

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

БСМ

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

БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ

BULLETIN OF SIBERIAN MEDICINE

BSM



Том 21

№ 1. 2022

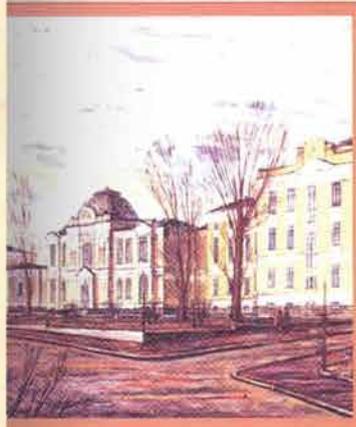
ISSN 1682-0363

**БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ
BULLETIN OF SIBERIAN MEDICINE**



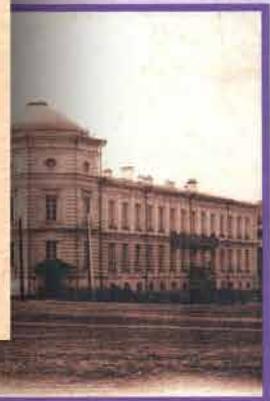
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ **1. 2002**

**БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ
BULLETIN OF SIBERIAN MEDICINE**



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ **3. 2002**

**БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ
BULLETIN OF SIBERIAN MEDICINE**



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ **4. 2002**

ISSN 1682-0363

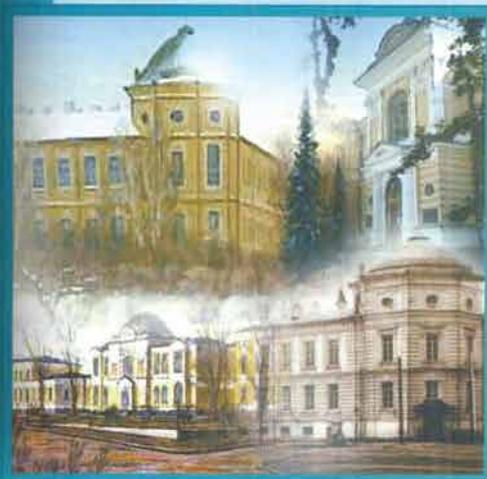
**БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ
BULLETIN OF SIBERIAN MEDICINE**



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ **2. 2004**

ISSN 1682-0363

**БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ
BULLETIN OF SIBERIAN MEDICINE**



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ **2. 2012**

20 ЛЕТ ЖУРНАЛУ «БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ»

БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал
Выходит 4 раза в год

Том 21, № 1, 2022

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 28.03.2022 г.
Формат 60 × 84/8. Печать офсетная.
Бумага мелованная. Гарнитура «Times».
Печ. л. 25,25. Усл. печ. л. 25,0.
Тираж 500 экз. Заказ 213.

Цена – свободная.
Дата выхода в свет 31.03.2022.

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)*
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)*
A. Antsaklis, *профессор (Греция)*
F. Chervenak, *профессор (США)*
C. Dadak, *профессор (Австрия)*
Y. Dekhtyar, *профессор (Латвия)*
M. Erpple, *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 21, No. 1, 2022

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 28.03.2022
Format 60 × 84/8. Offset print.
Coated paper. Times font.
P.l. 25,25. C.p.l. 25,0.
500 copies. Odder no 213.

The price – free.
Date of publication 31.03.2022.

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

© Siberian State Medical University, 2022

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)*
S.V. Logvinov, *Professor (Tomsk)*
À.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>Бахарева Ю.С., Максимов В.Н., Иванова А.А., Чапаева Н.Н., Айдагулова С.В., Воевода М.И.</i> Полиморфизмы генов-кандидатов, связанные с клинико-гемостазиологическими характеристиками эндокардитов разной этиологии</p>	<p><i>Bakhareva Y.S., Maksimov V.N., Ivanova A.A., Chapaeva N.N., Aidagulova S.V., Voevoda M.I.</i> Polymorphisms of candidate genes determining the clinical and hemostasiological characteristics of endocarditis of various etiology</p>
<p><i>Волкодав О.В., Зинченко С.А., Хачатрян В.А.</i> Изучение эффективности опции вентрикуло-субарахноидального дренирования при неонатальной гидроцефалии по данным Республики Крым за период 2000–2018 гг.</p>	<p><i>Volkodav O.V., Zinchenko S.A., Khachatryan V.A.</i> Study of the effectiveness of ventriculosubarachnoid drainage in neonatal hydrocephalus according to the data of the Republic of Crimea for the period 2000–2018</p>
<p><i>Гилева О.Г., Бутолин Е.Г., Терещенко М.В.</i> Содержание ламинина в сыворотке крови крыс в условиях высокожировой диеты при коррекции сулодексидом</p>	<p><i>Gileva O.G., Butolin E.G., Tereshchenko M.V.</i> Serum level of laminin in rats fed with a high-fat diet with sulodexide administration</p>
<p><i>Голубинская П.А., Пузанов М.В., Сарычева М.В., Бурда С.Ю., Надеждин С.В., Корокин М.В., Бурда Ю.Е.</i> Изучение противовоспалительной и иммуотропной активности секрета мультимипотентных мезенхимальных стромальных клеток, индуцированных эритропоэтином, вальпроевой кислотой или дексаметазоном <i>in vitro</i></p>	<p><i>Golubinskaya P.A., Puzanov M.V., Sarycheva M.V., Burda S.Yu., Nadezhdin S.V., Korokin M.V., Burda Yu.E.</i> Study of the anti-inflammatory and immunotropic activity of the secretome from multipotent mesenchymal stromal cells induced by erythropoietin, valproic acid or dexamethasone <i>in vitro</i></p>
<p><i>Гракова Е.В., Копьева К.В., Тепляков А.Т., Солдатенко М.В., Сулова Т.Е., Калюжнин В.В.</i> Влияние терапии β-адреноблокаторами на уровень растворимой формы белка ST2 в сыворотке крови пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса</p>	<p><i>Grakova E.V., Kopeva K.V., Teplyakov A.T., Soldatenko M.V., Suslova T.E., Kalyuzhin V.V.</i> Effect of β-blocker therapy on the level of soluble ST2 protein in the blood serum in patients with heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction</p>
<p><i>Давыдова Е.В., Осиков М.В., Кайгородцева Н.В.</i> Влияние локальной озонотерапии на маркеры активности воспалительного процесса при экспериментальном язвенном колите</p>	<p><i>Davydova E.V., Osikov M.V., Kaygorodtseva N.V.</i> Effect of local ozone therapy on inflammatory markers in experimental ulcerative colitis</p>
<p><i>Крылова С.Г., Поветьева Т.Н., Лопатина К.А., Нестерова Ю.В., Зуева Е.П., Афанасьева О.Г., Киселева Е.А., Кульпин П.В., Сулов Н.И., Кулагина Д.А., Сысолятин С.В., Жданов В.В.</i> Риск развития лекарственной зависимости при применении нового анальгетика на основе производного гексаазаизовюрцитана (экспериментальное исследование)</p>	<p><i>Krylova S.G., Pove'teva T.N., Lopatina K.A., Nesterova Yu.V., Zueva E.P., Afanas'eva O.G., Kulpin P.V., Kiseleva E.A., Suslov N.I., Kulagina D.A., Sysolyatin S.V., Zhdanov V.V.</i> Risk of developing drug abuse in administration of a new hexaazaisowurtzitane derivative-based analgesic (experimental study)</p>

Кудревич Ю.В., Кузнецова Е.К., Долгушин И.И.,
Зиганшин О.Р.

Оценка функций культивированных лимфоцитов при
воздействии препаратов, используемых в космето-
логической практике

63

Kudrevich Y.V., Kuznetsova E.K., Dolgushin I.I.,
Ziganshin O.R.

Assessment of the functions of cultured
lymphocytes when exposed to drugs used in
cosmetology

Лебедева Е.В., Счастный Е.Д., Нонка Т.Г., Налесник Е.О.,
Суровцева А.К., Васильева С.Н., Репин А.Н.

Влияние аффективных расстройств на самооценку
качества жизни у больных хронической ишемической
болезнью сердца

68

Lebedeva E.V., Schastnyy E.D., Nonka T.G., Nalesnik E.O.,
Surovtseva A.K., Vasilieva S.N., Repin A.N.

The impact of affective disorders on self-assessment
of the quality of life in patients with chronic
coronary artery disease

Макарова А.Е., Блинова Е.А., Папкина Е.А.,
Непомнящих В.М., Леонова М.И., Демина Д.В., Козлов В.А.

Влияние иммунотерапии активированными аутоло-
гичными Т-лимфоцитами на клинические параметры
и качество жизни пациентов с аллергической формой
бронхиальной астмы

76

Makarova A.E., Blinova E.A., Pashkina E.A.,
Nepomnyashchikh V.M., Leonova M.I., Demina D.V.,
Kozlov V.A.

Impact of immunotherapy with autologous activated
T-lymphocytes on clinical parameters and quality of
life in patients with allergic bronchial asthma

Мотов В.С., Быков В.В., Быкова А.В., Венгеровский А.И.

Влияние производного аминокуанидина на течение
адьювантного артрита у крыс

82

Motov V.S., Bykov V.V., Bykova A.V., Vengerovskii A.I.

The effect of an aminoguanidine derivative on
adjuvant arthritis in rats

Осиков М.В., Агеева А.А., Агеев Ю.И., Синицкий А.И.,
Шатрова Ю.М.

Влияние системного применения мелатонина на интен-
сивность свободно-радикальной деструкции липидов и
белков ожоговой раны в динамике экспериментальной
термической травмы

89

Osikov M.V., Ageeva A.A., Ageev Yu. I., Sinitsky A.I.,
Shatrova Yu.M.

The effect of systemic melatonin administration
on the intensity of free radical damage to lipids
and proteins in the burn wound in the dynamics of
experimental thermal injury

Поровский Я.В., Беспалова И.Д., Сорокина Т.В., Диш А.Ю.,
Канев А.Ф., Кошчавцева Ю.И., Чуяшенко Е.В., Шульга О.С.,
Балабанова А.А.

Опыт применения ультразвукового исследования лег-
ких у пациентов респираторного госпиталя СибГМУ с
коронавирусной пневмонией

96

Porovskiy Ya.V., Bepalova I.D., Sorokina T.V.,
Dish A.Ju., Kanev A.F., Koshchavtseva Yu.I.,
Chuyashenko E.V., Shoulga O.S., Balabanova A.A.

Experience in the use of lung ultrasound in patients
of the respiratory hospital of Siberian State Medical
University with COVID-19 pneumonia

Тальдаев А.Х., Терехов Р.П., Селиванова И.А.

Флавоноиды как потенциальные ингибиторы корона-
вируса SARS-CoV-2: исследование *in silico*

103

Taldaev A.Kh., Terekhov R.P., Selivanova I.A.

Flavonoids as potential inhibitors of SARS-CoV-2
infection: *in silico* study

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

REVIEWS AND LECTURES

Кобякова О.С., Деев И.А., Тюфиллин Д.С., Александров Г.О.,
Куликов Е.С.

Удаленный мониторинг хронических неинфекцион-
ных заболеваний: потенциал в условиях пандемии
COVID-19

109

Kobyakova O.S., Deev I.A., Tyufilin D.S.,
Alexandrov G.O., Kulikov E.S.

Remote monitoring of chronic noncommunicable
diseases: potential in the COVID-19 pandemic

<i>Ливзан М.А., Бикбавова Г.Р., Романюк А.Е.</i> Язвенный колит: в фокусе резистентность слизистой оболочки толстой кишки	121	<i>Livzan M.A., Bicbavova G.R., Romanyuk A.E.</i> Ulcerative colitis: focus on colonic mucosal resistance
<i>Нестерец А.М., Максимов В.Н.</i> Молекулярно-генетические маркеры длительности интервала QT и внезапная сердечная смерть: обзор литературы	133	<i>Nesterets A.M., Maksimov V.N.</i> Molecular genetic markers of QT interval duration and sudden cardiac death: literature review
<i>Порядин Г.В., Захватов А.Н., Самарина Д.В.</i> Патогенетические механизмы формирования постклимактерического остеопороза и их взаимосвязь с кардиоваскулярной патологией	144	<i>Poryadin G.V., Zakhvatov A.N., Samarina D.V.</i> Pathogenetic mechanisms of postmenopausal osteoporosis formation and their relationship with cardiovascular pathology
<i>Рублев В.Ю., Гельцер Б.И., Сергеев Е.А., Котельников В.Н., Карпов Р.С.</i> Коморбидность ишемической болезни сердца и ее значение в прогнозировании результатов аортокоронарного шунтирования	152	<i>Rublev V.Yu., Geltser B.I., Sergeev E.A., Kotelnikov V.N., Karpov R.S.</i> Comorbidity of coronary artery disease and its significance in predicting the results of coronary artery bypass grafting
<i>Севостьянова Е.В., Николаев Ю.А., Поляков В.Я.</i> Проблема полиморбидности в современной терапевтической клинике	162	<i>Sevostyanova E.V., Nikolaev Yu.A., Polyakov V.Ya.</i> The problem of multimorbidity in a modern therapeutic clinic
<i>Стукань А.И., Горяинова А.Ю., Мещеряков А.А., Порханов В.А., Мурашко Р.А., Шаров С.В., Бодня В.Н.</i> Динамические изменения опухолевого микроокружения под влиянием эстрадиола как диагностический критерий и мишень лекарственной терапии рака	171	<i>Stukan A.I., Goryainova A.Yu., Meshcheryakov A.A., Porkhanov V.A., Murashko R.A., Sharov S.V., Bodnya V.N.</i> Dynamic changes in the tumor microenvironment under the effect of estradiol as a diagnostic tool and target for targeted cancer therapy
<i>Талибуллин И.В., Лебедева Н.Б.</i> Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы в профилактике внезапной сердечной смерти: современные рекомендации по применению и реальная клиническая практика (обзор литературы)	183	<i>Talibullin I.V., Lebedeva N.B.</i> Implantable cardioverter-defibrillators in sudden cardiac death prevention: guidelines and clinical practice (literature review)
СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ		CLINICAL CASES
<i>Гирш Я.В., Якимова К.А.</i> Клинический случай X-сцепленной адренолейкодистрофии у мальчика 9 лет	197	<i>Girsh Ya.V., Yakimova K.A.</i> A clinical case of X-linked adrenoleukodystrophy in a 9-year-old boy

УДК 575.174.015.3:616.126-002
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-6-13>

Полиморфизмы генов-кандидатов, связанные с клинико-гемостазиологическими характеристиками эндокардитов разной этиологии

Бахарева Ю.С.¹, Максимов В.Н.^{1,2}, Иванова А.А.¹, Чапаева Н.Н.², Айдагулова С.В.², Воевода М.И.¹

¹ 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. Б. Богаткова, 175/1

² Новосибирский государственный медицинский университет (НГМУ)
Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить полиморфизмы 18 генов как возможных молекулярно-генетических маркеров предрасположенности или резистентности к развитию неинфекционного (НЭ) и инфекционного (ИЭ) эндокардитов.

Материалы и методы. Пациенты с неинфекционным (81 человек) и инфекционным (94) эндокардитами; контрольная группа 225 условно здоровых человек. Полиморфизмы 18 генов изучали с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Результаты. Впервые для полиморфизмов генов установлена статистически значимая ассоциация с синдромом вегетаций на клапанах сердца: для генов системы гемостаза – rs6025 (1691 G > A) гена *F5* (AG), rs1126643 (807 C > T) гена *ITGA2* (TT), гена фолатного цикла – rs1805087 (2756 A > G) гена *MTR* (AG), а также rs11697325 (–8202 A/G) гена *MMP9* (генотип AA) и rs2476601 (C1858T) гена *PTPN22* (TT). Выявлена «протективная» роль полиморфизмов: гена *NOS3* (4b/4b) и G (–572) C гена *IL6* (CC). Для двух полиморфизмов обнаружена ассоциация с тромбозмобилическими осложнениями при НЭ – rs1126643 (807 C > T) гена *ITGA2* и rs1799889 (–675 5G > 4G) гена *PAIL* (*SERPINE1*) и для одного – при ИЭ – rs11697325 (–8202 A/G) гена *MMP-9*.

Заключение. Выявлены полиморфизмы генов-кандидатов, ассоциированные с клинико-гемостазиологическими характеристиками неинфекционного и инфекционного эндокардитов. Впервые при неинфекционном эндокардите для двух полиморфизмов обнаружена ассоциация с тромбозмобилическими осложнениями – rs1126643 (807 C > T) гена *ITGA2* и rs1799889 (–675 5G > 4G) гена *PAIL* (*SERPINE1*) и для одного полиморфизма – при инфекционном эндокардите – rs11697325 (–8202 A/G) гена *MMP-9*.

Ключевые слова: эндокардиты, гены-кандидаты, однонуклеотидный полиморфизм, гемостаз, тромбозмобилические осложнения

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 Института терапии и профилактической медицины № АААА-А17-117112850280-2. Работа частично поддерживается бюджетными проектами № 0324-2018-0002 и № 0324-2017-0048 (выделение и хранение ДНК, генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов).

✉ Бахарева Юлия Сергеевна, 8578511@inbox.ru

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (протокол № 16 от 03.06.2014).

Для цитирования: Бахарева Ю.С., Максимов В.Н., Иванова А.А., Чапаева Н.Н., Айдагулова С.В., Воевода М.И. Полиморфизмы генов-кандидатов, связанные с клинико-гемостазиологическими характеристиками эндокардитов разной этиологии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(1):6–13. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-6-13>.

Polymorphisms of candidate genes determining the clinical and hemostasiological characteristics of endocarditis of various etiology

Bakhareva Y.S.¹, Maksimov V.N.^{1,2}, Ivanova A.A.¹, Chapaeva N.N.², Aidagulova S.V.², Voevoda M.I.¹

¹ *Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, branch of the Federal Research Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (RITPM – branch of ICG) 175/1, Borisa Bogatkova Str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation*

² *Novosibirsk State Medical University (NSMU) 52, Krasny Av., Novosibirsk, 630091, Russian Federation*

ABSTRACT

Aim. To investigate polymorphisms of 18 genes as possible molecular genetic markers of predisposition or resistance to development of non-infective (NE) or infective endocarditis (IE).

Materials and methods. The study encompassed 81 patients with NE and 94 patients with IE. The control group included 225 conditionally healthy people. Polymorphisms of 18 genes were tested using polymerase chain reaction (PCR).

Results. For the first time, a statistically significant relationship was identified between gene polymorphisms and valvular vegetations: for genes in the hemostatic system – rs6025 (1691 G > A) of the *F5* gene (AG genotype), rs1126643 (807 C > T) of the *ITGA2* gene (TT genotype); for folate pathway genes – rs1805087 (2756 A > G) of the *MTR* gene (AG genotype) and rs11697325 (–8202 A/G) of the *MMP9* gene (AA genotype) and rs2476601 (C1858T) of the *PTPN22* gene (TT genotype). The protective effect of gene polymorphisms was revealed: for the *NOS3* gene (4b / 4b genotype) and G (–572) C of the *IL6* gene (CC genotype). For two polymorphisms, an association with thromboembolic complications in NE was revealed: rs1126643 (807 C > T) of the *ITGA2* gene and rs1799889 (–675 5G > 4G) of the *PAI (SERPINE1)* gene. In IE, such an association was detected for the polymorphism rs11697325 (–8202 A/G) of the *MMP-9* gene.

Conclusion. The polymorphisms of candidate genes were revealed, that are associated with the clinical and hemostasiological characteristics of IE and NE. In NE, for the first time, the association with thromboembolic complications was identified for two polymorphisms: rs1126643 (807 C > T) of the *ITGA2* gene and rs1799889 (–675 5G > 4G) of the *PAI-1 (SERPINE1)* gene. In IE, such a relationship was detected for one polymorphism – rs11697325 (8202 A/G) of the *MMP-9* gene.

Keywords: endocarditis, candidate genes, single nucleotide polymorphism, hemostasis, thromboembolic complications

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. This work was carried out according to the state assignment within the budgetary theme of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine No. AAAA-A17-117112850280-2. This work was partially supported by budgetary projects No. 0324-2018-0002 and No. 0324-2017-0048 (isolation and storage of DNA, genotyping of single nucleotide polymorphisms).

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the Ethics Committee at the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine (Protocol No. 16 of 03.06.2014).

For citation: Bakhareva Y.S., Maksimov V.N., Ivanova A.A., Chapaeva N.N., Aidagulova S.V., Voevoda M.I. Polymorphisms of candidate genes determining the clinical and hemostasiological characteristics of endocarditis of various etiology. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(1):6–13. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-6-13>.

ВВЕДЕНИЕ

При эндокардитах изменяются микроциркуляция (микротромбозы, ремоделирование сосудов, агрегация тромбоцитов, фрагментация кровотока) и реологические свойства крови; развивается синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания [1]. Одним из перспективных направлений в создании панели маркеров риска развития тромбоэмболических осложнений при эндокардитах является исследование параметров системы гемостаза [2, 3]. Гиперфибриногенемия является самостоятельным фактором, приводящим к гиперкоагуляции [4]. Изменения лейкоцитарно-тромбоцитарной агрегации и тромбоцитоз являются важнейшими нарушениями сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, обуславливающими развитие гиперагрегации [5].

Генетическая предрасположенность к эндокардитам привлекает внимание ученых и клиницистов [6–8]; имеются данные об ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов в генах гемостаза и фолатного цикла с синдромом вегетаций на клапанном аппарате сердца [9]. На выборке 123 пациентов с инфекционным эндокардитом (ИЭ) показана ассоциация более высокого риска ИЭ с генотипом ТТ полиморфизма rs1205 в гене *CRP*, а снижение риска ИЭ обусловлено генотипом GA полиморфизма rs1143634 гена *IL1B*, генотипом GT полиморфизма rs3212227 гена *IL12B*, генотипом AC полиморфизма rs1130864 гена *CRP* и G-аллелью полиморфизма rs1801197 гена *CALCR* [10].

Цель исследования – изучить полиморфизмы 18 генов в качестве возможных молекулярно-генетических маркеров развития неинфекционного (НЭ) и ИЭ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Группа НЭ представлена 81 пациентом в возрасте $43,0 \pm 13,9$ лет: 40 мужчин и 41 женщина. Группу ИЭ составили 94 пациента: 76 мужчин и 18 женщины в возрасте $41,0 \pm 16,0$ лет. В контрольную группу вошли 225 условно здоровых человек аналогичного возраста.

Критерии включения в исследование: наличие эндокардита. Диагноз НЭ был выставлен после ис-

ключения ИЭ согласно критериям Duke [11]: отрицательная гемокультура, нормальная температура тела и отсутствие эхоскопических признаков инфицирования клапанов. При НЭ выявлялись лишь утолщение и уплотнение створок клапанов, минимальная регургитация, кроме того, не наблюдалось прогрессирования порока сердца и других осложнений ИЭ, таких как отрывы, разрывы, перфорации створок клапанов и абсцедирование. Критерии исключения: беременность и недавно перенесенные острые состояния (травма, полихимиотерапия, хирургическое вмешательство).

