соответственно. Как и в предыдущей работе, выявлено незначительное смещение в меньшую сторону показателей МК и РКК, определенных методом ОФЭКТ по сравнению с ПЭТ. Кроме того, в данном исследовании авторами доказана высокая меж- и внутриоператорская воспроизводимость результатов ОФЭКТ в оцен-

ке количественных показателей миокардиальной перфузии.

Группой авторов из Японии под руководством Т. Tsukamoto [45] было проведено сравнение показателей РКК, определенных с помощью динамического ОФЭКТ с ^{99m}Tc -MIBI и ПЭТ с ^{15}O Н₂О. В данном исследовании была показана корреляционная зависимость показателей МК и РКК, определенных с помощью двух указанных модальностей ($r = 0,84$; $p < 0,0001$). Однако значения МК, по данным ОФЭКТ, были существенно ниже по сравнению с результатами ПЭТ. Авторы работы указывают, что в дальнейшем при модификации формулы расчета величин МК может быть возможным более точное определение данного показателя.

Необходимо отметить, что существенным недостатком классического ОФЭКТ-исследования является невозможность выполнения динамического сбора данных в томографическом режиме. Кроме того, гамма-камеры ангеровского типа значительно уступают ПЭТ по параметрам временного и пространственного разрешения [46].

Относительно недавно появилось новое поколение однофотонных эмиссионных компьютерных томографов с детекторами на основе кадмий-цинк-теллура, а также подкласс специализированных устройств кардиологического профиля [47]. Такие гамма-камеры обладают существенно большей чувствительностью, разрешающей способностью, а также энергетическим разрешением [48]. Поле зрения детекторов этих приборов сфокусировано на области сердца. При этом трехмерное изображение формируется сразу в процессе сбора данных. Это в сочетании с новыми алгоритмами реконструкции сцинтиграфических изображений позволяет проводить томографические динамические исследования и оценивать показатели МК и РКК [49].

Одной из основополагающих работ по оценке возможностей CZT-технологии в оценке МК и РКК является исследование группы ученых под руководством Т. D. Ruddy [50]. В эксперименте на крупных животных проведено сравнение показателей МК и РКК, определенных с помощью ОФЭКТ, с тремя радиофармацевтическими препаратами: ^{201}Tl , ^{99m}Tc -Tetrofosmin, ^{99m}Tc -Sestamibi. В качестве референсного способа оценки данных показателей был выбран инвазивный сцинтиграфический метод с использованием меченных микросфер альбумина. Авторами была выявлена хорошая взаимосвязь между исследуемыми методами. Так, значения МК лучше коррелировали с ^{201}Tl ($r = 0,81$) и несколько в меньшей степени с препаратами ^{99m}Tc – 0,56 (Tetrofosmin) и 0,38 (Sestamibi). Однако по показателю РКК была

выявлена сильная корреляция со всеми исследуемыми РФП: ^{201}Tl ($r = 0,81$), $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin ($r = 0,82$), $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi ($r = 0,8$) [50].

К одной из первых клинических работ в данном направлении можно отнести исследование научной группы под руководством S. Ben-Naim из Института ядерной медицины университетского колледжа Лондона [51]. Авторами статьи продемонстрирована практическая возможность оценки показателей МК и РКК с помощью динамической ОФЭКТ и отмечена высокая воспроизводимость результатов. В данной работе показано, что величина РКК статистически значимо меньше в группе больных с ангиографически значимыми стенозами коронарных артерий по сравнению с пациентами без таковых. Кроме того, показатель РКК достоверно уменьшается по мере возрастания степени стенозирования коронарных артерий. В то же время авторы акцентируют внимание на необходимости дальнейшей клинической валидации данного метода.

В исследовании В. Bouallègue и соавт. [52] проведено сравнение величины глобального и регионального РКК, определенных с помощью динамической ОФЭКТ, с результатами инвазивной коронарной ангиографии и ФРК у пациентов с тяжелым распространенным атеросклерозом коронарных артерий. Согласно полученным данным, РКК, определенный для всего левого желудочка, значимо коррелировал с количеством пораженных сосудов ($r = 0,70$; $p < 0,001$); а его региональное значение (вычисленное для бассейна коронарной артерии) связано как со степенью стенозирования, так и с величиной ФРК. При этом ROC-анализ показал, что чувствительность, специфичность и диагностическая точность этого показателя для оценки гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий составили 89, 82 и 85% соответственно.

Необходимо отметить, что в отличие от РКК показатель ФРК не отражает состояние микроциркуляторного венечного русла. Сравнение этих двух методов не противоречит логике, однако в результатах такого анализа неизбежно будут возникать определенные неточности. Исходя из вышесказанного, прямое сравнение данных ПЭТ и динамической ОФЭКТ является более верным с точки зрения физиологии коронарной микроциркуляции.

Такого рода анализ осуществлен научной группой R. Nikoulou и соавт., которыми установлено отсутствие достоверной разницы уровня МК, оцененного с помощью динамической ОФЭКТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрофосмином и ПЭТ с ^{13}N -аммонием в состоянии покоя. Однако сцинтиграфические значения стресс-индуцированного МК были ниже по сравне-

нию с ПЭТ [53]. Чувствительность, специфичность и диагностическая точность динамической ОФЭКТ в идентификации ишемии при пограничном значении РКК, равном 1,26, составили 70, 78 и 75% соответственно. Авторы подчеркивают, что определение РКК на CZT-камерах может использоваться в клинической практике как альтернатива ПЭТ.

Сравнительный анализ результатов динамической ОФЭКТ с данными магнитно-резонансной томографии сердца у пациентов с известной или подозреваемой ИБС проведен в работе Y.D. Fang и соавт. [54]. Согласно полученным результатам, стресс-индуцированный МК, оцененный с помощью вышеуказанных методов, продемонстрировал сильную корреляционную взаимосвязь ($r = 0,76$). Проведенный ROC-анализ показал, что при значении стресс-индуцированного МК = 1,32 мл/г/мин чувствительность, специфичность и диагностическая точность динамической ОФЭКТ в идентификации обструктивного поражения коронарных артерий составили 94, 90 и 93% соответственно. Сцинтиграфическая оценка РКК в данном исследовании не проводилась.

В исследовании M. Miyagawa и соавт. [55], которое посвящено оценке состояния коронарной гемодинамики у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий, выявлено наличие статистически значимых взаимосвязей сцинтиграфического показателя РКК со значением фракции выброса левого желудочка, ФРК и величиной SYNTAX Score. Чувствительность и специфичность динамической ОФЭКТ в идентификации многососудистого поражения коронарных артерий при выборе пограничного значения РКК = 1,3 составили 93,3 и 75,9% соответственно.

Важные с точки зрения методики проведения динамической ОФЭКТ миокарда результаты были получены в работе R.G. Wells и соавт. [56]. Авторы статьи исследовали влияние таких факторов, как корректировка поглощения гамма-квантов мягкими тканями грудной клетки, корректировка смещения сердца пациента относительно детекторов гамма-камеры и артефакты от накопления препарата в пуле крови на показатели МК и РКК. Согласно полученным данным, поправки на смещение тела пациента и на остаточную активность РФП в пуле крови повышали точность оценки показателей МК и РКК с помощью динамической ОФЭКТ по сравнению с ПЭТ. При этом коррекция аттенуации не приводила к увеличению точности сцинтиграфической методики. Также авторами статьи показана взаимосвязь сцинтиграфических величин МК и РКК с данными ПЭТ с ^{15}O Н₂O.

В 2018 г. проведено исследование WATERDAY [57], направленное на оценку показателей МК и РКК по данным динамической ОФЭКТ. В исследо-

вание включены больные стабильной ишемической болезнью сердца. Всем пациентам проводилась динамическая ОФЭКТ, ПЭТ с [^{15}O] H_2O и инвазивная коронарная ангиография с оценкой ФРК. Авторами получены следующие результаты: во-первых, доказана высокая межоператорская воспроизводимость скинтиграфического метода оценки МК и РКК. Во-вторых, показана сильная корреляционная взаимосвязь динамической ОФЭКТ с данными ПЭТ и величиной ФРК. Кроме того, рассчитаны показатели чувствительности, специфичности, точности, положительной и отрицательной прогностической ценности скинтиграфического показателя РКК, которые составили 83,3; 95,8; 93,3; 100 и 85,7% соответственно; для идентификации ишемии 58,3; 84,6; 81,1; 36,8 и 93% соответственно при обнаружении гемодинамически значимого стеноза (ФРК $\leq 0,8$).

В работе K. V. Zavadovsky и соавт. [58] в неселективной группе пациентов с установленным диагнозом и подозрением на ИБС регионарные значения МК на стрессе, относительный и абсолютный показатели РКК имели сильную положительную корреляцию со значениями ФРК: $\rho = 0,63$ ($p < 0,001$), $\rho = 0,66$ ($p < 0,01$) и $\rho = 0,73$ ($p < 0,01$) соответственно. Чувствительность и специфичность динамической ОФЭКТ с оценкой количественных показателей перфузии миокарда левого желудочка в идентификации гемодинамической значимости стеноза коронарной артерии составили 69,2 и 93,3% соответственно (пороговое значение РКК $\leq 1,48$). В другой работе этого же коллектива авторов [59], посвященной оценке МК у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий, продемонстрировано значимое снижение глобального РКК по сравнению с группой контроля: 1,39 (1,12; 1,69) и 1,86 (1,59; 2,2), $p < 0,001$. Пороговое значение РКК меньше 1,77, что позволяет идентифицировать многососудистое поражение с чувствительностью 81,8% и специфичностью 66,7%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на технические различия ПЭТ по сравнению с ОФЭКТ, применяемые методики оценки МК и КРР в значительной степени сходны. Более того, они практически не отличаются от одного из первых способов определения МК и РКК – скинтиграфии с ^{131}I - и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МАО. Основной принцип вышеперечисленных методов заключается в количественной оценке накопления радионуклидного индикатора и переводе его в значения МК, используя различные математические алгоритмы и модели. В проанализированных работах использовались различные методики как проведения динамической ОФЭКТ, так и обработки полученных результатов (таблица).

В большинстве исследований (62,5%) в качестве радиофармацевтического препарата использовался $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ как более широко распространенный. Болюсный принцип введения РФП применялся в 75% случаев, что обуславливало и выбор коротких по времени кадров для построения кривой «активность – время». В половине работ при оценке данных динамической ОФЭКТ миокарда была использована однокомпарментная (односоставная) модель. В первую очередь это связано с большей валидизированностью этой модели, так как она является основной при обработке ПЭТ-данных. В то же время модель Net Retention используется относительно недавно, ее отличительной особенностью является меньшая по сравнению с одно- и двусоставными моделями зависимость от фармакокинетики радионуклидного индикатора. Это может быть полезным при использовании РФП с нелинейной зависимостью накопления препарата от скорости МК, таких как $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрофосмин. Необходимо отметить, что большинство авторов использовали однодневный протокол проведения динамической ОФЭКТ, который в свою очередь обуславливал необходимость введения корректирующего параметра для второго исследования и, в определенной степени, усложнял математическую обработку результатов.

Методы улучшения качества скинтиграфических изображений, такие как коррекция аттенуации (attenuation correction, АС), корректировка движений (motion correction, МС), устранение артефактов сокращения сердца [60] в большей части рассмотренных исследований не использовалась. В настоящее время однозначной точки зрения на необходимость включения таких инструментов в алгоритм обработки данных динамической ОФЭКТ нет. Однако в статье T. D. Ruddy и соавт. [56], посвященной влиянию различных корректирующих факторов на скинтиграфические показатели МК и РКК, показана необходимость использования motion correction, а использование только attenuation correction значимо не влияло на данные показатели.

Методология проведения динамической ОФЭКТ во всех приведенных исследованиях имеет значительные сходства. Однако нельзя не принимать во внимание большое количество различий технического плана, которые перечислены выше. Это говорит о том, что методика скинтиграфической оценки МК и РКК на гамма-камерах CZT находится на завершающем этапе концептуально-методологических исследований. Подтверждается это не только схожими результатами приведенных работ, но также и валидизацией данных динамической ОФЭКТ с «золотыми» стандартами – ПЭТ и показателем ФРК [57, 58].

Таблица

Анализ различных методик проведения и обработки результатов динамической ОФЭКТ								
Автор	Гамма-камера	Тип, метод введения РФП	Стресс-агент	Алгоритм реконструкции	Модель реконструкции	МС/АС	Время исследования, мин	Протокол
D. Agostini и соавт., 2018	D-SPECT	МИБИ, инжектор (болюсно)	Regadenoson 400 мг	32 фрейма 21 × 3 с 1 × 9 с 1 × 15 с 1 × 21 с 1 × 27 с 7 × 30 с	Net retention	?/–	6	1-дневный
Y.D. Fang и соавт., 2017	GE Discovery NM 530c	МИБИ, ? (болюсно)	Дипиридамола 0,124 мг/кг/мин	48 фреймов 48 × 30 с	2-компарментная	?/–	5	1-дневный
F.B. Bouallègue и соавт., 2015	GE Discovery NM 530c	Тетрофосмин, ? (болюсно)	Дипиридамола 0,75 мг/кг, 4 мин	48 фреймов 30 × 3 с 18 × 15 с	1-компарментная	?/–	6	1-дневный
R. Nikoulou и соавт., 2016	GE Discovery CT/NM 570c	Тетрофосмин, ? (болюсно)	Аденозин 140 мкг/кг/мин	12 фреймов 6 × 10 с 6 × 30 с	1-компарментная	?/+	4	1-дневный
M. Miyagawa и соавт., 2017	GE Discovery NM 530c	МИБИ, тетрофосмин, ? (болюсно)	АТФ 160 мкг/кг/мин, 5 мин	200 фреймов 200 × 3 с	1-компарментная	?/–	10	1-дневный
S. Ben-Haim и соавт., 2013	D-SPECT	МИБИ, инжектор (болюсно)	Аденозин 140 мкг/кг/мин, 6 мин; дипиридамола 0,142 мг/кг/мин, 4 мин	60–70 фреймов	2-компарментная	?/–	6?	1-, 2-дневный
R.G. Wells и соавт., 2017	GE Discovery NM 530c	Тетрофосмин, инжектор 9 мл за 30 с	Дипиридамола 0,142 мг/кг/мин, 5 мин	19 фреймов 9 × 10 с 6 × 15 с 4 × 120 с	1-компарментная	+/+	11	1-дневный
K.V. Zavadosky и соавт., 2019	GE Discovery NM/CT 570 c	МИБИ (болюсно)	Аденозин 140 мкг/кг/мин, 4 мин	44 фрейма 40 × 4,5 с 4 × 45 с	Net retention	+/+	6	1-, 2-дневный

Примечание. Исследование проведено с коррекцией скintiграфических изображений – «–», без коррекции скintiграфических изображений – «+»; данные не представлены в исследовании – «?».

В настоящее время имеется недостаточное количество клинических исследований, однако потенциальные возможности динамической ОФЭКТ как метода оценки МК и РКК высоки. Эта методика может стать простой и доступной альтернативой существующим способам оценки показателей МК и РКК, что позволит повысить шансы информативной радионуклидной диагностики в оценке тяжести коронарной недостаточности и, следовательно, будет способствовать более точной стратификации риска и определению подходящей тактики лечения кардиологических пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

- Kajander S.A., Joutsiniemi E., Saraste M., Pietila M., Ukkonen H., Saraste A., Sipila H.T., Teras M., Maki M., Airaksinen J., Hartiala J., Knuuti J. Clinical value of absolute quantification of myocardial perfusion with 15o-water in coronary artery disease. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2011; 4 (6): 678–684. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.110.960732.
- Kaufmann P.A., Camici P.G. Myocardial blood flow measurement by PET: Technical aspects and clinical applications. *J. Nucl. Med.* 2005; 46 (1): 75–88.
- Kassab G.S., Lin D.H., Fung Y.C. Morphometry of pig coronary venous system. *Am. J. Physiol.* 1994; 267 (6 Pt 2): H2100–H2113. DOI: 10.1152/ajpheart.1994.267.6.H2100.
- Dawson D., Rinkevich D., Belcik T., Jayaweera A.R., Rafter P., Kaul S., Wei K. Measurement of myocardial blood flow velocity reserve with myocardial contrast echocardiography in patients with suspected coronary artery disease: comparison with quantitative gated Technetium 99m-sestamibi single photon emission computed tomography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2003; 16 (11): 1171–1177. DOI: 10.1067/S0894-7317(03)00646-1.
- Dodge J.T. Jr., Brown B.G., Bolson E.L., Dodge H.T. Lumen diameter of normal human coronary arteries. Influence of age, sex, anatomic variation, and left ventricular hypertrophy or dilation. *Circulation*. 1992; 86 (1): 232–246. DOI: 10.1161/01.cir.86.1.232.
- Herrmann J., Kaski L.C., Lerman A. Coronary Microvascular dysfunction in the clinical setting: from mystery to reality. *Eur.*

- Heart J.* 2012; 33 (22): 2771–2783. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs246.
7. Nijjer S.S., de Waard G.A., Sen S., van de Hoef T.P., Petracco R., Echavarría-Pinto M., van Lavieren M.A., Meuwissen M., Danad I., Knaapen P., Escaned J., Piek J.J., Davies J.E., van Royen N. Coronary pressure and flow relationships in humans: phasic analysis of normal and pathological vessels and the implications for stenosis assessment: a report from the Iberian-Dutch-English (IDEAL) collaborators. *Eur. Heart J.* 2016; 37 (26): 2069–2080. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv626.
 8. Westerhof N., Boer C., Lamberts R.R., Sipkema P. Cross-talk between cardiac muscle and coronary vasculature. *Physiol. Rev.* 2006; 86 (4): 1263–308. DOI: 10.1152/physrev.00029.2005.
 9. Marcus M.L., Harrison D.G., White C.W., Hiratzka L.F. Assessing the physiological significance of coronary obstruction in man. *Can. J. Cardiol.* 1986; (Suppl. A): 195A–199A.
 10. Lamping K.G., Kanatsuka H., Eastham C.L., Chilian W.M., Marcus M.L. Nonuniform vasomotor responses of the coronary microcirculation to serotonin and vasopressin. *Circ. Res.* 1989; 65 (2): 343–351. DOI: 10.1161/01.res.65.2.343.
 11. Kanatsuka H., Lamping K.G., Eastham C.L., Marcus M.L. Heterogeneous changes in epimyocardial microvascular size during graded coronary stenosis. Evidence of the microvascular site for autoregulation. *Circ. Res.* 1990; 66: 389–396. DOI: 10.1161/01.res.66.2.389.
 12. Berne R.M. Cardiac nucleotides in hypoxia: possible role in regulation of coronary blood flow. *Am. J. Physiol.* 1963; 204: 317–322. DOI: 10.1152/ajplegacy.1963.204.2.317.
 13. Case R.B., Greenberg H. The Response of canine coronary vascular resistance to local alterations in coronary arterial P_{CO_2} . *Circ. Res.* 1976; 39 (4): 558–566. DOI: 10.1161/01.res.39.4.558.
 14. Ishizaka H., Kuo L. Acidosis-induced coronary arteriolar dilation is mediated by ATP-sensitive potassium channels in vascular smooth muscle. *Circ. Res.* 1996; 78 (1): 50–57. DOI: 10.1161/01.res.78.1.50.
 15. Feigl E.O. Berne's adenosine hypothesis of coronary blood flow control. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004; 287 (5): H1891–1894. DOI: 10.1152/classicessays.00003.2004.
 16. Kuo L., Davis M.J., Chilian W.M. Myogenic activity in isolated subepicardial and subendocardial coronary arterioles. *Am. J. Physiol.* 1988; 255 (6–2): H1558–1562. DOI: 10.1152/ajpheart.1988.255.6.H1558.
 17. Cornelissen A.J., Dankelman J., Van Bavel E., Spaan J.A. Balance between myogenic, flow-dependent, and metabolic flow control in coronary arterial tree: a model study. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2002; 282(6):H2224–H2237. DOI: 10.1152/ajpheart.00491.2001.
 18. Lundberg J.O., Gladwin M.T., Weitzberg E. Strategies to increase nitric oxide signalling in cardiovascular disease. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2015; 14 (9): 623–641. DOI: 10.1038/nrd4623.
 19. Duncker D.J., Bache R.J. Regulation of coronary blood flow during exercise. *Physiol. Rev.* 2008; 88 (3): 1009–1086. DOI: 10.1152/physrev.00045.2006.
 20. Camm J.A., Luscher T.F., Serruys P.W. The ESC textbook of cardiovascular medicine. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 2009: 1398.
 21. Camici P.G., Rimoldi O.E. The clinical value of myocardial blood flow measurement. *J. Nucl. Med.* 2009; 50 (7): 1076–1087. DOI: 10.2967/jnumed.108.054478.
 22. Gould K.L., Lipscomb K., Hamilton G.W. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am. J. Cardiol.* 1974; 33 (1): 87–94. DOI: 10.1016/0002-9149(74)90743-7.
 23. Nijjer S.S., de Waard G.A., Sen S., van de Hoef T.P., Petracco R., Echavarría-Pinto M., van Lavieren M.A., Meuwissen M., Danad I., Knaapen P., Escaned J., Piek J.J., Davies J.E., van Royen N. Coronary pressure and flow relationships in humans: phasic analysis of normal and pathological vessels and the implications for stenosis assessment: a report from the Iberian-Dutch-English (IDEAL) collaborators. *Eur. Heart J.* 2016; 37 (26): 2069–2080. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv626.
 24. Lee J.M., Hwang D., Park J., Zhang J., Tong Y., Kim C.H., Bang J.I., Suh M., Paeng J.C., Cheon G.J., Koo B.K. Exploring coronary circulatory response to stenosis and its association with invasive physiologic indexes using absolute myocardial blood flow and coronary pressure. *Circulation.* 2017; 136 (19): 1798–1808. DOI: 10.1161/CIRCULATION-AHA.117.029911.
 25. Heymann M.A., Payne B.D., Hoffman J.I., Rudolph A.M. Blood flow measurements with radionuclide-labeled microspheres. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1977; 20 (1): 55–79. DOI: 10.1016/s0033-0620(77)80005-4.
 26. Prinzen F.W., Glenn R.W. Developments in non-radioactive microsphere techniques for blood flow measurement. *Cardiovasc. Res.* 1994; 28 (10): 1467–1475. DOI: 10.1093/cvr/28.10.1467.
 27. Bassingthwaite J.B., Malone M.A., Moffett T.C., King R.B., Chan I.S., Link J.M., Krohn K.A. Molecular and particulate depositions for regional myocardial flows in sheep. *Circ. Res.* 1990; 66 (5): 1328–1344. DOI: 10.1161/01.res.66.5.1328.
 28. Austin R.E., Hauck W.W., Aldea G.S., Flynn A.E., Coggins D.L., Hoffman J.I. Quantitating error in blood flow measurements with radioactive microspheres. *Am. J. Physiol.* 1989; 257 (1 Pt 2):H280–H288. DOI: 10.1152/ajpheart.1989.257.1.H280.
 29. Ashburn W.L., Braunwald E., Simon A.L., Peterson K.L., Gault J.H. Myocardial perfusion imaging with radioactive-labeled par tides injected directly into the coronary circulation of patients with coronary artery disease. *Circulation.* 1971; 44: 851–865. DOI: 10.1161/01.cir.44.5.851.
 30. Чорголиани Т.Н., Грацианский Н.А., Будницкий В.А. Микроциркуляция миокарда по данным сцинтиграфии с мечеными микросферами. *Медицинская радиология.* 1989; 2 (34): 17–21.
 31. Gould K.L., Johnson N.P., Bateman T.M., Beanlands R.S., Bengel F.M., Bober R., Camici P.G., Cerqueira M.D., Chow B.J.W., Di Carli M.F., Dorbala S., Gewirtz H., Groppler R.J., Kaufmann P.A., Knaapen P., Knuuti J., Merhige M.E., Rentrop K.P., Ruddy T.D., Schelbert H.R., Schindler T.H., Schwaiger M., Sdringola S., Vitarello J., Williams K.A.Sr., Gordon D., Dilsizian V., Narula J. Anatomic versus physiologic assessment of coronary artery disease: Role of coronary flow reserve, fractional flow reserve, and positron emission tomography imaging in revascularization decision-making. *J.*

- Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (18): 1639–1653. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.07.076.
32. Бокерия Л.А., Асланиди И.П., Шурупова И.В., Чернова А.А. Значение совмещенной стресс-ПЭТ/КТ миокарда с контрастным усилением коронарных артерий при обследовании пациентов с верифицированной и предполагаемой ишемической болезнью сердца. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания»*. 2016; 17 (4): 4–11.
 33. Knaapen P. Quantitative myocardial blood flow imaging: not all flow is equal. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2014; 41 (1): 116–118. DOI: 10.1007/s00259-013-2585-6.
 34. Tio R.A., Dabeshlim A., Siebelink H.M. de Sutter J., Hillege H.L., Zeebregts C.J., Dierckx R.A., van Veldhuisen D.J., Zijlstra F., Slart R.H. Comparison between the prognostic value of left ventricular function and myocardial perfusion reserve in patients with ischemic heart disease. *J. Nucl. Med.* 2009; 50 (2): 214–219. DOI: 10.2967/jnumed.108.054395.
 35. Herzog B.A., Husmann L., Valenta I., Gaemperli O., Siegrist P.T., Tay F.M., Burkhard N., Wyss C.A., Kaufmann P.A. Long-term prognostic value of ¹³N-ammonia myocardial perfusion positron emission tomography added value of coronary flow reserve. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54 (2): 150–156. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.02.069.
 36. Fukushima K., Javadi M.S., Higuchi T., Lautamaki R., Merrill J., Nekolla S.G., Bengel F.M. Prediction of short-term cardiovascular events using quantification of global myocardial flow reserve in patients referred for clinical ⁸²Rb PET perfusion imaging. *J. Nucl. Med.* 2011; 52 (5): 726–732. DOI: 10.2967/jnumed.110.081828.
 37. Ziadi M.C., Dekemp R.A., Williams K.A., Guo A., Chow B.J., Renaud J.M., Ruddy T.D., Sarveswaran N., Tee R.E., Beanlands R.S. Impaired myocardial flow reserve on rubidium-82 positron emission tomography imaging predicts adverse outcomes in patients assessed for myocardial ischemia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58 (7): 740–748. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.01.065.
 38. Murthy V.L., Naya M., Foster C.R., Hainer J., Gaber M., Di Carli G., Blankstein R., Dorbala S., Sitek A., Pencina M.J., Di Carli M.F. Improved cardiac risk assessment with noninvasive measures of coronary flow reserve. *Circulation.* 2011; 124 (20): 2215–2224. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.050427.
 39. Preliminary report on supply of radioisotopes for medical use and current developments in nuclear medicine; rev. 8. Luxembourg: SANCO/C/3/HWD, 2009; 67.
 40. Iida H., Eberl S., Kim K., Tamura Y., Ono Y., Nakazawa M., Sohlberg A., Zeniya T., Hayashi T., Watabe H. Absolute quantitation of myocardial blood flow with ²⁰¹Tl and dynamic SPECT in canine: optimisation and validation of kinetic modelling. *Eur. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2008; 35 (5): 896–905. DOI: 10.1007/s00259-007-0654-4.
 41. Gullberg G.T., Di Bella E.V., Sinusas A.J. Estimation of coronary flow reserve: can SPECT compete with other modalities? *J. Nucl. Cardiol.* 2001; 8 (5): 620–625. DOI: 10.1067/mnc.2001.118121.
 42. Yoshinori I., Chietsugu K., Kazuyuki N., Kuge Y., Furuyama H., Morita K., Kohya T., Kitabatake A., Tamaki N. Estimation of myocardial blood flow and myocardial flow reserve by ^{99m}Tc-sestamibi imaging: comparison with the results of [¹⁵O]H₂O PET. *EJNMMI.* 2003; 30 (2): 281–287. DOI: 10.1007/s00259-002-1031-y.
 43. Storto G., Cirillo P., Vicario M.L., Pellegrino T., Sorrentino A.R., Petretta M., Galasso G., De Sanctis V., Piscione F., Cuocolo A. Estimation of coronary flow reserve by Tc-99m sestamibi imaging in patients with coronary artery disease: Comparison with the results of intracoronary Doppler technique. *J. Nucl. Cardiol.* 2004; 11 (6): 682–688. DOI: 10.1016/j.nuclcard.2004.08.007/
 44. Hsu B., Hu L.H., Yang B.H., Chen L.C., Chen Y.K., Ting C.H., Hung G.U., Huang W.S., Wu T.C. SPECT myocardial blood flow quantitation toward clinical use: a comparative study with (¹³N)-Ammonia PET myocardial blood flow quantitation. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2017; 44 (1): 17–28. DOI: 10.1007/s00259-016-3491-5.
 45. Tsukamoto T., Ito Y., Noriyasu K., Morita K., Katoh C., Okamoto H., Tamaki N. Quantitative assessment of regional myocardial flow reserve using Tc-99m-sestamibi imaging comparison with results of ¹⁵O-water PET. *Circ. J.* 2005; 69 (2): 188–193. DOI: 10.1253/circj.69.188.
 46. Slomka P., Berman D.S., Germano G. Myocardial blood flow from SPECT. *J. Nucl. Cardiol.* 2017; 24 (1): 278–281. DOI: 10.1007/s12350-015-0386-y.
 47. Imbert L., Poussier S., Franken P.R., Songy B., Verger A., Morel O., Wolf D., Noel A., Karcher G., Marie P.Y. Compared performance of high-sensitivity cameras dedicated to myocardial perfusion SPECT: a comprehensive analysis of phantom and human images. *J. Nucl. Med.* 2012; 53 (12): 1897–1903. DOI: 10.2967/jnumed.112.107417.
 48. Klein R., Hung G.U., Wu T.C., Huang W.S., Li D., de Kemp R.A., Hsu B. Feasibility and operator variability of myocardial blood flow and reserve measurements with ^{99m}Tc-sestamibi quantitative dynamic SPECT/CT imaging. *J. Nucl. Cardiol.* 2014; 21 (6): 1075–1088. DOI: 10.1007/s12350-014-9971-8.
 49. Hsu B., Chen F.C., Wu T.C., Huang W.S., Hou P.N., Chen C.C., Hung G.U. Quantitation of myocardial blood flow and myocardial flow reserve with ^{99m}Tc-sestamibi dynamic SPECT/CT to enhance detection of coronary artery disease. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2014; 41 (12): 2294–2306. DOI: 10.1007/s00259-014-2881-9.
 50. Wells R.G., Timmins R., Klein R., Lockwood J., Marvin B., deKemp R.A., Wei L., Ruddy T.D. Dynamic SPECT measurement of absolute myocardial blood flow in a porcine model. *J. Nucl. Med.* 2014; 55 (10): 1685–1691. DOI: 10.2967/jnumed.114.139782.
 51. Ben-Haim S., Murthy V.L., Breault C., Allie R., Sitek A., Roth N., Fantony J., Moore S.C., Park M.A., Kijewski M., Haroon A., Slomka P., Erlandsson K., Baavour R., Zilberstien Y., Bomanji J., Di Carli M.F. Quantification of Myocardial Perfusion Reserve Using Dynamic SPECT Imaging in Humans: A Feasibility Study. *J. Nucl. Med.* 2013; 54 (6): 873–879. DOI: 10.2967/jnumed.112.109652.
 52. Bouallègue F.B., Roubille F., Lattuca B., Cung T.T., Macia J.C., Gervasoni R., Leclercq F., Mariano-Goulart D. SPECT myocardial perfusion reserve in patients with mul-

- tivessel coronary disease: correlation with angiographic findings and invasive fractional flow reserve measurements. *J. Nucl. Med.* 2015; 56 (11): 1712–1717. DOI: 10.2967/jnumed.114.143164.
53. Nkoulou R., Fuchs T.A., Pazhenkottil A.P., Kuest S.M., Ghadri J.R., Stehli J., Fiechter M., Herzog B.A., Gaemperli O., Buechel R.R., Kaufmann P.A. Absolute myocardial blood flow and flow reserve assessed by gated spect with cadmium-zinc-telluride detectors using ^{99m}Tc-Tetrofosmin: Head-to-head comparison with ¹³N-Ammonia PET. *J. Nucl. Med.* 2016; 57 (12): 1887–1892. DOI: 10.2967/jnumed.115.165498.
54. Fang Y.D., Liu Y.C., Ho K.C., Kuo F.C., Yang C.F., Yen T.C., Hsieh I.C. Single-scan rest/stress imaging with Tc-Sestamibi and cadmium zinc telluride-based SPECT for hyperemic flow quantification: A feasibility study evaluated with cardiac magnetic resonance imaging. *PLoS One.* 2017; 12 (8): e0183402. DOI: 10.1371/journal.pone.0183402.
55. Miyagawa M., Nishiyama Y., Uetani T., Ogimoto A., Ikeda S., Ishimura H., Watanabe E., Tashiro R., Tanabe Y., Kido T., Kurata A., Mochizuki T. Estimation of myocardial flow reserve utilizing an ultrafast cardiac SPECT: Comparison with coronary angiography, fractional flow reserve, and the SYNTAX score. *Int. J. Cardiol.* 2017; 244: 347–353. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.06.012.
56. Wells R.G., Marvin B., Poirier M., Renaud J., deKemp R.A., Ruddy T.D. Optimization of SPECT measurement of myocardial blood flow with corrections for attenuation, motion, and blood binding compared with PET. *J. Nucl. Med.* 2017; 58 (12): 2013–2019. DOI: 10.2967/jnumed.117.191049.
57. Agostini D., Roule V., Nganoa C., Roth N., Baavour R., Parienti J.J., Beygui F., Manrique A. First validation of myocardial flow reserve assessed by dynamic ^{99m}Tc-sestamibi CZT-SPECT camera: head to head comparison with ¹⁵O-water PET and fractional flow reserve in patients with suspected coronary artery disease. The WATERDAY study. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2018; 45 (7): 1079–1090. DOI: 10.1007/s00259-018-3958-7.
58. Zavadovsky K.V., Mochula A.V., Boshchenko A.A., Vrublevsky A.V., Baev A.E., Krylov A.L., Gulya M.O., Nesterov E.A., Liga R., Gimelli A. Absolute myocardial blood flows derived by dynamic CZT scan vs invasive fractional flow reserve: Correlation and accuracy. *J. Nucl. Cardiol.* 2019. DOI: 10.1007/s12350-019-01678-z.
59. Мочула А.В., Завадовский К.В., Андреев С.Л., Лишманов Ю.Б. Динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда как метод идентификации многососудистого поражения коронарного русла. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2016; 97 (5): 289–295. DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-5.
60. Завадовский К.В., Мишкина А.И., Мочула А.В., Лишманов Ю.Б. Методика устранения артефактов движения сердца при выполнении перфузионной сцинтиграфии миокарда. *Российский электронный журнал лучевой диагностики.* 2017; 7 (2): 56–64. DOI: 10.21569/2222-7415-2017-7-2-56-64.

Сведения об авторах

Мочула Андрей Викторович, канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория радионуклидных методов исследования, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0003-0883-466X.

Мальцева Алина Николаевна, клинический ординатор, лаборант-исследователь, лаборатория радионуклидных методов исследования, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0002-1311-0378.

Завадовский Константин Валерьевич, д-р мед. наук, руководитель лаборатории радионуклидных методов исследования, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0002-1513-8614.

(✉) **Мочула Андрей Викторович**, e-mail: mochula.andrew@gmail.com

Поступила в редакцию 06.04.2020

Подписана в печать 29.09.2020

Роль метаболического синдрома в патогенезе гонартроза. Новый взгляд на проблему.

Порядин Г.В.¹, Захватов А.Н.², Тарасова Т.В.², Тимошкин В.О.²

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1

² Национальный исследовательский Мордовский государственный университет (МГУ) им. Н.П. Огарёва Россия, 430005, г. Саранск, ул. Ульянова, 26А

РЕЗЮМЕ

На сегодняшний день получены многочисленные данные, неоспоримо доказывающие взаимосвязь остеоартроза (ОА) с метаболическим синдромом.

При гиперлипидемических состояниях свободные жирные кислоты аномально накапливаются в тканях суставов. Это оказывает липотоксическое действие, что приводит к дисфункции клеток и их гибели. Пальмитаты и стеараты вызывают выраженное проапоптотическое действие на хондроциты суставного хряща.

Факторы системной воспалительной реакции, продуцируемые жировой тканью, выступают в качестве значимого звена в патогенезе метаболического ОА коленного сустава. Метаболические нарушения, инсулинорезистентность, дислипидемия способствуют увеличению продукции медиаторов воспаления, гликированных соединений, образованию кислородных радикалов, провоцирующих эндотелиальную дисфункцию.

Локальным звеном в патогенезе метаболического гонартроза является взаимосвязь внутрисуставных структур (суставного хряща, синовиальной оболочки, субхондральной кости и синовиальной жидкости) с внутрисуставной инфрапателлярной жировой клетчаткой. Доказано, что инфрапателлярная жировая клетчатка значительно увеличивается у пациентов с ожирением. Из-за близкого расположения с суставным хрящом и синовиальной оболочкой, жировая ткань находится с ними в тесном контакте. Под влиянием системных метаболитов, разрастаясь, адипоциты, преадипоциты, макрофаги, фибробласты и другие клетки жировых тел усиливают продукцию и высвобождение адипокинов, таких как лептин, адипонектин, висфатин, цитокинов, которые стимулируют асептическое воспаление, приводящее к развитию синовита, дегенерации хряща и прогрессированию гонартроза.

Таким образом, метаболический синдром оказывает негативное влияние на состояние тканей сустава, способствуя возникновению гонартроза или его прогрессированию, реализуясь как через системные эффекты, так и за счет локального воздействия гипертрофируемой инфрапателлярной жировой клетчатки на компоненты синовиальной среды сустава.

Ключевые слова: метаболический синдром, остеоартроз, дислипидемия, адипокины, оксидативный стресс, жировые тела Гоффа.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Для цитирования: Порядин Г.В., Захватов А.Н., Тарасова Т.В., Тимошкин В.О. Роль метаболического синдрома в патогенезе гонартроза. Новый взгляд на проблему. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (1): 190–199. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-190-199>.

✉ Захватов Алексей Николаевич, e-mail: zachvatan78@mail.ru.

The role of metabolic syndrome in the pathogenesis of knee osteoarthritis: a new view on the problem

Poryadin G.V.¹, Zakhvatov A.N.², Tarasova T.V.², Timoshkin V.O.²

¹ Russian National Research Pirogov Medical University
Ostrovityanova Str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation

² National Research Ogarev Mordovia State University
Bolshevistskaya Str., 68, Saransk, 430005, Russian Federation

ABSTRACT

Currently, numerous studies undeniably prove the influence of metabolic syndrome on osteoarthritis (OA) progression.

In hyperlipidemia, free fatty acids abnormally accumulate in the cartilage tissue and provoke cell dysfunction and necrosis. Studies show that palmitate and stearate have a pronounced proapoptotic effect on chondrocytes of the articular cartilage.

Mediators of the systemic inflammatory response produced by the adipose tissue act as a significant link in the pathogenesis of metabolic OA in the knee joint. Metabolic disorders, insulin resistance, and dyslipidemia boost production of inflammatory mediators and glycosylated compounds and formation of free oxygen radicals provoking endothelial dysfunction.

A relationship between intra-articular structures (articular cartilage, synovial membrane, subchondral bone and synovial fluid) and the intra-articular infrapatellar fat pad is a local pathogenetic factor in the metabolic OA of the knee. It is proven that the intra-articular infrapatellar fat pad increases significantly in obese patients. Due to proximity to the articular cartilage and synovial membrane, the adipose tissue is in close contact with them. The influence of systemic metabolites activates the growth of adipocytes, preadipocytes, macrophages, fibroblasts, and other fat body cells which enhance the production and release of adipokines, such as leptin, adiponectin, visfatin, and cytokines, that in turn stimulate aseptic inflammation resulting in development of synovitis, cartilage degeneration, and gonarthrosis progression.

Therefore, the metabolic syndrome has a negative impact on the condition of the joint tissues, contributing to the development of gonarthrosis or its progression. It manifests itself both through systemic effects and the local impact of the hypertrophied infrapatellar fat pad on the components of the synovial joint environment.

Key words: metabolic syndrome, osteoarthritis, dyslipidemia, adipokines, oxidative stress, infrapatellar fat pad.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Poryadin G.V., Zakhvatov A.N., Tarasova T.V., Timoshkin V.O. The role of metabolic syndrome in the pathogenesis of knee osteoarthritis: a new view on the problem. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (1): 190–199. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-190-199>.

ВВЕДЕНИЕ

Метаболический синдром (МС) – это комплекс метаболических и гормональных нарушений, являющихся факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Данный синдром классически объединяет абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, артериальную гипертензию, нарушение углеводного обмена, повышение триглицеридов и снижение холестерина липопротеидов высокой плотности. Все эти составляющие являются пре-

дикторами неблагоприятного течения остеоартроза (ОА) [1].

Статистические данные показывают четкую зависимость ремоделирования суставов от общеметаболических нарушений [2]. С каждым вновь проявившим себя компонентом МС тяжесть ОА возрастает. Так, на основании выборки из 482 пациентов среди исследуемых с монофакторным нарушением ОА коленного сустава имели 12,8%, в то время как обладатели двух и более компонентов МС – 23,2% [3]. Коморбидность метаболической и сосудистой па-

тологии обуславливают раннее прогрессирующее течение ОА с выраженными клинико-функциональными нарушениями. При этом отмечается большая продолжительность обострений заболевания, преобладание генерализованной формы, частое развитие синовитов и периаартритов, более выраженный болевой синдром [4].

Ассоциация МС и ОА более выражена у людей молодого возраста и уменьшается с возрастом [5]. Гендерная предрасположенность к ОА при МС показала превалирующий риск у женщин во всех возрастах, что следует связать с особенностями функционирования половых гормонов [6].

Развитие остеоартроза, особенно в коленных суставах, приводит к ограничению физической активности и в последующем прогрессированию ожирения. Таким образом формируется порочный круг, при котором, с одной стороны, МС способствует развитию ОА, а с другой, вследствие дегенеративно-дистрофических процессов в суставе ограничивается двигательный режим, – содействует прогрессированию ожирения и МС.

Все патогенетические факторы, способствующие возникновению гонартроза при МС, можно разделить на системные (липотоксичность и эндотелиальную дисфункцию), развивающиеся вследствие дислипидемии; активацию окислительного стресса на фоне гипергликемии и инсулинорезистентности; усиленную продукцию в условиях ожирения адипокинами активных метаболитов, индуцирующих и поддерживающих воспаление в суставах. Ряд авторов доказывают значимость локальных факторов в патогенезе гонартроза, и в частности роли инфрапателлярной жировой клетчатки, непосредственно контактирующей с синовиальной оболочкой коленного сустава, гипертрофирующейся при метаболическом синдроме, активно участвуя в реализации деструктивных процессов внутрисуставных структур.

ЗНАЧИМОСТЬ МЕХАНИЧЕСКОГО ФАКТОРА

Согласно изначально принятой концепции развития ОА при МС, именно механический фактор, т.е. избыточный вес, являясь ключевым фактором, способствует перерастяжению связочного аппарата, повышению подвижности внутрисуставных структур, нагрузки на суставные поверхности. Таким образом, усиливается их трение, а значит постоянное раздражение и развитие асептического воспаления [7]. Кроме того, пациенты с ожирением часто имеют большую костную массу, что повышает давление в субхондральной кости и способствует нарушению трофики, формированию субхондральных кист и

разрушению хряща [8]. При этом коленный сустав является первоочередной мишенью, поражаясь под влиянием значительных биомеханических факторов [9]. Многочисленные исследования, проводимые среди женщин с МС, показали, что снижение веса в среднем на 5 кг уменьшало риск развития ОА коленных суставов на 50% [10, 11].

Однако следует отметить, что перегрузка суставов не может объяснить убедительные эпидемиологические данные, демонстрирующие связь между ожирением и ОА суставов верхней конечности, которые не несут значительную нагрузку. При этом у пациентов с ожирением и МС риск гонартроза выше, чем у пациентов с ожирением без метаболического синдрома [12].

Согласно современным данным, механическому фактору при МС отводится существенная отягощающая роль в прогрессировании ОА, однако не первостепенная. Основным системным патологическим процессом признается дислипидемия и гиперсекреция жировой тканью провоспалительных медиаторов и цитокинов [13]. Накопление липидов в хондроцитах и системное низкоуровневое воспаление (метавоспаление) с участием адипокинов и цитокинов нарушают гомеостаз, приводя к липотоксичности и дегенеративным изменениям тканей сустава [14].