Все пациенты подписали информированное согласие в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН (протокол № 16 от 03.06.2014).

Геномную ДНК выделяли из 6–10 мл венозной крови, экстракцию ДНК проводили фенол-хлороформным методом. Полиморфизмы генов системы гемостаза и фолатного цикла тестировали с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени на тест-системах производства «ДНК-технология» (Россия): rs6046 (10976 G > A) гена *F7*, rs5985 гена (103 G > T) *F13*, rs1800790 (–455 G > A) гена *FGB*, rs1799963 гена (20210 G > A) *F2*, rs6025 гена (1691 G > A) *F5*, rs1126643 (807 C > T) гена *ITGA2*, rs5918 (1565 T > C) гена *ITGB3*, rs1799889 (–675 5G > 4G) гена *PAI-1 (SERPINE1)*, rs1801131 (1298 A > C) гена *MTHFR*, rs1801133 (677 C > T) гена *MTHFR*, rs1805087 (2756 A > G) гена *MTR*, rs1801394 (66 A > G) гена *MTRR*. Полиморфизмы генов *NOS3 (4a/4b)* и *ACE (rs1799752)* тестировали с помощью ПЦР с фланкирующими праймерами; полиморфизмы генов *CTLA4 (rs231775)*, *MMP-9 (матриксной металлопротеиназы-9) (rs11697325)*, *PTPN22 (rs2476601)* и *IL6 (rs1800795)* – с помощью ПЦР полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. Генотипирование выполняли в НИИ терапии и профилактической медицины – филиале Института цитологии и генетики Сибирского отделения РАН.

Статистический анализ проводили с помощью SPSS, версия 21.0. Распределение частот генотипов всех полиморфизмов в контрольной группе соответствовало равновесию Харди – Вайнберга. Расчет величины отношения шансов (ОШ) проводили по методу Вульфа – Холдейна, который допускает расчеты по таблице 2×2 для случаев, когда хотя бы одна из ячеек таблицы имеет значение «ноль». Достоверность различий частот изучаемых признаков в альтернативных группах определяли по критерию χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность и по двустороннему варианту точного метода Фишера для четырехпольных таблиц – РТМФ2. Для оценки развития тромбоэмболических осложнений проведен бивариантный логистический регрессионный анализ ассоциации поочередно с полом, диагнозом, параметрами системы гемостаза, включая стандартизацию по возрасту. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациентов не имел существенных различий. Большинство составили лица молодого и среднего возраста, по гендерному признаку в группе с НЭ распределение оказалось в равном процентном соотношении, в группе ИЭ значительно преобладали мужчины, $p = 0,001$. Эхокардиографически поражение клапанов сердца варьировало от минимальных нарушений (небольшая регургитация, утолщение створок клапанов), что характерно для НЭ, до тяжелых пороков (стеноз или недостаточность клапанов сердца) при ИЭ.

По результатам генотипирования на первом этапе определяли частоты генотипов изучаемых полиморфизмов в группах пациентов с эндокардитами и контрольной группе, затем оценивали соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди – Вайнберга в контрольной группе (по критерию

χ^2). У всех исследованных полиморфизмов распределение частот генотипов соответствовало равновесию Харди – Вайнберга.

При изучении полиморфизмов 18 генов – кандидатов развития эндокардитов нами установлена ассоциация с пятью маркерами (табл. 1). Носительство генотипов СТ и СС полиморфизма rs1126643 (807 C > T) гена *ITGA2* выявлено в 88% случаев при НЭ и в 73% при ИЭ. Для носителей генотипа ТТ вероятность формирования вегетаций при ИЭ в 2 раза выше по сравнению с группой контроля (ОШ = 2,36; 95%-й доверительный интервал (ДИ): 1,1–5,8; $p = 0,04$). Кроме того, носительство аллеля А гена *MTR* повышает отношение шансов развития обоих эндокардитов в 2 раза (ОШ = 2,02; 95%-й ДИ: 1,05–3,92; $p = 0,04$), а носительство генотипа АА более чем в 2 раза увеличивает вероятность развития вегетаций (ОШ = 2,35; 95%-й ДИ: 1,35–4,11; $p = 0,02$).

Мутация Лейден при ИЭ нами не обнаружена. При этом количество носителей мутации Лейден (полиморфизм AG) достоверно увеличено при НЭ (8,9% против 3,6% в контрольной группе, $p = 0,04$).

Выявлено статистически значимое повышение частоты носительства генотипа АА полиморфизма rs11697325 (–8202 A/G) гена *MMP-9* в группе пациентов с эндокардитами (у 40%) по сравнению с контрольной группой (в 22% случаев), $p = 0,03$. Соответственно, носительство генотипа АА повышает вероятность возникновения эндокардитов в 2 раза по сравнению с группой контроля, ОШ = 1,95; 95%-й ДИ: 1,1–3,48; $p = 0,03$. При изолированном сравнении группы с ИЭ по отношению к группе контроля генотип АА полиморфизма rs11697325 (–8202 A/G) гена *MMP-9* повышает вероятность развития эндокардита более чем в 2 раза, ОШ = 2,31; 9 %-й ДИ 1,11–4,81; $p = 0,04$ (см. табл. 1).

Таблица 1

Статистически значимые показатели полиморфизмов генов – кандидатов развития эндокардитов (относительно контрольной группы)		
Неинфекционный эндокардит	Эндокардиты	Инфекционный эндокардит
Для генотипа АА rs11697325 (–8202 A/G) <i>MMP-9</i>		
$p > 0,05$	ОШ = 1,95; 95%-й ДИ: 1,10–3,48; $p = 0,03$	ОШ = 2,31; 95%-й ДИ: 1,11–4,81; $p = 0,03$
Для генотипа ТТ rs2476601 (C1858T) <i>PTPN22</i>		
$p > 0,05$	ОШ = 8,49; 95%-й ДИ: 1,67–43,20; $p = 0,006$	ОШ = 18,56; 95%-й ДИ: 3,59–96,01; $p = 0,0002$
Полиморфизмы генов системы гемостаза		
Для генотипа AG rs6025 (1691 G>A) <i>F5</i>		
Частота встречаемости –8,9%, $p = 0,04$	$p > 0,05$	не выявлен
Для генотипа ТТ rs1126643 (807 C > T) <i>ITGA2</i>		
$p > 0,05$	$p > 0,05$	ОШ = 2,36; 95%-й ДИ: 1,10–5,80; $p = 0,04$
Полиморфизмы гена фолатного цикла rs1805087 (2756 A > G) <i>MTR</i>		
Для генотипа AG		
ОШ = 0,47; 95%-й ДИ: 0,23–0,98; $p = 0,05$	ОШ = 0,44; 95%-й ДИ: 0,24–0,79; $p = 0,006$	ОШ = 0,4; 95%-й ДИ: 0,18–0,90; $p = 0,027$

Окончание табл. 1

Неинфекционный эндокардит	Эндокардиты	Инфекционный эндокардит
<i>Для генотипа AA</i>		
ОШ = 2,22; 95%-й ДИ: 1,11–4,45; $p = 0,03$	ОШ = 2,35; 95%-й ДИ: 1,35–4,11; $p = 0,03$	ОШ = 2,52; 95%-й ДИ: 1,19–5,32; $p = 0,02$
<i>Алель G</i>		
$p > 0,05$	ОШ = 2,02; 95%-й ДИ: 1,05–3,92; $p = 0,04$	$p > 0,05$

PTPN22, экспрессируемый на лимфоцитах через образование комплекса с С-концевой киназой (Src Kinase, CSK), супрессирует последующие медиаторы сигналинга Т-клеточного рецептора. Замена аргининового на триптофановый аминокислотный остаток (R620W) исключает возможность взаимодействия *PTPN22* с CSK, что приводит к нарушению обратной регуляции активированных лимфоцитов [12]. Отношение шансов развития ИЭ у носителей генотипа ТТ полиморфизма rs2476601 (C1858T) гена *PTPN22* значительно выше по сравнению с носителями двух других генотипов (С/Т+С/С), ОШ = 18,56; 95%-й ДИ: 3,59–96,01; $p = 0,0002$ (см. табл. 1).

Избыточная продукция протромбина является фактором риска инфаркта миокарда, различных тромбозов, в том числе тромбозов легочной артерии, часто имеющей смертельный исход [13]. Полиморфизм rs1799963, обусловленный заменой гуанина (G) на аденин (A) в позиции 20210 гена протромбина *F2*, приводит к его повышенной экспрессии с риском артериальных и венозных тромбозов [14]. Среди наших пациентов с эндокардитами носителей протромбогенного полиморфизма AG гена *F2* не оказалось, поэтому вклад этого полиморфизма в развитие вегетаций на клапанном аппарате сердца и тромбэмболических осложнений изучить не удалось (табл. 2).

Таблица 2

Статистически значимые показатели полиморфизмов генов, протектирующих развитие эндокардитов (относительно контрольной группы)		
Неинфекционный эндокардит	Эндокардиты	Инфекционный эндокардит
<i>Для генотипа 4b/4b NOS3</i>		
ОШ = 0,44; 95%-й ДИ: 0,22–0,9; $p = 0,03$	ОШ = 0,47; 95%-й ДИ: 0,27–0,81; $p = 0,006$	$p > 0,05$
<i>Для генотипа CC G(-572) C IL6</i>		
ОШ = 0,28; 95%-й ДИ: 0,08–0,96; $p = 0,03$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

Ген *IL6* кодирует белок интерлейкин-6, который участвует в развитии иммунного ответа, запуская острую фазу воспаления. В группе НЭ выявлено снижение частоты генотипа CC, ОШ = 0,28; 95%-й ДИ: 0,08–0,96; $p = 0,03$ (см. табл. 2).

При исследовании полиморфизмов гена эндотелиальной синтазы оксида азота (*NOS3*) частота носительства генотипа 4b/4b гена *NOS3* в группе здоровых лиц оказалась выше, чем у пациентов с эндокардитами, т.е. наличие генотипа 4b/4b гена *NOS3* уменьшает вероятность развития НЭ, ОШ = 0,44; 95%-й ДИ: 0,22–0,9; $p = 0,03$ (см. табл. 2). По данным [15], снижение содержания оксида азота нарушает нормальное функционирование сосудов, повышает тонус сосудистой стенки и усиливает тромбообразование, а увеличение активности *NOS3* является протективным фактором.

По данным логистической регрессии, развитие тромбэмболических осложнений отмечалось для ИЭ в 1,5 раза чаще, чем для НЭ, 95%-й ДИ: 1,06–3,94; $p = 0,04$. Выявлены ассоциации полиморфизмов: rs1126643 (807 C > T) гена *ITGA2*, ОШ = 2,09; 95%-й ДИ: 1,14–3,85; $p = 0,02$ и rs1799889 (–675 5G > 4G) гена *PAI-1 (SERPINE1)* с развитием тромбэмболических осложнений при НЭ, ОШ = 4,12; 95%-й ДИ: 1,25–13,63; $p = 0,02$; при ИЭ – полиморфизм rs11697325 (–8202 A/G) гена *MMP-9*, ОШ = 3,43; 95%-й ДИ: 1,15–12,11; $p = 0,04$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее значимыми тромбэмболическими событиями у пациентов с эндокардитами в нашем исследовании были острое нарушение мозгового кровообращения и инфаркт миокарда. Изучены возможные ассоциативные связи между развитием тромбэмболических осложнений и полиморфизмами 18 генов-кандидатов.

Нарушение фолатного цикла приводит к гипергомоцистеинемии, гиперкоагуляции и формированию тромботических масс на сердечных клапанах [16, 17]. Развитие тромбэмболических осложнений отмечалось для ИЭ в 1,5 раза чаще, чем для НЭ, $p = 0,04$. Выявлены ассоциации полиморфизмов rs1126643 (807 C > T) гена *ITGA2* и rs1799889 (–675 5G > 4G) гена *PAI-1 (SERPINE1)* с развитием тромбэмболических осложнений при НЭ; при ИЭ – полиморфизм rs11697325 (–8202 A/G) гена *MMP-9*.

При изучении полиморфизмов генов – кандидатов развития эндокардитов нами выявлена ассоциация с пятью прогностически неблагоприятными

маркерами. Среди факторов, повышающих риск развития тромбоза, очень важны гены тромбоцитарных рецепторов.

У носителей определенных аллелей и генотипов гена рецептора к коллагену (*ITGA2* 807 C > T) усиливается адгезия тромбоцитов друг к другу и к эндотелию сосудов, что приводит к повышенному тромбообразованию [18, 19]. Для носителей генотипа ТТ вероятность формирования вегетаций при ИЭ в 2 раза выше по сравнению с группой контроля.

Нарушение фолатного цикла способствует гипергомоцистеинемии, что может приводить к гиперкоагуляции и формированию тромботических масс на сердечных клапанах [20, 21]. Ген *MTR* кодирует аминокислотную последовательность фермента метионинсинтазы – одного из ключевых ферментов обмена метионина, катализирующего образование метионина из гомоцистеина путем его реметилирования. Нами установлено, что носительство аллеля А повышает риск развития обоих эндокардитов в 2 раза (ОШ = 2,02; 95%-й ДИ: 1,05–3,92; $p = 0,04$), а носительство генотипа АА более чем в 2 раза увеличивает риск развития вегетаций.

Как известно, при наличии мутации Лейден в позиции гена *1691*, кодирующего коагуляционный фактор V, происходит замена аденина на гуанин, поэтому фактор V не расщепляется протеином С – естественным физиологическим антикоагулянтом, как это происходит в норме, а становится устойчивым к его действию, что приводит к повышению концентрации фактора V в сыворотке крови. Мутация Лейден оказывает модифицирующее действие на полиморфизм *PAI-1* в отношении риска рецидива тромбоэмболических осложнений, увеличивает риск венозной тромбоэмболии в 4 раза [16]. Количество носителей мутации Лейден достоверно увеличено при НЭ (8,9% против 3,6% в контрольной группе, $p = 0,04$), при этом при ИЭ мутация Лейден нами не обнаружена.

В качестве прогностически благоприятных биомаркеров могут быть полезны некоторые белки, экспрессируемые при эндокардитах. При изучении протективных генов выявлены ассоциации для двух полиморфизмов. Протромбин является предшественником тромбина и играет важную роль в процессе формирования фибрина. Избыточная продукция протромбина является фактором риска инфаркта миокарда, различных тромбозов, в том числе тромбоэмболии легочной артерии, часто имеющей смертельный исход [14]. Полиморфизм rs1799963, обусловленный заменой гуанина (G) на аденин (A) в позиции 20210 гена *F2*, приводит в случае варианта А к повышенной экспрессии гена. Пациенты – носи-

тели одной копии этого аллеля, имеют в 5 раз больший риск образования тромба; и среди лиц с двумя копиями аллеля 20210А риск повышен в 50 раз. В таких условиях они становятся склонными к более раннему или тяжелому артериальному и венозному тромбозу, особенно при наличии семейной истории таких событий [13]. Среди наших пациентов с эндокардитами носителей аллеля А не оказалось.

«Протективная» роль минорного генотипа СС интерлейкина-6 при развитии острого коронарного синдрома была показана в работах [22, 23]: по сравнению с СС-гомозиготами, для генотипа СG характерно увеличение риска развития заболевания в 2,2 раза. В нашем исследовании в группе НЭ по сравнению с ИЭ характерно наличие протективного генотипа СС ($p = 0,03$).

Снижение содержания оксида азота нарушает нормальное функционирование сосудов, повышает тонус сосудистой стенки и усиливает тромбообразование, а увеличение активности данного фермента является протективным фактором [15]. При исследовании полиморфизмов гена *NOS3* частота носительства генотипа 4b/4b гена *NOS3* в группе здоровых лиц оказалась выше, чем у пациентов с эндокардитами, т.е. наличие генотипа 4b/4b гена *NOS3* статистически значимо ($p = 0,006$) уменьшает вероятность развития эндокардитов инфекционной и неинфекционной природы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами выявлены полиморфизмы генов-кандидатов, ассоциированные с клинико-гемостазиологическими характеристиками НЭ и ИЭ, которые могут быть использованы для оценки шансов рисков их развития и дифференциальной диагностики. Для пяти из 18 изученных полиморфизмов генов обнаружена ассоциативная связь с риском развития эндокардитов, а именно с вегетациями на клапанах сердца: провоспалительных rs11697325 (–8202 A/G) гена *MMP-9* (генотип АА), rs2476601 (С1858Т) гена *PTPN22* (генотип ТТ); генов системы гемостаза – rs6025 (1691 G > A) гена *F5* (генотип АG), rs1126643 (807 C > T) гена *ITGA2* (генотип ТТ); гена фолатного цикла – rs1805087 (2756 A > G) гена *MTR* (генотип АG).

Впервые установлена «протективная» для развития эндокардитов роль двух полиморфизмов генов: провоспалительных – гена *NOS3* (генотип 4b / 4b), G(–572) C гена *IL6* (генотип СС). В дифференциально-диагностическом отношении впервые при НЭ для двух полиморфизмов выявлена ассоциация с тромбоэмболическими осложнениями – rs1126643 (807 C > T) гена *ITGA2* и rs1799889 (–675 5G > 4G) гена

PAI-1 (SERPINE1) и для одного полиморфизма при ИЭ – rs11697325 (–8202 A/G) гена *MMP-9*.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Шляхто Е.В. Кардиология: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019:800.
2. Kintigh J., Monagle P., Ignjatovic V. A review of commercially available thrombin generation assays. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 2017;2(1):42–48. DOI: 10.1002/rth2.12048.
3. De Laat-Kremers R.M.W., Yan Q., Ninivaggi M., de Maat M., de Laat B. Deciphering the coagulation profile through the dynamics of thrombin activity. *Sci. Rep.* 2020;10(1):12544. DOI: 10.1038/s41598-020-69415-y.
4. Desch K.C. Dissecting the genetic determinants of hemostasis and thrombosis. *Curr. Opin. Hematol.* 2015;22(5):428–436. DOI: 10.1097/MOH.000000000000165.
5. Duarte R.C.F., Rios D.R.A., Rezende S.M., Jardim L.L., Ferreira C.N., Carvalho M.D.G. Standardization and evaluation of the performance of the thrombin generation test under hypo- and hypercoagulability conditions. *Hematol. Transfus. Cell. Ther.* 2019;41(3):244–252. DOI: 10.1016/j.htct.2018.08.007.
6. Тепляков А.Т., Березикова Е.Н., Шилов С.Н., Гракова Е.В., Торим Ю.Ю., Ефремов А.В. и др. Оценка роли полиморфизма гена матричной металлопротеиназы-3 в развитии хронической сердечной недостаточности. *Терапевтический архив.* 2015;87(4):8–12. DOI: 10.17116/terarkh20158748-12.
7. Mantovani F., Navazio A., Barbieri A., Boriani G. A first described case of cancer-associated non-bacterial thrombotic endocarditis in the era of direct oral anticoagulants. *Thromb. Res.* 2017;149:45–47. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.11.016.
8. Karthikeyan K., Balla S., Alpert M.A. Non-infectious aortic and mitral valve vegetations in a patient with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *BMJ Case Rep.* 2019;12(5). pii:e225947. DOI: 10.1136/bcr-2018-225947.
9. Рябов В.В., Гомбоева С.Б., Лугачева Ю.Г., Кулагина И.В., Карпов Р.С. Неблагоприятные варианты генов метаболизма фолатов у пациентов с острым коронарным синдромом при необструктивном коронарном атеросклерозе. *Российский кардиологический журнал.* 2018;(10):33–42. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-10-33-42.
10. Ponasenko A.V., Kutikhin A.G., Khutornaya M.V., Odarkenko Y.N., Kazachek Y.V., Tsepokina A.V. et al. Inherited variation in cytokine, acute phase response, and calcium metabolism genes affects susceptibility to infective endocarditis. *Mediators Inflamm.* 2017;7962546. DOI: 10.1155/2017/7962546.
11. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J., Bongioni M.G., Casalta J.P., Del Zotti F. et al. 215 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The task force for the management of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur. Heart J.* 2015;36(44):3075–3128. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv319.
12. Alberici F., Martorana D., Vaglio, A. Genetic aspects of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015;30(Suppl.1):37–45. DOI: 10.1093/ndt/gfu386.
13. Li C., Ren H., Chen H., Song J., Li S., Lee C. et al. Prothrombin G20210A (rs1799963) polymorphism increases myocardial infarction risk in an age-related manner: A systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2017;7(1):13550. DOI: 10.1038/s41598-017-13623-6.
14. Watson H., Perez A., Ayesu K., Musa F., Sarriera J., Madruga M. et al. Inherited factor II deficiency with paradoxical hypercoagulability: a case report. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2018;29(2):223–226. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000710.
15. Man H.S., Yan M.S., Lee J.J., Marsden P.A. Epigenetic determinants of cardiovascular gene expression: vascular endothelium. *Epigenomics.* 2016;8(7):959–979. DOI: 10.2217/epi-2016-0012.
16. Sundquist K., Wang X., Svensson P.J., Sundquist J., Hedelius A., Larsson Lönn S. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism, factor V Leiden, prothrombin mutations and the risk of VTE recurrence. *Thromb. Haemost.* 2015;114(6):1156–1164. DOI: 10.1160/TH15-01-0031.
17. Masud R., Baqai H.Z. The communal relation of MTHFR, MTR, ACE gene polymorphisms and hyperhomocysteinemia as conceivable risk of coronary artery disease. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2017;42(10):1009–1014. DOI: 10.1139/apnm-2017-0030.
18. Yagi T., Takahashi K., Tanikawa M., Seki M., Abe T., Suzuki N. Fatal intracranial hemorrhage after intravenous thrombolytic therapy for acute ischemic stroke associated with cancer-related nonbacterial thrombotic endocarditis. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2014;23(8):413–416. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.04.004.
19. Rath D., Schaeffeler E., Winter S., Levertov S., Müller K., Droppa M. et al. GPLa polymorphisms are associated with outcomes in patients at high cardiovascular risk. *Front Cardiovasc. Med.* 2017;(4):52. DOI: 10.3389/fcvm.2017.00052.
20. Gong D., Gu H., Zhang Y., Gong J., Nie Y., Wang J. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and reduced folate carrier 80 G > A polymorphisms are associated with an increased risk of conotruncal heart defects. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2012;50(8):1455–1461. DOI: 10.1515/cclm-2011-0759.
21. Hmimch W., Idrissi H.H., Diakite B., Baghdadi D., Korchi F., Habbal R. et al. Association of C677T MTHFR and G20210A FII prothrombin polymorphisms with susceptibility to myocardial infarction. *Biomed. Rep.* 2016;5(3):361–366. DOI: 10.3892/br.2016.717.
22. McVey J.H., Rallapalli P.M., Kembal-Cook G., Hampshire D.J., Giansily-Blaizot M., Gomez K. et al. The European Association for haemophilia and allied disorders (EAHAD) coagulation factor variant databases: Important resources for haemostasis clinicians and researchers. *Haemophilia.* 2020;26(2):306–313. DOI: 10.1111/hae.13947.
23. Fragoso J.M., Delgadillo H., Juárez-Cedillo T., Rodríguez-Pérez J.M., Vallejo M., Pérez-Méndez O. et al. The interleukin 6-572 G>C (rs1800796) polymorphism is associated with the risk of developing acute coronary syndrome. *Genet. Test. Mol. Biomarkers.* 2010;4(6):759–763. DOI: 10.1089/gtmb.2010.0001.

Вклад авторов

Бахарева Ю.С. – обследование и лечение пациентов, сбор и подготовка биоматериала, анализ литературы, статистическая обработка результатов исследования и их интерпретация, написание и оформление текста рукописи. Максимов В.Н. – разработка дизайна исследования, материально-техническое обеспечение проведения лабораторных исследований, интерпретация результатов. Иванова А.А. – пробоподготовка биоматериала, выполнение полимеразной цепной реакции. Чапаева Н.Н. – дифференциальная диагностика эндокардитов, консультирование по вопросам планирования исследования. Айдагулова С.В. – анализ литературы, корректировка текста рукописи. Воевода М.И. – консультирование по вопросам интерпретации результатов, разработка дизайна исследования.

Информация об авторах

Бахарева Юлия Сергеевна – мл. науч. сотрудник, лаборатория клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ, г. Новосибирск, 8578511@inbox.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3468-6154>

Максимов Владимир Николаевич – д-р мед. наук, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ, г. Новосибирск, <http://orcid.org/0000-0002-7165-4496>

Иванова Анастасия Андреевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ, г. Новосибирск, <http://orcid.org/0000-0002-9460-6294>

Чапаева Наталья Николаевна – д-р мед. наук, профессор, кафедра госпитальной терапии, НГМУ, г. Новосибирск, n.chapaeva@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0907-5044>

Айдагулова Светлана Владимировна – д-р биол. наук, профессор, Центральная научно-исследовательская лаборатория, НГМУ, г. Новосибирск, <http://orcid.org/0000-0001-7124-1969>

Воевода Михаил Иванович – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, руководитель научного направления фундаментальных и клинических исследований, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, ВРИО ФИЦ ФТМ, г. Новосибирск, <http://orcid.org/0000-0001-9425-413X>

(✉) **Бахарева Юлия Сергеевна**, 8578511@inbox.ru

Поступила в редакцию 15.02.2021;
одобрена после рецензирования 20.05.2021;
принята к публикации 25.05.2021

УДК 616.134.9–007.271–089.48.168:616.831.9-008.811.1
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-14-20>

Изучение эффективности опции вентрикуло-субарахноидального дренирования при неонатальной гидроцефалии по данным Республики Крым за период 2000–2018 гг.

Волкодав О.В.¹, Зинченко С.А.¹, Хачатрян В.А.²

¹ Медицинская академия им. С.И. Георгиевского,
Крымский федеральный университет (КФУ) им. В.И. Вернадского
Россия, Республика Крым, 295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

² Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт (РНИХИ) им. проф. А.Л. Поленова –
филиал Национального исследовательского медицинского центра (НМИЦ) им. В.А. Алмазова
Россия, 191014, г. Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 12

РЕЗЮМЕ

Несмотря на достигнутые успехи в лечении гидроцефалии неонатального периода, остается актуальной задача восстановления ликвородинамики, оттока и всасывания ликвора.

Цель – изучение эффективности опций вентрикуло-субарахноидального дренирования в компенсации гидроцефалии без имплантации шунтов.

Материалы и методы. Собран и изучен клинический материал за период 2000–2018 гг. по данным Республики Крым. Выделены группы недоношенных ($n = 184$) и доношенных ($n = 107$) детей, которым выполнялось стандартное лечение с люмбальными пункциями, субгалеальное дренирование и вентрикуло-перитонеальное шунтирование (ВПШ). При окклюзии желудочков у 143 недоношенных и 46 доношенных детей на начальном этапе лечения включалась опция коронаро-транслябдовидной субарахно-вентрикулостомии (патент РФ № 2715535) в комплексе с люмбальными пункциями, а при прогрессировании гидроцефалии – вентрикуло-субарахноидальное стентирование (патент РФ № 2721455) с субгалеальным дренированием.

Результаты. Включение предложенных опций позволило повысить процент компенсации гидроцефалии без ВПШ до 75,5% у недоношенных детей и 80,4% у доношенных против 28,3 и 20,6% соответственно при стандартном протоколе ($p < 0,001$). В остальных случаях сохранялся дисбаланс продукции – всасывания ликвора, что потребовало интеграции стента с перитонеальным сегментом шунта без замены системы.

Заключение. Полученный результат позволяет рассматривать включение предложенных опций в современный лечебный алгоритм при неонатальной гидроцефалии.

Ключевые слова: вентрикуло-субарахноидальное дренирование, гидроцефалия, дети

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

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

Соответствие принципам этики. Все законные представители пациентов подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом КФУ им. В.И. Вернадского (протокол № 53 от 06.12.2018).

✉ Волкодав Олег Владимирович, oleg_vlad.volk@mail.ru

Для цитирования: Волкодав О.В., Зинченко С.А., Хачатрян В.А. Изучение эффективности опции вен-трикуло-субарахноидального дренирования при неонатальной гидроцефалии по данным Республики Крым за период 2000–2018 гг. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(1):14–20. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-14-20>.

Study of the effectiveness of ventriculosubarachnoid drainage in neonatal hydrocephalus according to the data of the Republic of Crimea for the period 2000–2018

Volkodav O.V.¹, Zinchenko S.A.¹, Khachatryan V.A.²

¹ S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University (CFU) 5/7, Lenina Blvd., Simferopol, 295051, Republic of Crimea, Russian Federation

² Polenov Neurosurgical Institute, branch of Almazov National Medical Research Center 12, Mayakovskogo Str., Saint Petersburg, 191014, Russian Federation

ABSTRACT

Despite the achieved success in the treatment of neonatal hydrocephalus, the task of restoring circulation, outflow, and absorption of cerebrospinal fluid (CSF) remains urgent.

The aim of the study was to investigate the effectiveness of ventriculosubarachnoid drainage in compensating hydrocephalus without shunt implantation.

Materials and methods. We collected and studied clinical material for the period from 2000 to 2018 according to the data of the Republic of Crimea. We identified groups of premature ($n = 184$) and full-term ($n = 107$) infants who underwent standard treatment with lumbar puncture, subgaleal drainage, and ventriculoperitoneal shunting (VPS). In case of ventricular occlusion in 143 premature and 46 full-term infants, at the initial stage of treatment, the option of coronary – lambdoid subarachnoid ventriculostomy (RF Patent No. 2715535) in combination with lumbar punctures was included. With progression of hydrocephalus, ventriculosubarachnoid stenting (RF Patent No. 2721455) with subgaleal drainage was considered as an option.

Results. The inclusion of the proposed options made it possible to increase the rate of hydrocephalus compensation without VPS to 75.5% in premature infants and to 80.4% in full-term infants versus 28.3% and 20.6%, respectively, according to the standard protocol ($p < 0.001$). In other cases, the imbalance between CSF production and absorption persisted, which required integration of a stent with a peritoneal part of the shunt, without replacing the system.

Conclusion. The obtained result allows to consider the inclusion of the proposed options in the modern treatment algorithm for neonatal hydrocephalus.

Keywords: ventriculosubarachnoid drainage, hydrocephalus, infants

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 state that they received no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. All legal representatives of the patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the Ethics Committee at V.I. Vernadsky Crimean Federal University (Protocol No. 53 of 06.12.2018).

For citation: Volkodav O.V., Zinchenko S.A., Khachatryan V.A. Study of the effectiveness of ventriculosubarachnoid drainage in neonatal hydrocephalus according to the data of the Republic of Crimea for the period 2000–2018. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(1):14–20. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-14-20>.

ВВЕДЕНИЕ

В современных работах по детской нейрохирургии и неврологии отражены принципы лечения постгеморрагической гидроцефалии (ПГГ) неонатального периода с купированием повышенного внутричерепного давления, включающие: люмбальные (ЛП) и вентрикулярные пункции (ВП), наружное и внутреннее дренирование желудочков, искусственное вентрикуло-перитонеальное шунтирование (ВПШ) [1–14]. В качестве рекомендаций рассматривается последовательность лечения ПГГ по «ЛВВ-протоколу» [2]: ЛП и ВП, вентрикуло-субгалеальное дренирование (ВСГД), а при их неэффективности – ВПШ [1–6].

Актуальность задачи в том, что до настоящего времени нет общепринятого мнения относительно лечения при декомпенсации ПГГ с блоком субарахноидального пространства (САП), нарушением резорбции [7–10]. Существует необходимость персонализации лечебной тактики [2], направленной на восстановление ликвородинамики, снижение частоты ВПШ [11–14]. Решение указанных задач приобретает особый междисциплинарный характер в совместной практике детского нейрохирурга, неонатолога и невролога.

Цель исследования состояла в изучении эффективности лечебных опций вентрикуло-субарахноидального дренирования в компенсации ПГГ у новорожденных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Собран, изучен и проанализирован клинический материал по лечению ПГГ у 480 новорожденных по данным Республики Крым за период 2000–2018 гг. Исследование одобрено этическим комитетом КФУ им. В.И. Вернадского (протокол № 53 от 06.12.2018). Все законные представители пациентов подписали добровольное информированное согласие.

Недоношенными родились 327 детей (I группа), доношенными – 153 ребенка (II группа). Стандартное лечение по «ЛВВ-протоколу» выполнено в I группе у 184 детей, во II – у 107.

При окклюзии желудочков с блоком САП у 143 недоношенных (I группа) и 46 доношенных детей (II группа) в стандартный лечебный комплекс на начальном этапе включалась опция коронаротранслядовидной субарахновентрикулостомии (КТСВ) [15], а при прогрессировании ПГГ – дренирование желудочков в САП системой вентрикуло-субарахноидального стентирования (ВСС) [16].

Критерием включения предложенных лечебных опций являлась декомпенсация ПГГ. При условии восстановления ликвородинамики с компенсацией

ПГГ дальнейшие этапы коррекции исключались. Объем выполненной помощи у недоношенных и доношенных детей с включением опций КТСВ и ВСС представлен в табл. 1, 2.

Таблица 1

Объем нейрохирургической помощи у недоношенных детей (I группа)	
Этап коррекции ПГГ	n (%)
<i>По «ЛВВ-протоколу»</i>	
ЛП и ВП иглами 20–22G	184 (100)
ВСГД	151 (82,1)
ВПШ	132 (71,7)
<i>Включение предложенных опций при декомпенсации ПГГ</i>	
КТСВ (иглами 14G) в комплексе с ЛП	
Дренирование желудочков в САП в комплексе с ВСГД	143 (100)
	94 (65,7)
Интеграция системы ВСС с перитонеальным сегментом шунта	35 (24,5)

Таблица 2

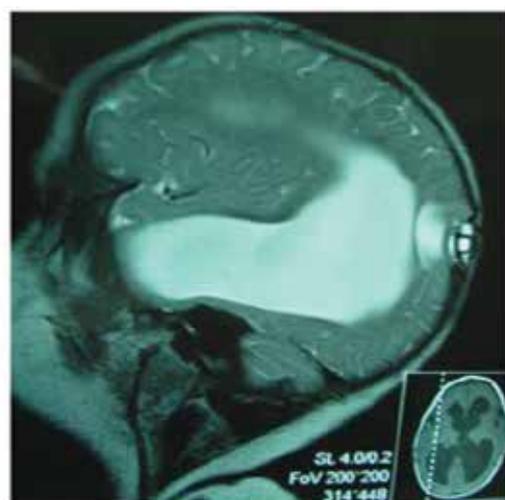
Объем нейрохирургической помощи у доношенных детей (II группа)	
Этап коррекции ПГГ	n (%)
<i>По «ЛВВ – протоколу»</i>	
ЛП и ВП иглами 20–22G	107 (100)
ВСГД	90 (84,1)
ВПШ	85 (79,4)
<i>Включение предложенных опции при декомпенсации ПГГ</i>	
КТСВ (иглами 14G) в комплексе с ЛП	
Дренирование желудочков в САП в комплексе с ВСГД	46 (100)
	22 (47,8)
Интеграция системы ВСС с перитонеальным сегментом шунта	9 (19,6)

Осложнения и летальность, связанные с операционной травмой, отсутствовали. КТСВ выполнялся путем пункции из двух точек через коронарный и лямбдовидный швы иглами диаметром 14G передних и затылочных рогов боковых желудочков с их разгрузкой от крови и ликвора, декомпрессией САП. Проводилась санация физраствором желудочков с арахноэнцефалолизом при выведении игл в САП. Между желудочками и САП формировались дренирующие каналы с коллатеральным оттоком ликвора и устранением окклюзии. Процедуру повторяли трехкратно с интервалом 1 раз 4 сут, чередуя с санацией краниоспинальных ликворных путей ЛП, до стабилизации ликвородинамики.

К преимуществам способа можно отнести простоту выполнения (ребенок в кювезе), эффективность санации желудочков от сгустков крови с минимизацией травмы мозга при гематопаде, сокращение время санации краниоспинальных ликворных пространств. Авторская система ВСС обеспечивала дренирование ликвора в САП через вентрикулярный дренаж и перфорации основания помпы (рис.).



a



b

Рисунок. Система ВСС: *a* – общий вид помпы, *b* – магнитно-резонансная томограмма после операции

Для этого, после погружения вентрикулярного дренажа в желудочек с контролем поступления ликвора, помпа устанавливается во фрезевом отверстии диаметром до 10 мм с расправлением фиксирующей манжеты в САП и фиксацией подшиванием по краям трепанации. Дополнительно осуществляется временный отток ликвора из помпы через дистальный дренаж в субгалеальный карман (СК), что позволяет сгладить перепады внутричерепного давления в послеоперационном периоде с разгрузкой и санацией ликворных путей. Пункцируется купол помпы и вводится физраствор с контролем его оттока в САП и желудочки. Повторное введение физраствора через помпу с активной санацией САП и желудочков и пассивным выведением ликвора через СК в комплексе с ЛП проводится на 3–5, 7, 10, 14-е сут и в конце 3, 4, 5 и 6-й нед после операции. При сохранении диспропорции между нарастающим возрастным объемом продукции ликвора и его всасыванием после 6-й нед выполняется интеграция системы ВСС через коннектор дистального дренажа с перитонеальным сегментом шунта (Codman, Medtronic, США), включающем камеру с клапаном на среднее давление, регулирующим дозированный сброс ликвора в брюшную полость.

При обработке данных использовалась прикладная программа Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Для сравнения процентных показателей эффективности компенсации ПГГ у недоношенных и доношенных детей при стандартном «ЛВВ-протоколе» и после включения в комплекс лечения опции вентрикуло-субарахноидального дренирования использовался точный критерий Фишера (ТКФ). Достоверными

изменениями показателей считали такие, при которых вероятность нулевой гипотезы была $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Компенсация гидроцефалии на начальном этапе лечения по «ЛВВ-протоколу» после ЛП отмечена у 33 из 184 недоношенных детей, что позволило исключить дренирующие операции в 17,9% случаев (табл. 3).

Таблица 3

Сравнительный анализ компенсации гидроцефалии у недоношенных детей		
Компенсация гидроцефалии	n (%)	<i>p</i> *
После ЛП и ВП (по «ЛВВ-протоколу»)	33 (17,9)	0,046
После включения КТСВ (в комплексе с ЛП)	49 (34,3)	
После ВСГД (по «ЛВВ-протоколу»)	19 (12,6)	< 0,001
После включения ВСС (в комплексе с ВСГД и ЛП)	59 (62,8)	

*по ТКФ (здесь и в табл. 4).

При включении в комплекс лечения гидроцефалии опции КТСВ компенсация ПГГ отмечена у 49 из 143 детей, что позволило исключить дренирующие операции в 34,3% случаев ($p = 0,046$). Уменьшение выхода в дренирование после включения КТСВ обеспечивалось эффективной разгрузкой желудочков от сгустков крови и ликвора иглами 14G, промыванием желудочков и САП физраствором, устранением окклюзии и сокращением времени санации краниоспинальных ликворных путей.

Компенсация гидроцефалии на этапе хирургической коррекции после ВСГД наблюдалась у 19 из 151 ребенка (12,6%), после включения опции ВСС

отмечена у 59 из 94 детей, что позволило исключить перитонеальное шунтирование в 62,8% ($p < 0,001$). Суммарный положительный результат с компенсацией гидроцефалии без ВПШ у недоношенных детей после включения в лечебный комплекс опций КТСВ и ВСС достигнут в 75,5% наблюдений против 28,3% при «стандартном» протоколе ($p < 0,001$).

Клинический пример. Ребенок К., от первых родов у женщины с отягощенным акушерским анамнезом на сроке гестации 26 нед, с экстремально низкой массой тела 650 г, в Перинатальном центре, шкала Апгар – 1–2 балла, церебральная ишемия II степени, искусственная вентиляция легких. После рождения, на фоне морфофункциональной незрелости с дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностью, диагностировано пери- и интравентрикулярное кровоизлияние IV степени с гемотампонадой боковых и третьего желудочков. Лечение на начальном этапе с КТСВ в комплексе с ЛП позволило стабилизировать ликвородинамику. На 30-й нед отмечено прогрессирование ПГГ, сдавление и блок САП. Проведено оперативное лечение с непрямым дренированием желудочков в САП системой ВСС по описанной методике в комплексе с ВСГД и ЛП. Снижение содержания белка в ликворе с 4,6 до 2,4 г/л на 10-е сут с последним анализом 0,8 г/л. К 37-й нед отмечена компенсация ПГГ клинически и по данным НСГ-мониторинга с контролем компьютерной томографии на 40-й нед. Катамнез первого года без прогрессирования ликворно-гипертензионной симптоматики, без судорожной активности.

Выявленные отличия отмечены и у доношенных детей (табл. 4).

Таблица 4

Сравнительный анализ компенсации гидроцефалии у доношенных детей		
Компенсация гидроцефалии	n (%)	p
После ЛП и ВП (по «ЛВВ-протоколу»)	17 (15,9)	0,027
После включения КТСВ (в комплексе с ЛП)	24 (52,2)	
После ВСГД (по «ЛВВ-протоколу»)	5 (5,6)	< 0,001
После включения ВСС (в комплексе с ВСГД и ЛП)	13 (59,1)	

Компенсация ПГГ по «ЛВВ-протоколу» после ЛП отмечена у 17 из 107 доношенных детей, что позволило исключить дренирующие операции в 15,9% случаев. При включении в комплекс лечения опции КТСВ компенсация ПГГ отмечена у 24 из 46 детей, что дало возможность исключить дренирующие операции в 52,2% случаев ($p = 0,027$).

Компенсация ПГГ после ВСГД наблюдалась только у 5 из 90 детей (5,6%), а после включения в

комплекс лечения опции ВСС отмечена у 13 из 22 доношенных детей, что позволило исключить перитонеальное шунтирование в 59,1% ($p < 0,001$). Суммарный положительный результат компенсации ПГГ у доношенных детей после включения в лечебный комплекс опций КТСВ и ВСС достигнут в 80,4% наблюдений против 20,6% при «стандартном» протоколе ($p < 0,001$).

При интеграции системы ВСС с перитонеальным сегментом шунта обеспечивалась санация желудочков и САП физраствором, что позволяло исключить дисфункцию вентрикулярного сегмента и помпы, гипердренирования не отмечалось. Для повышения эффективности функционирования системы ВСС был предложен герметический самораскрывающийся вентрикуло-субарахноидальный стент [17] с дополнительной герметизирующей манжетой для установки стента во фрезевом отверстии без подшивания и исключения угрозы ликворреи.

ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение ПГГ у новорожденных предусматривает выполнение на начальном этапе ЛП. При этом не обеспечивается удаление сгустков крови из желудочковой системы, требуется длительная санация краниоспинальных ликворных пространств, а тромб в области третьего желудочка и другие виды окклюзии являются противопоказанием к ЛП [1–8].

Вентрикулярные пункции иглами 20–22G не обеспечивают эффективной разгрузки желудочков от сгустков крови с высоким риском повреждения вещества мозга при активной их аспирации, а при длительном наружном пункционном дренировании, необходимом для лизиса сгустков, повышается риск инфицирования и не устраняется окклюзия ликворных путей [1–8].

Повышение эффективности лечения при включении опции КТСВ достигается за счет использования большего диаметра мозговых игл и зон пункционных доступов с устранением окклюзии, формированием вентрикуло-субарахноидального соустья, санации желудочков от сгустков крови, а краниоспинальных ликворных пространств – от продуктов ее распада с уменьшением времени санации и риска спаечного процесса.

Вентрикуло-субгалеальное дренирование обеспечивает длительную санацию желудочков от крови с устранением динамической окклюзии ликворных путей [1–8]. Повышение эффективности лечения при ВСС достигается за счет восстановления интракраниальной циркуляции и всасывания ликвора на этапе пролонгированной санации краниоспинальных

ликворных пространств физраствором в комплексе с ВСГД и ЛП. Необходимость пролонгированной санации с исключением сброса крови в базальные цистерны является сдерживающим фактором для выполнения эндоскопической вентрикулостомии в неонатальном периоде [9].