ДИСЛИПИДЕМИЯ

Липидный дисбаланс является ключевым метаболическим нарушением, связанным с метаболическим синдромом и ожирением. Высококалорийная диета неблагоприятно сказывается на барьерных свойствах слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), способствует нарушению ее целостности, понижению продукции антимикробных пептидов и муцинов. Кроме того, изменяется микрофлора кишечника, возрастает продукция провоспалительных метаболитов, в частности липополисахаридов (ЛПС) [15]. Повышенная проницаемость кишечной стенки обеспечивает избыточное поступление ЛПС в системную циркуляцию, которая поддерживает хроническое низкокодифференцированное воспаление в организме с активацией компонентов врожденного иммунитета через Toll-подобные рецепторы (TLRs) 4 [16].

Доклинические исследования показали, что ЛПС подавляет активность синтеза хрящевого матрикса, повышая выработку IL-1 β по механизму up-regulation через TLRs, присутствующие в суставном хряще человека [17]. Также опосредованно через активацию циркулирующих моноцитов повышается синтез белка остеопонтина, ответственного за активацию матриксных металлопротеиназ (ММП) и регуляцию

клеточной миграции, который обладает провоспалительной активностью и способен участвовать в ремоделировании сосудов, способствуя ишемизации суставов [18]. Накопление ЛПС за счет активации трансформирующего фактора роста (TGF) β приводит к увеличению эктопического образования костей, усиливает воспаление синовиальной оболочки из-за активации макрофагов [17].

Формирующаяся дислипидемия при МС приводит к аномальному накоплению липидов в тканях, и гиперинсулинемия, возникающая на фоне инсулинорезистентности с компенсаторной целью, носят как прямой альтернативный характер, так и опосредованный [13].

Суставные хондроциты в отличие от большинства других клеток характеризуются существенным запасом липидных отложений. Накопление избыточного уровня липидов в хондроцитах при гиперлипидемических состояниях по типу инфильтрации приводит к липотоксичности. Свободные жирные кислоты считаются основными факторами, оказывающими повреждающее действие. Полученные данные доказывают, что основным механизмом, посредством которого токсичные концентрации олеата и пальмитата оказывают повреждающее действие в суставных хондроцитах, является активация апоптоза. Количественная оценка гипоплоидии ДНК с помощью проточной цитометрии выявила накопление субдиплоидных апоптотических клеток, а оценка ядерной морфологии показала, что ядерная конденсация и фрагментация были значительно увеличены. Кроме того, анализы вестерн-блоттинга продемонстрировали, что олеат индуцировал каспазу-3 и -7, а ингибитор панкаспазы zVAD-fmk полностью предотвращал индуцированную олеатом цитотоксичность [13].

Эксперименты на мышинной модели с применением диеты с повышенным содержанием жиров показали, что частота возникновения ОА в группе с добавлением полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) была ниже как в отношении идиопатического, так и посттравматического ОА. Полученные данные обусловлены тем, что ПНЖК ингибируют вызванный гиперлипидемией апоптоз, перенаправляя насыщенные жирные кислоты в триглицеридные пулы, которые запасаются в виде нейтральных жиров [19].

Двумя центральными классами липидных медиаторов воспаления являются омега-6 и омега-3 ПНЖК. Омега-6 ПНЖК, такие как арахидоновая кислота, являются предшественниками провоспалительных эйкозаноидов, в том числе простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов. Омега-3 ПНЖК, такие как эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты, наоборот, ингибируют активность воспа-

ления. На экспериментальной модели доказано, что уменьшение соотношения омега-6 : омега-3 либо с помощью диеты, либо генетически путем введения трансгена fat-1, который эндогенно преобразует омега-6 в омега-3, приводит к уменьшению риска развития ОА коленного сустава [20, 21].

Опосредованные повреждающие факторы дислипидемии проявляются в нарушениях микроциркуляторного обеспечения хрящевой ткани. Повышенная инфильтрация интимы сосудов синовиальной оболочки и субхондральной кости липидами способствует активации их перекисному окислению, развитию эндотелиальной дисфункции, плазматическому пропитыванию, прогрессированию атеросклероза и ремоделированию сосудов [13].

ГИПЕРГЛИКЕМИЯ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Гипергликемия и глюкозотоксичность являются значимыми триггерами повреждений при гонартрозе. Изменения функции переносчиков глюкозы на поверхности хондроцитов способствуют поддержанию воспалительного и дегенеративно-дистрофического процесса, при этом ингибируя анаболические эффекты. Нейротоксическое воздействие гипергликемии приводит к нервно-мышечным повреждениям, что усугубляет течение ОА и приводит дестабилизации сустава [22].

На фоне гиперинсулинемии активируется симпатическая система, повышается задержка Na в организме, что ведет к дополнительной окклюзии просвета сосудов, развитию артериальной гипертензии и ухудшению микроциркуляции [23]. Нарушение перфузии суставов в условиях васкулярного ремоделирования повышает риск окислительного стресса, что особенно неблагоприятно для хрящевой ткани вследствие отсутствия кровеносных сосудов и изначально сниженного ее антиоксидантного потенциала [24].

ХРОНИЧЕСКОЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

Учитывая развивающуюся гиперлипидемию и постоянно увеличивающуюся адипоцитарную массу при метаболическом синдроме, а также ее хорошую васкуляризацию, медиаторы воспаления, свободные жирные кислоты из жировой клетчатки в значимом количестве попадают в системный кровоток, воздействуя в последующем на внутрисуставные структуры. Спектр секретлируемых адипоцитами сигнальных молекул весьма разнообразен. Их можно разделить на специфические (лептин, висфатин, адипонектин, резистин) и неспецифические (цитокины, в частно-

сти интерлейкин (IL) 1 β , IL-4, -6, -8, -13, -17, -18; хемокины CCL2, MIP-1 α ; факторы роста TGF β , IGF-1, VEGF; TNF α) [25].

Имеются сведения, подтверждающие что лептин способен действовать через инсулиновые рецепторы и компоненты инсулинового каскада, в патологических концентрациях становясь одной из причин инсулинорезистентности [26]. Лептин оказывает на суставы дозозависимый эффект. При физиологическом состоянии его небольшие дозы стимулируют образование внеклеточного матрикса хряща, экспрессию TGF β , IGF-1 остеобластами [27]. Данная концентрация поддерживается за счет взаимоотношений между суставным хрящом и жировой подушкой Гоффа. Метаболический синдром характеризуется гиперлептинемией. Кроме того, рецепторами к лептину и его антагонисту – грелину обладает большинство клеток иммунной системы, а лептин участвует не только в метаболической коррекции, но и иммунных процессах [28]. В частности, в системе врожденного иммунитета активирует макрофаги, натуральные киллеры (NK), вызывает хемотаксис нейтрофилов. В адаптивном иммунитете лептин влияет на пролиферацию и дифференцировку Т-клеток, стимулирует образование Th-1 лимфоцитов и подавляет концентрацию Th-reg [29].

В экспериментальной модели мышцей ингибирование лептина приводило к подавлению воспалительных реакций, в том числе симптоматики артрита. Внутривенная инъекция лептина возобновляла воспалительный процесс. Так, лептин опосредованно через синовиальные макрофаги индуцировал высвобождение IL-6, который может приводить к деградации протеогликанов, подавлять регенерацию хряща, усиливать экспрессию матриксной металлопротеиназы (ММР) 13 [30]. Под влиянием лептина в хондроцитах повышается выработка IL-1, одного из ключевых провоспалительных агентов, оказывающего катаболический эффект посредством каскадной активации других интерлейкинов, ММР-9 и ММР-13, привлечения индуцибельной NO-синтазы. Данные эффекты также приводят к апоптозу хондроцитов, в том числе p53-зависимому, и активации остеокластов субхондральной кости, что является причиной ее ремоделирования и лизиса с формированием кист [31]. Помимо индукции провоспалительных цитокинов лептин также способствовал экспрессии других факторов катаболизма хряща, таких как IL-8, ММР-2, катепсинов, кальпаинов [32]. Более того, лептин опосредовал дозозависимую экспрессию молекул адгезии сосудистого эндотелия VCAM в синовиальной оболочке, коррелируя с тяжелым ОА [33].

Адипонектин принято считать медиатором, оказывающим «защитное» действие на сустав при ме-

таболическом ОА. Однако новые исследовательские работы характеризуют его как провоспалительный агент, эффекты которого во многом схожи с лептином [34]. При прогрессирующем ожирении он является медиатором инсулинорезистентности и тканевого воспаления, способствуя формированию и прогрессированию ОА [35].

Висфатин секретируется конститутивно, не только адипоцитами, но и практически всеми местными тканями, которые задействованы в патогенезе ОА, в большей степени синовиальной оболочкой и хондроцитами. Как и другие адипокины, обладает плеiotропным действием, выполняя иммунную, провоспалительную и ферментативную функции [36]. Концентрация висфатина в плазме крови при ОА значительно повышается. Также высокое содержание определялось иммуногистохимически в синовиальной оболочке, особенно вокруг сосудов. В эксперименте остеобласты были чувствительны к висфатину так же, как и хондроциты, поскольку их стимуляция индуцировала экспрессию и продукцию одних и тех же провоспалительных цитокинов и хемокинов (дезинтегрин, простагландин E₂, IL-6, CCL-2 и MCP-1), а продеградивные эффекты обусловлены высвобождением ММР-3, -13, привлечением иммунокомпетентных клеток. При применении ингибитора висфатина АРО866, выработка провоспалительных цитокинов в различных клетках снижалась с 63 до 94% [37]. Особая роль в формировании инсулинорезистентности принадлежит рекомбинантному висфатину, который действует через рецептор инсулина IR-3 [38].

ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС

Хроническое воспаление отражается на метаболизме сустава активацией окислительного стресса, являющегося одним из наиболее значимых факторов геномного и митохондриального повреждения, инициирующего процессы клеточного старения. Под воздействием системных воспалительных факторов, действующих синергично на хондроциты и синовиальные фибробласты, стимулируется синтез цитокинов и деградирующих ферментов, индуцирующих разрушение протеогликанов и коллагена II типа (Col2A1), основного структурного белка хрящевой ткани. Кроме того, отмечается нарушение регуляции генов Col2A1, что говорит о снижении репаративного потенциала. Адипокины осуществляют свои эффекты путем связывания с TLRs на мембранах клеток-мишеней и инициации фосфорилирования каскада ERK/p38/митоген-активированной протеинкиназы (МАРК), первично вызывающего изменения внутриклеточного гомеостаза, в частности повышения ак-

тивности НАДФ-оксидазы (NOX), основного источника генерации активных форм кислорода (АФК).

Повреждающее действие АФК в физиологических условиях ингибируется антиоксидантной системой, которая управляется фактором транскрипции NRF2 (nuclear related factor 2). Получая сигналы, ее неактивная цитозольная форма KEAP1 (репрессорный белок, Kelch-like ECH associating protein 1) подвергается гидролизу с отщеплением активного NF-E2-зависимого фактора 2 (nuclear factor erythroid 2) и транслокации в ядро, где запускает биосинтез цитопротекторных ферментов, таких как супероксиддисмутаза (SOD) и каталаза (CAT). При экспериментальной сенсбилизации хондроцитов и синовиальных фибробластов висфатином, лептином и резистином доказано достоверное увеличение эндогенного супероксид аниона, а также NRF2, каталазы, супероксиддисмутазы. Последнее объясняется острой адаптивной компенсаторной реакцией. Однако, учитывая, что потенциал антиоксидантной защиты в хрящевой ткани относительно снижен вследствие особенностей ее гистофизиологии, мембранопротекторный эффект подавляется в условиях большого количества АФК, которые воздействуют на бифосфолипидный слой как эндогенно, образуясь внутри клеток, так и экзогенно, появляясь главным образом из подвергающихся апоптозу мишеней [39].

Апоптозу к тому же способствует пониженная экспрессия генов семейства антиапоптотических белков BCL-2, являющихся одними из регуляторов данного процесса и призванных повышать выживаемость клеток. Помимо них отмечается значительная положительная модуляция экспрессии некоторых генов малых интерферирующих РНК (МИРНК) приводящих к снижению пролиферативного потенциала, остановке и старению клеточного цикла, активации апоптоза и нарушению окислительного баланса. Эффекты МИРНК усиливаются при синергической сигнализации NF- κ B пути, семейства транскрипционных белков, участвующих во флогогенных, иммунных и стрессовых реакциях и активирующихся MAP-киназным каскадом [40]. Экспериментальное моделирование оксидативного и воспалительного стресса на синовиальных фибробластах и хондроцитах посредством постоянного воздействия провоспалительных цитокинов, в частности TNF α , а также H₂O₂, значительно увеличивало долю стареющих клеток среди молодой популяции и ограничено среди старой популяции. Это свидетельствовало об особой восприимчивости молодых клеток к данному типу альтерации, в то время как введение антиоксиданта N-ацетилцистеина или фенофибрата подавляло старение и смягчало прогрессирование ОА.

Стареющие клетки характеризуются необратимой остановкой клеточного цикла со сменой фенотипа на провоспалительный, являясь, таким образом, патологическими факторами, которые способны самостоятельно длительно поддерживать воспаление в суставе [41].

НАРУШЕНИЯ АНГИОГЕНЕЗА

Особое значение при метаболическом ОА имеет активация процессов ангиогенеза на фоне хронического системного воспаления. Рост кровеносных сосудов регулируется балансом между ангиогенными и антиангиогенными факторами в суставе, при этом провоспалительные факторы, повышающиеся при метаболическом статусе, приводят к смещению равновесия. Воспаление в суставе может способствовать ангиогенезу непосредственно через высвобождение факторов роста из клеток, таких как макрофаги, а также путем стимуляции или сенсбилизации других клеток – хондроцитов и остеобластов, которые в свою очередь высвобождают дополнительные ангиогенные факторы.

Также тканевая гипоксия, возникающая в воспаленных тканях, является мощным стимулятором ангиогенеза. Вследствие гипоксии происходит компенсаторное повышение экспрессии гена *VEGF* (vascular endothelial growth factor). Последние исследования подтверждают значительную роль TNF α , индуцирующего накопление богатого лейцином альфа-2-гликопротеина 1 (LRG1) в суставном хряще и субхондральной кости, являющегося мощным стимулятором патологического ангиогенеза и миграции мезенхимальных клеток, которые способствуют aberrантному остеогенезу [42]. В свою очередь прогрессирующий ангиогенез усугубляет течение хронического воспаления, а в зоне костно-хрящевого соединения приводит к эндохондральной оссификации и формированию остеофитов. Повышенная проницаемость новообразованных кровеносных сосудов способствует развитию отека [43]. Молекулы адгезии, такие как E-селектин, высоко экспрессируются новыми сосудами, облегчая воспалительную клеточную инфильтрацию [44].

ЗНАЧИМОСТЬ ИНФРАПАТЕЛЛЯРНОЙ ЖИРОВОЙ КЛЕТЧАТКИ

Все системные процессы при МС, напрямую или косвенно воздействуя на сустав, изменяют взаимоотношения его структур: хрящевых пластин, синовиальной мембраны и внутрисуставной жировой клетчатки. В последнее время особое внимание уделяется инфрапателлярной жировой подушке (тело Гоффа), которая располагается внутрикапсульно, но

экстрасиновиально, и выполняет помимо амортизирующей функции еще и роль местного паракринного аппарата. Она хорошо кровоснабжается и иннервируется подобно подкожной жировой клетчатке, а также имеет прочный соединительно-тканый каркас [45]. В связи с ее расположением между суставным хрящом и поверхностью мениска обеспечивается эффект снижения нагрузки и защиты коленного сустава в физиологических условиях или на ранней стадии ОА [46]. Тело Гоффа улучшает распределение суставной жидкости за счет увеличения синовиальной площади и уменьшения трения, таким образом усиливая стабильность в суставе [47].

Основной функциональной единицей данной структуры является адипоцит, что определяет способность секретировать специфические адипоцитокнины (такие как лептин и адипонектин), которые оказывают антикатаболическое действие на хрящевую ткань (повышают продукцию протеогликанов, коллагена II типа, экспрессию TGF β , IGF-1) в физиологических концентрациях или немного их превышающих, а значит, препятствуют развитию ОА на первых этапах [48]. Таким образом, данную структуру можно определить как самостоятельное образование, которое регулирует метаболические процессы в суставе и на начальных этапах противодействует патогенезу ОА.

Однако на фоне постепенного возрастания провоспалительных системных факторов в организме при метаболическом синдроме первую ответную реакцию дает чаще всего синовиальная оболочка. Использование данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) коленного сустава у пациентов с гонартрозом продемонстрировало утолщение синовиальной оболочки у 73% пациентов с ранним ОА, что соответствует развитию хронического синовита. Гистологические изменения характеризовались массивной лимфогистиоцитарной инфильтрацией. Под влиянием хронического воспаления в синовиальной оболочке активизируются различные процессы: пролиферация фибробластов и кровеносных сосудов, миграция макрофагов. При этом отмечается неспособность синовиальных макрофагов к переходу от провоспалительного макрофага М1 к противовоспалительному М2, что может способствовать инициации и поддержанию синовита при ОА, усиливается клеточный апоптоз. Макрофаги М1 способствуют воспалительному микроокружению и прогрессированию ОА за счет взаимодействия с синовиальными фибробластами и хондроцитами, повышая тем самым секрецию матриксных протеиназ [49].

Многие авторы считают, что в катаболические процессы вовлекаются жировые тела Гоффа с изме-

нением своего профиля на провоспалительный [50]. В таком случае инфрапателлярная жировая подушка способна продуцировать те же провоспалительные медиаторы и факторы роста непосредственно в синовиальную жидкость, что и дистанционно расположенные адипоциты в крови [51]. При МС инфрапателлярная жировая подушка секретует более высокие уровни воспалительных факторов и адипокинов, чем подкожно-жировая клетчатка [52].

Однако хроническая гипертрофия жировых тел Гоффа и сопутствующее поражение мягких тканей сустава приводят к ишемии, индуцируя аномальное распределение нейромедиатора SP в афферентных волокнах нервных окончаний внутри жировой клетчатки. В конечном итоге это приводит к хроническому нейрогенному воспалению тканей, с которым ряд авторов связывают усиление параартикулярных болей [53].

На фоне прогрессирования гонартроза при МС претерпевает изменения и сама инфрапателлярная жировая клетчатка, увеличиваясь в размерах и становясь более плотной, что подтверждено исследованиями с использованием МРТ [54]. Данный метаморфоз связан на первых этапах заболевания с развитием ее отека, а на поздних стадиях – с процессами гиперплазии, обусловленными разрастанием соединительной ткани, при которых тела Гоффа представляют сложные хорошо васкуляризованные слоистые структуры с жировыми дольками и очагами лимфогистиоцитарной инфильтрации [55].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метаболический синдром характеризуется низкодифференцированным системным воспалением с развитием ожирения, дислипидемии, инсулинорезистентности, гипергликемии, оксидативного стресса. Каждый компонент МС участвует в патогенезе остеоартроза (рис.).

Под влиянием системного воздействия продуцируемых при МС воспалительных медиаторов, таких как адипокины, цитокины, адипонектин и висфатин, стимулируется асептическое воспаление в суставе, приводящее к развитию синовита и дегенерации хряща. Гиперлипидемия и оксидативный стресс оказывают липотоксическое и проапоптотическое действие, что приводит к дисфункции хондроцитов и их гибели.

Из локальных факторов в патогенезе метаболического гонартроза важная роль отводится внутрисуставной инфрапателлярной жировой клетчатке. В новых исследованиях стало известно, что жировые тела Гоффа – это не просто субстрат, служащий амортизатором, но и выполняющий секрецию про-

воспалительных факторов непосредственно в синовиальную жидкость, значительно гипертрофируясь при МС.

Таким образом, МС приводит к формированию гонартроза или способствует его прогрессированию, реализуясь через системные эффекты, а также посредством индуцируемого местного воздействия гипертрофируемой инфрапателлярной жировой клетчатки на компоненты синовиальной среды су-

става. Продукты деградации тканей, местные и системные воспалительные медиаторы образуют порочный круг, поддерживающий хроническое воспаление, ассоциированное с нарушением микроциркуляции, неоваскуляризацией и прорастанием сосудистых каналов в хрящевую ткань с активацией очагов остеогенеза вокруг них, что обуславливает необратимые изменения в суставе и прогрессирование гонартроза.