Вентрикуло-перитонеальное шунтирование обеспечивает искусственное отведение ликвора в брюшную полость, отмечается шунт-зависимость, высокий процент дисфункции и осложнений [9–14]. Интеграция ВСС с перитонеальным сегментом шунта обеспечивала отведение ликвора в САП и дозированной сброс избыточного ликвора в брюшную полость с адаптацией резорбтивной емкости к нарастающему объему продукции ликвора первого года, снижала риск дисфункции системы, без ее замены и переустановки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Декомпенсация ПГГ определяет необходимость вентрикуло-субарахноидального дренирования с опциями КТВС и ВСС для устранения окклюзии, эффективной санации ликворных пространств, восстановления циркуляции и всасывания ликвора. Включение опций КТВС и ВСС в лечебный алгоритм обеспечивало повышение компенсации ПГГ до 75,5% у недоношенных детей и 80,4% у доношенных против 28,3 и 20,6% соответственно при стандартном «ЛВВ-протоколе» ($p < 0,001$). Интеграция системы ВСС с перитонеальным сегментом шунта, при сохранении дисбаланса продукции – всасывания ликвора, позволяет расширить потенциал использования шунтирующих систем для лечения ПГГ новорожденных.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Внутрижелудочковые кровоизлияния, постгеморрагическая гидроцефалия у новорожденных детей, принципы оказания медицинской помощи: методические рекомендации; под ред. Н.Н. Володина, С.К. Горельшева, В.Е. Попова. М., 2014:28.
2. Крюков Е.Ю., Иова А.С., Андрущенко Н.В., Крюкова И.А., Усенко И.Н. Персонализация лечения постгеморрагической гидроцефалии у новорожденных. *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. 2017;3(17):58–62.
3. Зиненко Д.Ю., Владимиров М.Ю. Новый подход к диагностике и лечению постгеморрагической гидроцефалии у недоношенных детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2008;3(3):5–10.
4. Whitelaw A., Lee-Kelland R. Repeated lumbar or ventricular punctures in newborns with intraventricular haemorrhage. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017;6.4. DOI: 10.1002/14651858.CD000216.pub2.
5. Zaben M., Finnigan A., Bhatti M. I., Leach P. The initial neurosurgical interventions for the treatment of posthaemorrhagic hydrocephalus in preterm infants: A focused review. *Br. J. Neurosurg.* 2016;30(1):7–10. DOI: 10.3109/02688697.2015.1096911.
6. Robinson S. Neonatal posthemorrhagic hydrocephalus from prematurity: pathophysiology and current treatment concepts. *J. Neurosurg. Pediatr.* 2012;9(3):242–258. DOI: 10.3171/2011.12.PEDS11136.
7. Tan A.P., Svrckova P., Cowan F. Intracranial hemorrhage in neonates: A review of etiologies, patterns and predicted clinical outcomes. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2018;22(4):690–717. DOI: 10.1016/j.ejpn.2018.04.008.
8. Wellons J.C., Shannon C.N., Holubkov R. Hydrocephalus Clinical Research Network. Shunting outcomes in posthemorrhagic hydrocephalus: results of a Hydrocephalus Clinical Research Network prospective cohort study. *J. Neurosurg. Pediatr.* 2017;20(1):19–29. DOI: 10.3171/2017.1.PEDS16496.
9. Kulkarni A.V., Sgouros S., Leitner Y. et al. International Infant Hydrocephalus Study (IHS): 5-year health outcome results of a prospective, multicenter comparison of endoscopic third ventriculostomy (ETV) and shunt for infant hydrocephalus. *Childs Nerv. Syst.* 2018;34(12):2391–2397. DOI: 10.1007/s00381-018-3896-5.
10. Хачатрян В.А., Самочерных К.А., Ким А.В. и др. Вентрикуло-синустрансверзостомия в лечении декомпенсированной гидроцефалии у детей (результаты клинической апробации метода). *Трансляционная медицина*. 2017;4(1):20–28. DOI: 10.18705/2311-4495-2017-4-1-20-28.
11. Melo J.R.T., Passos R.K., Carvalho M.L.C. Cerebrospinal fluid drainage options for posthemorrhagic hydrocephalus in premature neonates. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2017;75(7):433–438. DOI: 10.1590/0004-282X20170060.
12. Christian E.A., Melamed E.F., Peck E. Surgical management of hydrocephalus secondary to intraventricular hemorrhage in the preterm infant. *J. Neurosurg. Pediatr.* 2016;17(3):278–284. DOI: 10.3171/2015.6.PEDS15132.
13. Kim H.M., Kim K.H. Clinical experience infantile posthemorrhagic hydrocephalus treated with ventriculo-peritoneal shunt. *Korean J. Neurotrauma.* 2015;11(2):106–111. DOI: 10.13004/kjnt.2015.11.2.106.
14. Di Rocco C., Turgut M., Jallo G., Martínez-Lage J. (eds). Complications of CSF shunting in hydrocephalus: prevention, identification, and management. Springer IP, 2015:322.
15. Патент № 2715535. RU. Способ лечения постгеморрагической окклюзионной гидроцефалии у новорожденных / О.В. Волкодав. Оpubл. 26.02.2020. Бюл. № 7.
16. Патент № 2721455. RU. Способ лечения прогрессирующей гидроцефалии у детей / О.В. Волкодав. Оpubл. 19.05.2020. Бюл. № 14.
17. Patent No. 2018/0071501 A1. US. Shunt systems and methods for removing excess cerebrospinal fluid / Oleg Volkodav, Irina Koucky. Pub. Date: Mar. 15, 2018. United States.

Вклад авторов

Волкодав О.В. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных. Зинченко С.А. – проверка критически важного интеллектуального содержания. Хачатрян В.А. – окончательное утверждение для публикации рукописи.

Информация об авторах

Волкодав Олег Владимирович – канд. мед. наук, доцент, кафедра нервных болезней и нейрохирургии, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, КФУ им. В.И. Вернадского, г. Симферополь, oleg_vlad.volk@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9662-5731>

Зинченко Светлана Артуровна – канд. мед. наук, доцент, кафедра нормальной физиологии, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, КФУ им. В.И. Вернадского, г. Симферополь, zinchenkosveta@list.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5222-2110>

Хачатрян Вильям Арамович – д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, президент Ассоциации детских нейрохирургов РФ, руководитель отделения нейрохирургии детского возраста, РНХИ им. проф. А.Л. Поленова, НМИЦ им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, wakhns@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1635-6621>

(✉) **Волкодав Олег Владимирович**, oleg_vlad.volk@mail.ru

Поступила в редакцию 31.01.2021;
одобрена после рецензирования 16.04.2021;
принята к публикации 25.05.2021

УДК 612.123:612.397

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-21-27>

Содержание ламинина в сыворотке крови крыс в условиях высокожировой диеты при коррекции сулодексидом

Гилева О.Г., Бутолин Е.Г., Терещенко М.В.

Ижевская государственная медицинская академия (ИГМА)
Россия, 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281

РЕЗЮМЕ

Повышенное поступление животного жира с пищей способствует накоплению липидов как в крови, так и в отдельных клеточных структурах. Излишек жиров инициирует реакции окислительного стресса, следствием которых может явиться нарушение структурной и функциональной целостности клеток, в частности гепатоцитов и эндотелиоцитов. В результате цитолитических процессов возможно высвобождение специфических ферментов печени и активация синтеза компонентов межклеточного матрикса, одним из маркеров которого является неколлагеновый гликопротеин ламинин.

Препарат «Сулодексид», обладая выраженным ангиопротекторным, гиполипидемическим, фибринолитическим действием, участвует в восстановлении ряда обменных нарушений.

Цель. Изучение содержания показателей липидного обмена, основных ферментов цитолиза гепатоцитов и ламинина в крови крыс при высокожировой диете на фоне коррекции сулодексидом.

Материалы и методы. Для исследования были отобраны беспородные крысы, которых разделили на три группы – две опытных и одну контрольную. Крысам первой и второй опытных групп была назначена диета с повышенным содержанием животного жира (44% от суточной калорийности) в течение 35 сут. Крысам второй опытной группы ежедневно в течение 35 сут подкожно вводился сулодексид в дозировке 8,5 ЛЕ/кг в перерасчете на массу тела животного. Крысы всех групп с 36-х сут опыта находились на стандартном рационе вивария. Декапитацию животных и забор крови проводили на 21, 35 и 60-е сут опыта. В сыворотке крови определяли содержание основных показателей липидного обмена, специфических ферментов печени и ламинина.

Результаты. Наблюдался рост массы тела животных, увеличение содержания изучаемых показателей липидного обмена в сыворотке крови. Вероятно, затрагивалась структурная целостность гепатоцитов с вымыванием печеньспецифических ферментов в кровяное русло и повышением их содержания в крови крыс. Активировался синтез компонентов внеклеточного матрикса с возрастанием содержания в крови исследуемого неколлагенового белка – ламинина, выполняющего значительную структурную и регуляторную функцию в его организации.

Заключение. Применение сулодексида благоприятно повлияло на исследуемые метаболические нарушения, вызванные приемом пищи с повышенным содержанием жира, в том числе привело к нормализации синтеза одного из основных неколлагеновых белков межклеточного матрикса – ламинина.

Ключевые слова: высокожировая диета, липидный обмен, ферменты печени, ламинин

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии 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 локальным этическим комитетом Ижевской государственной медицинской академии (протокол № 652 от 23.04.2019).

✉ Гилева Ольга Георгиевна, olgagileva1981@yandex.ru

Для цитирования: Гилева О.Г., Бутолин Е.Г., Терещенко М.В. Содержание ламинина в сыворотке крови крыс в условиях высокожировой диеты при коррекции сулодексимом. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(1):21–27. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-21-27>.

Serum level of laminin in rats fed with a high-fat diet with sulodexide administration

Gileva O.G., Butolin E.G., Tereshchenko M.V.

Izhevsk State Medical Academy (ISMA)

281, Kommunarov Str., Izhevsk, 426034, Russian Federation

ABSTRACT

Background. Increased consumption of animal fat with food contributes to the accumulation of lipids both in the blood and in individual cell structures. Excess fat initiates oxidative stress reactions, which may result in a violation of the structural and functional integrity of cells, in particular, hepatocytes and endotheliocytes. Cytolysis may release specific liver enzymes and activate synthesis of extracellular matrix components, one of the markers of which is a non-collagen glycoprotein laminin.

The drug sulodexide, having a pronounced angioprotective, hypolipidemic, and fibrinolytic effects, contributes to restoration of a number of metabolic disorders.

Aim. To study the content of lipid metabolism parameters, major enzymes of hepatic cytolysis, and laminin in the blood of rats fed with a high-fat diet against the background of sulodexide administration.

Materials and methods. For the study, outbred rats were selected, which were divided into three groups – two experimental groups and one control group. The rats of the first and second experimental groups were fed with a diet with a high content of animal fat (44% of the daily calorie content) for 35 days. In addition, the rats of the second experimental group were daily subcutaneously injected with sulodexide at a dose of 8.5 LRU / kg in terms of the animal's body weight for 35 days. Starting from day 36 of the experiment, the rats of the control group, as well as the rats of the two experimental groups were fed with a standard diet of the vivarium. The animals were decapitated and blood was taken on day 21, 35, and 60 of the experiment. In the blood serum, the levels of the main lipid metabolism parameters, specific liver enzymes, and laminin were determined.

Results. An increase in the body weight of animals and the level of the studied lipid metabolism parameters in the blood serum was revealed. It is likely that the structural integrity of hepatocytes was affected with the release of liver enzymes into the bloodstream and an increase in their content in the blood of rats. In addition, synthesis of extracellular matrix components was activated with an increase in the serum level of laminin, which performs important structural and regulatory functions.

Conclusion. The use of sulodexide had a favorable effect on the studied metabolic disorders caused by a high-fat diet. It resulted in the normalization of the synthesis of laminin, one of the major non-collagen proteins of the extracellular matrix.

Keywords: high-fat diet, lipid metabolism, liver enzymes, laminin

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 local Ethics Committee at Izhevsk State Medical Academy (Protocol No. 652 of 23.04.2019).

For citation: Gileva O.G., Butolin E.G., Tereshchenko M.V. Serum level of laminin in rats fed with a high-fat diet with sulodexide administration. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(1):21–27. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-21-27>.

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение и метаболический синдром – пандемии XXI в. Актуальность проблемы набора массы тела связана с повышенным риском развития и прогрессирования атерогенной дислипидемии, сердечно-сосудистых заболеваний и неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП) [1]. Для НЖБП характерна «вялотекущая» воспалительная реакция в гепатоцитах, что в конечном итоге может привести к активации роста соединительной ткани и формированию фиброза печени [1].

В ряде ранее проведенных исследований показано наличие корреляции между накоплением жира в гепатоцитах и степенью фиброза печени [2]. Повышенное потребление жиров способствует увеличению поступления свободных жирных кислот (СЖК) в клетки печени, снижению скорости бета-окисления СЖК, а также повышению синтеза или секреции липопротеинов очень низкой (ЛПОНП) в печени, а затем и низкой плотности, образующихся из ЛПОНП в результате гидролиза триглицеридов под действием липопротеинлипазы, расположенной на мембране эндотелия капилляров.

Немалый вклад в процессы фиброгенеза вносит окислительный стресс как результат перекисного окисления липидов с образованием высокореактивных токсичных соединений и активации воспалительных реакций с высвобождением провоспалительных цитокинов. Формирующийся оксидативный стресс, избышек триглицеридов в гепатоцитах могут явиться причиной их цитолиза с высвобождением печенъспецифических ферментов и, как следствие, активным синтезом экстрацеллюлярного матрикса, а высокое содержание в крови триглицеридов в составе липопротеинов низкой плотности – оказывать повреждающее действие на эндотелиальные клетки. Одним из маркеров данных процессов может являться неколлагеновый белок соединительной ткани – ламинин.

Ламинины – семейство крупных гликозилированных протеинов, связывающихся друг с другом и формирующих порядка 15 гетеротримерных макромолекул. Молекулярная масса ламинина колеблется от 400 до 900 кДа. В настоящее время у млекопитающих идентифицировано 16 изоформ ламинина [3]. Ламинины являются одними из компонентов базальных мембран различных тканей, посредниками их взаимодействия с клетками. Они способствуют образованию целостной структуры между рецепторами клеток и базальной мембраны за счет их полимеризации, выступают ключевыми молекулами в образовании уникальных тканевых структур. Вместе с другими компонентами экстрацеллюлярного матрикса небелковой природы участвуют в адгезии

клеток, реконструкции тканей, а также в созревании коллагеновых волокон.

Препарат «Сулодексид» (Вессел Дуэ Ф®) – антикоагулянтное средство, оказывает антиагрегантное, антитромботическое, ангиопротекторное, гиполипидемическое и фибринолитическое действие. Активное вещество – экстракт из слизистой оболочки тонкого кишечника животных, представляет собой естественную смесь гепариноподобной фракции (80%) и дерматан-сульфата (20%) [4]. Механизм ангиопротекторного действия связан с восстановлением структурной и функциональной целостности клеток эндотелия сосудов. Нормализует реологические свойства крови путем снижения уровня триглицеридов и уменьшения вязкости крови [4].

Цель исследования – изучить содержание показателей липидного обмена, основных ферментов цитолиза гепатоцитов и ламинина в сыворотке крови крыс в условиях высокожировой диеты при коррекции сулодексидом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на белых беспородных самцах крыс с исходной массой тела 200–250 г. Работу с грызунами выполняли в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 № 193н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». Исследование одобрено локальным этическим комитетом Ижевской государственной медицинской академии (протокол № 652 от 23.04.2019).

Животные находились в клетках при 23 ± 2 °С и режиме освещения 12/12 ч, имели свободный доступ к пище и воде. Всех животных разделили на три группы – контрольную (15 крыс) и две опытные (по 15 особей). Крысы контрольной группы находились на стандартном рационе вивария. Животным двух опытных групп в течение 35 сут была назначена диета с повышенным содержанием жира: 44% свиного сала и 9% растительного масла от суточного рациона [5]. Помимо этого, крысам второй опытной группы ежедневно в течение 35 сут подкожно вводился препарат «Вессел Дуэ Ф®» в дозировке 8,5 ЛЕ/кг в перерасчете на массу тела животного [6]. С 36-х по 60-е сут все крысы находились на обычном рационе вивария. На 60-е сут оценивали изменения исследуемых показателей в отдаленный период [7].

Массу тела животных определяли до начала эксперимента и на каждом исследуемом временном отрезке. Животных выводили из опыта на 21, 35 и 60-е сут натошак путем декапитации под кратковременным эфирным наркозом. Материалом для исследований явилась кровь, взятая из шейной вены. Из

образцов крови получали сыворотку путем центрифугирования (3 000 об/мин 15 мин) для определения биохимических показателей и ламинина. На автоматическом биохимическом анализаторе AU-480 (Beckman Coulter, США) с помощью соответствующих тест-систем определяли концентрацию основных показателей липидного обмена – холестерина (ХС), липопротеинов высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности, триглицеридов (ТГ), а также активность основных ферментов печени – аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Концентрацию ламинина определяли иммуноферментным методом с использованием тест-системы Laminin ELISA Kit (США).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы SPSS Statistics. Описательная статистика представлена в виде медианы и интерквартильного размаха $Me [Q_1; Q_3]$. Полученные данные не подчинялись закону нормального распределения, поэтому статистическую значимость различий рассчитывали по непараметрическому критерию Манна – Уитни, уровень доверительной вероятности $p < 0,05$ рассматривали как статистически значимый.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Масса тела животных первой опытной группы на фоне высокожировой диеты увеличилась к 35-м сут эксперимента и продолжала возрастать к его окончанию. Масса тела животных второй опытной группы, получавших высокожировую диету с одновременной инъекцией сулодексида, статистически не отличалась от контрольных значений (табл. 1).

Таблица 1

Изменение массы тела опытных крыс относительно контроля, $n = 5$			
Условие опыта	Срок эксперимента, сут		
	21-е	35-е	60-е
Диета	15,2; $p = 0,089$	25,9; $p = 0,041$	17,6; $p = 0,039$
Коррекция	0,1; $p = 0,405$	7,4; $p = 0,076$	15,2; $p = 0,118$

После потребления корма с повышенным содержанием жира в сыворотке крови крыс первой опытной группы наблюдались изменения в липидном спектре, а именно повышение концентрации ХС на 165,3%, ЛПНП – 458,8%, ТГ – 522,5% и ЛПВП на 58,6% относительно контроля к 60-м сут опыта (табл. 2).

Таблица 2

Биохимические показатели в сыворотке крови крыс в условиях высокожировой диеты, ммоль/л, $Me [Q_1; Q_3]$

Показатель	Срок эксперимента, сут					
	21-е		35-е		60-е	
	Контроль, $n = 5$	Опыт, $n = 5$	Контроль, $n = 5$	Опыт, $n = 5$	Контроль, $n = 5$	Опыт, $n = 5$
ХС	0,78 [0,75;0,92]	1,69 [1,69;1,81] $p = 0,009$	0,85 [0,81;0,91]	1,98 [1,89;2,01] $p = 0,007$	0,89 [0,84;0,96]	2,07 [1,85;2,11] $p = 0,009$
ЛПВП	0,46 [0,41;0,47]	0,74 [0,73;0,79] $p = 0,012$	0,52 [0,50;0,59]	0,69 [0,67;0,7] $p = 0,025$	0,55 [0,51;0,59]	0,73 [0,71;0,79] $p = 0,008$
ЛПНП	0,17 [0,17;0,23]	0,46 [0,45;0,49] $p = 0,009$	0,19 [0,17;0,22]	0,56 [0,47;0,57] $p = 0,009$	0,21 [0,14;0,33]	0,95 [0,56;1,2] $p = 0,009$
ТГ	0,40 [0,4;0,47]	1,77 [1,48;2,89] $p = 0,009$	0,46 [0,41;0,57]	1,90 [1,87;1,91] $p = 0,011$	0,52 [0,49;0,56]	2,49 [1,58;2,7] $p = 0,016$

Данные изменения вполне ожидаемы с позиций процессов ассимиляции экзогенных липидов за счет их повышенного всасывания и усиленного синтеза ЛПОНП в печени, а затем и ЛПНП в сосудистом эндотелии. Избыток ТГ откладывается в виде жировых вакуолей в гепатоцитах, что приводит к формированию жировой инфильтрации печени – стеатоза [8], происходит активация процессов перекисного окисления липидов, синтез провоспалительных цитокинов и развитие окислительного стресса. Результатом данных процессов может быть цитолиз гепатоцитов, приводящий к высвобождению внутриклеточных

ферментов, таких как АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ, и накоплению их в крови. В нашем эксперименте наблюдалось статистическое значимое повышение активности АЛТ на 104,4; 184,1; 219,3% ($p < 0,05$) на 21, 35 и 60-е сут эксперимента, тенденция роста АСТ, ЩФ, ЛДГ со статистически значимым увеличением к 60-м сут опыта на 27,8; 204,7; 42,6% соответственно.

В случае персистенции повреждающего фактора наблюдается замедление процессов регенерации, замещение гепатоцитов избыточным количеством белков экстрацеллюлярного матрикса [2]. Помимо этого, излишек ТГ, ХС в результате реакции сво-

боднорадикального окисления, вероятно, оказывает деструктивное воздействие на эндотелий сосудов. Одним из маркеров протекающих патологических изменений может быть гликопротеин базальной мембраны – ламинин.

Ламинин – структурный неколлагеновый гликопротеид базальной мембраны, состоящий из трех глобулярных ветвей и одной стержневой ветви [9]. Каждая цепь ламинина состоит из нескольких доменов, на которых имеются активные центры взаимодействия с различными биологически активными веществами, такими как коллаген IV типа, фибронектин, нидоген. Нидоген занимает значимое место в структуре клеточного матрикса, ковалентно связывая коллаген и образуя с ламинином нерастворимый, нековалентно связанный комплекс. Данный комплекс фиксируется с клетками, что определяет главную функцию ламинина как адгезивного бел-

ка различных эпителиальных и мезенхимальных клеток, обеспечивающих устойчивость тканей к растяжению, и влияет на рост, морфологию, дифференцировку и их подвижность [10]. Поэтому при воздействии на клетки повреждающего фактора вероятно высвобождение компонентов внеклеточного матрикса в кровяное русло.

В ходе проведенной работы наблюдалось повышение содержания ламинина уже на 21-е сут опыта и к концу эксперимента (рис. 1).

Исследование биохимических маркеров состояния печени на фоне введения сулодексида в условиях высокожировой диеты показало, что активность основных ферментов цитолиза гепатоцитов снизилась по обозначенным точкам эксперимента, с наибольшим значением на 60-е сут по сравнению с аналогичными показателями у первой группы животных (рис. 2).

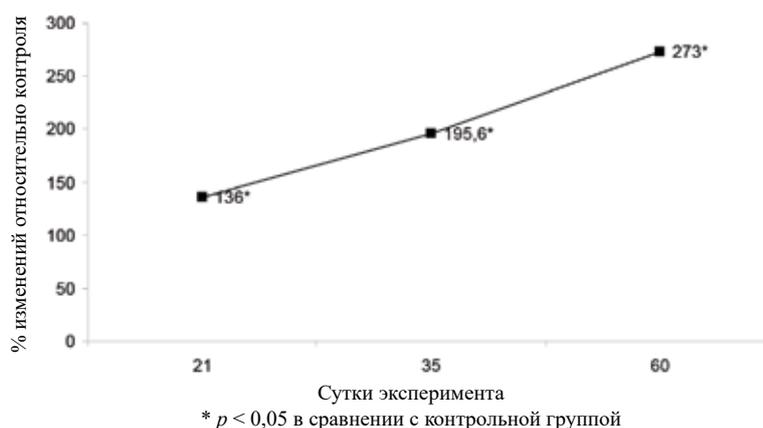


Рис. 1. Изменение концентрации ламинина на фоне высокожировой диеты относительно контроля, %



Рис. 2. Изменение активности ферментов цитолиза гепатоцитов в условиях высокожировой диеты и при коррекции сулодексидом по суткам эксперимента, %

Гепатопротективное действие препарата может быть связано в том числе с его гиполлипидемическим действием, повышением активности липопротеин-липазы, а значит, и с усиленным распадом ТГ в со-

ставе липопротеинов и, как следствие, понижением концентрации продуктов их перекисного окисления и восстановлением гепатоцитов. По результатам эксперимента после коррекции сулодексидом наблюда-

ется тенденция к снижению концентрации исследуемых показателей липидного спектра: ХС на 26%, ЛПВП – 1,4%, ЛПНП – 52%, ТГ – 26% на 21-е сут опыта. Еще большее уменьшение прослеживается на 35-е сут: ХС на 37%, ЛПВП – 30%, ЛПНП – 18%, ТГ – 64% ($p < 0,05$) с выраженным снижением к 60-м сут эксперимента (рис. 3).