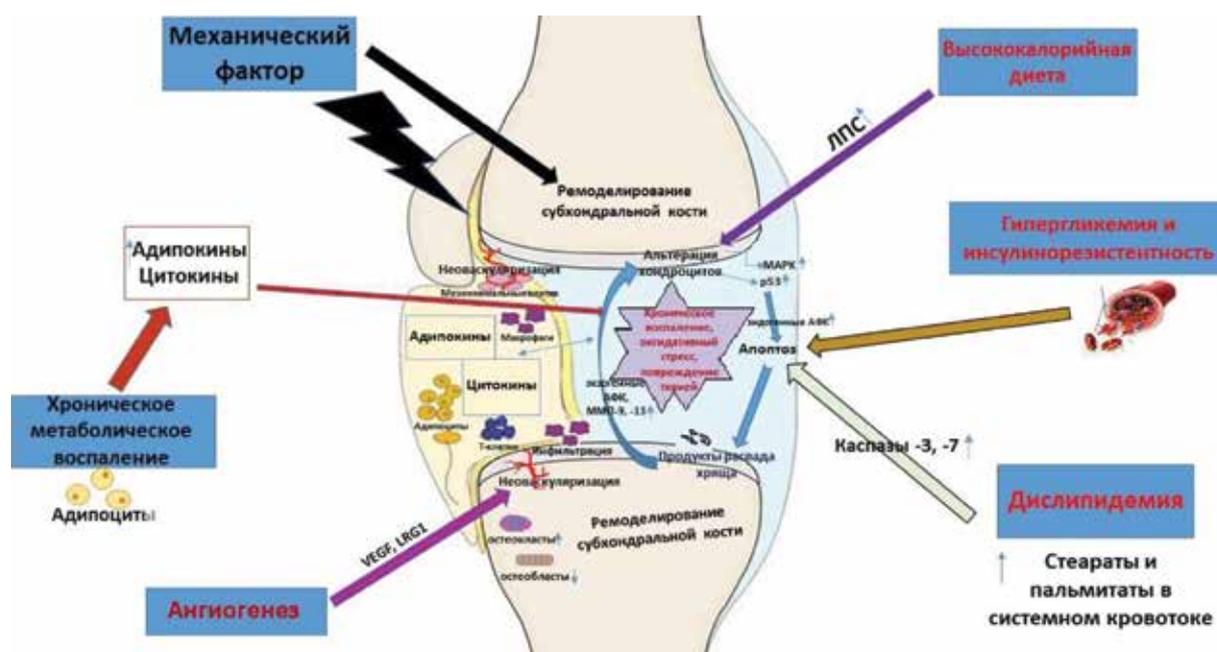


Рисунок. Компоненты метаболического синдрома в патогенезе остеоартроза

ЛИТЕРАТУРА

1. Лутов Ю.В., Селятицкая В.Г., Васильева О.В., Пинхасов Б.Б. Взаимоотношения основных факторов патогенеза метаболического синдрома с его компонентами у мужчин. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2017; 37 (6): 97–104.
2. Lementowski P.W., Zelicof S.B. Obesity and osteoarthritis. *Am. J. Orthop. (Belle Mead, NJ)*. 2008; 37 (3): 148–151.
3. De Oliveira N.C., Alfieri F.M., Lima A.R.S., Portes L.A. Lifestyle and pain in women with knee osteoarthritis. *Am. J. Lifestyle Med.* 2019; 13 (6): 606–610. DOI: 10.1177/1559827617722112.
4. Корочина К.В., Чернышева Т.В., Корочина И.Э., Полякова В.С., Шамаев С.Ю. Ранние морфофункциональные преобразования суставного хряща крыс с экспериментальным остеоартрозом различного генеза. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2018; 165 (4): 494–499.
5. Otero M., Lago R., Gomez R. et al. Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin and visfatin in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2006; 65 (9): 1198–1201. DOI: 10.1136/ard.2005.046540.
6. Reid J.L., Morton D.J., Wingard D.L., Garrett M.D., von Muhlen D., Slymen D. Obesity and other cardiovascular disease risk factors and their association with osteoarthritis in Southern California American Indians, 2002–2006. *Ethn. Dis.* 2010; 20 (4): 416–422.
7. Шостак Н.А. Остеоартроз – современные подходы к диагностике и лечению. *PMЖ*. 2003; 14: 803.
8. Patsch J.M., Kiefer F.W., Varga P., Pail P., Rauner M., Stupphann D. et al. Increased bone resorption and impaired bone microarchitecture in short-term and extended high-fat diet-induced obesity. *Metabolism*. 2011; 60 (2): 243–249. DOI: 10.1016/j.metabol.2009.11.023.
9. Alfieri F.M., Silva N., Battistella L.R. Study of the relation between body weight and functional limitations and pain in patients with knee osteoarthritis. *Einstein*. 2017; 15 (3): 307–312. DOI: 10.1590/S1679-45082017AO4082.
10. Losina E., Walensky R.P., Reichmann W.M., Holt H.L., Gerlovin H., Solomon D.H., Jordan J.M., Hunter D.J., Suter L.G., Weinstein A.M., Paltiel A.D., Katz J.N. Impact of obesity and knee osteoarthritis on morbidity and mortality in older Americans. *Ann. Intern. Med.* 2011; 154 (4): 217–226. DOI: 10.7326/0003-4819-154-4-201102150-00001.
11. Felson D.T., Anderson J.J., Naimark A., Walker A.M., Meenan R.F. Obesity and knee osteoarthritis. The Framingham Study. *Annals of Internal Medicine*. 1988; 109 (1): 18–24. DOI: 10.7326/0003-4819-109-1-18.

12. Grotle M., Hagen K.B., Natvig B., Dahl F.A., Kvien T.K. Obesity and osteoarthritis in knee, hip and/or hand: an epidemiological study in the general population with 10 years follow-up. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2008; 9: 132. DOI: 10.1186/1471-2474-9-132.
13. Fingleton C., Smart K., Moloney N., Fullen B. M., Doody C. Pain sensitization in people with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthr. Cartil.* 2015; 23 (7): 1043–1056. DOI: 10.1016/j.joca.2015.02.163.
14. Goldring M.B., Otero M. Inflammation in osteoarthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2011; 23 (5): 471–478. DOI: 10.1097/BOR.0b013e328349c2b1.
15. Губская Е.Ю., Кузьминцев А.А., Гуцул В.Н., Лавренчук И.О. Кишечный микробиом и остеоартрит. *Гастроэнтерология.* 2019; 53 (2): 132–137. DOI: 10.22141/2308-2097.53.2.2019.168988.
16. Boutagy N.E., McMillan R.P., Frisard M.I., Hulver M.V. Metabolic endotoxemia with obesity: Is it real and is it relevant? *Biochimie.* 2016; 124: 11–20. DOI: 10.1016/j.biochi.2015.06.020.
17. Bobacz K., Sunk I.G., Hofstaetter J.G., Amoyo L., Toma C.D., Akira S., Weichhart T., Saemann M., Smolen J.S. Toll-like receptors and chondrocytes: the lipopolysaccharide-induced decrease in cartilage matrix synthesis is dependent on the presence of toll-like receptor 4 and antagonized by bone morphogenetic protein 7. *Arthritis Rheum.* 2007; 56 (6): 1880–1893. DOI: 10.1002/art.22637.
18. Fatkhullina A.R. AniInterleukin-23-interleukin-22 axis regulates intestinal microbial homeostasis to protect from diet-induced atherosclerosis. *Immunity.* 2018; 49 (5): 943–957. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.09.011.
19. Lee S.W., Rho J.H., Lee S.Y., Chung W.T., Oh Y.J., Kim J.H., Yoo S.H., Kwon W.Y., Bae J.Y., Seo S.Y., Sun H., Kim H.Y., Yoo Y.H. Dietary fat-associated osteoarthritic chondrocytes gain resistance to lipotoxicity through PKCK2/STAMP2/FSP27. *Bone Res.* 2018; 6: 20. DOI: 10.1038/s41413-018-0020-0.
20. Simopoulos A.P. Importance of the omega-6/omega-3 balance in health and disease: evolutionary aspects of diet. *World Rev. Nutr. Diet.* 2011; 102: 10–21. DOI: 10.1159/000327785.
21. Calder P.C. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2013; 75 (3): 645–662. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04374.x.
22. Courties A., Gualillo O., Berenbaum F., Sellam J. Metabolic stress-induced joint inflammation and osteoarthritis. *Osteoarthr. Cartilage.* 2015; 23 (11): 1955–1965. DOI: 10.1016/j.joca.2015.05.016.
23. Yang H., Jin X., Kei Lam C.W., Yan S.K. Oxidative stress and diabetes mellitus. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2011; 49 (11): 1773–1782. DOI: 10.1515/CCLM.2011.250.
24. Омеляненко Н.П., Слуцкий Л.И. Соединительная ткань: (Гистофизиология и биохимия); под ред. С.П. Миронова: В 2 т., т. 1. М.: Известия, 2009: 14–17.
25. Захватов А.Н., Козлов С.А., Аткина Н.А., Дудоров И.И. Динамика уровня цитокинов при экспериментальном посттравматическом артрите. *Медицинская иммунология.* 2016; 18 (1): 91–96. DOI: 10.15789/1563-0625-2016-1-91-96.
26. Алексеева Л.И. Новые представления о патогенезе остеоартрита, роль метаболических нарушений. *Ожирение и метаболизм.* 2019; 16 (2): 75–82. DOI: 10.14341/omet10274.
27. Mutabaruka M.S., Aissa M.A., Delalandre A. et al. Local leptin production in osteoarthritis subchondral osteoblasts may be responsible for their abnormal phenotypic expression. *Arthritis Res. Ther.* 2010; 12 (1): R20. DOI: 10.1186/ar2925.
28. Dixit V., Yang H., Cooper-Jenkins A. et al. Reduction of T cell-derived ghrelin enhances proinflammatory cytokine expression: implications for age-associated increases in inflammation. *Blood.* 2009; 113: 5202–5205.
29. Matarese G., Moschos S., Mantzoros C.S. Leptin in immunology. *J. Immunol.* 2005; 174: 3137–3142.
30. Yang W.H., Liu S.C., Tsai C.H. et al. Leptin induces IL-6 expression through OBRI receptor signaling pathway in human synovial fibroblasts. *PLoS One.* 2013; 8 (9): e75551. DOI: 10.1371/journal.pone.0075551.
31. Sasaki K., Hattori T., Fujisawa T. et al. Nitric oxide mediates interleukin-1-induced gene expression of matrix metalloproteinases and basic fibroblast growth factor in cultured rabbit articular chondrocytes. *J. Biochem.* 1998; 123: 431–439.
32. Bao J.P., Chen W.P., Feng J. et al. Leptin plays a catabolic role on articular cartilage. *Mol. Biol. Rep.* 2010; 37 (7): 3265–3272. DOI: 10.1007/s11033-009-9911-x.
33. Conde J., Scotece M., Lopez V. et al. Adiponectin and leptin induce VCAM-1 expression in human and murine chondrocytes. *PLoS One.* 2012; 7 (12): e52533. DOI: 10.1371/journal.pone.0052533.
34. Giles J.T., van der Heijde D.M., Bathon J.M. Association of circulating adiponectin levels with progression of radiographic joint destruction in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 70 (9): 1562–1568. DOI: 10.1136/ard.2011.150813.
35. Scotece M., Conde J., Lopez V. et al. Adiponectin and leptin: new targets in inflammation. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2014; 114 (1): 97–102. DOI: 10.1111/bcpt.12109.
36. Gosset M., Berenbaum F., Salvat C., Sautet A., Pigenet A., Tahiri K., Jacques C. Crucial role of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in matrix degradation and prostaglandin E₂ synthesis in chondrocytes: possible influence on osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2008; 58 (5): 1399–1409. DOI: 10.1002/art.23431.
37. Moschen A.R., Kaser A., Enrich B., Mosheimer B., Theurl M., Niederegger H., Tilg H. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J. Immunol.* 2007; 178 (3): 1748–1758. DOI: 10.4049/jimmunol.178.3.1748.
38. Jacques C., Holzenberger M., Mladenovic Z., Salvat C., Pechi E., Berenbaum F., Gosset M. Proinflammatory actions of visfatin/nicotinamide phosphoribosyltransferase (Nampt) involve regulation of insulin signaling pathway and Nampt enzymatic activity. *J. Biol. Chem.* 2012; 287 (18): 15100–15108. DOI: 10.1074/jbc.M112.350215.
39. Poulet B., Staines K.A. New developments in osteoarthritis and cartilage biology. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2016; 28: 8–13. DOI: 10.1016/j.coph.2016.02.009.
40. Chelieschi S., Gallo I., Barbarino M., Giannotti S., Mondanelli N., Giordano A., Tenti S., Fioravanti A. MicroRNA Mediate Visfatin and Resistin Induction of Oxidative Stress

- in Human Osteoarthritic Synovial Fibroblasts Via NF- κ B Pathway. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (20): 5200. DOI: 10.3390/ijms20205200.
41. Del Rey M.J., Valín A., Usategui A., Ergueta S., Martín E., Municio C., Cañete J.D., Blanco F.J., Criado G., Pablos J.L. Senescent synovial fibroblasts accumulate prematurely in rheumatoid arthritis tissues and display an enhanced inflammatory phenotype. *Immun. Ageing.* 2019; 16: 29. DOI: 10.1186/s12979-019-0169-4.
 42. Wang Y., Xu J., Zhang X., Wang C., Huang Y., Dai K., Zhang X. TNF- α -induced LRG1 promotes angiogenesis and mesenchymal stem cell migration in the subchondral bone during osteoarthritis. *Cell Death Dis.* 2017; 8 (3): e2715. DOI: 10.1038/cddis.2017.129.
 43. Kusumbe A.P., Ramasamy S.K., Adams R.H. Coupling of angiogenesis and osteogenesis by a specific vessel subtype in bone. *Nature.* 2014; 507 (7492): 323–328. DOI: 10.1038/nature13145.
 44. Кабалык М.А., Невзорова В.А. Дислипидемия и атеросклероз в патогенезе остеоартрита. *Медицинский альманах.* 2018; 56 (5): 220–224. DOI: 10.21145/2499-9954-2018-5-220-224.
 45. Hunter D.J., Felson D.T. Osteoarthritis. *BMJ.* 2006; 332 (7542): 639–642. DOI: 10.1136/bmj.332.7542.639.
 46. Pan F., Han W., Wang X., Liu Z., Jin X., Antony B., Cicuttini F., Jones G., Ding C. A longitudinal study of the association between infrapatellar fat pad maximal area and changes in knee symptoms and structure in older adults. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74 (10): 1818–1824. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-205108.
 47. Ding C., Stannus O., Cicuttini F., Antony B., Jones G. Body fat is associated with increased and lean mass with decreased knee cartilage loss in older adults: a prospective cohort study. *Int. J. Obes. (Lond).* 2013; 37 (6): 822–827. DOI: 10.1038/ijo.2012.136.
 48. Dumond H., Presle N., Terlain B., Mainard D., Loeuille D., Netter P., Pottier P. Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2003; 48 (11): 3118–3129. DOI: 10.1002/art.11303.
 49. Xie J., Huang Z., Yu X., Zhou L., Pei F. Clinical implications of macrophage dysfunction in the development of osteoarthritis of the knee. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2019; 46: 36–44. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2019.03.004.
 50. Beekhuizen M., Gierman L.M., van Spil W.E., Van Osch G.J., Huizinga T.W., Saris D.B., Creemers L.B., Zuurmond A.M. An explorative study comparing levels of soluble mediators in control and osteoarthritic synovial fluid. *Osteoarthritis Cartilage.* 2013; 21 (7): 918–922. DOI: 10.1016/j.joca.2013.04.002.
 51. Witoński D., Wągrowiska-Danilewicz M., Kęska R., Raczyńska-Witońska G., Stasikowska-Kanicka O. Increased interleukin 6 and tumour necrosis factor α expression in the infrapatellar fat pad of the knee joint with the anterior knee pain syndrome: a preliminary report. *Pol. J. Pathol.* 2010; 61 (4): 213–218.
 52. Ballegaard C., Riis R.G.C., Bliddal H., Christensen R., Henriksen M., Bartels E.M. et al. Knee pain and inflammation in the infrapatellar fat pad estimated by conventional and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in obese patients with osteoarthritis: a cross-sectional study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014; 22 (7): 933–940. DOI: 10.1016/j.joca.2014.04.018.
 53. Eitner A., Hofmann G.O., Schaible H.G. Mechanisms of osteoarthritic Pain. Studies in Humans and Experimental Models. *Front. Mol. Neurosci.* 2017; 10: 349. DOI: 10.3389/fnmol.2017.00349.
 54. Cowan S.M., Hart H.F., Warden S.J., Crossley K.M. Infrapatellar fat pad volume is greater in individuals with patellofemoral joint osteoarthritis and associated with pain. *Rheumatol. Int.* 2015; 35 (8): 1439–1442. DOI: 10.1007/s00296-015-3250-0.
 55. Wang B., Lang Y., Zhang L. Histopathological changes in the infrapatellar fat pad in an experimental rabbit model of early patellofemoral osteoarthritis. *Knee.* 2019; 26 (1): 2–13. DOI: 10.1016/j.knee.2018.06.010.

Сведения об авторах

Порядин Геннадий Васильевич, д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, кафедра патофизиологии и клинической патофизиологии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва. ORCID 0000-0003-2010-3296.

Захватов Алексей Николаевич, д-р мед. наук, доцент, кафедра общей хирургии имени профессора Н.И. Атясова, Медицинский институт им. Н.П. Огарева, г. Саранск. ORCID 0000-0003-1433-0337.

Тарасова Татьяна Викторовна, д-р биол. наук, профессор, кафедра нормальной и патологической физиологии, Медицинский институт, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, г. Саранск. ORCID 0000-0001-9745-9739.

Тимошкин Владислав Олегович, студент 4-го курса, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, г. Саранск. ORCID 0000-0002-2490-9353.

(✉) **Захватов Алексей Николаевич**, e-mail: zachvatan78@mail.ru.

Поступила в редакцию 17.02.2020

Подписана в печать 29.09.2020

Технология коронарного стентирования и роль воспаления в атерогенезе: проблемы и перспективы

Рябов В.В.^{1,8}, Кретов Е.И.², Попов С.В.¹, Хасанов И.Ш.^{3,4}, Яковлев М.Ю.^{5,6,7}

¹ Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111А

² Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина
Россия, 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

³ Университет Эрланген-Нюрнберг им. Фридриха-Александра
Германия, 91052, г. Эрланген, Henkestraße, 91

⁴ БИОТРОНИК
Германия, 12359, г. Берлин, Woermannkehre, 1

⁵ Научно-исследовательский институт (НИИ) общей патологии и патофизиологии Российской академии наук
Россия, 125315, г. Москва, ул. Балтийская, 8

⁶ ООО «Клинико-диагностическое общество»
Россия, 127083, г. Москва, ул. Нижняя Масловка, 19

⁷ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянина, 1

⁸ Национальный исследовательский Томский государственный университет (НИ ТГУ)
Россия, 634050, г. Томск, ул. Ленина, 36

РЕЗЮМЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается одной из ведущих причин смертности в развитых индустриальных странах. Своевременная эффективная помощь данному контингенту больных зависит от доступности и эффективности применения эндоваскулярных методов лечения ИБС. Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с применением стентов с лекарственным покрытием позволяет добиваться хороших клинических результатов даже у самых тяжелых групп пациентов. Остаются актуальными вопросы персонализации планового инвазивного лечения пациентов с хроническим коронарным синдромом, а также оптимальной вторичной профилактики повторных клинических событий у пациентов, благополучно переживших острый коронарный синдром и ЧКВ.

Одной из важнейших и неразрешенных проблем в патофизиологии ИБС является оценка характера воспалительной реакции, развивающейся в венечных сосудах и миокарде в ответ на ишемическое повреждение и ЧКВ. Представляют интерес клинические исследования, направленные на изучение корреляции показателей провоспалительного статуса пациентов с частотой развития повторных неблагоприятных клинических событий с целью выявления индуктора системного и местного (в стенте) воспаления. Вероятным кандидатом является кишечный эндотоксин, способный индуцировать системное воспаление и таким образом играющий существенную роль в атерогенезе. Необходимы исследования взаимодействия параметров эндотоксиновой и цитокиновой систем для выработки терапевтической концепции поддержки больных ИБС, в том числе после проведения процедуры стентирования коронарных артерий. Использование показателей системной эндотоксинемии в прогнозе течения заболевания может быть дополнительным фактором для выработки подходов, основанных на биомаркерах для идентификации больных с активным воспалением

или фиброзом, что привело бы к разработке специфической терапии, направленной на подавление провоспалительных медиаторов и защиту сердца от воспалительного повреждения.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, чрескожное коронарное вмешательство, воспаление, эндотоксин, цитокины, системная эндотоксинемия.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при написании статьи.

Для цитирования: Рябов В.В., Кретов Е.И., Попов С.В., Хасанов И.Ш., Яковлев М.Ю. Технология коронарного стентирования и роль воспаления в атерогенезе: проблемы и перспективы. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (1): 200–212. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-200-212>.

Coronary stent technology and the role of inflammation in the atherogenesis: problems and prospects

Ryabov V.V.^{1,8}, Kretov E.I.², Popov S.V.¹, Khassanov I.Sh.^{3,4}, Yakovlev M.Yu.^{5,6,7}

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (TNRMC), Russian Academy of Sciences 111A, Kievskaya Str., Tomsk, 634012, Russian Federation

² Meshalkin National Medical Research Center 15, Reckunovskaya Str., Novosibirsk, 630055, Russian Federation

³ Friedrich Alexander University Erlangen-Nuremberg 91, Henkestraße, Erlangen, 91052, Germany

⁴ BIOTRONIK 1, Woermannkehre, Berlin, 12359, Germany

⁵ Institute of General Pathology and Pathophysiology 8, Baltiyskaya Str., Moscow, 125315, Russian Federation

⁶ Clinical and Diagnostic Company LLC 19, Nizhnyaya Maslovka Str., Moscow, 1270836 Russian Federation

⁷ Pirogov Medical University 1, Ostoviyuanova Str., Moscow, 117997, Russian Federation

⁸ National Research Tomsk State University 36, Lenina Av., Tomsk, 634050, Russian Federation

ABSTRACT

Coronary artery disease (CAD) remains one of the leading causes of death in developed industrial countries. Timely and effective medical care for CAD patients depends on availability and application of endovascular methods for CAD treatment. Percutaneous coronary intervention (PCI) using drug-eluting stents allows to achieve good clinical results even in most severe patients. The issues of personalized invasive treatment for patients with chronic coronary syndrome and optimal prevention of recurrent clinical events in survivors of acute coronary syndrome and PCI remain relevant.

One of most important and unresolved problems in the pathophysiology of CAD is assessment of the nature of the inflammatory reaction that develops in the coronary vessels and myocardium in response to ischemic damage and PCI. Clinical studies focused on exploring correlation between the pro-inflammatory parameters of the patient's status and the rate of secondary adverse events and aimed at revealing triggers of systemic and local inflammation are of great interest. Such a trigger could be the intestinal endotoxin (ET) which is capable of inducing systemic inflammation and, therefore, plays a significant role in the atherogenesis. A relationship between the endotoxin and cytokine system parameters should be investigated to develop a therapeutic concept for supporting CAD patients, including individuals after PCI. Parameters of systemic endotoxemia could be used as additional factors

in developing the biomarker-based approach to identify patients with active inflammation or fibrosis. This could result in development of specific therapy aimed at suppressing pro-inflammatory mediators and protecting the heart from inflammation.

Key words: coronary artery disease, percutaneous coronary intervention, inflammation, endotoxin, cytokines, systemic endotoxemia.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this manuscript.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Ryabov V.V., Kretov E.I., Popov S.V., Khassanov I.Sh., Yakovlev M.Yu. Coronary stent technology and the role of inflammation in the atherogenesis: problems and prospects. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (1): 200–212. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-200-212>.

ВВЕДЕНИЕ

В структуре общей смертности населения стран – членов Европейского общества кардиологов – болезни системы кровообращения (БСК) составляют наибольшую долю [1]. В основе развития сердечно-сосудистой патологии находится единая группа факторов риска, связанных с нездоровым образом жизни и обуславливающих также онкологические заболевания, сахарный диабет, хронические бронхолегочные заболевания, – все эти заболевания дают вместе 80% всех причин смертности. По данным последнего европейского регистра, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний по-прежнему распространены у современных пациентов с хроническим коронарным синдромом, а назначение вторичной профилактики является неоптимальным. У пожилых пациентов и в некоторой степени пациентов женского пола меньшая вероятность получения рекомендованного лечения в отличие от молодых пациентов мужского пола [2].

Причиной более 50% смертности от БСК и 25,9% общей смертности в России является ишемическая болезнь сердца (ИБС) [3]. Своевременная помощь данному контингенту больных зависит от доступности и эффективности применения эндоваскулярных методов лечения ИБС, особенно при остром коронарном синдроме (ОКС), а также и возможностей первичной и вторичной профилактики.

В последние годы в России произошел быстрый рост количества проводимых рентген-эндоваскулярных диагностических и лечебных вмешательств, свыше 740 тыс. в 2018 г., из них свыше 220 тыс. – чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) [4]. Следует отметить, что внедрение инвазивного лечения ОКС позволило достичь результатов в некоторых сосудистых центрах РФ уровня известных мировых клиник. Тем не менее, несмотря на применение

антиагрегантной и инвазивной реперфузионной терапии, частота ОКС и его осложнений остается высокой [5, 6].

Следует напомнить, что ЧКВ по-прежнему является наиболее широко применяемым инвазивным методом лечения ИБС благодаря высокому начальному процедурному успеху и облегчению симптомов. Благодаря развитию технологии производства ультратонких стентов с пассивирующим и лекарственным покрытием удастся добиваться хороших клинических результатов даже у самых тяжелых групп пациентов, оперируемых в состоянии острого инфаркта миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST [7].

Достаточно давно исследуется вопрос о прогностической значимости инвазивной терапии у пациентов с хроническим коронарным синдромом. Так, по результатам исследования ISCHEMIA [8], не удалось показать, что ЧКВ со стентированием по сравнению с оптимальной медикаментозной терапией дает у пациентов с умеренной степенью ИБС снижение числа серьезных ишемических осложнений (смерть, инфаркт миокарда, кардиальный арест с удачной реанимацией, госпитализация в связи с сердечной недостаточностью (СН) или хронической СН). Соответственно, остается актуальным вопрос персонализации планового инвазивного лечения пациентов с хроническим коронарным синдромом, а именно отбор пациентов, которые будут получать наибольшую пользу от инвазивного лечения.

Следует отметить, что по мере совершенствования технологии стентирования на первый план стали выходить вопросы повторных коронарных событий. Стало понятно, что даже при оптимальной вторичной профилактике у пациентов, благополучно переживших ОКС и ЧКВ, ЧКВ при хроническом коронарном синдроме не приводит к нулевому остаточному риску повторных клинических событий: ре-

цидива стенокардии, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, внезапной сердечной смерти.

Вне зависимости от успеха лечения ученые все чаще подтверждают факт несовершенства инфильтративной теории атерогенеза и его последствий [9]. Оптимизация медикаментозной терапии во многом ассоциируется с противовоспалительными эффектами лекарств. Сегодня одной из важнейших и нерешенных проблем в патофизиологии ИБС является оценка характера воспалительной реакции, развивающейся в венечных сосудах и миокарде в ответ на ишемическое повреждение. В связи с этим определяется очевидный дефицит знаний, полученных в клинических исследованиях [10, 11], которые изучают вопросы корреляции показателей провоспалительного статуса пациентов с частотой развития повторных неблагоприятных клинических событий, в том числе с интенсивностью (скоростью) развития рестеноза стентов.

Причастность иммунной системы к патогенезу сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) хорошо известна, – иммунная защита организма срабатывает на любое стрессовое воздействие [12], и острая ишемия миокарда не является исключением. Существует несколько взаимосвязанных компонентов иммунного ответа, которые могут быть задействованы в патогенезе ИБС и СН. Важное значение имеет хроническое малой интенсивности системное воспаление, проявляющееся хроническими неспецифическими заболеваниями человека, которое реализуется при участии цитокиновой системы. Гиперактивация этой системы сопровождается (если не сказать – обуславливает) процессы разрушения внеклеточного коллагенового матрикса миокарда, дилатацию желудочков и гипертрофию кардиомиоцитов (КМЦ).

Как и почему повышается уровень провоспалительных цитокинов и фактора некроза опухоли (ФНО) α как ведущего из них, в чем причина активации иммунитета при отсутствии общепризнанных признаков воспаления? На этот счет существуют различные гипотезы. Помимо предположения о миокардиальной продукции цитокинов (ФНО- α), стимулируемой избыточным давлением, пропорциональным степени напряжения стенки миокарда и конечно-диастолическому давлению в левом желудочке (ЛЖ) [13], и гипотезы экстрамиокардиальной продукции цитокинов, стимулируемой тканевой гипоксией и избытком свободных радикалов [14], существует эндотоксиновая концепция атерогенеза [15]. Она базируется на результатах экспериментальных исследований [16] и находит свое подтверждение в клинических исследованиях [17], что позволило сформулировать эндотоксиновую теорию атеросклероза [18]. Несомненно, кишечный эндоток-

син (ЭТ) может играть существенную роль в атерогенезе, поскольку способен индуцировать системное воспаление [19], что определяет необходимость проведения дальнейших клинических исследований по изучению возможности использования показателей системной эндотоксинемии (СЭЕ) в прогнозе течения послеоперационного и отдаленного периодов (после коронарного стентирования) для повышения качества лечения больных после эндоваскулярных вмешательств.

РАЗВИТИЕ ТЕХНОЛОГИИ КОРОНАРНОГО СТЕНТИРОВАНИЯ

Технология ЧКВ с имплантацией стентов (технология стентирования) с момента своего возникновения стала широко применяемым миниинвазивным методом лечения разных форм ИБС благодаря высокому процедурному успеху, качеству жизни и уровню выживаемости пациентов, аналогичному тому, что дает аортокоронарное шунтирование (АКШ). Изобретение стентов с лекарственным покрытием (СЛП), созданных на основе металлических стентов путем добавления антипролиферативного препарата, сняло одно из ограничений стентирования, связанного с развитием рестеноза [20]. Высвобождение препарата с поверхности стента позволяет регулировать интенсивность воспалительных процессов после коронарной ангиопластики и имплантации стента и таким образом ингибировать гиперплазию неоинтимы на месте травмы стенки сосуда [21]. Клинические данные подтверждают долгосрочную (5-летний период наблюдения) [22, 23] пользу СЛП, которые имплантированы уже миллионам пациентов с ИБС [24].

Развитие технологии привело к созданию СЛП, основанных на дизайне системы металлических стентов, имеющих уникальное гибридное покрытие, состоящее из пассивного и активного компонентов [25, 26]. Каркасная структура стента, выполненного из кобальт-хромового сплава, имеет ультратонкие перемычки толщиной всего 60 мкм и обеспечивает прекрасное прилегание стента к внутренней стенке сосуда, что очень важно для регионального кровотока [27] и эндотелизации поверхности стента [28].

Металлический каркас стента полностью покрыт тонким слоем пассивирующего компонента, аморфного карбида кремния, который оказывает благотворное влияние на эндотелизацию стента. Пассивирующий эффект аморфного карбида кремния, материала со свойствами широкозонного полупроводника, заключается в ингибировании переноса электронов от молекул фибриногена, имеющих в невозбужденном состоянии нулевой суммарный заряд электричества,

на поверхность стента. Таким образом, снижается преобразование фибриногена в фибрин (происходящее путем электростатического взаимодействия заряженных молекул фибриногена) и его осаждение на поверхности стента [29]. Как продемонстрировали клинические исследования [30], пассивирующее покрытие уменьшает адгезию, снижает активацию тромбоцитов и лейкоцитов, и, наконец, существенно снижает выделение потенциально аллергенных ионов из металлического каркаса, что особенно важно в длительном периоде после имплантации и растворения лекарственного покрытия стента.

Помимо слоя карбида кремния поверхность тела стента полностью покрыта матриксом, состоящим из ПЛМК-носителя (высокомолекулярной поли-L-молочной кислоты), используемого в качестве растворимого полимерного носителя для доставки препарата лимуса. Достоинствами ПЛМК, одобренного для медицинского применения во множестве приложений, начиная с 1960-х гг., являются его высокая биологическая совместимость [31–33] и мягко контролируемая растворимость в течение 1–2 лет, обеспечивающая постепенное высвобождение препарата лимуса, что минимизирует воспалительный отклик организма на протяжении длительного периода [34].

Сиролимус, природный макроциклический лактон, впервые выделенный из *Streptomyces hygroscopicus* в середине 1970-х гг. и одобренный FDA для профилактики отторжения почечного трансплантата в 1999 г., обладает иммуносупрессивным, противовоспалительным и мощным антипролиферативным действием [35]. Он действует путем ингибирования активации мишени рапамицина в клетках, в итоге вызывая остановку клеточного цикла (прогрессия от фазы G1 до фазы S). Таким образом, сиролимус ограничивает пролиферацию клеток, в том числе T-клеток, а также пролиферацию и миграцию клеток гладких мышц, тем самым подавляя процесс рестеноза [36].

Применение СЛП с сиролимусом снижает гиперплазию неоинтимы по сравнению с голометаллическими стентами (ГМС) [36], при этом, как показано на коронарных артериях человека, повторная эндотелизация возникает в одинаковой степени как в группе ГМС, так и в группе СЛП [37, 38]. На различных моделях животных и в клинических исследованиях [39–41] было продемонстрировано, что СЛП с сиролимусом уменьшает утолщение неоинтимы по сравнению с ГМС и стентами, покрытыми полимерами. При этом происходит раннее эффективное созревание клеток неоэндоотелия [42, 43], на 25% снижается риск тромбоза стента по сравнению с другими СЛП нового поколения [44].

Как показали результаты клинического исследования BIOSTEMI, новейшее поколение СЛП с уль-

тратонками перемычками и препаратом сиролимус дает прекрасные клинические результаты в самой тяжелой группе больных, оперируемых в состоянии ОИМ с подъемом сегмента ST [7]. По мере развития технологии стентирования (близкой к совершенству) и связанного с этим улучшения клинических результатов на первый план выходят вопросы послеоперационных осложнений и оптимизации медикаментозной терапии.

Ремоделирование миокарда в остром периоде ОИМ, медиатором которого являются цитокины и клетки воспаления, также включает в себя процесс заживления миокарда, в том числе фагоцитоз и резорбцию некротических тканей, гипертрофию выживших КМЦ, деградацию и синтез коллагена, пролиферацию миофибробластов, ангио- и васкулогенез, а также некоторую пролиферацию клеток-предшественниц. Гибель КМЦ и деградация внеклеточного матрикса индуцируют высвобождение сигналов для активации врожденного и адаптивного иммунитета и определяют активность воспалительной реакции. Воспалительные медиаторы принимают участие в неблагоприятном (дилатация) ремоделировании сердца и развитии СН. Своевременное подавление провоспалительных медиаторов может защитить сердце от чрезмерного воспалительного повреждения. Необходимы подходы, основанные на идентификации биомаркеров (в первую очередь индукторов) системного воспаления, для выявления больных с высоким риском развития рестеноза. Медикаментозное воздействие на эти агенты могло бы улучшить клинические результаты в длительном периоде наблюдения больных после процедуры ЧКВ [9, 45].

Актуальным вопросом остается выявление факторов, увеличивающих риск рестенозирования стентов, в числе которых рассматриваются клеточные и воспалительные факторы, маркеры крови [10]. Все более очевидной становится роль СЭЭ (в ее патогенной форме – эндотоксиновой агрессии (ЭА)) в индукции атерогенеза [46, 47]. Соответственно, изучение роли ЛПС-фактора в инициации системного воспаления, развитии послеоперационных осложнений и скорости прогрессирования рестеноза оказывается все более актуальным.

ВОСПАЛЕНИЕ КАК ФАКТОР КАРДИОПАТОЛОГИИ

Иммунный аспект патогенеза ССЗ хорошо известен, – иммунная защита организма срабатывает не только при инфекционных агрессиях, но реагирует также на любое стрессовое воздействие [12], в том числе ишемию, гемодинамическую перегрузку, интоксикацию и т.д. Существует несколько взаимосвязан-

ных компонентов иммунной системы, которые могут быть задействованы в патогенезе, и главные из них – провоспалительные цитокины, долговременные эффекты которых приводят к постепенному разрушению внеклеточного матрикса миокарда, дилатации желудочков и гипертрофии КМЦ. Эти процессы ремоделирования сердца могут приобретать необратимый характер [48] и наряду с цитокин-индуцированным усилением апоптоза КМЦ способствовать прогрессированию СН.

Цитокины могут быть выделены в новую самостоятельную систему регуляции основных функций организма, существующую наряду с нервной и эндокринной системами регуляции и связанную в первую очередь с поддержанием гомеостаза при внедрении патогенов и нарушении целостности тканей. В инфарктированном миокарде гибель КМЦ и деградация внеклеточного матрикса индуцируют высвобождение сигналов для активации врожденного и адаптивного иммунитета и определяют активность воспалительной реакции. Значение постинфарктного воспаления в прогрессировании ишемического воспаления противоречивое, при этом воспалительные медиаторы принимают участие в неблагоприятном (дилатация) ремоделировании сердца и развитии СН.

Основная причина активации иммунитета у больных при отсутствии общепризнанных признаков воспаления остается неясной. Наряду с нейрогуморальными факторами, реализующими свой эффект путем активации ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadренальной систем, ключевую роль в патогенезе играют провоспалительные цитокины, такие как ФНО- α [49–52], интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ-6, модулирующие функции сердечно-сосудистой системы [12, 53]. Источником избытка цитокинов при этом могут быть перенапряженные КМЦ [54] или клетки периферической мускулатуры. Однако есть данные, что выработку цитокинов провоцируют ЭТ, липополисахариды (ЛПС) грамотрицательных бактерий, которые способны проникать в системный кровоток через ишемически поврежденный кишечный барьер.

Венозный застой в кишечнике, неизбежный при повреждении миокарда с падением сердечного выброса, способствует повышению проницаемости стенки для бактерий и (или) их токсинов, которые, проникая в кровоток и взаимодействуя с CD14-рецептором (CD – кластер дифференциации) иммунокомпетентных клеток, запускают синтез ФНО- α и других цитокинов [13, 14]. Кишечное происхождение ЭТ и его перенос в системе кровообращения у больных, не имеющих признаков активной инфекции, подтверждаются тем фактом, что его концен-

трация в печеночных венах достоверно выше, чем в ЛЖ или легочных венах [55]. Отсутствие различий в уровне ФНО- α между легочной веной и ЛЖ, по-видимому, исключает сердце как источник систематически повышенного уровня цитокина [56].

Эндотоксин (ЛПС) рассматривается как важнейший триггер цитокинового шторма, а хроническая эндотоксиновая нагрузка является, по крайней мере, одной из причин активации иммунитета [57–59]. Но ЭТ способен вызывать также переходное состояние гипотонии к последующим нагрузкам, известное как эндотоксиновая толерантность: повторная стимуляция моноцитов приводит через механизм отрицательной обратной связи к снижению производству цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 α , ИЛ-6 [60–62]. Явление эндотоксиновой толерантности исследовано на уровне изменений молекул клеточной мембраны, сигнальных белков, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и других медиаторов [63, 64]. Оно является комплексным регуляторным откликом организма на воспалительный процесс. Таким образом, активность ЭТ в плазме крови больных, являясь потенциальным стимулом иммунной активации, имеет патогенное значение.

Способность ЛПС активировать иммунную систему обусловлена его взаимодействием с ключевым рецептором врожденного иммунитета TLR4, которое носит кардиопатогенный характер [65]. Врожденные иммунные отклики, опосредованные TLR4 [66, 67], способны индуцировать защиту миокарда после процесса ишемии и реперфузии (И/Р) [68, 69], но участвуют также в повреждении миокарда в результате И/Р и развитии СН [66, 67, 70–72]. Недостаток TLR4 [70, 71] или модуляция TLR4-опосредованной активации ядерного фактора каппа-B (NF κ B) [66] значительно уменьшает повреждение миокарда, вызванное И/Р, улучшает восстановление функции сердца, снижает экспрессию воспалительных цитокинов и генов адгезионных молекул [72].

Воспаление в той или иной форме или выраженности присутствует практически при всех основных формах кардиальной патологии. Патогенетическая и морфологическая картина воспаления практически одинакова и не зависит от его локализации, за исключением небольших вариаций вовлечения клеточных элементов в процесс. Показано, что риск развития ОИМ у лиц с ИБС значительно возрастает в период эпидемий гриппа [18], после проведения оперативных вмешательств, а у лиц с пересаженным сердцем отмечается резко ускоренное атеросклеротическое поражение коронарной сосудистой системы.

Клинические наблюдения показывают, что низкоинтенсивное воспаление связано с патогенезом

серьезных хронических заболеваний, таких как атеросклероз [46], сахарный диабет и возрастные неврологические заболевания [73].

Обнаружена и взаимосвязь между воспалительным процессом и аритмией, в частности пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП), часто возникающей после различных операций на сердце [74–76]. Повышенный уровень в плазме крови С-реактивного белка (СРБ), системного маркера воспаления, и провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-6 обнаружен у больных как с пароксизмальной, так и персистирующей формой ФП [77–82], причем более высокий уровень СРБ наблюдается при персистирующей форме [77, 78]. Более того, обнаружено, что уровень СРБ может быть использован для предсказания восстановления синусового ритма или рецидива ФП у больных, подвергающихся кардиоверсии [83, 84].

С-реактивный белок и рецепторы LOX-1 (лектин-подобные рецепторы окислированных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), почти не детектируемые в здоровых артериях) могут образовывать циклический механизм с окисленными ЛПНП (OxLDL) или L5 при атерогенезе. При этом повышенный уровень атерогенного ЛПНП индуцирует экспрессию СРБ клетками эндотелия [85]. Это, в свою очередь, может увеличивать экспрессию LOX-1, способствующего захвату атерогенного ЛПНП клетками эндотелия и проявляющего себя при атеросклерозе как ключевой фагоцитарный рецептор (рецептор макрофагов) для связывания OxLDL [86]. Рецепторы LOX-1 являются посредниками проатеросклеротических эффектов OxLDL, которые приводят к дисфункции эндотелия, провоспалительному рекрутированию моноцитов в артериальную интиму, формированию пенных клеток, апоптозу клеток эндотелия и сосудистых гладкомышечных клеток, равно как к дестабилизации и разрыву бляшек.

Атеросклероз и рестеноз сосудов развиваются с участием процессов роста сосудистых гладкомышечных клеток (СГМК). Недавние исследования показали, что рост СГМК стимулируют ЛПС через рецепторы TLR4, но сигнальные пути до конца не изучены [87]. Необходимо понять их роль и молекулярные механизмы, вовлеченные в контроль роста СГМК, стимулированного ЛПС через сигнальные пути рецепторов TLR4. Эндотоксин может индуцировать различные сигнальные пути, такие как PI3K/Akt, MAPKs, IRAK1/4, которые затем способствуют экспрессии NF- κ B для роста СГМК. Актуальным является изучение потенциальных ингибиторов TLR4 сигнальных путей роста СГМК, которые могут стать новой потенциальной целью лечения пролиферативных сосудистых заболеваний.

Для дальнейшего повышения эффективности лечения ИБС и особенно таких ее тяжелых форм, как ОИМ, необходима выработка подходов, основанных на биомаркерах для идентификации больных с активным воспалением или фиброзом, что привело бы к разработке специфической терапии. Своевременное подавление провоспалительных медиаторов может защитить сердце от чрезмерного воспалительного повреждения, которое может быть непосредственной причиной дестабилизации бляшки.

ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Создание технологии стентирования позволило решить одну из проблем ЧКВ, а именно проблему предупреждения тромбоза коронарного стента и развития рестеноза в раннем послеоперационном периоде. Вопрос сохранения качества жизни пациента в долгосрочной перспективе, по-видимому, не может быть решен исключительно за счет улучшения качества стента и развития процедуры его имплантации, например путем применения таких методов контроля и визуализации, как оптическая когерентная томография [43]. Требуется дальнейшие усилия по изучению механизмов развития стеноза и рестеноза, выявлению индукторов атерогенеза и поиску средств предупреждения или, по меньшей мере, замедления этого процесса. Представляется важным определение роли в атерогенезе системного воспаления, начиная с механизма ее индукции через СЭЕ (и роли в ее индукции ЛПС и антител к нему) [18, 46, 47], и последовательного включения в процесс цитокиновой системы.

Этой теме посвящено российское национальное, проспективное, нерандомизированное, многоцентровое, наблюдательное исследование BIOFLOW-III VIP Registry, которое проводится для оценки эффективности имплантации стентов с лекарственным покрытием в условиях рутинной клинической практики [11]. Научный интерес представляет одна из вторичных конечных точек исследования, а именно рабочая гипотеза о возможной корреляции воспалительного статуса организма пациентов с клиническими явлениями – серьезными неблагоприятными событиями (СНС).

Для проверки гипотезы при включении пациентов в исследование в сыворотке крови определяются помимо стандартных показателей клинического и биохимического анализа крови выбранные параметры воспалительной уязвимости (ПВУ) –Vulnerable Inflammation Parameter (VIP): ИЛ-1, ИЛ-6, СРБ, кортизол, эндотоксин (ЛПС), антитела (АТ) к гидрофобной части молекулы ЛПС (АТ-ЛПС-ГФФБ), АТ к гидрофильной (полной) молекуле ЭТ (АТ-ЛПС-ГФИЛ). Лабораторные исследования проводятся

дважды: в момент проведения ЧКВ и повторно только у пациентов с СНС, возникшими при наблюдении на протяжении 36 мес.

Первичная конечная точка исследования – выявление недостаточности целевого поражения (НЦП) в сосуде в течение 12 мес после имплантации стента, включая все причины, такие как сердечная смерть; ОИМ (с подъемом и без сегмента ST) в бассейне целевого сосуда; экстренная операция АКШ; клинически необходимая реваскуляризация.

Вторичными конечными точками исследования являются: НЦП в течение 6 и 36 мес (визит последующего наблюдения); реваскуляризация целевого сосуда в течение 6, 12 и 36 мес; реваскуляризация целевого поражения через 6, 12 и 36 мес; тромбоз стента в течение 6, 12 и 36 мес; успех применения стента; успех проведения процедуры ЧКВ; ПВУ, регистрируемые при СНС.