Можно отметить также уменьшение разницы данных показателей на фоне коррекции сулодексидом по отношению к контрольным величинам к окончанию эксперимента (рис. 4).

Принимая во внимание ангиопротекторное действие сулодексида, связанное с восстановлением структурной и функциональной целостности клеток эндотелия сосудов, нормализации плотности отрицательного электрического заряда, уменьшением толщины базальной мембраны и продукции матрикса, можно объяснить наблюдаемое в ходе эксперимента снижение концентрации ламинина на фоне диеты после введения препарата на 26,3; 22,6 и 37,4% на 21, 35, 60-е сут соответственно (рис. 5).

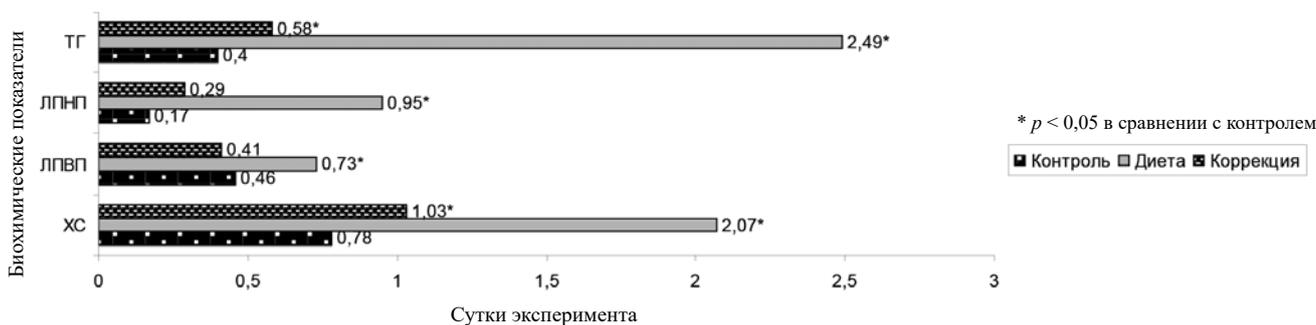


Рис. 3. Показатели липидного обмена в условиях высокожировой диеты и на фоне коррекции сулодексидом к концу эксперимента

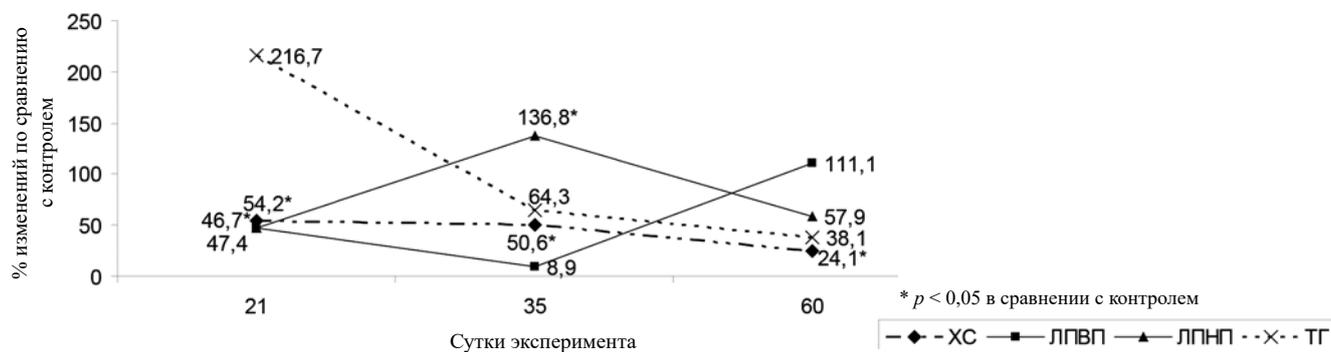


Рис. 4. Динамика липидного спектра на фоне коррекции сулодексидом относительно контроля

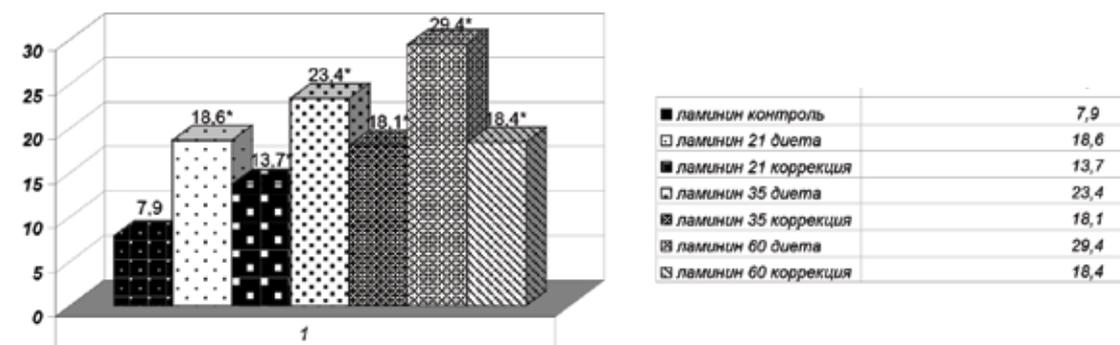


Рис. 5. Концентрация ламинина в условиях диеты и на фоне коррекции сулодексидом: ось абсцисс – срок эксперимента, сут; ось ординат – концентрация ламинина в сыворотке крови, нг/мл. * $p < 0,05$ в сравнении с контролем; из-за отсутствия статистической значимости различий контрольных величин для контроля рассчитывали среднее значение для всех сроков эксперимента

Анализ полученных данных позволяет сделать вывод, что введение сулодексида может быть целесообразным при коррекции стеатоза и фиброза печени, а также для восстановления целостности эндотелия сосудов, что характерно для диеты с повышенным содержанием жира.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты эксперимента свидетельствуют о том, что высокожировая диета приводит к изменению концентрации показателей липидного обмена в сыворотке крови крыс. Это может инициировать деструктивные процессы в мембранах клеток печени с высвобождением основных биохимических маркеров цитолиза гепатоцитов (АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ) в кровяное русло, а также эндотелиальную дисфункцию с повышением содержания ламинина в крови животных.

Исследуемый препарат «Сулодексид» обладает достаточно выраженным гиполипидемическим и ангиопротективным действием, способен снижать степень цитолиза гепатоцитов за счет активации липолиза, а также в той или иной степени, вероятно, восстанавливать структуру базальной мембраны эндотелия сосудов. Это является одним из оснований применения данного препарата в клинической практике.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Драпкина О.М., Деева Т.А. Галектин-3 – биомаркер фиброза у пациентов с метаболическим синдромом. *Российский кардиологический журнал*. 2015; 125(9): 96–102. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-09-96-102.
2. Лазебник Л.Б., Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Джадхав С.Н. Современное представление о фиброзе печени и подходах к его лечению у больных неалкогольным стеатогепатитом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;148(12):98–109.
3. Баюшин М.М., Пасечник Д.Г. Ламинины в структуре гломерулярной базальной мембраны. *Нефрология*. 2016;20(5):9–15.
4. Панюшкина Г., Минаков Э., Судаков О. Эффективность применения сулодексида при сахарном диабете типа 2. *Врач*. 2012;6:34–36.
5. Iizuka K. The role of carbohydrate response element binding protein in intestinal and hepatic fructose metabolism. *Nutrients*. 2017;9(2):181. DOI: 10.3390/nu9020181.
6. Перминова О.В. Содержание углеводсодержащих биополимеров миокарда при введении сулодексида в условиях иммобилизационного стресса. *Проблемы геронтологии и гериатрии-2006*. Материалы третьей региональной научно-практической конференции Северо-Западного федерального округа в рамках второго Международного северного социально-экономического конгресса «Культурная и природная палитра северных территорий России». Сыктывкар, 2006:89–90.
7. Kawasaki T., Igarashi K., Koeda T., Sugimoto K., Nakagawa K., Hayashi S. et al. Rats fed fructose-enriched diets have characteristics of nonalcoholic hepatic steatosis. *The Journal of Nutrition*. 2009;139(11):2067–2071. DOI: 10.3945/jn.109.105858.
8. Лазебник Л.Б., Радченко В.Г., Голованова Е.В., Звенигородская Л.А., Конев Ю.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;138(2):22–37.
9. Tryggvason K. The laminin family. *Curr. Opin. Cell Biol.* 1993;5(5):877–882. DOI: 10.1016/0955-0674(93)90038-r.
10. Engvall E. Structure and function of basement membranes. *Intl. J. Dev. Biol.* 1995;39(5):780–787.

Информация об авторах

Гилева Ольга Георгиевна – аспирант, кафедра клинической биохимии и лабораторной диагностики, ИГМА, г. Ижевск, olgagileva1981@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0985-1878>

Бутолин Евгений Германович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой клинической биохимии и лабораторной диагностики, ИГМА, г. Ижевск, butoline@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3312-4689>

Терещенко Мария Васильевна – ассистент, кафедра клинической биохимии и лабораторной диагностики, ИГМА, г. Ижевск, tereshenkomaria@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6701-1095>

(✉) Гилева Ольга Георгиевна, olgagileva1981@yandex.ru

Поступила в редакцию 17.01.2021;
одобрена после рецензирования 13.02.2021;
принята к публикации 25.05.2021

УДК 611-013.395:615.276:57.085
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-28-34>

Изучение противовоспалительной и иммуностропной активности секрета мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток, индуцированных эритропоэтином, вальпроевой кислотой или дексаметазоном *in vitro*

Голубинская П.А.^{1,2}, Пузанов М.В.², Сарычева М.В.¹, Бурда С.Ю.¹, Надеждин С.В.¹,
Корокин М.В.¹, Бурда Ю.Е.^{1,2}

¹ Белгородский государственный национальный исследовательский университет (НИУ «БелГУ») 308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, 85

² ООО «Центр клеточных технологий Бирюч» (ООО «ЦКТ Бирюч») 309927, Россия, Белгородская обл., с. Малобыково, ул. Белая Вежа, 1

РЕЗЮМЕ

Цель. Исследовать влияние обработки вальпроевой кислотой, эритропоэтином и дексаметазоном на противовоспалительную и иммуносупрессивную активность секрета мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) жировой ткани в эксперименте *in vitro*.

Материалы и методы. ММСК выделяли из жира шести здоровых доноров. Клетки растили в культуре до четвертого пассажа, затем обрабатывали вальпроевой кислотой, эритропоэтином или дексаметазоном в течение 3 ч, отмывали от препаратов и инкубировали в бессывороточной среде в течение 48 ч. Часть клеток не обрабатывали препаратами. Супернатанты от культур клеток сконцентрировали ультрафильтрацией, стандартизировали по содержанию белка с помощью нанофотометра, стерилизовали и добавляли к мононуклеарам из периферической крови восьми здоровых доноров. Мононуклеары выделяли в градиенте плотности фикола по стандартному протоколу. Концентрации цитокинов фактора некроза опухоли альфа (TNF α), интерлейкина (IL) 2, IL-4, IL-6, IL-10, интерферона гамма (IFN γ) в суточных культурах и IL-9, IL-10, IL-17A, IL-21 в 48-часовых культурах определяли с помощью мультиплексного анализа.

Результаты. Продукция IL-2, IL-6, TNF α , IL-10 снижается под действием секрета от обработанных вальпроевой кислотой ММСК. Продукция IL-2, IL-6, TNF α уменьшается при инкубации мононуклеаров с секретом клеток, обработанных эритропоэтином. Секретом обработанных дексаметазоном ММСК подавляет продукцию IFN γ , IL-1 β , IL-1 α , IL-2, IL-6, IL-9, IL-10, IL-17A. Статистически значимых различий по изменению продукции IL-4, IL-5, IL-9, IL-21 не выявлено.

Заключение. Среди изученных индукторов дексаметазон показал себя более активным в усилении противовоспалительной и иммуносупрессивной активности ММСК, выраженной через влияние их супернатантов на мононуклеары периферической крови.

Ключевые слова: мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки, вальпроевая кислота, эритропоэтин, дексаметазон, цитокины, воспаление

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

Источник финансирования. Авторы заявляют о финансировании со стороны ООО «Инновационный центр «Бирюч – новые технологии», ООО «Центр клеточных технологий Бирюч» и программы «У.М.Н.И.К.».

Соответствие принципам этики. Все участники исследования подписали информированное согласие. Исследование одобрено этическим комитетом Белгородского государственного национального исследовательского университета (протокол № 1 от 24.01.2020).

✉ Голубинская Полина Александровна, polinapigeon@gmail.com

Для цитирования: Голубинская П.А., Пузанов М.В., Сарычева М.В., Бурда С.Ю., Надеждин С.В., Корокин М.В., Бурда Ю.Е. Изучение противовоспалительной и иммуотропной активности секретом мультитипотентных мезенхимальных стромальных клеток, индуцированных эритропоэтином, вальпроевой кислотой или дексаметазоном *in vitro*. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(1):28–34. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-28-34>.

Study of the anti-inflammatory and immunotropic activity of the secretome from multipotent mesenchymal stromal cells induced by erythropoietin, valproic acid or dexamethasone *in vitro*

Golubinskaya P.A.^{1,2}, Puzanov M.V.², Sarycheva M.V.¹, Burda S.Yu.¹, Nadezhdin S.V.¹, Korokin M.V.¹, Burda Yu.E.^{1,2}

¹ Belgorod State National Research University (NRU BelSU)
85, Pobedy Str., Belgorod, 308015, Russian Federation

² Biruch Center of Cell Technologies LLC
1, Belaya Vezha Str., Malobykovo village, Belgorod region, 309927, Russian Federation

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the effect of treatment with valproic acid, erythropoietin, and dexamethasone on the anti-inflammatory and immunosuppressive activity of the secretome of adipose-derived multipotent mesenchymal stromal cells (MMSCs) in an *in vitro* experiment.

Materials and methods. MMSCs were isolated from the fat of 6 healthy donors. The cells were grown in the culture up to passage 4. Then they were treated with valproic acid, erythropoietin or dexamethasone for 3 hours, washed from preparations, and incubated in a serum-free medium for 48 hours. Some of the cells were not treated with preparations. Supernatants from the cell cultures were concentrated by ultrafiltration, and protein standardization was performed using a nanophotometer. Then the supernatants were sterilized and added to mononuclear cells from peripheral blood of 8 healthy donors. The mononuclear cells were isolated by Ficol density gradient centrifugation according to the standard protocol. Concentrations of TNF α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, and IFN γ cytokines in 24-hour cultures and IL-9, IL-10, IL-17A, and IL-21 cytokines in 48-hour cultures were determined using multiplex analysis.

Results. The production of IL-2, IL-6, TNF α , and IL-10 was reduced by the secretome of MMSCs treated with valproic acid. The production of IL-2, IL-6, and TNF α decreased during incubation of the mononuclear cells with the secretome of MMSCs treated with erythropoietin. The secretome of dexamethasone-treated MMSCs suppressed the production of IFN γ , IL-1 β , IL-1ra, IL-2, IL-6, IL-9, IL-10, and IL-17A. No statistically significant differences were revealed in the production of IL-4, IL-5, IL-9, and IL-21.

Conclusion. Among the studied inducers, dexamethasone enhanced the anti-inflammatory and immunosuppressive activity of MMSCs the most, which was manifested through the effect of their supernatants on peripheral blood mononuclear cells.

Keywords: multipotent mesenchymal stromal cells, valproic acid, erythropoietin, dexamethasone, cytokines, inflammation

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 funding from the Innovation Center “Biruch – New Technologies” LLC, Biruch Cell Technology Center LLC and the UMNIC program.

Conformity with the principles of ethics. All study participants signed an informed consent. The study was approved by the Ethics Committee at the Belgorod State National Research University (Protocol No. 1 of 24.01.2020).

For citation: Golubinskaya P.A., Puzanov M.V., Sarycheva M.V., Burda S.Yu., Nadezhdin S.V., Korokin M.V., Burda Yu.E. Study of the anti-inflammatory and immunotropic activity of the secretome from multipotent mesenchymal stromal cells induced by erythropoietin, valproic acid or dexamethasone *in vitro*. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(1):28–34. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-28-34>.

ВВЕДЕНИЕ

Противовоспалительная активность мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) подтверждена многочисленными исследованиями. В настоящее время большое внимание уделяется регуляторным эффектам ММСК, которые обусловлены действием биологически активных веществ их секретом. Таким образом, секретом может быть эффективной альтернативой применению стволовых клеток и является хорошей базой для создания инновационных лекарственных препаратов. Однако возможность изменения функциональной активности ММСК, а значит, и состава их секрета под влиянием эритропоэтина (ЭПО), вальпроевой кислоты (ВК) и дексаметазона (ДЕКС) еще не реализована в мире [1]. Есть данные о том, что ЭПО повышает выживаемость ММСК при их совместном введении. Также ЭПО снижает воспалительное микроокружение язв диабетической стопы. Механизм заключается в том, что ингибируется высвобождение клетками провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли (TNF α) [2].

Таким образом, ЭПО – потенциальный регулятор функциональной активности клеток, имеющих рецепторы к нему, в том числе стромальных [2], но точные эффекты остаются слабо изученными. Показано, что применение в терапии ВК ингибирует пролиферацию, дифференцировку МСК, выделение провоспалительных цитокинов [3]. При введении липополисахарида (ЛПС) и ВК собакам показано, что ВК снижает продукцию провоспалительных цитокинов. Известно усиление противовоспалительной активности эмбриональных фибробластов под действием ДЕКС [4].

Цель исследования – изучение возможности изменения противовоспалительной и иммуносупрессивной активности секрета ММСК из жировой ткани человека после обработки клеток ВК, ЭПО и ДЕКС *in vitro*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все лица, вошедшие в исследование, подписали информированное согласие. Исследование одобрено этическим комитетом Белгородского государственного национального исследовательского университета (протокол № 1 от 24.01.2020). МНК из пери-

ферической крови восьми здоровых добровольцев выделяли в градиенте плотности фиколла. ММСК выделяли из человеческого жира шести доноров с использованием коллагеназы 2-го типа. ММСК растили в культуре до четвертого пассажа в среде α -МЕМ с 10%-й фетальной бычьей сывороткой в стандартных условиях газового инкубатора (влажная атмосфера, 5%-й CO₂, 37 °C) Затем клетки рассеивали в культуральные планшеты, обрабатывали 1 МЕ/мл эритропоэтина (Sandoz, Словения), 20 мкг/мл вальпроевой кислоты (Merck, США) или 10 мкмоль/мл дексаметазона (CSPC Ouyi Pharmaceutical, Китай) в течение 3 ч, отмывали клетки от препаратов, инкубировали в бессывороточной среде в течение 48 ч в стандартных условиях.

Часть ММСК не обрабатывали ни одним из фармакологических агентов. Супернатанты от культур ММСК перед добавлением в планшет концентрировали с помощью пробирок Vivaspin 15 R (Sartorius, Германия) с MWCO = 3 кДа, стандартизировали по содержанию общего белка (1 мг/мл) с помощью нанофотометра (Implen, Германия), стерилизовали фильтрацией и добавляли в планшеты к МНК. Для стимуляции МНК добавляли фитогемагглютинин (ПанЭко, Россия) 10 мкг/мл, липополисахарид (Merk, США) 100 нг/мл. Через 24 и 48 ч планшет центрифугировали, отбирали супернатант для исследования концентраций цитокинов. Концентрации цитокинов TNF α , интерлейкина (IL) 2, IL-4, IL-6, IL-10, интерферона гамма (IFN γ) в суточных культурах определяли с помощью наборов Bio-Plex Pro Human Cytokine 8-Plex, Human Ultrasensitive Cytokine Magnetic 10-Plex Panel (Bio-Rad, Invitrogen, США); IL-9, IL-10, IL-17A, IL-21 в 48-часовых культурах – с помощью набора Th9/Th17/Th22 Cytokine 7-Plex Human ProcartaPlex Panel (Invitrogen, США) в соответствии с инструкциями на мультиплексном анализаторе MAGPIX (Luminex, США). В качестве контроля были взяты концентрации цитокинов, продуцируемых стимулированными МНК. Для подтверждения фенотипа ММСК использовали окраску клеток антителами к CD105, CD90, CD73, CD31, CD45, CD34 (BD, Beckman Coulter, США). В качестве изотипического контроля использовали мышинные IgG1, конъюгированные с BV 421 (BD, США). Экспрессию маркеров определяли на проточном ци-

тофлуориметре FACSCanto II с программным обеспечением BD FACSDiva (BD, США).

Статистическая обработка результатов проведена в программе SPSS Statistics 17.0 (IBM, США). Полученные данные проверяли на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро – Уилка. Описательная статистика представлена в виде медианы и интерквартильного размаха $Me [Q_1-Q_3]$. Статистически значимые различия рассчитывали по U -критерию Манна – Уитни и критерию Краскела – Уоллиса, уровень значимости принят $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Секретом от стимулированных ДЕКС ММСК достоверно ($p < 0,05$) снижает продукцию регуляторного цитокина $IFN\gamma$ (таблица). При инкубации МНК с секретом от ММСК, обработанных ЭПО и ВК, не выявлено статистически значимого снижения данного цитокина ($p > 0,05$). Снижение концентрации $IL-2$ под действием ВК, ЭПО, ДЕКС и совместной инкубации с секретом ММСК достоверно во всех случаях, независимо от наличия или отсутствия предварительной обработки ММСК (см. таблицу). Однако наибольший эффект по снижению продукции данного цитокина оказал секретом от обработанных ДЕКС ММСК ($p < 0,05$). Секретом от обработанных ДЕКС ММСК способствовал снижению продукции $IL-4$ и $IL-5$ в 1,3 и 1,6 раза соответственно ($p > 0,05$). Также отмечена тенденция к подавлению продукции $IL-21$ ($p > 0,05$). Продукция провоспалительных цитокинов после инкубации с секретом от ММСК, предварительно обработанных ДЕКС, снизилась: $TNF\alpha$ – в 6,0, $IL-1\beta$ – в 2,5, $IL-6$ – в 1,5, $IL-9$ – в 5,6 и $IL-17A$ – в 3,2 раза (см. таблицу, везде $p < 0,05$).