Получение данных о корреляции параметров анализа крови с частотой возникновения СНС у пациентов будет представлять интерес для оптимизации динамического наблюдения больных ИБС после процедуры ЧКВ. Наряду с возможностью решения проблемы для определенной когорты больных результаты исследования могут оказаться перспективными в силу общепатологического значения параметров VIP и их использования для выработки динамического алгоритма предсказания событий, представляющих угрозу здоровью и жизни больного (включая эпизоды сосудистых катастроф, декомпенсации СН и различных жизнеугрожающих форм аритмии), с применением интегрирующих баз данных и цифровых платформ [88]. Результаты исследования BIOFLOW-III VIP Registry позволят шире взглянуть на проблему продления жизни стента, могут лечь в основу создания алгоритма медикаментозного ведения пациентов с ЧКВ с использованием средств нормализации интегральных показателей СЭЭ – устранения ЭА.

СРЕДСТВА ПРОФИЛАКТИКИ И УСТРАНЕНИЯ ЭНДОТОКСИНОВОЙ АГРЕССИИ

Системная эндотоксинемия является атрибутом самой жизни, облигатным фактором гомеостаза (кишечный ЛПС активизирует адаптивные системы, в том числе иммунную) [19], а ее патогенная форма, обусловленная избытком ЛПС в кровотоке, – ЭА квалифицируется как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний человека и животных [89], что подтверждается результатами исследований больных аллергозами, аутоиммунными заболеваниями, женским бесплодием, иридоциклитами

неясной и вирусной этиологии, нервной анорексией и ожирением, сахарным диабетом 1-го и 2-го типа, хронической вирусной патологией (в том числе вирус иммунодефицита человека), физическими и психоэмоциональными перегрузками [19, 90–98].

Перечень лекарств, пищевых продуктов, добавок и процедур, способных снижать концентрацию ЭТ в гемоциркуляции, весьма велик [99–101]. К числу таковых относятся: энтеросорбенты и продукты, богатые клетчаткой; бифидум-содержащие препараты (живые культуры) и пищевые продукты (кисели, др.), обволакивающие слизистую толстой кишки; желчегонные лекарственные средства, продукты (чеснок, др.) и процедуры (тюбаж, др.); противовирусные препараты ректального доступа; антибиотики, связывающие ЛПС (гентамицин, др.) в кротовоке; бактериофаги и пищевые продукты, селективно элиминирующие те или иные грамотрицательные бактерии, которые являются источниками развития ЭА; умеренные физические нагрузки и водные процедуры; внутривенное лазерное облучение крови, как средство повышения активности антиэндотоксического иммунитета; селективная ЛПС-гемосорбция (ЛПС-фильтры) и иммунопрепараты – концентраты человеческих АТ к ЛПС (при критических состояниях). Кроме того, перспективным представляется создание новых средств селективной гемо- и энтеросорбентов на основе олигонуклеотидов [102].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Успехи эндоваскулярных методов лечения ИБС и профилактики острой сердечной патологии при помощи коронарного стентирования очевидны. Впечатляют достижения в области совершенствования технологии стентирования, связанные с разработкой и использованием новых материалов, которые дали возможность существенно сократить число воспалительных осложнений (в первую очередь тромбоза) в раннем послеоперационном периоде, что позволило уменьшить летальность и смертность, сохранить трудоспособность многочисленной когорты населения.

Дальнейший прогресс эндоваскулярной рентгенхирургии может быть достигнут в области продления жизни стента, и к этому есть все необходимые предпосылки, а именно: появилось ясное понимание ключевой роли системного воспаления в развитии рестеноза стентированной коронарной артерии, который, по всей видимости, развивается по механизмам если не идентичным, то близким к атерогенезу. Сформировались системные представления о роли микробиоты в гомеостазе и общей патологии, об участии кишечного эндотоксина в процессах адаптации и индукции атерогенеза.

Создана методологическая и методическая база изучения роли системной эндотоксинемии (точнее ее патогенной формы – эндотоксиновой агрессии) в патогенезе. Определен круг лекарственных препаратов, пищевых продуктов и добавок, процедур, которые способны предупреждать и (или) купировать эндотоксиновую агрессию и индуцированное ей системное воспаление, воздействуя на индуктор воспаления. Обоснована целесообразность создания нового поколения средств антиэндотоксиновой защиты при помощи селективной гемо- и энтеросорбции на основе олигонуклеотидов.

В силу общепатологического значения воспалительного процесса перспективными являются дальнейшие исследования взаимодействия параметров эндотоксиновой и цитокиновой систем для выработки терапевтической концепции поддержки больных ИБС, в том числе после проведения процедуры стентирования коронарных артерий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Timmis A., Townsend N., Gale C.P., Torbica A., Lettino M., Petersen S.E., Mossialos E.A., Maggioni A.P., Kazakiewicz D., May H.T., Smeedt D.D., Flater M., Zuhke L., Beltrame J.F., Huculeci R., Tavazzi L., Hindricks G., Vax J., Casadei B., Achenbach S., Wright L., Vardas P. European Society of Cardiology: Cardiovascular disease statistics 2019. *European Heart Journal*. 2020; 41 (1): 12–85. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz859.
2. Komajda M., Cosentino F., Ferrari R., Kerneis M., Kosmachova E., Laroche C., Gale C. Profile and treatment of chronic coronary syndromes in European Society of Cardiology member countries: The ESC EORP CICD-LT registry. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2020; Mar. 31. DOI: 10.1177/2047487320912491.
3. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: Национальный медицинский научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, 2016: 208.
4. Алекаян Б.Г., Григорьян А.М., Стаферов А.В., Карапетян Н.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации – 2018 год. *Эндоваскулярная хирургия*. 2019; (6) 5: 188.
5. Tobbia P., Brodie B., Witzenbichler B., Metzger C., Guagliumi G., Yu J., Kellet M.A., Stuckey T., Fahy M., Mehran R., Stone GW. Adverse event rates following primary PCI for STEMI at US and non-US hospitals: three-year analysis from the HORIZONS-AMI trial. *EuroIntervention*. 2013; 8 (10): 1134–1142. DOI: 10.4244/EIJV8I10A176.
6. Марков В.А., Рябов В.В., Вышлов Е.В., Рябова Т.Р., Шурупов В.С., Оюнаров Э.О., Демьянов С.В., Максимов В.И. Особенности ремоделирования сердца после инфаркта миокарда при фармако-инвазивных методах реперфузии и усиленной наружной контрпульсации. Томск: STT; 2014: 244.
7. Iglesias J.F., Muller O., Heg D., Roffi M., Kurz D.J., Moarof I., Weilenmann D., Kaiser C., Tapponnier M., Stortecky S., Losdat S., Eeckhout E., Valgimigli M., Odutayo A., Zwahlen M., Juni P., Windecker S., Pilgrim T. Biodegradable polymer sirolimus-eluting stents versus durable polymer everolimus-eluting stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (BIOSTEMI): a single-blind, prospective, randomised superiority trial. *Lancet*. 2019; 394 (10205): 1243–1253. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31877-X.
8. International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01471522>.
9. Рябов В.В., Гомбожапова А.Э., Роговская Ю.В., Ребенкова М.С., Алексеева Я.В., Кжышкова Ю.Г. Воспаление как универсальное патогенетическое звено повреждения, репарации и регенерации при остром коронарном синдроме. От эксперимента к клинике. *Кардиология*. 2019; 59 (S8): 15–23. DOI: 10.18087/cardio.2668.
10. Габбасов З.А., Козлов С.Г., Имаева А.Э., Сабурова О.С., Смирнов В.Н. Патент РФ № 2466403. Способ диагностики развития стенозирования стентов, покрытых лекарственным препаратом. Оpubл. 10.11.2012. (in Russian)
11. BIOFLOW-III VIP Registry. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02247492>.
12. Selye H. Stress and disease. *Science*. 1955; 122 (3171): 625–631. DOI: 10.1126/science.122.3171.625.
13. Kapadia S.R., Oral H., Lee J., Nakano M., Taffet G.E., Mann D.L. Hemodynamic regulation of tumor necrosis factor-alpha gene and protein expression in adult feline myocardium. *Circulation Research*. 1997; 81 (2): 187–195. DOI: 10.1161/01.res.81.2.187.
14. Кручинкина Е.В., Рябова Т.Р., Баталов Р.Е., Рябов В.В. Современные подходы в лечении больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Роль воспаления в патогенезе декомпенсации. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (4): 238–253. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-4-238-253.
15. Яковлев М.Ю. Эндотоксиновый шок. *Казанский медицинский журнал*. 1987; 68 (3): 207–211.
16. Яковлев М.Ю. Морфология миокарда при эндотоксиновом шоке. *Архив патологии*. 1985; 47 (7): 34–40.
17. Anker S.D., Egerer K., Volk H.D., Koh W.J., Poole-Wilson P.A., Coats A.J. Elevated soluble CD 14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure. *American Journal of Cardiology*. 1997; 79 (10): 1426–1430. DOI: 10.1016/s0002-9149(97)00159-8.
18. Аниховская И.А., Кубатиев А.А., Яковлев М.Ю. Эндотоксиновая теория атеросклероза. *Физиология человека*. 2015; 41 (1): 106–116. DOI: 10.7868/S0131164615010026.
19. Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин и воспаление. Дерматология. Национальное руководство. М., 2013: 70–76.
20. Kastrati A., Mehilli J., Dirschinger J., Pache J., Ulm K., Schühlen H., Seyfarth M., Blasini R., Neumann F.J., Schomig A. Restenosis after coronary placement of various stent types. *American Journal of Cardiology*. 2001; 87 (1): 34–39. DOI: 10.1016/s0002-9149(00)01268-6.
21. Doostzadeh J., Clarck LN., Bezenek S., Pierson W., Sood P.R., Sudhir K. Recent progress in percutaneous coronary interven-

- tion: evolution of the drug-eluting stents, focus on the XIENCE V drug-eluting stent. *Coronary Artery Disease*. 2010; 21 (1): 46–56. DOI: 10.1097/MCA.0b013e328333f550.
22. Schampaert E., Moses J.W., Schofer J., Schlüter M., Gershlick A.H., Cohen E.A., Palisaitis D.A., Breithardt G., Donohoe D.J., Wang H., Popma J.J., Kuntz R.E., Leon M.B.; SIRIUS, E- and C-SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents at two years: a pooled analysis of SIRIUS, E-SIRIUS, and C-SIRIUS with emphasis on late revascularizations and stent thromboses. *American Journal of Cardiology*. 2006; 98 (1): 36–41. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.01.049.
 23. Hoffmann R., Morice M.C., Moses J.W., Fitzgerald P.J., Mauri L., Breithardt G., Schofer J., Serruys P.W., Stoll H.P., Leon M.B. Impact of late incomplete stent apposition after sirolimus-eluting stent implantation on 4-year clinical events: intravascular ultrasound analysis from the multicentre, randomised, RAVEL, E-SIRIUS and SIRIUS trials. *Heart*. 2008; 94 (3): 322–328. DOI: 10.1136/hrt.2007.120154.
 24. Cordis Corporation, Warren, New Jersey, USA, Press Release 19 May 2009.
 25. Hamon M. First-in-man experience with the DES Orsiro in the treatment of patients with single de novo coronary artery lesions (BIOFLOW-I). Paper presented at: Annual meeting of EuroPCR; May 17, 2011; Paris, France.
 26. Tittelbach M., Diener T. Orsiro – The first hybrid drug-eluting stent, opening up a new class of drug-eluting stents for superior patient outcomes. *Interventional Cardiology Review*. 2011; 6 (2): 142–144. DOI: 10.15420/icr.2011.6.2.142.
 27. Kolandaivelu K., Swaminathan R., Gibson W.J., Kolachalamo V.B., Nguyen-Ehrenreich K.-L., Giddings V.L., Coleman L., Wong G.K., Edelman ER. Stent thrombogenicity early in high-risk interventional settings is driven by stent design and deployment, and protected by polymer-drug coatings. *Circulation*. 2011; 123 (13): 1400–1409. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.003210.
 28. Joner M., Nakazawa G., Finn A.V., Finn A.V., Quee S.C., Coleman L., Acampado E., Wilson P.S., Skorija K., Cheng Q., Xu X., Gold H.K., Kolodgie F.D., Virmani R. Endothelial cell recovery between comparator polymer-based drug-eluting stents. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008; 52 (5): 333–342. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.04.030.
 29. Unverdorben M., Sippel B., Degenhardt R., Sattler K., Fries R., Abt B., Wagner E., Koehler H., Daemgen G., Scholz M., Ibrahim H., Tews K.-H., Hennen B., Berthold H.K., Vallbracht C., Tenax versus Nir Stent Study. Comparison of a silicon carbide-coated stent versus a noncoated stent in human beings: the Tenax versus Nir Stent Study's long-term outcome. *American Heart Journal*. 2003; 145 (4): e17. DOI: 10.1067/mhj.2003.90.
 30. Unverdorben M., Sippel B., Degenhardt R., Sattler K., Fries R., Abt B., Wagner E., Koehler H., Daemgen G., Scholz M., Ibrahim H., Tews K.-H., Hennen B., Berthold H.K., Vallbracht C. Comparison of a silicon carbide coated stent versus a noncoated stent in humans: the Tenax-versus Nir-Stent Study (TENISS). *Journal of Interventional Cardiology*. 2003; 16 (4): 325–333. DOI: 10.1034/j.1600-6143.2003.08058.x.
 31. Hauptmann G.E.K.-E., Buellesfeld L., Lim V., Abizaid A. Six-month results of a randomized study to evaluate safety and efficacy of a Biolimus A9 eluting stent with a biodegradable polymer coating. *EuroIntervention*. 2005; 1 (1): 53–57.
 32. Ormiston J.A., Serruys P.W., Regar E., Dudek D., Thuesen L., Webster M.W., Onuma Y., Garcia-Garcia H.M., McGreevy R., Veldhof S. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. *Lancet*. 2008; 371 (9616): 899–907. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60415-8.
 33. Tsuji T., Tamai H., Igaki K., Kyo E., Kosuga K., Hata T., Okada M., Nakamura T., Komori H., Motohara S., Uehata H. Biodegradable Polymeric Stents. *Current Interventional Cardiology Reports*. 2001; 3 (1): 10–17.
 34. Rodriguez-Granillo A., Rubilar B., Rodriguez-Granillo G., Rodriguez A.E. Advantages and disadvantages of biodegradable platforms in drug eluting stents. *World Journal of Cardiology*. 2011; 3 (3): 84–92. DOI: 10.4330/wjc.v3.i3.84.
 35. MacDonald A., Scarola J., Burke J.T., Zimmerman J.J. Clinical pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of sirolimus. *Clinical therapeutics*. 2000; 22 (Suppl. B): B101–B121. DOI: 10.1016/s0149-2918(00)89027-x.
 36. Suzuki T., Kopia G., Hayashi S., Bailey L.R., Llanos G., Wilensky R., Klugherz B.D., Papandreou G., Narayan P., Leon M.B., Yeung A.C., Tio F., Tsao P.S., Falotico R., Carter A.J. Stent-based delivery of sirolimus reduces neointimal formation in a porcine coronary model. *Circulation*. 2001; 104 (10): 1188–1193. DOI: 10.1161/hc3601.093987.
 37. Sousa J.E., Costa M.A., Abizaid A., Feres F., Seixas A.C., Tanajura L.T., Mattos L.A., Falotico R., Jaeger J., Popma J.P., Serruys P.W., Sousa A. Four-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up of patients treated with sirolimus-eluting stents. *Circulation*. 2005; 111 (18): 2326–2329. DOI: 10.1016/j.accreview.2005.08.236.
 38. Sousa E.J., Costa M.A., Farb A., Abizaid A., Sousa A., Seixas A.C., Silva L.M., Feres F., Pinto I., Mattos L.A., Virmani R. Images in cardiovascular medicine. Vascular healing 4 years after the implantation of sirolimus-eluting stent in humans: a histopathological examination. *Circulation*. 2004; 110 (1): e5–6. DOI: 10.1161/01.cir.0000134307.00204.b3.
 39. Moses J.W., Leon M.B., Popma J.J., Fitzgerald P.J., Holmes D.R., O'Shaughnessy C., Caputo R.P., Kereiakes P.R., Williams D.O., Teirstein P.S., Jaeger J.L., Kuntz R.E., SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *The New England Journal of Medicine*. 2003; 349 (14): 1315–1323. DOI: 10.1056/nejmoa035071.
 40. Morice M.C., Serruys P.W., Barragan P., Bode C., Van Es G.-A., Stoll H.-P., Snead D., Mauri L., Cutlip D.E., Sousa E. Long-term clinical outcomes with sirolimus-eluting coronary stents: five-year results of the RAVEL trial. *Journal of American College of Cardiology*. 2007; 50 (14): 1299–12304. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.06.029.
 41. Klugherz B.D., Llanos G., Lieuallen W., Kopia G.A., Papandreou G., Narayan P., Sasseen B., Adelman S.J., Falotico R., Wilensky R.L. Twenty-eight-day efficacy and pharmacokinetics of the sirolimus-eluting stent. *Coronary Artery Disease*. 2002; 13 (3): 183–188. DOI: 10.1097/00019501-200205000-00008.

42. Koppa T., Tada T., Xhepa E., Kufner S., Byrne R.A., Ibrahim T., Laugwitz K.-L., Kastrati A., Joner M. Randomised comparison of vascular response to biodegradable polymer sirolimus eluting and permanent polymer everolimus eluting stents: An optical coherence tomography study. *International Journal of Cardiology*. 2018; 258: 42–49. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.01.011.
43. Kretov E., Naryshkin I., Baystrukov V., Grazhdankin I., Prokhorikhin A., Zubarev D., Biryukov A., Verin V., Boykov A., Malaev D., Pokushalov E., Romanov A., Bergmann M.W. Three-months optical coherence tomography analysis of a biodegradable polymer, sirolimus-eluting stent. *Journal of Interventional Cardiology*. 2018; 31 (4): 442–449. DOI: 10.1111/joic.12510.
44. Iglesias J.F., Pilgrim Th. Safety and efficacy of drug-eluting stents combining biodegradable polymers with ultrathin stent platforms. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2018; 19 (1 (Pt. A)): 2–4. DOI: 10.1016/j.carrev.2017.12.018.
45. Kercheva M., Ryabova T., Gusakova A., Suslova TE., Ryabov V., Karpov RS. Serum soluble ST2 and adverse left ventricular remodeling in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Clinical Medicine Insights: Cardiology*. 2019; 13. DOI: 10.1177/1179546819842804.
46. Wiedermann Ch.J., Kiechl S., Duzendorfer S., Schratzberger P., Egger G., Oberhollenzer F., Willeit J. Association of Endotoxemia with Carotid Atherosclerosis and Cardiovascular Disease. Prospective Results from the Bruneck Study. *Journal of American College of Cardiology* 1999; 34 (7): 1975–1981. DOI: 10.1016/s0735-1097(99)00448-9.
47. Pokusaeva D.P., Anikhovskaya I.A., Korobkova L.A., Enukidze G.G., Yakovlev M.Y. Prognostic importance of systemic endotoxemia indicators in atherogenesis. *Human Physiology*. 2019; (45) 5: 543–551. DOI: 10.1134/s036211971905013x.
48. Bozkurt B., Kribbs S.B., Clubb F.J., Michael L.H., Didenko V.V., Hornsby P.J., Seta Y., Oral H., Spinale F.G., Mann D.L. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor-alpha promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. *Circulation*. 1998; 97 (14): 1382–1391. DOI: 10.1161/01.cir.97.14.1382.
49. Levine B., Kalman J., Mayer L., Fillit H.M., Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 1990; 323 (4): 236–241. DOI: 10.1056/nejm199007263230405.
50. Torre-Amione G. Immune activation in chronic heart failure. *Journal of American College of Cardiology*. 2005; 95 (11A): 3C–8C. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.03.006.
51. Vonhof S., Brost B., Stille-Siegenger M., Grumbach I., Kreuzer H., Figulla H. Monocyte activation in congestive heart failure due to coronary artery disease and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Journal of Interventional Cardiology*. 1998; 63 (3): 237–244. DOI: 10.1016/s0167-5273(97)00332-x.
52. Carswell E.A., Old L.J., Kassel R.L., Green S., Willamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of America*. 1975; 72 (9): 3666–3670. DOI: 10.1073/pnas.72.9.3666.
53. Von Haehling S., Jankowska E.A., Anker S.D. Tumour necrosis factor-alpha and the failing heart: pathophysiology and therapeutic implications. *Basic Research in Cardiology*. 2004; 99 (1): 18–28. DOI: 10.1007/s00395-003-0433-8.
54. Irwin M.W., Mak S., Mann D.L., Qu R., Penninger J.M., Yan A., Dawood F., Wen W.H., Shou Z., Liu P. Tissue expression and immunolocalization of tumor necrosis factor- α in postinfarction dysfunctional myocardium. *Circulation*. 1999; 99 (11): 1492–1498. DOI: 10.1161/01.cir.99.11.1492.
55. Peschel T., Anker S.D., Ziegenbalg K., Schonauer M., Niebauer J. Endotoxemia in congestive heart failure: highest levels in hepatic veins suggestive of intestinal bacterial and/or endotoxin translocation. *European Journal of Heart failure*. 2000; 2 (Suppl. 2): P22/10452. DOI: 10.1016/s1388-9842(00)80311-6.
56. Peschel T., Schönauer M., Thiele H., Anker S.D., Schuler G., Niebauer J. Invasive assessment of bacterial endotoxin and inflammatory cytokines in patients with acute heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2003; 5 (5): 609–614. DOI: 10.1016/s1388-9842(03)00104-1.
57. Molinaro A., Holst O., Di Lorenzo F., Callaghan M., Nuri-so A. et al. Chemistry of lipid A: At the heart of innate immunity. *Chem. Eur. J*. 2015; 21 (2): 500–519. DOI: 10.1002/chem.201403923.
58. Kieser K.J., Kagan J.C. Multi-receptor detection of individual bacterial products by the innate immune system. *Nature Reviews. Immunology*. 2017; 17 (6): 376–390. DOI: 10.1038/nri.2017.25.
59. Cochet F., Peri F. The Role of carbonhydrates in the lipopolysaccharide (LPS)/Toll-Like receptor 4 (TLR4) signalling. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017; 18 (11): 2318. DOI: 10.3390/ijms18112318.
60. Randow F., Syrbe U., Meisel C., Krausch D., Zuckermann H., Platzer C., Volk HD. Mechanism of endotoxin desensitization: involvement of interleukin 10 and transforming growth factor beta. *Journal of Experimental Medicine*. 1995; 181 (5): 1887–1892. DOI: 10.1084/jem.181.5.1887.
61. Sharma R., Bolger A., Rauchhaus M., von Haehling S., Doehner W., Adcock I., Barnes P., Poole-Wilson P., Volk H., Coats A. Cellular endotoxin desensitization in patients with severe chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2005; 7 (5): 865–868. DOI: 10.1016/j.ejheart.2004.09.014.
62. Genth-Zotz S., von Haehling S., Bolger A.P., Kalra P.R., Wensel R., Coats A.J., Anker S.D. Pathophysiologic quantities of endotoxin-induced tumor necrosis factor-alpha release in whole blood from patients with chronic heart failure. *The American Journal of Cardiology*. 2002; 90 (11): 1226–1230. DOI: 10.1016/s0002-9149(02)02839-4.
63. Fan H., Kuck J.A. Review: Molecular mechanisms of endotoxin tolerance. *Journal of Endotoxin Research*. 2004; 10 (2): 71–84. DOI: 10.1179/096805104225003997.
64. Seeley J.J., Ghosh S. Molecular mechanisms of innate memory and tolerance to LPS. *Journal of Leukocyte Biology*. 2017; 101 (1): 107–119. DOI: 10.1189/jlb.3mr0316-118rr.
65. Frantz S., Kobzik L., Kim Y.D.I., Fukazawa R., Medzhitov R., Lee R.T., Kelly R.A. Toll4 (TLR4) expression in cardiac myocytes in normal and failing myocardium. *Journal of Clinical Investigation*. 1999; 104 (3): 271–280. DOI: 10.1172/jci6709.