Попарный анализ выявил различия между снижением $TNF\alpha$, $IL-1\beta$ и $IL-17A$ после применения секрета от ММСК, обработанных ДЕКС, и секретом от нативных ММСК и обработанных ЭПО и ВК ($p < 0,05$). Снижение концентрации $IL-6$ под влиянием всех секретомов было статистически значимо ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. Однако попарный анализ не выявил отличий между соинкубацией с секретом от обработанных и нативных ММСК. Отмечено снижение продукции противовоспалительных цитокинов $IL-1\alpha$ и $IL-10$ (см. таблицу) после обработки клеток ЭПО и ДЕКС. Особенно выражен этот эффект после воздействия на МНК секрета ММСК обработанных ДЕКС ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Статистически значимое снижение $IFN\gamma$ наблюдалось при инкубации МНК вместе с секретом от ММСК, обработанных ДЕКС ($p < 0,05$), что со-

гласуется с данными о снижении $IFN\gamma$ глюкокортикоидами и действии ММСК при лечении имихимод-индуцированного псориаза [5]. Продуцируемый $Th1$ -лимфоцитами $IL-2$ снижался при инкубировании вместе с секретом от ММСК, обработанных ДЕКС ($p < 0,05$). Есть противоречивые литературные данные о том, что глюкокортикоиды положительно влияют на продукцию интерлейкинов $IL-4$, $IL-10$ и $IL-13$ $Th2$ -клетками, вызывая сдвиг в сторону гуморального иммунитета без иммуносупрессии. Однако в основной части научных работ показано, что синтез IgE *in vivo* идет на спад [6]. Биологической функцией $IL-21$ является индукция Т-клеточного ответа воспалительного типа, подавление выработки IgE . Показано, что лечение тромбоцитопении высокими дозами ДЕКС приводит к снижению $IL-21$ [7]. Мы выявили лишь тенденцию к снижению продукции $IL-21$ под действием инкубации МНК с секретом от ММСК. Подтверждение этого феномена наряду с выявленной тенденцией к снижению $IL-4$ и $IL-5$ может быть использовано в коррекции IgE -зависимых заболеваний.

$IL-1\beta$ после воздействия секрета от ММСК, обработанных ДЕКС, достоверно снижался. Известно отсутствие значимого влияния ВК на продукцию данного цитокина [8], его умеренное повышение при добавлении ЭПО [9]. $IL-6$ после фармакологической обработки клеток снизился, что согласуется со статьей [8].

Недавние данные подтверждают, что клетки $Th1$, $Th2$ и $Th17$ имеют различную чувствительность к глюкокортикоидам [10, 11]. Показано, что цитокины клеток $Th1$, $Th17$ участвуют в развитии системного склероза [4], а повышенная экспрессия $IL-17A$ наблюдается при развитии псориазического воспаления [5]. Авторами продемонстрировано значимое снижение продукции $IL-1\beta$, $IL-6$, $IL-10$, $IFN\gamma$, TNF и $IL-17A$ путем воздействия *in vitro* ДЕКС на МНК от больных системным склерозом [4]. Возможно, выявленный нами эффект снижения $IL-17A$ после воздействия секрета ММСК, обработанных ДЕКС, может быть использован в терапии системного склероза и псориаза.

Кроме того, выявлена тенденция к снижению $IL-17A$ под действием секрета от обработанных ЭПО ММСК, что потенциально может быть использовано при хронических воспалительных заболеваниях, например при колите [12]. Показано, что индуцированное ДЕКС снижение $TNF\alpha$ было менее выраженным после высоких доз ЛПС, чем после 0,1 нг ЛПС. Напротив, влияние ДЕКС на секрецию $IL-10$ двухфазно: стимуляция при более низких дозах и ингибирование при более высоких дозах ЛПС [13].

Таблица

Клетки	Концентрация цитокинов											
	IFN γ	IL-2	IL-4	IL-5	IL-21	TNF α	IL-1 β	IL-6	IL-9	IL-17A	IL-1ra	IL-10
МНК	3,4 [2,3–4,5]*	159 [150,6– 171,6]*	187 [155,7–229,2]*	70,7 [33,2–120,7]	1,8 [1,8–1,8]*	45,0 [25,2–65,8]	17,4 [12,2–23,6]*	18186,7 [18111,7– 18286,7]	0,1 [0,1–0,3]*	1,6 [0,4–1,6]*	1314,2 [1309– 1319,3]	11,7 [7,4–14,4]
МНК _{с.тнк.}	2067,5 [837,6– 2737,7]	1330,4 [1255,4– 1430,4]	445,8 [370,8–545,8]	141,3 [66,3–241,3]	53,3 [52,1–80,6]	3961,2 [3886,2– 4061,2]	9880,1 [8479,8– 13256,2]	22955,0 [22820,7– 23041,2]	45,3 [23,5– 153,7]	308,3 [219,3– 698,4]	3996,5 [2821,7– 4730,5]	6017 [4495,2– 7995,4]
ММСК _{с.тнк.}	103,7 [76,1– 122,4]*	75,8 [29,4–84,4]*	98,8 [52,8–127,9]*	34,8 [14,4–47]	23,6 [18,2–24,3]*	40,8 [24,4– 62,3]*	185,1 [64,8– 329,3]*	6271,9 [1147– 7513,4]*	6,4 [5–6,9]*	32,8 [28,1– 39,1]*	13,7 [9,9–44,5]*	22,6 [5,7–73,9]*
ММСК + МНК _{с.тнк.}	1567,9 [865–2120,4]	624,3 [616,8– 809,8]*	319,6 [312,1–397,9]	137,9 [129,2–167,4]	37,9 [12,6–75,7]	2254,7 [1638– 2272,5]*	7848,6 [6251– 12121,9]	14703,6 [14380,4– 15615,5]*	33,0 [20–99,7]	335,3 [328,7– 702,8]	4191,7 [3170,8– 4918,3]	5522,9 [4074,3– 8209]
ММСК + ЭПО + МНК _{с.тнк.}	1421,2 [1379– 1634,7]	731,8 [720,6– 838,4]*	386,1 [361,8–390,7]	144,7 [143,3–154,7]	36,4 [35,1–49,5]	1985,6 [1895,4– 2297,6]*	7015,0 [6092,2– 7050,6]	14304,2 [14072,9– 15377,4]*	15,3 [8,2–24,3]	243,9 [51,8– 1089,8]	3659 [2561,3– 4317,6]	4618,7 [4125,6– 5603,2]
ММСК + ДЕКС + МНК _{с.тнк.}	654,9 [203,5– 2036,6]*	252,5 [248,7– 264,5]*	331 [245,7–350,2]	80,5 [74,3–86,6]	37,4 [10,4–134,2]	657,1 [652,8– 685,8]* \otimes	3970,8 [1034,7– 4806,9]* \otimes	11886,7 [11792,4– 15446,3]*	8,1 [5,5–9,8]*	96,6 [65,5– 261,3 7]* \otimes	1924,4 [1312,1– 2169,3]*	2457,4 [2085,2– 2984]*
ММСК + ВК + МНК _{с.тнк.}	1371,8 [1157,3– 1577,2]	756,8 [680,1– 798,4]*	353,8 [352,3–374,7]	158,9 [132,5–174,3]	37 [34,6–74,7]	2389,5 [1897,1– 2449,1]*	6281,3 [6178,3– 6387,6]	14755,9 [12630,9– 14819,1]*	17,0 [11,7–25,7]	400,7 [146,7– 552,3]	4303,5 [3012,5– 078,1]	4235,7 [3710,2– 4764,3]*

* статистическая значимость различия в сравнении с показателем МНК_{с.тнк.} ($p < 0,05$); \otimes статистическая значимость различия в сравнении с показателями других секретомов ($p < 0,05$).

Нами были использованы 10 мкмоль/мл ДЕКС и 100 нг/мл ЛПС, что в 10 раз больше, чем в приведенном источнике, но эффекты оказались закономерными: снижение продукции TNF α и IL-10. Это позволяет предполагать более выраженное противовоспалительное влияние секрета ММСК, обработанных ДЕКС, чем секрета нативных ММСК.

Известно, что глюкокортикоиды способствуют снижению продукции IL-1 β . В нашем случае наблюдалось наибольшее снижение продукции IL-1 β и TNF α именно под действием секрета от ММСК, обработанных ДЕКС ($p < 0,05$), что показывает способность глюкокортикоидов оказывать опосредованное противовоспалительное действие через влияние на стромальные клетки. Известно, что под воздействием ДЕКС в сыворотке крови пациентов с тромбоцитопенией продукция TNF α достоверно снижается [7]. У пациентов с болезнью Крона уменьшается TNF α , IL-6, ингибируются гены, связанные с фагоцитозом, что может приводить к персистирующей инфекции [14]. Возможно, получится использовать глюкокортикоиды для подавления синтеза провоспалительных цитокинов опосредованно, с помощью ММСК, обработанных ДЕКС, и их секрета, избегая повышенного риска развития инфекционных заболеваний. Снижение продукции IL-9, одного из факторов дифференцировки тучных клеток, под действием секрета от обработанных ДЕКС ММСК, может быть использовано при аллергическом и аутоиммунном воспалении.

Учеными показано, что ММСК костного мозга снижают продукцию IL-9 МНК пациентов с ревматоидным артритом *in vitro* [14]. Есть данные о том, что ЭПО не оказывает эффекта на продукцию IL-10 [9] и оказывает супрессорное действие на синтез TNF α [6]. Это согласуется с нашими данными: достоверное снижение TNF α под действием ЭПО и тенденция к подавлению IL-10. Показано, что ДЕКС снижает продукцию IL-10 стимулированными ЛПС МНК [6]. В нашем случае противовоспалительные цитокины, продуцируемые МНК под действием ЭПО, и секрета от обработанных ЭПО ММСК снизились ($p > 0,05$). Данный эффект может быть подробнее изучен и в случае подтверждения использован в терапии. Как показано в статье [13], продукция IL-1ra снижается под действием ДЕКС, что согласуется с нашими данными. Однако этот эффект сильнее при использовании секрета ММСК, обработанных ДЕКС, что предполагает возможные ограничения его противовоспалительного эффекта при длительном применении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показано достоверное подавление продукции IL-2, IL-6, TNF α под действием секрета от предварительно обработанных эритропоэтином и вальпроевой кислотой ММСК. Однако данный эффект более выражен при обработке клеток дексаметазоном. Установлено усиление противовоспалительной и иммуносупрессивной активности секрета от ММСК после предварительной стимуляции клеток дексаметазоном в концентрации 10^{-5} моль/л. Данный эффект наблюдается в виде снижения продукции мононуклеарами регуляторных цитокинов IFN γ и IL-2, провоспалительных цитокинов TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-9, IL-17A под действием данного секрета ММСК. Достоверное уменьшение продукции IL-10, IL-1ra предполагает возможные ограничения длительной терапии воспалительных заболеваний с помощью изученного секрета.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Golubinskaya P.A., Sarycheva M.V., Burda S.Y., Puzanov M.V., Nadezhkina N.A., Kulikovskiy V.F. et al. Pharmacological modulation of cell functional activity with valproic acid and erythropoietin. *Research Results in Pharmacology*. 2019;5(2):89–99. DOI: 10.3897/rppharmacology.5.34710.
2. Lu H., Wu X., Wang Z., Li L., Chen W., Yang M. et al. Erythropoietin-activated mesenchymal stem cells promote healing ulcers by improving microenvironment. *Journal of Surgical Research*. 2016;205(2):464–473. DOI: 10.1016/j.jss.2016.06.086.
3. Leu S.J., Yang Y.Y., Liu H.C., Cheng C.Y., Wu Y.C., Huang M.C. et al. Valproic acid and lithium mediate anti-inflammatory effects by differentially modulating dendritic cell differentiation and function. *Journal of Cellular Physiology*. 2017;232(5):1176–1186. DOI: 10.1002/jcp.25604.
4. De Almeida A.R., Dantas A.T., Pereira M.C., Cordeiro M.F., Gonçalves R.S.G., de Melo Rêgo M.J.B. et al. Dexamethasone inhibits cytokine production in PBMC from systemic sclerosis patients. *Inflammopharmacology*. 2019;27(4):723–730. DOI: 10.1007/s10787-019-00600-w.
5. Baliwag J., Barnes D.H., Johnston A. Cytokines in psoriasis. *Cytokine*. 2015;73(2):342–350. DOI: 10.1016/j.cyto.2014.12.014.
6. Cain D.W., Cidlowski J.A. Immune regulation by glucocorticoids. *Nature Reviews Immunology*. 2017;17(4):233–247. DOI: 10.1038/nri.2017.1.
7. Zhang Q., Bai H., Wang M.L., Ma H., Zhang X.L., Wang C.B. et al. Effects of the interleukin-21 expression in patients with immune thrombocytopenia and its regulation by high-dose dexamethasone. *Zhongguo shi yan xue ye xue za zhi*. 2015;23(2):465–470. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2015.02.033.
8. Steinborn B., Żarowski M., Winczewska-Wiktor A., Wójcicka M., Młodzikowska-Albrecht J., Losy J. Concentration of IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF α in the blood serum in children with generalized epilepsy treated by valproate. *Pharmacological Reports*. 2014;66(6):972–975. DOI: 10.1016/j.pharep.2014.06.005.

9. Melashchenko O.V., Meniailo M.E., Malashchenko V.V., Gazatova N.D., Goncharov A.G., Seledtsova G.V. et al. Erythropoietin directly affects human macrophage functionality. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2018;19(11):902–909. DOI: 10.2174/1389201019666181031164520.
10. Banuelos J., Lu N.Z. A gradient of glucocorticoid sensitivity among helper T cell cytokines. *Cytokine & Growth Factor Review*. 2016; (31):27–35. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2016.05.002.
11. Pouya S., Heidari M., Baghaei K., Aghdaei H.A., Moradi A., Namaki S. et al. Study the effects of mesenchymal stem cell conditioned medium injection in mouse model of acute colitis. *International Immunopharmacology*. 2018;54:86–94. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.11.001.
12. Rütten S., Schrödl W., Abraham G. Modulation of TNF- α , IL-1Ra and IFN- γ in equine whole blood culture by glucocorticoids. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 2019;(210):1–5. DOI: 10.1016/j.vetimm.2019.03.002.
13. Olivares-Morales M.J., De La Fuente M.K., Dubois-Camacho K., Parada D., Diaz-Jiménez D., Torres-Riquelme A. et al. Glucocorticoids impair phagocytosis and inflammatory response against crohn's disease-associated adherent-invasive *Escherichia coli*. *Frontiers in Immunology*. 2018;(9):1026. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01026.
14. Abd-Elhalem S.S., Haggag N.Z., El-Shinnawy N.A. Bone marrow mesenchymal stem cells suppress IL-9 in adjuvant-induced arthritis. *Autoimmunity*. 2018;51(1):25–34. DOI: 10.1080/08916934.2018.1428956.

Вклад авторов

Голубинская П.А. – проведение экспериментов, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи. Пузанов М.В. – проверка критически важного интеллектуального содержания. Сарычева М.В. – анализ и интерпретация данных. Бурда С.Ю. – анализ и интерпретация данных, написание текста статьи. Надеждин С.В. – методическое консультирование работ, проверка критически важного интеллектуального содержания. Корокин М.В. – руководство исследованием, окончательное утверждение для публикации рукописи. Бурда Ю.Е. – разработка концепции и дизайна, контроль за качеством результатов исследования.

Информация об авторах

Голубинская Полина Александровна – аспирант, кафедра фармакологии и клинической фармакологии, НИУ «БелГУ», г. Белгород; клеточный инженер, ООО «Центр клеточных технологий Бирюч», с. Малобыково, Белгородская обл., polinapigeon@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-1765-9042>

Пузанов Максим Викторович – генеральный директор, ООО «Центр клеточных технологий Бирюч», с. Малобыково, Белгородская обл., maxbff@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9279-7584>

Сарычева Марина Владиславовна – аспирант, кафедра фармакологии и клинической фармакологии, НИУ «БелГУ», г. Белгород, dr.sarycheva@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3618-5284>

Бурда Светлана Юрьевна – мл. науч. сотрудник, опытно-производственный участок «Клеточные и вспомогательные репродуктивные технологии», НИУ «БелГУ», г. Белгород, svetlanaburda@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-7944-2319>

Надеждин Сергей Викторович – канд. биол. наук, доцент, кафедра биологии, Институт фармации, химии и биологии, НИУ «БелГУ», г. Белгород, nadezhdin@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6249-2464>

Корокин Михаил Викторович – д-р мед. наук, профессор, кафедра фармакологии и клинической фармакологии, НИУ «БелГУ», г. Белгород, mkorokin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5402-0697>

Бурда Юрий Евгеньевич – канд. мед. наук, доцент, кафедра фармакологии и клинической фармакологии, НИУ «БелГУ», г. Белгород; директор по науке, ООО «Центр клеточных технологий Бирюч», с. Малобыково, Белгородская обл., burda@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1183-4436>

✉ Голубинская Полина Александровна, polinapigeon@gmail.com

Поступила в редакцию 04.12.2020;
одобрена после рецензирования 09.03.2021;
принята к публикации 25.05.2021

УДК 616.12-008.46-085.22-02:577.112
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-35-46>

Влияние терапии β -адреноблокаторами на уровень растворимой формы белка ST2 в сыворотке крови пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса

Гракова Е.В.¹, Копьева К.В.¹, Тепляков А.Т.¹, Солдатенко М.В.¹, Сулова Т.Е.¹, Калюжин В.В.²

¹ Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634012, Томск, ул. Киевская, 111

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

РЕЗЮМЕ

Цель – изучение прогностического значения высокой концентрации в сыворотке крови растворимой формы белка ST2 (sST2) в развитии сердечно-сосудистых событий после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда и возможности использования этого биомаркера в качестве мишени для терапии β -блокаторами у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохраненной (СНсФВ) и умеренно сниженной (СНусФВ) фракцией выброса левого желудочка.

Материалы и методы. В исследование включены 72 пациента (в возрасте 57–69 лет, 81,94% мужчин) с ХСН I–III функционального класса ишемической этиологии с СНсФВ и СНусФВ, госпитализированных в кардиологическую клинику для выполнения эндоваскулярной реваскуляризации ишемизированного миокарда. У всех пациентов перед реваскуляризацией миокарда анализировали концентрацию в сыворотке крови sST2 и N-терминального промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) с помощью иммуноферментного анализа (ELISA). Дозы применяемых у всех пациентов β -блокаторов были пересчитаны в общую суточную дозу, эквивалентную метопрололу сукцинату. Больные были разделены на две группы в зависимости от медианы эквивалентной дозы β -блокатора метопролола сукцината («высокая» ≥ 100 мг/сут и «низкая» < 100 мг/сут).

Результаты. У пациентов первой группы сывороточная концентрация sST2 была на 30,7% ($p < 0,001$) больше, чем у больных, вошедших во вторую группу (40,26 [34,39; 48,92] нг/мл и 27,9 [23,05; 35,27] нг/мл соответственно), уровень NT-proBNP в сыворотке крови больных первой группы также был выше (на 22,8%; $p = 0,049$), чем у пациентов второй группы (167 [129; 330] нг/мл против 129 [125; 147] нг/мл соответственно). У пациентов, получавших эквивалентную дозу метопролола сукцината < 100 мг/сут, частота сердечно-сосудистых событий была выше на 34% ($p = 0,002$), чем у пациентов, получавших эквивалентную дозу метопролола сукцината ≥ 100 мг/сут. По данным ROC-анализа установлено, что сывороточный уровень sST2 $\geq 34,18$ нг/мл (чувствительность 78,0%, специфичность 90,0%, AUC 0,906; $p < 0,0001$) позволяет прогнозировать высокий риск развития сердечно-сосудистых событий в течение ближайшего года. Уровень NT-proBNP в сыворотке крови при этом не являлся информативным предиктором сердечно-сосудистых событий.

Заключение. Подтверждено высокое прогностическое значение повышения концентрации в сыворотке крови sST2 в развитии сердечно-сосудистых событий в течение года после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда и обоснована возможность использования этого биомаркера в качестве мишени для терапии β -блокаторами у пациентов с СНсФВ и СНусФВ. Агрессивное применение β -блокаторов

✉ Гракова Елена Викторовна, gev@cardio-tomsk.ru

в группе пациентов с СНсФВ и СНусФВ и гиперэкспрессий sST2 предпочтительнее с целью снижения частоты сердечно-сосудистых событий.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, левый желудочек, сохраненная и умеренно сниженная фракция выброса, β-блокаторы, биомаркеры, растворимый ST2, N-терминальный промозговой натрийуретический пептид, прогноз, эндоваскулярная реваскуляризация

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

Источник финансирования. Исследование поддержано программой фундаментальных исследований РАН (тема FGWM-2022-0007).

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Томского НИМЦ (протокол № 93 от 25.05.2012).

Для цитирования: Гракова Е.В., Копьева К.В., Тепляков А.Т., Солдатенко М.В., Суслова Т.Е., Калюжин В.В. Влияние терапии β-адреноблокаторами на уровень растворимой формы белка st2 в сыворотке крови пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса. *Бюллетень сибирской медицины.* 2022;21(1):35–46. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-35-46>.

Effect of β-blocker therapy on the level soluble ST2 protein in the blood serum in patients with heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction

Grakova E.V.¹, Kopeva K.V.¹, Teplyakov A.T.¹, Soldatenko M.V.¹, Suslova T.E.¹, Kalyuzhin V.V.²

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (TNRMC), Russian Academy of Sciences (RAS)
111, Kievskaya Str., Tomsk, 634012, Russian Federation

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

ABSTRACT

Aim. To study the prognostic value of high serum concentration of soluble ST2 protein (sST2) in the development of cardiovascular events after endovascular myocardial revascularization and the possibility of using this biomarker as a target for β-blocker therapy in patients with chronic heart failure (CHF) with preserved (HFpEF) and mildly reduced (HFmrEF) left ventricular ejection fraction.

Materials and methods. The study included 72 patients (aged 57–69 years, 81.94% were men) with class I–III CHF of ischemic etiology with HFpEF and HFmrEF. The patients were admitted to the cardiology department for endovascular myocardial revascularization. Before myocardial revascularization, serum concentrations of sST2 and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in all patients were analyzed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Doses of β-blockers used in all patients were recalculated into a total daily dose equivalent to metoprolol succinate. Patients were divided into 2 groups depending on the median equivalent dose of metoprolol succinate (“high” ≥ 100 mg / day and “low” < 100 mg / day).

Results. In patients of group 1, the serum concentration of sST2 was 30.7% higher ($p < 0.001$) than in patients of group 2 (40.26 [34.39; 48.92] ng / ml and 27.9 [23.05; 35.27] ng / ml, respectively), the serum NT-proBNP level in group 1 was 22.8% higher ($p = 0.049$) than in group 2 (167 [129; 330] ng / ml vs. 129 [125; 147] ng / ml, respectively). In patients receiving an equivalent dose of metoprolol succinate < 100 mg / day, the incidence of cardiovascular events was 34% higher ($p = 0.002$) than in patients receiving an equivalent dose of metoprolol succinate ≥ 100 mg/day. The ROC analysis showed that serum sST2 level ≥ 34.18 ng / ml (sensitivity 78.0%, specificity 90.0%, area under the curve (AUC) 0.906; $p < 0.0001$) predicts a high risk of cardiovascular events within one year. However, the serum NT-proBNP level was not an informative predictor of cardiovascular events.