66. Li C., Ha T., Kelley J., Gao X., Qiu Y., Kao R.L., Browder W., Williams D.L. Modulating Toll-like receptor mediated signaling by (1→3)-β-D-glucan rapidly induces cardioprotection. *Cardiovascular Research*. 2003; 61 (3): 538–547. DOI: 10.1016/j.cardiores.2003.09.007.
67. Li C., Browder W., Kao R.L. Early activation of transcription factor NF-κB during ischemia in perfused rat heart. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1999; 276 (2): H543–H552. DOI: 10.1152/ajpheart.1999.276.2.h543.
68. Brown J.M., Grosso M.A., Terada L.S., Whitman G.J.R. Endotoxin pretreatment increases endogenous myocardial catalase activity and decreases ischemia-reperfusion injury of isolated rat hearts. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1989; 86 (7): 2516–2520. DOI: 10.1073/pnas.86.7.2516.
69. Yao Z., Auchampach J.A., Pieper G.M., Gross G. Cardioprotective effects of monophosphoryl lipid-A, a novel endotoxin analogue, in dog. *Cardiovascular Research*. 1993; 27 (5): 832–838. DOI: 10.1093/cvr/27.5.832.
70. Oyama J., Blais C.Jr., Liu X., Pu M., Kobzik L., Kelly R.A., Bourcier T. Reduced myocardial ischemia-reperfusion injury in Toll-like receptor 4-deficient mice. *Circulation*. 2004; 109 (6): 784–789. DOI: 10.1161/01.cir.0000112575.66565.84.
71. Hua F., Ha T., Ma J., Li Y., Kelley J., Gao X., Browder I.W., Kao R.L., Williams D.L., Li C. Protection against myocardial ischemia/reperfusion injury in TLR4 deficient mice is mediated through a phosphoinositide 3-kinase dependent mechanism. *The Journal of Immunology*. 2007; 178 (11): 7317–7324. DOI: 10.4049/jimmunol.178.11.7317.
72. Morishita R., Sugimoto T., Aoki M., Kida I., Tomita N., Moriguchi A., Maeda K., Sawa Y., Kaneda Y., Higaki J., Ogi-hara T. *In vivo* transfection of cis element ‘decoy’ against nuclear factor-kappaB binding site prevents myocardial infarction. *Nature Medicine*. 1997; 3 (8): 894–899. DOI: 10.1038/nm0897-894.
73. Glaros T.G., Chang S., Gilliam E.A., Maitra U., Deng H., Li L. Causes and consequences of low grade endotoxemia and inflammatory diseases. *Frontiers of Bioscience*. 2013; S5 (2): 754–765. DOI: 10.2741/s405.
74. Ishida K., Kimura F., Imamaki M., Ishida A., Shimura H., Kohno H., Sakurai M., Miyazaki M. Relation of inflammatory cytokines to atrial fibrillation after off-pump coronary artery bypass grafting. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2006; 29 (4): 501–505. DOI: 10.1016/j.ejcts.2005.12.028.
75. Bruins P., te Velthuis H., Yazdanbakhsh A.P., Jansen P.G., van Hardevelt F.W., de Beaumont E.M., Wildevuur C.R., Eijnsman L., Trouwborst A., Hack C.E. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation*. 1997; 96 (10): 3542–3548. DOI: 10.1161/01.cir.96.10.3542.
76. Abdelhadi R.H., Gurm H.S., van Wagoner D.R., Chung M.K. Relation of an exaggerated rise in white blood cells after coronary bypass or cardiac valve surgery to development of atrial fibrillation postoperatively. *American Journal of Cardiology*. 2004; 93 (9): 1176–1178. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.01.053.
77. Aviles R.J., Martin D.O., Apperson-Hansen C., Houghtaling P.L., Rautaharju P., Kronmal R.A., Tracy R.P., van Wagoner R.V., Psaty B.M., Lauer M.S., Chung M.K. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation*. 2003; 108 (24): 3006–3010. DOI: 10.1161/01.cir.0000103131.70301.4f.
78. Chung M.K., Martin D.O., Sprecher D., Wazni O., Kanderian A., Carnes C.A., Bauer J.A., Tchou P.J., Niebauer M.J., Natale A., van Wagoner D.R. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2001; 104 (24): 2886–2891. DOI: 10.1161/hc4901.101760.
79. Conway D.S., Buggins P., Hughes E., Lip G.Y. Prognostic significance of raised plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein in atrial fibrillation. *American Heart Journal*. 2004; 148 (3): 462–466. DOI: 10.1016/j.ahj.2004.01.026.
80. Conway D.S., Buggins P., Hughes E., Lip G.Y. Relationship of interleukin-6 and C-reactive protein to the prothrombotic state in chronic atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004; 43 (11): 2075–2082. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.11.062.
81. Ellinor P.T., Low A., Patton K.K., Shea M.A., Macrae C.A. C-reactive protein in lone atrial fibrillation. *American Journal of Cardiology*. 2006; 97 (9): 1346–1350. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.11.052.
82. Rotter M., Jais P., Vergnes M.C., Nurden P., Takahashi Y., Sanders P. et al. Decline in C-reactive protein after successful ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006; 47 (6): 1231–1233. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.12.038.
83. Dernelis J., Panaretou M. C-reactive protein and paroxysmal atrial fibrillation: evidence of the implication of an inflammatory process in paroxysmal atrial fibrillation. *Acta Cardiologica*. 2001; 56 (6): 375–380. DOI: 10.2143/ac.56.6.2005701.
84. Wazni O.M., Martin D.O., Marrouche N.F., Shaaraoui M., Chung M.K., Almahameed S. C-reactive protein concentration and recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Heart*. 2005; 91 (10): 1303–1305. DOI: 10.1136/hrt.2004.038661.
85. Stancel N., Chen Ch.-Ch., Ke L.-Y., Chu Ch.-Sh., Lu J., Sawamura T., Chen Ch.-H. Interplay between CRP, atherogenic LDL, and LOX-1 and Its potential role in the pathogenesis of atherosclerosis. *Clinical Chemistry*. 2016; 62 (2): 320–327. DOI: 10.1373/clinchem.2015.243923.
86. Chistiakov D.A., Orekhov A.N., Bobryshev Yu.V. LOX-1-mediated effects on vascular cells in atherosclerosis. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2016; 38 (5): 1851–1859. DOI: 10.1159/000443123.
87. Jiang D., Yang Y., Li D. Lipopolysaccharide induced vascular smooth muscle cells proliferation: A new potential therapeutic target for proliferative vascular diseases. *Cell Proliferation*. 2017; 50 (2): e12332. DOI: 10.1111/cpr.12332.
88. Ревишвили А.Ш., Ломидзе Н.Н., Сунгатов Р.Ш., Хасанов И.Ш. Удаленная диагностика и интеграция медицинских данных для повышения эффективности электрокардиотерапии. *Вестник аритмологии*. 2016; 85: 5–18.
89. Яковлев М.Ю. «Эндотоксинавая агрессия» как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний

- человека и животных. *Успехи современной биологии*. 2003; 123 (1): 31–40.
90. Gordienko A.I., Beloglazov V.A., Kubyshkin A.V. et al. Humoral anti-endotoxin immunity imbalance as a probable factor in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Human Physiology*. 2019; (45) 3: 337–341. DOI: 10.1134/s036211971903006x.
91. Энукидзе Г.Г., Аниховская И.А., Марачев А.А., Яковлев М.Ю. Антиэндоксинное направление в лечении хронического воспаления и женского бесплодия. М.: КДО-тест; 2007: 79.
92. Вышегуров Я.Х., Аниховская И.А., Батманов Ю.Е., Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин в патогенезе воспалительной патологии глаза и антиэндоксинная составляющая ее лечения. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2007; 1: 12–14.
93. Okorokov P.L., Anikhovskaya I.A., Yakovleva M.M. et al. Nutritional factors of inflammation induction or lipid mechanism of endotoxin transport. *Human Physiology*. 2012; (38) 6: 105–112.
94. Okorokov P.L., Anikhovskaya I.A., Volkov I.E., Yakovlev M.Yu. Intestinal endotoxin as a trigger of type 1 diabetes mellitus. *Human Physiology*. 2011; 37 (2): 247–249. DOI: 10.1134/s0362119711020137.
95. Гордиенко А.И., Белоглазов В.Н., Кубышкин А.В. Дисбаланс показателей гуморального антиэндоксинного иммунитета и низкоинтенсивное воспаление при сахарном диабете 1 и 2 типа. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2016; (60) 3: 61–67.
96. Anikhovskaya I.A., Kubatiev A.A., Khasanova G.R., Yakovlev M.Yu. Endotoxin is a component in the pathogenesis of chronic viral Ddiseases. *Human Physiology*. 2015; (41) 3: 328–335. DOI: 10.1134/s0362119715030020.
97. Anikhovskaya I.A., Oparina O.N., Yakovleva M.M., Yakovlev M.Yu. Intestinal endotoxin as a universal factor of adaptation and pathogenesis of general adaptation syndrome. *Human Physiology*. 2006; (32) 2: 200–203. DOI: 10.1134/s0362119706020149.
98. Аниховская И.А., Двоеносов В.Г., Жданов Р.И., Кубатиев А.А., Майский И.А., Маркелова М.М., Мешков М.В., Опарина О.Н., Салахов И.М., Яковлев М.Ю. Психоэмоциональный стресс как клиническая модель начальной фазы общего адаптационного синдрома. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2015; (59) 4: 87–93. DOI: 10.25557/0031-2991.2015.04.87-92.
99. Аниховская И.А., Кубатиев А.А., Майский И.А. Направление поиска средств снижения концентрации эндотоксина в общей гемодинамике. *Патогенез*. 2014; 12 (4): 25–30.
100. Chernikhova E.A., Anikhovskaya I.A., Gataullin Yu. K., Ivanov V.B., Yakovlev M.Yu. Enterosorbption as an approach to the elimination of chronic endotoxin aggression. *Human Physiology*. 2007; 33 (3): 373–374. DOI: 10.1134/s0362119707030164.
101. Зулкарнаев А.Б., Крстич М., Ватазин А.В., Губарев К.К. Современный этиопатогенетический подход к лечению гнойно-септических осложнений после трансплантации почки. *Медицинский альманах*. 2013; 5 (28): 161–164.
102. Аниховская И.А., Белоглазов В.А., Гордиенко А.И., Иванов Я.Д., Кубинский А.В., Маркелова М.М., Покусаева Д.П. Краткая история изучения роли кишечного фактора в старении и/или индукции системного воспаления: достижения, проблемы, перспективы. *Патогенез*. 2019; 17 (1): 4–17. DOI: 10.25557/2310-0435.2019.01.4-17.

Сведения об авторах

Рябов Вячеслав Валерьевич, д-р мед. наук, доцент, руководитель отделения неотложной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ; вед. науч. сотрудник, лаборатория трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, НИ ТГУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-4358-7329.

Кретов Евгений Иванович, канд. мед. наук, вед. науч. сотрудник, врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, Центр интервенционной кардиологии, Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина, г. Новосибирск. ORCID 0000-0002-7109-9074.

Попов Сергей Валентинович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, руководитель отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, директор НИИ кардиологии, Томский НИМЦ; зам. директора по научной и лечебной работе Томского НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0002-9050-4493.

Хасанов Ильдар Шамильевич, канд. физ.-мат. наук, науч. сотрудник, кафедра биомедицинской техники Фонда Макса Шальдаха, Университет Эрланген-Нюрнберг им. Фридриха-Александра, г. Эрланген, Германия. ORCID 0000-0002-0124-976X.

Яковлев Михаил Юрьевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАЕН, зав. лабораторией системной эндотоксинемии и шока, директор НИИ общей патологии и патофизиологии; ООО «Клинико-диагностическое общество»; РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва. ORCID 0000-0002-7166-9372.

(✉) **Рябов Вячеслав Валерьевич**, e-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru

Поступила в редакцию 18.05.2020
Подписана в печать 29.09.2020

УДК 575.224.23

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-213-217>

Клинико-генетическое описание и анализ случая хромосомного мозаицизма $mos47,XY,+8/46,XY$

Нерсесян С.Л.¹, Рытенкова О.И.¹, Волков А.Н.^{1,2}

¹ Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева
Россия, 650066, г. Кемерово, пр. Октябрьский, 22

² Кемеровский государственный медицинский университет
Россия, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

РЕЗЮМЕ

Описан клинический случай хромосомного мозаицизма у мальчика в возрасте 4 мес и 3 нед. Цитогенетический анализ лимфоцитов периферической крови ребенка позволил установить кариотип $mos47,XY,+8/46,XY$ с приблизительно равным соотношением нормальных и аномальных клеток. Обсуждаются патогенетические эффекты мозаичной формы трисомии 8. Приводятся результаты обследования матери пациента во время беременности в рамках комбинированного пренатального скрининга врожденных и наследственных болезней. Отмечается сложность пренатальной диагностики хромосомного мозаицизма в связи с отсутствием специфических биохимических и ультразвуковых (УЗ) маркеров. Однако на поздних сроках беременности могут быть обнаружены УЗ-признаки нарушения развития головного мозга, сердца и почек, ассоциированные с хромосомной аномалией.

Ключевые слова: пренатальная диагностика, трисомия 8, хромосомный мозаицизм, цитогенетический анализ.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Для цитирования: Нерсесян С.Л., Рытенкова О.И., Волков А.Н. Клинико-генетическое описание и анализ случая хромосомного мозаицизма $mos47,XY,+8/46,XY$. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (1): 213–217. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-213-217>.

Clinical genetic description and analysis of the case of chromosomal mosaicism $mos47,XY,+8/46,XY$

Nersesyan S.L.¹, Ritenkova O.I.¹, Volkov A.N.^{1,2}

¹ Kemerovo Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev
22, Oktyabrskiy Av., Kemerovo, 650066, Russian Federation

² Kemerovo State Medical University
22a, Voroshilova Str., Kemerovo, 650066, Russian Federation

✉ Волков Алексей Николаевич, e-mail: volkov_alex@rambler.ru.

ABSTRACT

The article describes a clinical case of chromosomal mosaicism in a boy, 4 months and 3 weeks old. Cytogenetic analysis of peripheral blood lymphocytes of the child made it possible to establish the karyotype $mos47,XY,+8/46,XY$ with an approximately equal ratio of normal and abnormal cells. The pathogenetic effects of the mosaic form of trisomy 8 are discussed. The authors discussed the results of examination of the patient's mother during pregnancy as part of a combined prenatal screening for congenital and hereditary diseases. The difficulty in prenatal diagnosis of chromosomal mosaicism is noted and explained by the lack of specific biochemical and ultrasound markers. However, in late pregnancy, ultrasound signs of impaired development of the brain, heart and kidneys associated with a chromosomal abnormality can be detected.

Key words: prenatal diagnosis, trisomy 8, chromosomal mosaicism, cytogenetic analysis

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that there is no funding for the study.

For citation: Nersesyan S.L., Ritenkova O.I., Volkov A.N. Clinical genetic description and analysis of the case of chromosomal mosaicism $MOS47,XY,+8/46,XY$. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (1): 213–217. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-213-217>.

ВВЕДЕНИЕ

Полные трисомии аутосом у человека обычно приводят к ранней внутриутробной гибели плода и выкидышу до 7–8 нед беременности. Исключения составляют трисомии по хромосомам 13, 18 и 21, совместимые с жизнью, но сопровождающиеся врожденными пороками развития. Биохимические и ультразвуковые маркеры этих анеуплоидий, как правило, достаточно отчетливо выявляются с 11–14-й нед беременности, что позволяет осуществлять пренатальный скрининг генетически аномальных плодов [1].

Напротив, мозаичные варианты трисомий далеко не всегда сопряжены с выраженными аномалиями развития и могут быть нераспознанными в ходе пренатального скрининга. Состояние здоровья таких пациентов при рождении и в перспективе зависит от типа вовлеченной в аномалию хромосомы и соотношения нормальных и мутантных клеток в его организме. Клиническая картина при хромосомном мозаицизме непостоянна, что осложняет установление причины патологии и окончательного диагноза [2].

Трисомия по хромосоме 8 у новорожденных – редкое событие; совместимой с жизнью является лишь ее мозаичный вариант, который в настоящее время рассматривается как самостоятельный синдром (constitutional trisomy 8 mosaicism syndrome, T8MS). Единичные исследования достаточно объемных выборок населения дают приблизительную оценку популяционной частоты аномалии в диапазоне от 1/25000 до менее 1/50 000 [3]. Среди пациентов отмечается неоднородность клинических прояв-

лений, связанная, по-видимому, с долей мутантных клеток в организме и их преимущественной локализацией. Выявлялись отдельные новорожденные без серьезных аномалий с удовлетворительным физическим и интеллектуальным развитием в дальнейшем, нормальной продолжительностью жизни, репродуктивными проблемами во взрослом состоянии [4] и даже имеющие детей [5]. Однако большинство пациентов имеет выраженные пороки развития, заметные уже при рождении [2, 6–10].

Характерными симптомами T8MS при значительной доле мутантных клеток являются аномалии осевого скелета и конечностей: короткая широкая шея, деформации черепа, сколиоз, камптодактилия. Почти всегда выявляются глубокие поперечные складки на ладонях и ступнях. Черепно-лицевые дизморфии могут включать выступающий лоб, гипертелоризм, уплощенную переносицу, вывернутые наружу ноздри, деформации и смещение ушей. Внутренние органы обычно без летальных поражений; часто отмечаются агенезия мозолистого тела, вентрикуломегалия, пороки сердца различной степени тяжести, гидронефроз. Нарушения психомоторного развития достаточно мягкие: задержка развития речи и моторных навыков, умеренная умственная отсталость [6–8, 10].

В настоящее время установлена положительная ассоциация между наличием в кариотипе дополнительной хромосомы 8 и вероятностью миелодиспластического синдрома [11–14]. По некоторым данным, трисомия 8 как соматическая мутация обнаруживается в 5–7% случаев данной патологии [11, 12]. На основании этого пациентов с выявленным

клоном мутантных клеток костного мозга рекомендуется относить в группу онкологического риска [13]. Очевидно, пациенты с мозаичным вариантом трисомии 8, установленном на основании цитогенетического анализа лимфоцитов, автоматически попадают в данную когорту и должны находиться под наблюдением врача-онколога.

Регистрация и описание всех новых случаев Т8MS необходимы не только для оценки частоты и спектра хромосомных аномалий среди населения, но и для выяснения корреляции между долей аномальных клеток и тяжестью клинических симптомов у пациента. Актуальным также является поиск пренатальных маркеров патологии путем ретроспективного анализа течения беременности матерей, имеющих детей с мозаичным вариантом трисомии 8.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В медико-генетическую консультацию Кемеровской областной клинической больницы им. С.В. Беляева на осмотр к врачу-генетику направлен мальчик С. в возрасте 4 мес и 3 нед. Поводом для направления послужило нарушение развития наружных половых органов (гипоспадия). При осмотре у пациента дополнительно обнаружены многочисленные черепно-лицевые дизморфии: гидроцефальная форма черепа, западающая переносица, монголоидный разрез глаз, нос с развернутыми ноздрями, аномальные ушные раковины, короткая шея. Кроме того, выявлена частичная кожная синдактилия 2-го и 3-го пальцев обеих стоп.

Ребенок рожден от 1-й беременности. Возраст матери 22 года, у нее установлена избыточная масса тела с детства, на диспансерном учете не состоит, работа с профессиональной вредностью не связана, вредные привычки отрицает. Внутриутробное развитие С. протекало на фоне хронической фетоплацентарной и истмико-цервикальной недостаточности, гестационной гипертензии, многоводия. Вес С. при рождении составил 3 780 г, оценка по шкале Апгар 7/7 баллов. Ребенок на искусственном вскармливании, вес в возрасте 4 мес – 6 700 г (незначительный дефицит массы тела). В роддоме установлены умеренная асфиксия, кефалогематомы над правой и левой теменными костями, гипоспадия (головчатая форма), гипоконъюгационная желтуха.

Из роддома ребенок был переведен в отделение патологии новорожденных в связи с выявленным пороком сердца. Развернутое обследование показало наличие перимембранозного дефекта межжелудочковой перегородки, умеренного стеноза легочной артерии и малых аномалий развития сердца: открытое овальное окно, аномалии хордального аппарата.

Согласно результатам ультразвукового исследования (УЗИ) головного мозга, у пациента выявлена частичная агенезия мозолистого тела, умеренная деформация желудочковой системы, гидроцефалия. Установлена церебральная ишемия 2-й степени, синдром возбудимости. Психомоторные реакции с небольшими отклонениями: головку удерживает неуверенно, на звуки реагирует не всегда, переворачивается на бок, следит глазами за предметами, реагирует на игрушки, улыбается. Сопутствующие патологии: дакриоцистит новорожденного, двухсторонняя очаговая пневмония, хронический тубоотит с обеих сторон. Подозрение на нейросенсорную тугоухость. Уровень билирубина остается высоким – до 143,9 мкмоль/л за счет непрямой фракции.

Для исключения хромосомной патологии ребенок был направлен на кариотипирование. Цитогенетический анализ 100 метафазных пластинок из лимфоцитов периферической крови позволил выявить два клона клеток: с нормальным мужским кариотипом 46,XY и трисомией по хромосоме 8 – 47,XY,+8 в практически равном соотношении. Таким образом, можно констатировать у С. наличие трисомии 8 в мозаичной форме при кариотипе mos47,XY,+8[52]/46,XY[48] (рис.).

Данный клинический случай ставит вопрос о возможности пренатальной диагностики хромосомного мозаицизма установленного типа. Нами проведен ретроспективный анализ результатов УЗИ и биохимического исследования матери С. во время беременности. Первое обследование проведено на 13-й нед беременности. Частота сердечных сокращений плода – 157 уд./мин, величина КТР – 67,4 мм, ТВП – 1,1 мм. Все показатели находятся в пределах границ нормы. Содержание свободной β-субъединицы ХГЧ в сыворотке крови женщины 49,5 МЕ/л (1,458 МоМ), РАРР-А – 0,703 МЕ/л (0,214 МоМ). С учетом возраста матери индивидуальный риск трисомии 21 составил 1 : 124, риск трисомии по хромосомам 18 и 13 – 1 : 1 902 и 1 : 3848 соответственно.

Поскольку риск распространенных хромосомных патологий плода был признан низким (менее 1 : 100), женщину не направили на инвазивную пренатальную диагностику. Дальнейшее УЗИ состояния плода проводилось во II триместре беременности. Пороки развития, ассоциированные с хромосомными аномалиями, не выявлены.

Сложность пренатальной диагностики мозаичной формы трисомии 8 подтверждается и ранее опубликованными данными. Сопоставление результатов комбинированного скрининга 28 беременностей, закончившихся рождением детей с Т8MS, показал, что наиболее часто (50% случаев) поводом для

инвазивной диагностики является возраст женщины. В 18% случаев обнаружены отклонения биохимических показателей крови беременных. Наконец, 21% плодов имели ультразвуковые (УЗ) признаки

нарушения развития. При этом спектр УЗ-показателей был достаточно широк, что не позволяет выделить специфические пренатальные маркеры Т8МС [2].

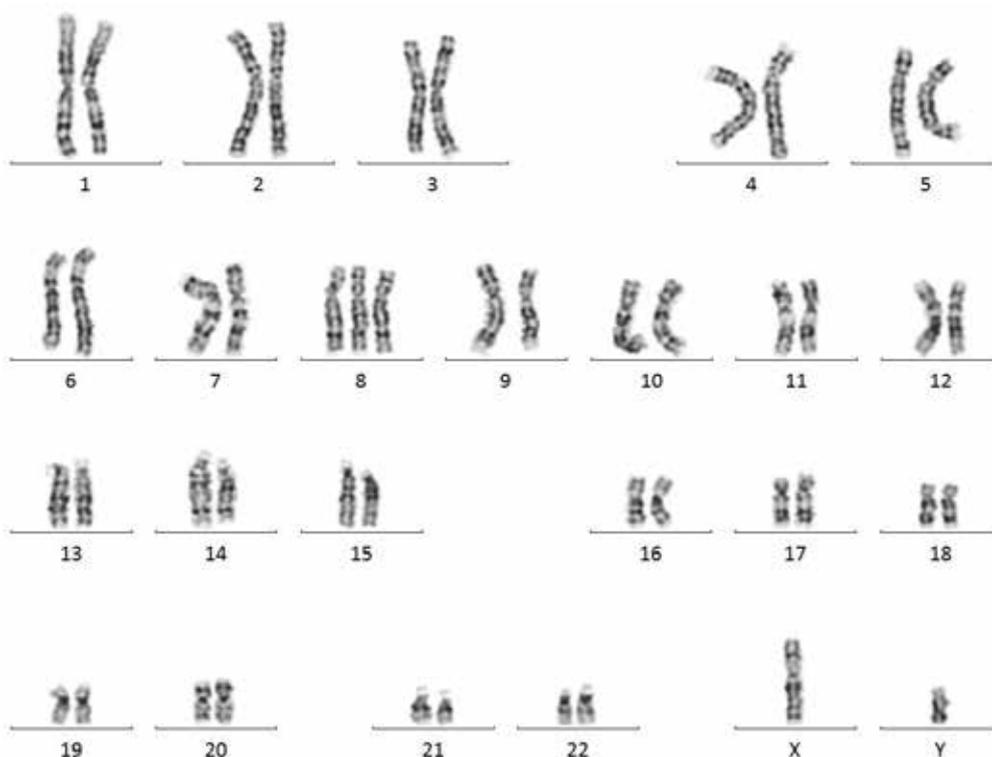


Рисунок. Аномальный кариотип 47,XY,+8, обнаруженный у 52% лимфоцитов пациента

Удивление вызывает тот факт, что в большинстве ранее описанных случаев сразу после рождения ребенка выявлялся комплекс пороков развития, сопоставимый с обнаруженным у С. Отмечались три группы аномалий: связанные с развитием головного мозга, сердца и почек [2, 4, 6, 9, 10]. Очевидно, при должной квалификации врачей УЗ-диагностики и надлежащем оснащении медицинских учреждений данные маркеры Т8МС могли бы быть обнаружены, по крайней мере, во II или III триместре беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пренатальное выявление мозаицизма по хромосоме 8 в рамках действующего скрининга беременных является затруднительным. Биохимические и УЗ-показатели повышенного риска трисомий по хромосомам 13, 18 и 21 могут не отражать состояние плода с Т8МС, УЗ-маркеры патологии становятся заметны на поздних сроках гестации. Аномалия часто сопровождается агенезией мозолистого тела, вентри-

куломегалией и гидроцефалией. Отмечаются пороки развития сердца и почек. Вместе с тем прогноз жизни и здоровья новорожденных относительно благоприятный, а степень выраженности дефектов развития, по-видимому, связана с долей и преимущественной локализацией в организме аномальных клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nicolaidis K.H. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat. Diagn.* 2011; 31 (1): 7–15. DOI: 10.1002/pd.2637.
2. Chen C.P., Chen M., Pan Y.J., Su Y.N., Chern S.R., Tsai F.J., Chen Y.T., Wang W. Prenatal diagnosis of mosaic trisomy 8: Clinical report and literature review. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2011; 50(3): 331–338. DOI: 10.1016/j.tjog.2011.07.013.
3. Paulsson K., Säll T., Fioretos T., Mitelman F., Johansson B. The incidence of trisomy 8 as a sole chromosomal aberration in myeloid malignancies varies in relation to gender, age, prior iatrogenic genotoxic exposure, and morphology. *Cancer Genet. Cytogenet.* 2001; 130 (2): 160–165. DOI: 10.1016/s0165-4608(01)00486-1.

4. Becker K., FitzGerald O., Green A.J., Keogan M., Newbury-Ecob R., Greenhalgh L. Withers S., Hollox E.J., Aldred P.M.R., Armour J.A.L. Constitutional trisomy 8 and Behcet syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 2009; 149A (5): 982–986. DOI: 10.1002/ajmg.a.32756.
5. Rauen K.A., Golabi M., Cotter P.D. Fertility in a female with mosaic trisomy 8. *Fertility and Sterility.* 2003; 79 (1): 206–208. doi: 10.1016/s0015-0282(02)04410-2.
6. Hale N.E., Keane J.F. Piecing together a picture of trisomy 8 mosaicism syndrome. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 2010; 110 (1): 21–23.
7. Giraldo G., Gómez A.M., Mora L., Suarez-Obando F., Moreno O. Mosaic trisomy 8 detected by fibroblasts cultured of skin. *Colomb. Med.* 2016; 47 (2): 100–104.
8. Sun S., Zhan F., Jiang J., Zhang X., Yan L., Cai W., Liu H., Cao D. Karyotyping and prenatal diagnosis of 47,XX,+8[67]/46,XX[13] mosaicism: case report and literature review. *BMC Medical Genomics.* 2019; 12 (1): 197. DOI: 10.1186/s12920-019-0639-8.
9. Udayakumar A.M., Al-Kindy A. Constitutional trisomy 8 mosaicism syndrome: case report and review. *Journal of Pediatric Genetics.* 2013; 2 (4): 197–201. DOI: 10.3233/PGE-13069.
10. Wiśniewska M., Mazurek M. Trisomy 8 mosaicism syndrome. *J. Appl. Genet.* 2002; 43 (1): 115–118.
11. Paulsson K., Johansson B. Trisomy 8 as the sole chromosomal aberration in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *Pathologie Biologie.* 2007; 55 (1): 37–48. DOI: 10.1016/j.patbio.2006.04.007.
12. Saumell S., Solé F., Arenillas L., Montoro J., Valcárcel D., Pedro C., Sanzo C., Luño E., Giménez T., Arnan M., Pomares H., De Paz R., Arrizabalaga B., Jerez A., Martínez A.B., Sánchez-Castro J., Rodríguez-Gambarte J.D., Raya J.M., Ríos E., Rodríguez-Rivera M., Espinet B., Florensa L. Trisomy 8, a cytogenetic abnormality in myelodysplastic syndromes, is constitutional or not? *PLoS One.* 2015; 10 (6): e0129375. DOI: 10.1371/journal.pone.0129375.
13. Greenberg P.L., Tuechler H., Schanz J., Sanz G., Garcia-Manero G., Solé F. Revised international prognostic scoring system (IPSS-R) for myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2012; 120 (12): 2454–2465. DOI: 10.1182/blood-2012-03-420489.
14. Shen Y., Ma H.F., Luo D., Cai J.F., Zou J., Guan J.L. High incidence of gastrointestinal ulceration and cytogenetic aberration of trisomy 8 as typical features of Behcet's disease associated with myelodysplastic syndrome: a series of 16 consecutive Chinese patients from the Shanghai Behcet's disease database and comparison with the literature. *Biomed. Res. Int.* 2018; 2018: 8535091. DOI: 10.1155/2018/8535091.

Сведения об авторах

Нерсесян Светлана Львовна, врач-генетик, медико-генетическая консультация, Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева, г. Кемерово.

Рытенкова Оксана Ивановна, врач лабораторный генетик, медико-генетическая консультация, Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева, г. Кемерово.

Волков Алексей Николаевич, канд. биол. наук, биолог, медико-генетическая консультация, Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева; доцент, кафедра биологии с основами генетики и паразитологии, Кемеровский государственный медицинский университет, г. Кемерово. ORCID 0000-0003-1169-715X.

(✉) **Волков Алексей Николаевич**, e-mail: volkov_alex@rambler.ru

Поступила в редакцию 24.02.2020
Подписана в печать 29.09.2020

Клинический случай атаксии токсического генеза

Раскуражев А.А., Кузнецова П.И., Танащян М.М.

*Научный центр неврологии
Россия, 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80*

РЕЗЮМЕ

Представлен клинический случай развития атаксии на фоне случайно передозировки фенобарбитал-содержащего препарата. Описаны клинические проявления, дифференциальная диагностика, приведены результаты лабораторных обследований при данной патологии. В заключение делается акцент на важность сбора анамнестических сведений.

Ключевые слова: атаксия, клиническая неврология, токсикология.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Соответствие принципам этики. Для публикации данного клинического случая было получено письменное согласие пациента. Описание клинического случая одобрено локальным этическим комитетом Научного центра неврологии (г. Москва).

Для цитирования: Раскуражев А.А., Кузнецова П.И., Танащян М.М. Клинический случай атаксии токсического генеза. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (1): 218–220. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-218-220>.

Clinical case of ataxia of toxic origin

Raskurazhev A.A., Kuznetsova P.I., Tanashyan M.M.

*Research Center of Neurology
80, Volokolamskoe Sh., Moscow, 125367, Russian Federation*

ABSTRACT

Clinical case of ataxia development associated with accidental phenobarbital overdose is presented. Clinical manifestations and differential diagnostics are described; the results of laboratory examinations for this pathology are presented. In conclusion, there is an emphasis on the importance of collecting anamnestic data.

Key words: ataxia, clinical neurology, toxicology.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that there is no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. The patient's written consent was obtained for the publication of this clinical case. The description of the clinical case was approved by the local Ethics Committee of the Research Center of Neurology (Moscow).

For citation: Raskurazhev A.A., Kuznetsova P.I., Tanashyan M.M. Clinical case of ataxia of toxic origin. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (1): 218–220. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-218-220>.

ВВЕДЕНИЕ

Атаксия представляет собой клинический синдром нарушения координации, который может быть следствием поражения мозжечка и связанных с ним путей [1]. Среди основных проявлений атаксии – нарушения походки и дисметрия, часто ассоциированные с нистагмом и дизартрией. Согласно классификации [2], выделяют три главных группы атаксий: приобретенные, наследственные и ненаследственные дегенеративные. Первая группа состоит из большого числа расстройств, включая токсические, паранеопластические, иммуно-опосредованные и связанные с дефицитом витаминов. Мы приводим здесь необычный случай подостро развившейся атаксии токсического генеза, связанной с приемом фенобарбитала.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Д., мужчина 32 лет, стоматолог, обратился в научно-консультативное отделение Научного центра неврологии с жалобами на нечеткость речи, головокружение, неустойчивость и «шатающуюся» походку (сам пациент описывал ее «как будто я пьяный»). За 3 сут до визита был госпитализирован в одну из городских клиник с вышеуказанными жалобами. При поступлении выполнялась компьютерная томография головного мозга, на которой патологических изменений не выявлено, и пациенту был поставлен диагноз «транзиторная ишемическая атака в вертебрально-базиллярном бассейне». Впоследствии пациент самостоятельно покинул медицинское учреждение. Вся симптоматика развивалась постепенно на протяжении нескольких недель, без явного этиологического фактора.

При осмотре пациент в сознании, слегка сонлив. Артериальное давление – 100/60 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 64 в минуту. В неврологическом статусе: умеренная дизартрия, выраженный горизонтальный и вертикальный нистагм, дисметрия при выполнении координаторных проб, дисдиадохокinesis. Также отмечались кинетический тремор, мышечная гипотония, гипорефлексы. Походка шаткая, на широком основании.

На магнитно-резонансной томографии головного мозга не выявлено признаков ишемической или де-

генеративной патологии; результаты ультразвукового исследования в пределах нормальных значений.

Пациент отрицал употребление алкоголя или каких-либо наркотических веществ, однако при более подробном выяснении анамнеза выяснилось, что в течение предшествующего месяца у пациента наблюдались проблемы со сном, по поводу которых он принимал препарат «Валокордин» (табл. 1).

Таблица 1

Состав препарата «Валокордин»	
Вещество	Содержание, мг в 1 мл препарата
Фенобарбитал	18,40
Этилбромизовалерианат	18,40
Мятное масло	1,29
Хмелевое масло	0,18
Этанол	469,75

Благодаря седативному эффекту, этот препарат нередко применяется в качестве легкого снотворного, причем в типичных случаях разовая доза составляет 10–20 капель (0,25–0,5 мл). В описываемом случае пациент принимал 20–25 мл «Валокордина» через 1 сут в течение 4 нед.

Проводились лабораторные анализы (табл. 2), где были обнаружены значительно превышающие норму показатели выведения фенобарбитала с мочой. На этом основании высказано предположение, что у пациента наблюдалась интоксикация фенобарбиталом с атаксией в качестве основного клинического проявления.

Пациенту были назначены внутривенные инфузии изотонического раствора, а также активированный уголь перорально в течение последующих 10 сут. На 2-е сут терапии отмечалось значительное улучшение, на 8-е сут – полное выздоровление.

Таблица 2

Результаты лабораторных анализов пациента Д., 32 года		
Показатель	Значение	Норма
Общий анализ крови		
Гемоглобин, г/л	151	131–173
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	5,06	4,3–5,7
Гематокрит, %	44,3	39–49
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	386	180–320
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	7,29	4,5–11,3
СОЭ, мм/ч	17	0–15

Окончание табл. 2

Показатель	Значение	Норма
Гемостаз		
АЧТВ, с	31,9	25,1–36,5
ПТИ, %	98	70–130
Фибриноген, г/л	5,11	1,8–4,0
Антитромбин III, %	153	75–125
Биохимический анализ крови		
Креатинин, мкмоль/л	68,0	62–106
Глюкоза, ммоль/л	5,0	4,1–5,9
АЛТ, Ед/л	18,6	<41
АСТ, Ед/л	28,3	<40
КФК, Ед/л	211	<190
Билирубин, мкмоль/л	3,1	<24
С-реактивных белок, мг/л	83,97	<5
Мочевая кислота, мкмоль/л	468,0	202,3–416,5
Экскреция барбитуратов с мочой		
Амобарбитал, нг/мл	0,0	0–200
Буталбарбитал, нг/мл	0,0	0–200
Пентобарбитал, нг/мл	0,0	0–200
Секобарбитал, нг/мл	0,0	0–200
Фенобарбитал, нг/мл	501538,9	0–200

Примечание. СОЭ – скорость оседания эритроцитов, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, ПТИ – протромбиновый индекс, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаргатаминотрансфераза, КФК – креатинфосфокиназа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Атаксия является широко распространенным неврологическим синдромом и частой причиной обращения к врачу. С этим синдромом ассоциирован большой спектр заболеваний, часто представляющий трудности в дифференциальной диагностике. Описанный случай подчеркивает необходимость тщательного и детализированного расспроса пациента.

Несмотря на то, что «атаксия» перечислена в разделе «Побочные эффекты» инструкции по применению фенобарбитала, поиск релевантных публикаций в базе данных PubMed не выявил сообщений об атаксии в результате случайной передозировки фенобарбитал-содержащих препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Manji H., Connolly S., Kitchen N., Lambert C., Mehta A. Oxford handbook of neurology. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 2014: 144.
2. Klockgether T. Sporadic ataxia with adult onset: classification and diagnostic criteria. *Lancet Neurology*. 2010; 9 (1): 94–104. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70305-9.

Сведения об авторах

Раскуражев Антон Алексеевич, канд. мед. наук, науч. сотрудник, 1-е неврологическое отделение, Научный центр неврологии, г. Москва. ORCID 0000-0003-0522-767X.

Кузнецова Полина Игоревна, канд. мед. наук, науч. сотрудник, 1-е неврологическое отделение, Научный центр неврологии, г. Москва. ORCID 0000-0002-4626-6520.

Танашян Маринэ Мовсесовна, д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, зав. 1-м неврологическим отделением, зам. директора по научной работе, Научный центр неврологии, г. Москва. ORCID 0000-0002-5883-8119.

(✉) Кузнецова Полина Игоревна, e-mail: angioneurology0@gmail.com

Поступила в редакцию 13.05.2020
Подписана в печать 29.09.2020

Памяти Вячеслава Викторовича Новицкого



Профессор В.В. Новицкий со студентами 3-го курса



С лауреатом Нобелевской премии Барри Маршалом (Австралия). Томск, 2008 г.



В.В. Новицкий, В.М. Кресс



С министром здравоохранения, академиком РАМН А.И. Потаповым. Томск, 2002 г.



С Кристианом Бернадом. Польша, Варшава, 2001 г.



Воспитанники научной школы В.В. Новицкого



Бюллетень сибирской медицины

Резиновый поиск

ГЛАВНАЯ

О ЖУРНАЛЕ

МОЙ КАБИНЕТ

ПОИСК

СВЕЖИЙ НОМЕР

АРХИВ

НОВОСТИ

АРХИВ
2002-2011



Научно-практический рецензируемый журнал
Научно-практический журнал
общемедицинского профиля «Бюллетень
сибирской

медицины/Bulletin of Siberian Medicine» является регулярным рецензируемым печатным изданием, отражающим результаты научных исследований, ориентированных на разработку передовых медицинских технологий.

С целью объединения научной медицинской общественности, распространения актуальной информации и содействия профессиональному росту специалистов журнал публикует оригинальные научные статьи, представляющие результаты экспериментальных и клинических исследований, лекции, научные обзоры, отражающие результаты исследований в различных областях медицины. Приоритет для публикации предоставляется материалам по перспективным направлениям современной медицинской науки:

- молекулярная медицина,
- регенеративная медицина и биомеханика,
- информационные технологии в биологии и медицине,
- инвазивные медицинские технологии,
- нейронауки и поведенческая медицина.

- фармакология и инновационная фармацевтика,
- дерматология,

- трансляционная медицина.

Журнал выполняет широкий спектр функций, которые в целом дают представление об основных направлениях развития российской медицинской науки и ее достижениях, ее конкурентоспособности и степени интеграции в международное научное сообщество.

Научно-практический рецензируемый журнал «Бюллетень сибирской медицины / Bulletin of Siberian Medicine» издаётся Сибирским государственным медицинским университетом с 2001 г. при поддержке ТРОО «Холодения доказательной доказательной медицины».

Главный редактор – член-корреспондент РАН Г.О.И. Уразов
Журнал зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций.

Свидетельство ПИ № 77-7366 от 26.03.2001 г.
ISSN 1682-0363

Журнал включен в Перечень периодических научных и научно-технических изданий, выпускаемых в РФ, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук (Перечень ВАК, редакция 01.12.2015).

Индексация:

- РИНЦ (RSCI, Science Index)
- КиберЛенинка
- DIRECTORY OF OPEN ACCESS JOURNALS
- WoS (ESC) с 2016 года
- Scopus с 2018 года.

Продолжая традиции первых медицинских журналов, на



Отправить статью

Правила для авторов

Редакционная коллегия

Рецензирование

Этика публикаций

ПОПУЛЯРНЫЕ СТАТЬИ

Содержание индивидуальных генов может быть в значительной степени фактором нарушения речевого поведения

№ 14, № 1 (2017)

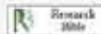
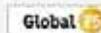


ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Уразов Г.О.И.

ОБЛАКО ТЕГОВ

оптимизация бронхиальной гиперреактивности
бронхиальная астма воспаление дети



ISSN 1682-0363 (print)

ISSN 1819-3684 (on-line)

БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ

2021. Т. 20. № 1. 1–220

Подписной индекс 10650