Conclusion. It was confirmed that increased sST2 serum concentration has high prognostic value in the development of cardiovascular events within a year after endovascular myocardial revascularization. The possibility of using this biomarker as a target for β -blocker therapy in patients with HFpHF and HFmrEF was substantiated. Aggressive use of β -blockers in the group of patients with HFpEF and HFmrEF and sST2 overexpression is preferable in order to reduce the incidence of cardiovascular events.

Keywords: chronic heart failure, left ventricle, preserved and mildly reduced ejection fraction, β -blockers, biomarkers, soluble ST2, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, prognosis, endovascular revascularization

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 study was supported by the Basic Research Program of the Russian Academy of Sciences (Project FGWM-2022-0007).

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local Ethics Committee at TNMRC (Protocol No. 93 of 25.05.2012).

For citation: Grakova E.V., Kopeva K.V., Teplyakov A.T., Soldatenko M.V., Suslova T.E., Kalyuzhin V.V. Effect of β -blocker therapy on the level of soluble ST2 protein in the blood serum in patients with heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(1):35–46. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-35-46>.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является серьезной проблемой общественного здравоохранения, распространенность которой составляет от 5,8 до 6,5 млн случаев в США, около 8,1 млн – в России и 26 млн – во всем мире [1–3]. Несмотря на успехи, достигнутые в изучении патогенеза, особенностей течения, клинических проявлений и методов лечения, прогноз у пациентов с ХСН остается неблагоприятным [4, 5]. Одним из ключевых индикаторов тяжести дисфункции миокарда у пациентов с ХСН является величина фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), характеризующая его сократительную способность [6].

Основываясь на данных крупных эпидемиологических исследований нескольких последних десятилетий, ученые пришли к заключению, что ХСН может сформироваться и при сохраненной ФВ ЛЖ. Сохраненная фракция выброса (СНсФВ) выявляется приблизительно у половины всех пациентов с сердечной недостаточностью – на их долю приходится 51–63% от общей популяции [7, 8], и, поскольку в экономически развитых странах продолжительность жизни имеет тренд к увеличению, распространенность СНсФВ будет продолжать расти. В частности, эпидемиологические данные, полученные из популяционных исследований в США, показывают, что если нынешние тенденции сохранятся, к 2030 г. СНсФВ будет диагностирована у 8,5 млн американцев, причем к возрастной группе старше 65 лет будут принадлежать около 70% из них (6 млн чел.) [9]. За последнее десятилетие темпы прироста ча-

стоты СНсФВ увеличились в среднем на 10–20% относительно аналогичного показателя для сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (СНнФВ) [10–14].

Бета-адреноблокаторы (β -блокаторы) – класс препаратов, используемых для контроля симптомов ХСН и улучшения выживаемости, особенно у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ [15]. Совместный прием данной группы препаратов с другими лекарствами, которые обычно используются для лечения ХСН, такими как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики, блокаторы рецепторов ангиотензина II и антагонисты минералокортикоидных рецепторов, обеспечивает регресс ремоделирования ЛЖ и замедляет прогрессирование систолической ХСН [15, 16]. Теоретически β -блокаторы также можно использовать и для лечения пациентов с диастолической ХСН, которая характеризуется увеличением жесткости миокарда ЛЖ, при этом замедленное или неполное расслабление желудочков приводит к замедлению диастолического наполнения и увеличению давления наполнения желудочков. ЛЖ каждый раз «не донаполняется» во время диастолы, хотя его насосная функция остается сохраненной [17]. Учитывая тот факт, что диастолическая дисфункция и ремоделирование ЛЖ также играют ключевую роль в механизмах прогрессирования ХСН вплоть до терминальной стадии поражения сердца и смерти [18, 19], есть все основания ожидать, что применение β -блокаторов у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ приведет к уменьшению проявлений и симптомов ХСН и улучшению выживаемости за счет снижения частоты сердечных

сокращения и увеличения времени для более полного заполнения ЛЖ и, как следствие, увеличения объема крови во время диастолы [20]. Однако на данный момент нет убедительных доказательств эффективности использования β -блокаторов у пациентов с СНсФВ и СНусФВ.

В настоящее время растворимая форма белка ST2 (sST2) представляет собой новый биомаркер, наряду с натрийуретическими пептидами, играющий важную роль в механизмах (миоцитарное и интерстициальное ремоделирование сердца, дисфункция миокарда и апоптоз кардиомиоцитов и др.) кардиоваскулярных заболеваний [21–23]. В отличие от N-терминального промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), синтез и секреция которого определяются перерастяжением кардиомиоцитов, уровень sST2 отражает также активность воспалительных и фибротических процессов в сердечной ткани [23, 24], в силу чего может быть более полезным для стратификации риска и мониторинга эффективности лечения у пациентов с СНсФВ. Имеются данные, что динамика концентраций ST2 во время лечения ХСН коррелирует с частотой отдаленных исходов [25]. Следовательно, можно ожидать, что комплексное лечение, которое способствует замедлению процессов ремоделирования ЛЖ или обеспечивает «обратное» его ремоделирование, приводящее, в итоге, к снижению частоты кардио-

васкулярных осложнений, позволит значительно улучшить прогноз пациентов СНсФВ с исходно повышенным уровнем sST2 [18].

Цель исследования – изучение прогностического значения высокой концентрации в сыворотке крови sST2 в развитии сердечно-сосудистых событий после реваскуляризации миокарда и возможности использования этого биомаркера в качестве мишени для терапии β -блокаторами у пациентов с СНсФВ и СНусФВ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра (протокол № 93 от 25.05.2012). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Данное исследование являлось проспективным наблюдательным одноцентровым. В исследование включены 72 пациента (возраст 57–69 лет, 81,9% мужчин) с ХСН ишемической этиологии, соответствующей I–III функциональным классам (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА), с сохраненной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ, госпитализированных в стационар для выполнения эндоваскулярной реваскуляризации (табл. 1).

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов на момент включения в исследование			
Параметр	Группа 1, n = 40 ББ \geq 100 мг/сут	Группа 2, n = 32 ББ < 100 мг/сут	p
Возраст, годы, Me (Q_{25} ; Q_{75})	62 (57; 69)	61,5 (53,5; 68,5)	0,426
Мужчины, n (%)	32 (80,0)	27 (84,4)	0,631
Продолжительность ХСН, мес, Me (Q_{25} ; Q_{75})	12 (6; 17)	11 (7; 18)	0,374
Продолжительность ИБС, годы, Me (Q_{25} ; Q_{75})	5 (2; 11)	5 (2; 10)	0,861
Тест 6-минутной ходьбы, м, Me (Q_{25} ; Q_{75})	335 (275; 385)	300 (225; 385)	0,439
ФК ХСН по НУНА, n (%)			
I	2 (5,0)	3 (9,4)	0,835
II	29 (72,5)	17 (53,1)	0,089
III	9 (22,5)	12 (37,5)	0,056
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , Me (Q_{25} ; Q_{75})	42,4 (29,3; 59)	77 (72; 87)	0,492
Индекс массы тела, Me (Q_{25} ; Q_{75})	27,1 (24,9; 31,0)	28,8 (25,9; 30,9)	0,439
Гипертоническая болезнь, n (%)	34 (85,0)	26 (81,2)	0,778
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	8 (20,0)	5 (15,6)	0,631
ХОБЛ, n (%)	3 (7,5)	2 (6,2)	0,872
Фибрилляция предсердий, n (%)	6 (15,0)	2 (6,2)	0,665
Реваскуляризация миокарда в анамнезе, n (%)	23 (57,5)	20 (62,5)	0,667
Систолическое АД, мм рт. ст. Me (Q_{25} ; Q_{75})	120 (120; 130)	120 (110; 130)	0,779
Диастолическое АД, мм рт. ст. Me (Q_{25} ; Q_{75})	80 (70; 80)	80 (80; 80)	0,624
ЧСС, уд/мин, Me (Q_{25} ; Q_{75})	61 (55; 67)	66 (61; 82)	0,061
Курение, n (%)	12 (30,0)	4 (12,5)	0,327
ОНМК в анамнезе, n (%)	6 (15,0)	3 (9,4)	0,331

Параметр	Группа 1, n = 40 ББ ≥ 100 мг/сут	Группа 2, n = 32 ББ < 100 мг/сут	p
Отягощенная по ССЗ наследственность, n (%)	7 (17,5)	5 (15,6)	0,823
Терапия, n (%)			
иАПФ или БРА	36 (90,0)	27 (84,4)	0,435
Спиронолактон/эплеренон	11 (27,5)	9 (28,1)	0,471
Петлевые диуретики	13 (32,5)	8 (25,0)	0,660
Амиодарон	4 (10,0)	2 (6,2)	0,675
Статины	38 (95,0)	29 (90,6)	0,912
Общий холестерол, ммоль/л	4,65 (3,67; 5,25)	4,65 (3,67; 5,11)	0,932
ЛПНП, ммоль/л	3,03 (1,95; 3,41)	2,49 (2,25; 3,43)	0,856
ЛПВП, ммоль/л	1,07 (0,85; 1,31)	1,06 (0,96; 1,26)	0,889
Триацилтриглицеролы, ммоль/л	1,44 (1,13; 1,93)	1,67 (1,22; 1,92)	0,870
Гемоглобин, г/л	142 (131; 153)	147 (138; 152)	0,464
вчСРБ, мг/л	6 (5; 7)	6 (4; 7)	0,596
НbA1c, %	4,8 (4,5; 6,6)	5,1 (4,7; 6,7)	0,445
sST2, нг/мл	27,9 (23,05; 35,27)	40,26 (34,39; 48,92)	<0,001
NT-proBNP, пг/л	129 (125; 147)	167 (129; 330)	0,049

Примечание. НbA1c – гликированный гемоглобин; NT-proBNP – N-терминальный промозговой натрийуретический пептид; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца; sST2 – растворимый ST2; АД – артериальное давление; ББ – β-блокаторы, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина-II; вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ЧСС – частота сердечных сокращений; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

Согласно современным критериям, ХСН с сохраненной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ диагностировалась при наличии признаков и (или) симптомов сердечной недостаточности, сохраненной систолической функции ЛЖ (ФВ ЛЖ ≥ 40 %), уровня NT-proBNP ≥ 125 пг/мл, а также признаков диастолической дисфункции ЛЖ [26].

Критериями исключения являлись возраст старше 75 лет, скорость клубочковой фильтрации менее 50 мл/мин/1,73 м² (формула СКД-ЕРІ), бронхиальная астма и тяжелое течение хронической обструктивной болезни легких, аутоиммунные заболевания, беременность, злокачественные новообразования, менее шести месяцев после острых коронарных или цереброваскулярных событий или невозможность подписания формы информированного согласия.

Все пациенты получали стандартное лечение и наблюдались в течение 12 мес после реваскуляризации миокарда. Больные были разделены на две группы в зависимости от медианы эквивалентной дозы β-блокатора метопролола сукцината («высокая» ≥ 100 мг/сут и «низкая» менее 100 мг/сут). Дозы применяемых у всех пациентов β-блокаторов были пересчитаны в общую суточную дозу эквивалентную метопрололу сукцинату с контролируемым высвобождением (в соответствии с данными исследования

PROTECT) в следующих соотношениях: метопролол тартрат немедленного высвобождения × 1, карведилол × 4, бисопролол × 20, пропранолол × 0,833 и соталол × 1,2. В первую группу вошли 40 пациентов, получавшие эквивалентную дозу метопролола сукцината ≥ 100 мг/сут, во вторую – 32 пациента, получавшие менее 100 мг/сут (см. табл. 1).

Первичной комбинированной конечной точкой считали совокупность параметров: сердечно-сосудистая смерть, фатальный или нефатальный инсульт, любое коронарное событие (внезапная смерть, фатальный или нефатальный инфаркт миокарда, реваскуляризация миокарда или госпитализация по поводу нестабильной стенокардии), ухудшение течения ХСН (появление новых или прогрессирование симптомов/признаков, требующих незапланированной интенсификации диуретической терапии или госпитализации). Всего зарегистрировано два смертельных исхода: в первом случае – вследствие острого инфаркта миокарда через 11 мес после реваскуляризации, во втором – через 1 мес в послеоперационном периоде после коронарного шунтирования, выполненного по причине прогрессирования ХСН.

Образцы крови были получены путем венопункции с 08:00 до 09:00. Соответствующие образцы

сыворотки крови после центрифугирования хранили при $-24\text{ }^{\circ}\text{C}$ с одним циклом замораживания-оттаивания. Уровни sST2 и NT-proBNP в сыворотке крови анализировали из одного и того же образца крови с помощью иммуноферментного анализа (ELISA) перед реваскуляризацией миокарда. Растворимый ST2 измеряли с помощью высокочувствительного сэндвич-моноклонального иммуноанализа (Presage® ST2 assay, Critical Diagnostics, США). Уровни NT-proBNP определяли с помощью сэндвич-иммуноанализа (Biomedica, Австрия).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) и MedCalc 11.5.0.0 (MedCalc Software Ltd, США). Для проверки статистических гипотез при сравнении двух независимых групп использовали *U*-критерий Манна – Уитни, для сравнения двух зависимых переменных – *W*-критерий Вилкоксона и критерий знаков (sign test). При анализе качественных признаков проводили анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера, когда математическое ожидание значений в любой из ячеек таблицы с заданными границами оказывалось ниже 10. Для выявления предикторов развития неблагоприятных сердечно-сосудистых

событий использовали ROC-анализ с построением характеристических кривых и расчетом площади под кривой – AUC (area under ROC curve). Значимым считали значение AUC, превышающее 0,70. Для выявления факторов, оказывающих значимое влияние на течение и прогноз заболевания, производился расчет отношения шансов (ОШ) с 95%-м доверительным интервалом (ДИ). Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me (Q_{25}; Q_{75})$. Критический уровень статистической значимости (*p*) во всех используемых процедурах анализа был равен 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Терапия «низкими» дозами β -блокаторов была ассоциирована с высоким уровнем sST2 и NT-proBNP в сыворотке крови (см. табл. 1). В первой группе сывороточная концентрация sST2 была на 30,7% ($p < 0,001$) больше, чем во второй (40,26 (34,39; 48,92) и 27,9 (23,05; 35,270 нг/мл соответственно). Уровень NT-proBNP в первой группе также был выше на 22,8% ($p = 0,049$), чем во второй (167 (129; 330) против 129 (125; 147) нг/мл соответственно). Эхокардиографические параметры в группах на момент включения в исследования значимо не различались (табл. 2).

Таблица 2

Эхокардиографическая характеристика больных на момент включения в исследования, $Me (Q_{25}; Q_{75})$			
Параметр	Группа 1, $n = 40$ ББ ≥ 100 мг/сут	Группа 2, $n = 32$ ББ < 100 мг/сут	<i>p</i>
Фракция выброса левого желудочка, %	64 (50,5; 65,0)	61 (48,5; 65,0)	0,083
Конечный систолический размер, мм	33,0 (31,5; 35,0)	33,0 (32,5; 40,5)	0,524
Конечный диастолический размер, мм	50,25 (48,0; 52,5)	51,0 (48,7; 53,0)	0,307
Конечный систолический объем, мл	43,0 (36,5; 48,0)	44,5 (39,5; 64,0)	0,065
Конечный диастолический объем, мм	116 (100,5; 125,5)	116,5 (108,5; 129,0)	0,224
ИММ ЛЖ, г/м ²	94,5 (88,0; 105,0)	98,0 (88,5; 114,5)	0,276
КДИ, мл/м ²	57,3 (53,3; 64,45)	60,4 (56,5; 72,9)	0,056
КСИ, мл/м ²	20,9 (19,2; 24,1)	23,1 (20,4; 27,6)	0,276

Примечание. ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; КДИ – конечный диастолический индекс; КСИ – конечный систолический индекс.

Установлены межгрупповые различия частоты сердечно-сосудистых событий в течение года после эндоваскулярной реваскуляризации (рис. 1). У пациентов, получавших эквивалентную дозу метопролола сукцината менее 100 мг/сут, частота сердечных событий была выше на 34% ($p = 0,002$), чем у пациентов, получавших эквивалентную дозу метопролола сукцината ≥ 100 мг/сут.

По данным ROC-анализа установлено, что повышение уровня sST2 $\geq 34,18$ нг/мл (чувствительность

78,0%, специфичность 90,0%, AUC 0,906; $p < 0,0001$) позволяет прогнозировать высокий риск развития сердечно-сосудистых событий в течение ближайших 12 мес. Уровни NT-proBNP в сыворотке крови при этом не имеют прогностической значимости для стратификации риска (рис. 2).

Анализ данных показал, что у пациентов с гиперэкспрессией sST2 $\geq 34,18$ нг/мл, получавших «низкую» дозу β -блокаторов, сердечно-сосудистые события развивались наиболее часто (ОШ 4,18;

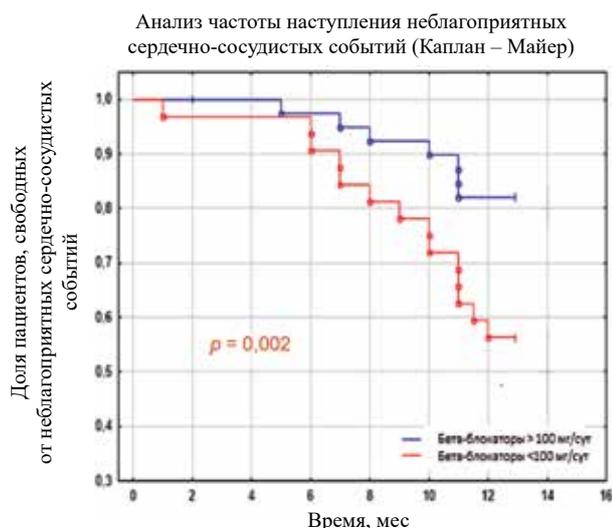


Рис. 1. Развитие сердечно-сосудистых событий в течение 1 года в группах больных ХСН с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса, сформированных в зависимости от уровня дозировки β-блокатора (моментный метод Каплана – Мейера)

$p < 0,0001$), тогда как у больных с уровнем исследуемого биомаркера в крови менее 34,18 нг/мл и «высокой» дозой β-блокаторов ни в одном из случаев в течение 12 мес периода наблюдения не было зарегистрировано неблагоприятных событий. Пациенты с уровнем sST2 менее 34,18 нг/мл, получавших «низкую» дозу β-блокаторов, и с гиперэкспрессией sST2 $\geq 34,18$ нг/мл, принимавших β-блокаторы в «высокой» дозе, имели промежуточную частоту сердечно-сосудистых событий (ОШ 1,79; $p = 0,003$ и ОШ = 2,09; $p = 0,023$ соответственно). При добавлении в модели анализа NT-proBNP к sST2 точность стратификации риска не увеличивалась. Через 12 мес у пациентов, получавших «низкие» дозы β-блокаторов, ФВ ЛЖ снизилась на 6,3% ($p = 0,043$), а конечно-систолический размер увеличился на 10,8% ($p = 0,049$) (табл. 3), что свидетельствовало о прогрессировании процессов ремоделирования ЛЖ и, как следствие, проявлений сердечной недостаточности.

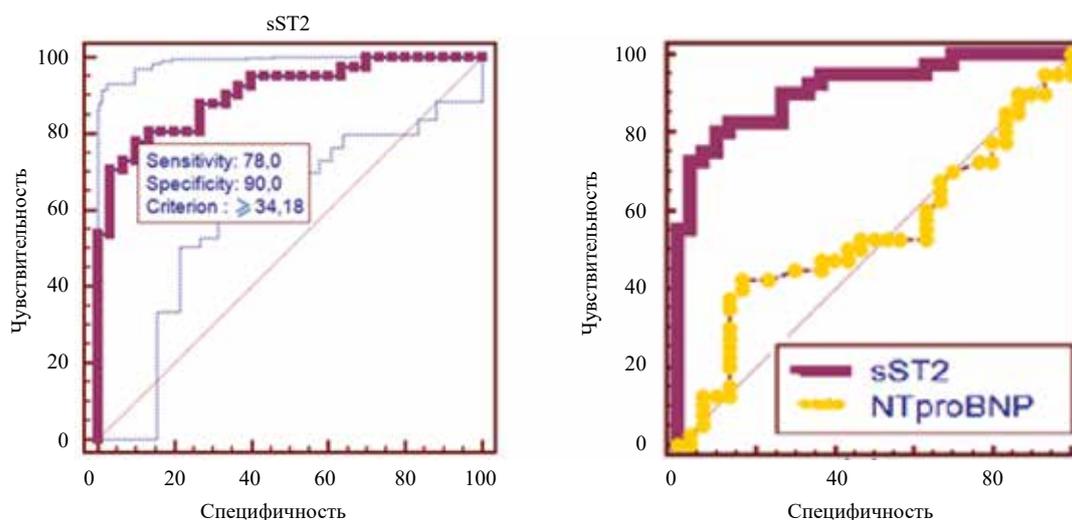


Рис. 2. Чувствительность и специфичность значений sST2 в стратификации риска развития сердечно-сосудистых событий у больных ХСН с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса (ROC-анализ)

Таблица 3

Годовая динамика эхокардиографических и биохимических параметров в группах больных ХСН, сформированных в зависимости от уровня дозировки β-блокатора, Me (Q_{25} ; Q_{75})					
Показатель	Исходно		Через 12 мес		p
	Группа 1 (ББ ≥ 100 мг/сут) n = 40	Группа 2 (ББ < 100 мг/сут) n = 32	Группа 1 (ББ ≥ 100 мг/сут) n = 40	Группа 2 (ББ < 100 мг/сут) n = 32	
ФВ ЛЖ, %	64 (60,5; 65,0)	63 (58,5; 65,0)	64 (61; 65)	59 (52,0; 62,0) [#]	0,043
КСР, мм	33,0 (31,5; 35,0)	33,0 (32,5; 40,5)	33,0 (32,0; 34,0)	37,0 (32,0; 40,0) [#]	0,052
КДР, мм	50,25 (48,0; 52,5)	51,0 (48,7; 53,0)	50,5 (49; 52)	53,0 (50,0; 54,0)	0,057
КСО, мл	43,0 (36,5; 48,0)	44,5 (39,5; 64,0)	41,5 (37,0; 44,5)	45,5 (40,0; 60,0)	0,085
КДО, мл	116 (100,5; 125,5)	116,5 (108,5; 129,0)	115,5 (102; 119,5)	118,0 (111,0; 126,0)	0,144
ИММ ЛЖ, г/м ²	94,5 (88,0; 105,0)	98,0 (88,5; 114,5)	93,5 (86,5; 102,0)	98,0 (89,0; 105,0)	0,237

Показатель	Исходно		Через 12 мес		p
	Группа 1 (ББ ≥ 100 мг/сут) n = 40	Группа 2 (ББ < 100 мг/сут) n = 32	Группа 1 (ББ ≥ 100 мг/сут) n = 40	Группа 2 (ББ < 100 мг/сут) n = 32	
КДИ, мл/м ²	57,3 (53,3; 64,45)	60,4 (56,5; 72,9)	58,4 (53,2; 64,15)	60,6 (57,1; 65,5)	0,066
КСИ, мл/м ²	20,9 (19,2; 24,1)	23,1 (20,4; 27,6)	21,35 (19,2; 23,85)	24,4 (21,4; 31,4)	0,076
sST2, нг/мл	27,9 (23,05; 35,27)	40,26 (34,39; 48,92)	27,98 (23,4; 30,17)	39,6 (32,61; 49,66)	0,001
NT-proBNP, пг/мл	129 (125; 147)	167 (129; 330)	–	–	–

Примечание. ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КСР – конечный систолический размер; КДР – конечный диастолический размер; КСО – конечный систолический объем; КДО – конечный диастолический объем.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время β-адреноблокаторы представляют собой класс препаратов, широко используемых для лечения сердечной недостаточности, которые у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ, без сомнения, улучшают выживаемость, уменьшают частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов и госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности [15]. Однако есть противоречивые данные об их эффективности у пациентов с ХСН сохраненной ФВ ЛЖ.

В регистре OPTIMIZE-HF оценивались конечные точки более 7 тыс. пожилых пациентов, госпитализированных с сердечной недостаточностью. Было показано, что β-блокаторы не оказали значительного влияния на смертность или риск повторной госпитализации по поводу декомпенсации ХСН у больных с сохраненной систолической функцией ЛЖ [21]. Вместе с тем надо учитывать, что количество пациентов, включенных в регистр, было небольшим, чтобы в полной мере оценить этот факт. В 2015 г. S. Prijs и соавт. выполнили систематический обзор и метаанализ 17 исследований с 27 099 больными сердечной недостаточностью [27]. На основании полученных данных показано, что прием β-блокаторов позволил снизить смертность от всех причин на 19%, но при анализе в подгруппах не было выявлено данного эффекта у пожилых пациентов старше 75 лет [27].

В еще одном исследовании, включавшем 538 пациентов с СНсФВ, оценивалось влияние терапии β-блокаторов на характер течения данной патологии. При этом не было выявлено явного положительного влияния этой группы препаратов на тяжесть течения ХСН у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ, за исключением больных с ИБС и фибрилляцией предсердий, где применение β-блокаторов приводило к снижению ФК ХСН (по NYHA) и уровня мозгового натрийуретического пептида, а также увеличению толерантности к физической нагрузке [28].

Деадаптивное ремоделирование миокарда является центральным признаком прогрессирования сердечной недостаточности. Этот процесс может модулироваться различными факторами и включает гипертрофию и апоптоз кардиомиоцитов, что приводит к существенному изменению структуры и функции миокарда [29, 30]. Одним из наиболее важных факторов ремоделирования миокарда является активация симпатической нервной системы. Повышенные концентрации норэпинефрина вызывают гибель сердечных кардиомиоцитов и стимулируют экспрессию генов и синтез белка в фибробластах, которые способствуют прогрессированию ХСН [15, 31, 32]. Действуя непосредственно через β-адренорецепторы, β-блокаторы дезактивируют симпатическую нервную систему и предотвращают прогрессирование ХСН, замедляя процессы неблагоприятного ремоделирования. За последнее десятилетие в нескольких рандомизированных клинических исследованиях было показано, что применение β-блокаторов улучшает функцию ЛЖ и снижает заболеваемость и смертность у пациентов как с острой, так и с хронической сердечной недостаточностью [29, 32, 33].

Растворимый ST2 в настоящее время считается новым биомаркером, вовлеченным в патофизиологию процессов, протекающих в миокарде, таких как деадаптивное ремоделирование сердца, ишемическая и неишемическая дисфункция и апоптоз миокарда, аритмогенез, приводящих к развитию сердечной недостаточности и внезапной сердечной смерти [18, 27, 34–38]. Учитывая это, а также тот факт, что в отличие от концентрации NT-proBNP и мозгового натрийуретического пептида (маркеры миокардиального стресса или дисфункции миокарда) уровень экспрессии sST2 не зависит от таких факторов, как индекс массы тела, пол, возраст, статус курения, наличия сопутствующих заболеваний (главным образом, почечной дисфункции) и имеет самую низкую среди основных кардиобиомаркеров внутри- и межиндивидуальную изменчивость, ST2 может быть более полезным, чем NT-proBNP, для стратифика-

ции риска и мониторинга эффективности лечения у пациентов с СНсФВ [22].

Установлено, что гиперэкспрессия sST2 в сыворотке крови пациентов тесно связана с аутоиммунными и воспалительными процессами, в частности с участием CD4 + клеток 2-го типа [39]. Также известно, что повышенный уровень sST2 может использоваться как маркер для прогноза сердечно-сосудистой смертности и частоты повторных госпитализаций у пациентов с сердечной недостаточностью [35, 40]. В частности, показано, что повышенные исходные уровни sST2 и достигнутые дозы β -блокаторов связаны с частотой сердечно-сосудистых событий у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ независимо от концентраций NT-proBNP. В то же время механизмы действия β -блокаторов на интерлейкиновые рецепторы ST2 остаются неясными.

В исследовании J. Xia и соавт. (2017) выдвинуто предположение о том, что терапия β -блокаторами модулирует передачу сигналов IL-33/sST2, тем самым замедляя процессы ремоделирования желудочков сердца, однако эти данные получены на животной модели острого инфаркта миокарда [41]. Обнаружено, что терапия β -блокаторами значительно улучшает функцию ЛЖ, уменьшает размер инфаркта и усиливает передачу сигналов IL-33/ST2, приводя к уменьшению экспрессии sST2. Примечательно, что в данном исследовании лечение β -блокаторами позволяло снизить концентрацию sST2, но не влияло на повышенный уровень IL-33. Таким образом, было сделано заключение, что терапия β -блокаторами может играть важную роль в модуляции передачи сигналов IL-33/ST2 и в процессах ремоделирования желудочков [41].

Анализ проспективного рандомизированного исследования PROTECT позволил установить взаимосвязь изменения доз β -блокаторов с уровнем sST2 и риском сердечно-сосудистых событий [42]. Авторы этого исследования проанализировали использование β -блокатора в широком диапазоне доз и определили роль sST2 в стратификации риска. В данном исследовании пациентов рандомизировали на четыре группы в соответствии с исходными значениями sST2 (≤ 35 нг/мл против > 35 нг/мл) и конечной дозой β -блокаторов (≥ 50 мг против < 50 мг суточной дозы) у пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$. В результате обнаружено, что терапия β -блокаторами имела дозозависимый эффект, а измерение sST2 помогало выявить пациентов с ХСН, которым, с целью снижения частоты неблагоприятных событий, могут быть особенно полезны более «высокие» дозы этих препаратов.

В то же время результаты другого исследования EPHEBUS по оценке эффективности эплеренона на выживаемость больных с сердечной недостаточностью после острого инфаркта миокарда показали, что неблагоприятное ремоделирование ЛЖ у пациентов с нормальной экспрессией ST2 наблюдается реже независимо от терапии [20]. В исследовании W.P. Huang и соавт. выявлено, что пациенты после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST и более высокими исходными концентрациями sST2, которые не были титрованы до терапии «высокими» дозами β -блокаторов ($p < 0,0001$), имели большую частоту сердечно-сосудистых событий [42].

Полученные данные способствуют пониманию механизмов вовлечения миокардиальных рецепторов интерлейкина ST2 в патогенез сердечного ремоделирования, фиброза и апоптоза, приводящих к возникновению и прогрессированию ХСН с сохраненной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ. Длительная терапия β -блокаторами оказывает антиишемический и гемодинамический эффекты у пациентов с ХСН с сохраненной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ, вероятно, за счет увеличения времени для более полного заполнения ЛЖ во время диастолы, обуславливающего увеличение ударного объема, а также и другого эффекта применения β -блокаторов – влияния на повышенный тонус симпатической нервной системы и уровень катехоламинов, и, как следствие, предотвращение прогрессирования ХСН за счет ингибирования неблагоприятного ремоделирования.

Стоит отметить, что наши данные никоим образом не дают оснований утверждать, что от терапии β -блокаторами следует отказаться при нормальной экспрессии sST2, более того, мы показали, что у пациентов с физиологическими значениями sST2 частота сердечно-сосудистых событий еще больше снижалась при применении «высоких» доз β -адреноблокаторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего исследования подтверждают высокое прогностическое значение повышения концентрации в сыворотке крови sST2 в развитии сердечно-сосудистых событий в течение года после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда и обосновывают возможность использования этого биомаркера в качестве мишени для терапии β -блокаторами у пациентов с СНсФВ и СНусФВ. Агрессивное применение β -блокаторов в группе пациентов с гиперэкспрессией sST2 и с СНсФВ и СНусФВ предпочтительнее с целью снижения частоты сердечно-сосудистых событий.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Benjamin E.J., Blaha M.J., Chiuve S.E., Cushman M., Das S.R., Deo R. et al. On behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146–603. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000485.
- 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.
- Ponikowski P., Anker S.D., AlHabib K.F., Cowie M.R., Force T.L., Hu S. et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Fail*. 2014;1(1):4–25. DOI: 10.1002/ehf2.12005.
- Bayes-Genis A., Antonio M., Vila J., Peñafiel J., Galán A., Barallat J. et al. Head-to-head comparison of 2 myocardial fibrosis biomarkers for long-term heart failure risk stratification: ST2 versus galectin-3. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2014;63(2):158–166. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.07.087.
- Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Беспалова И.Д., Калюжина Е.В., Терентьева Н.Н., Сибирева О.Ф. др. Прогрессирующая (advanced) сердечная недостаточность. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021;20(1):129–146. DOI: 10.20538/1682-0363-2021-1-129-146.
- Luis S.A., Chan J., Pellikka P.A. Echocardiographic assessment of left ventricular systolic function: an overview of contemporary techniques, including speckle-tracking echocardiography. *Mayo Clin. Proc*. 2019;94(1):125–138. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.07.017.
- Pfeffer M.A., Shah A.M., Borlaug B.A. Heart failure with preserved ejection fraction in perspective. *Circ. Res*. 2019; 124(11):1598–1617. DOI: 10.1161/CIRCRESA-NA.119.313572.
- 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 ТПУ, 2007:212.
- Heidenreich P.A., Albert N.M., Allen L.A., Bluemke D.A., Butler J., Fonarow G.C. et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ. Heart Fail*. 2013;6(3):606–619. DOI: 10.1161/HHF.0b013e318291329a.
- Owan T.E., Hodge D.O., Herges R.M., Jacobsen S.J., Roger V.L., Redfield M.M. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N. Engl. J. Med*. 2006;355(3):251–259. DOI: 10.1056/NEJMoa052256.
- Paulus W.J., Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013;62(4):263–271. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.
- Bratia R.S., Tu J.V., Lee D.S. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N. Engl. J. Med*. 2006;355(3):260–269. DOI: 10.1056/NEJMoa051530.
- Гаврюшина С.В., Агеев Ф.Т. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: эпидемиология, «портрет» больного, клиника, диагностика. *Кардиология*. 2018;58(4S):55–64. DOI: 10.18087/cardio.2467.
- Manzano-Fernandez S., Mueller T., Pascual-Figal D. Usefulness of soluble concentrations of interleukin family member ST2 as predictor of mortality in patients with acutely decompensated heart failure relative to left ventricular ejection fraction. *Am. J. Cardiol*. 2011;107(2):259–267. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.09.011.
- Chatterjee S., Biondi-Zoccai G., Abbate A., D’Ascenzo F., Castagno D., Van Tassell B. et al. Benefits of β blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f55. DOI: 10.1136/bmj.f55.
- Тепляков А.Т., Попов С.В., Калюжин В.В., Гарганеева А.А., Курлов И.О., Нилогов В.Л. и др. Оценка влияния карведилола, атенолола и их комбинации с фозиноприлом на вариабельность ритма сердца, клинко-функциональный статус и качество жизни больных с постинфарктной дисфункцией левого желудочка. *Терапевтический архив*. 2004;76(9):62–65.
- Borlaug B.A., Olson T.P., Lam C.S., Flood K.S., Lerman A., Johnson B.D. et al. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2010;56(11):845–854. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.03.077.
- Weir R.A.P., Miller A.M., Murphy G.E.J., Clements S., Steedman T., Connell J.M.C. et al. Serum soluble ST2: a potential novel mediator in left ventricular and infarct remodeling after acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2010;55(3):243–250. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.08.047.
- 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.
- Abbate A., Arena R., Abouzaki N., Van Tassell B.W., Canada J., Shah K. et al. Heart failure with preserved ejection fraction: refocusing on diastole. *Int. J. Cardiol*. 2015;179:430–440. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.11.106.
- Shah R.V., Chen-Tournoux A.A., Picard M.H., van Kimmenade R.R., Januzzi J.L. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acute dyspnea. *Circ. Heart Fail*. 2009;2(4):311–319. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.833707.
- Ky B., French B., McCloskey K., Rame J.E., McIntosh E., Shahi P. et al. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure. *Circ. Heart Fail*. 2011;4(2):180–187. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.958223.
- Останко В.Л., Калачева Т.П., Калюжина Е.В., Лившиц И.К., Шаловой А.А., Черногорюк Г.Э. и др. Биологические маркеры в стратификации риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии: настоящее и будущее. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018;17(4):264–280.
- Дылева Ю.А., Груздева О.В., Акбашева О.Е., Учасова Е.Г., Федорова Н.В., Чернобай А.Г. и др. Значение стиму-

- лирующего фактора роста ST2 и NT-proBNP в оценке постинфарктного ремоделирования сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2015;(12):63–71. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-12-63-71.
25. Boisot S., Beede J., Isakson S., Chiu A., Clopton P., Januzzi J. et al. Serial sampling of ST2 predicts 90-day mortality following destabilized heart failure. *J. Card. Fail.* 2008;14(9):732–738. DOI: 10.1016/j.cardfail.2008.06.415.
 26. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G., Coats A.J. et al. 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.
 27. Pijic S., Buchhorn R. Mechanisms of beta-blockers action in patients with heart failure. *Rev. Recent. Clin. Trials*. 2014;9(2):58–60. DOI: 10.1007/s003950070004.
 28. Fukuta H., Goto T., Wakami K., Kamiya T., Ohte N. Effect of beta-blockers on heart failure severity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail. Rev.* 2021;26(1):165–171. DOI: 10.1007/s10741-020-10013-5
 29. Colucci W.S. Molecular and cellular mechanisms of myocardial failure. *Am. J. Cardiol.* 1997;80(11A):15L–25L. DOI: 10.1016/s0002-9149(97)00845-x.
 30. 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.
 31. Bavishi C., Chatterjee S., Ather S., Patel D., Messerli F.H. Beta-blockers in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2015;20(2):193–201. DOI: 10.1007/s10741-014-9453-8.
 32. Packer M., Fowler M.B., Roecker E.B., Coats A.J., Katus H.A., Krum H. et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 2002;106(17):2194–2199. DOI: 10.1161/01.cir.0000035653.72855.bf.
 33. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353:2001–2007.
 34. Nguyen T., Shaheed A., Venigalla S., Mullokanov E. Using beta-blockers to treat heart failure. *JAAPA*. 2014;27(12):50–55. DOI: 10.1097/01.JAA.0000450813.21330.ee.
 35. Bølling R., Scheller N.M., Køber L., Poulsen H.E., Gislason G.H., Torp-Pedersen C. Comparison of the clinical outcome of different beta-blockers in heart failure patients: a retrospective nationwide cohort study. *Eur. J. Heart Fail.* 2014;16(6):678–684. DOI: 10.1002/ejhf.81.
 36. Pascual-Figal D.A., Lax A., Perez-Martinez M.T., del Carmen Asensio-Lopez M., Sanchez-Mas J. Clinical relevance of sST2 in cardiac diseases. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2016;54(1):29–35. DOI: 10.1515/cclm-2015-0074.
 37. Weinberg E.O., Shimpo M., De Keulenaer G.W., MacGillivray C., Tominaga S., Solomon S.D. et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation*. 2002;106(23):2961–2966. DOI:10.1161/01.CIR.0000038705.69871.D9.
 38. Тепляков А.Т., Тарасов Н.И., Исаков Л.К., Гракова Е.В., Синькова М.Н., Копьева К.В. др. Прогноз сердечно-сосудистых событий после имплантации кардиовертера-дефибриллятора пациентам с хронической сердечной недостаточностью: значение повышения концентрации эндотелина-1 и растворимой формы белка ST2 в плазме крови. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018;17(3):140–150. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-3-140-150.
 39. Kakkar R., Lee R.T. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2008;7(10):827–840. DOI: 10.1038/nrd2660.
 40. Копьева К.В., Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Солдатенко М.В., Огуркова О.Н., Ахмедов Ш.Д. Роль нового биомаркера ST2 в оценке ремоделирования миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Кардиология*. 2018;58(10S):33–43. DOI: 10.18087/cardio.2498.
 41. Xia J., Qu Y., Yin C., Xu D. Preliminary study of beta-blocker therapy on modulation of interleukin-33/ST2 signaling during ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Cardiol. J.* 2017;24(2):188–194. DOI: 10.5603/CJ.a2016.0096.
 42. Gaggin H.K., Motiwala S., Bhardwaj A., Parks K.A., Januzzi J.L.Jr. Soluble concentrations of the interleukin receptor family member ST2 and β -blocker therapy in chronic heart failure. *Circ. Heart Fail.* 2013;6(6):1206–1213. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000457.
 43. Huang W.P., Zheng X., He L., Su X., Liu C.W., Wu M.X. Role of soluble ST2 levels and beta-blockers dosage on cardiovascular events of patients with unselected st-segment elevation myocardial infarction. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2018;131(11):1282–1288. DOI: 10.4103/0366-6999.232819.

Вклад авторов

Гракова Е.В., Тепляков А.Т. – разработка концепции и дизайна, обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Копьева К.В. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания. Солдатенко М.В., Сусллова Т.Е. – анализ и интерпретация данных. Калюжин В.В. – обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Информация об авторах

Гракова Елена Викторовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, отделение патологии миокарда, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, gev@cardio-tomsk.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4019-3735>

Копьева Кристина Васильевна – канд. мед. наук, науч. сотрудник, отделение патологии миокарда, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, kristin-kop@inbox.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2285-6438>

Тепляков Александр Трофимович – д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, гл. науч. сотрудник, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, vgelen1970@gmail.com, г. Томск, <http://orcid.org/0000-0003-0721-0038>

Солдатенко Михаил Владимирович – канд. мед. наук, науч. сотрудник, отделение ультразвуковой и функциональной диагностики, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, able99@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9886-0695>

Суслова Татьяна Евгеньевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотрудник, отделение клинической лабораторной диагностики, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, tes@cardio-tomsk.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9645-6720>

Калюжин Вадим Витальевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск, kalyuzhinvv@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9640-2028>

(✉) **Гракова Елена Викторовна**, gev@cardio-tomsk.ru

Поступила в редакцию 24.03.2021;
одобрена после рецензирования 14.04.2021;
принята к публикации 25.05.2021

УДК 616.348-002.44-021.6-08:[615.835:546.214]
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-47-53>

Влияние локальной озонотерапии на маркеры активности воспалительного процесса при экспериментальном язвенном колите

Давыдова Е.В., Осиков М.В., Кайгородцева Н.В.

Южно-Уральский государственный медицинский университет (ЮУГМУ)
Россия, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского 64

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить влияние ректальных инсуффляций медицинского озона на маркеры активности воспалительного процесса при экспериментальном язвенном колите.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование проводили в условиях *in vivo* на 49 белых половозрелых самцах крыс линии Вистар массой 250 ± 15 г. Модель язвенного колита воспроизводили с помощью двухэтапного введения оксазолана (Sigma-Aldrich, США). Группе животных проводили инсуффляции медицинского озона ректально в дозе 1,0 мг/л, 1 раз/сут, в объеме 10 мл озono-кислородной смеси (ОКС). Курс 10 сут. ОКС получена на озонотерапевтической автоматической установке с деструктором озона УОТА-60-01 «Медозон» (ООО «Медозон», Москва, Россия). В соответствии со шкалой DAI (disease activity index) оценивали индекс активности болезни. Детекцию активности фагоцитоза нейтрофилов крови проводили с использованием частиц полистирольного латекса. НСТ-редуцирующую способность нейтрофилов определяли с применением спонтанного и индуцированного вариантов НСТ-теста. Определение концентрации интерлейкина (IL) 17 в сыворотке определяли методом иммуноферментного анализа с помощью тест-системы для крыс фирмы Bender Medsystems (Австрия).

Результаты. В условиях ректального применения озонотерапии при экспериментальном язвенном колите показано улучшение клинической картины заболевания, нормализация показателей интенсивности фагоцитоза, фагоцитарного числа, спонтанной и индуцированной НСТ-редуцирующей способности с нормализацией показателя функционального резерва клеток и уровня провоспалительного IL-17 на 6-е сут эксперимента.

Заключение. Полученные результаты позволяют констатировать наличие выраженного противовоспалительного и иммуномодулирующего эффектов озона и рассматривать последний в качестве одного из актуальных направлений терапии воспалительных заболеваний кишечника.

Ключевые слова: эксперимент, язвенный колит, воспаление, медицинский озон

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии 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 локальным этическим комитетом ЮУГМУ (протокол № 4 от 22.05.2020).

Для цитирования: Давыдова Е.В., Осиков М.В., Кайгородцева Н.В. Влияние локальной озонотерапии на маркеры активности воспалительного процесса при экспериментальном язвенном колите. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(1):47–53. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-47-53>.

✉ Давыдова Евгения Валерьевна, dav-zhenya@yandex.ru

Effect of local ozone therapy on inflammatory markers in experimental ulcerative colitis

Davydova E.V., Osikov M.V., Kaygorodtseva N.V.

South Ural State Medical University (SUSMU)
64, Vorovskogo Str., 454092, Chelyabinsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To evaluate the effect of rectal insufflations of medical ozone on markers of inflammation in experimental ulcerative colitis.

Materials and methods. The experimental study was performed *in vivo* on 49 white, sexually mature male Wistar rats weighing 250 ± 15 g. The model of ulcerative colitis was reproduced using two-stage oxazolone administration (Sigma-Aldrich, USA). A group of animals received rectal insufflations of medical ozone at a dose of 1.0 mg / 1 once a day in the volume of 10 ml of ozone / oxygen mixture. The cycle of insufflations lasted 10 days. The ozone / oxygen mixture was obtained using an automated ozone therapy device with an ozone destructor UOTA-60-01 "Medozon" (Medozon LLC, Moscow, Russian Federation). According to the disease activity index (DAI) score, the disease activity index was evaluated. The intensity of neutrophil phagocytosis in the blood was detected using polystyrene latex particles. The ability of neutrophils to reduce nitroblue tetrazolium (NBT) was determined using spontaneous and induced NBT tests. The interleukin-17 (IL-17) concentration in the serum was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using a test system for rats manufactured by Bender MedSystems (Austria).

Results. Under the conditions of ozone therapy by rectal insufflations in experimental ulcerative colitis, we demonstrated improvement in the clinical presentation of the disease, intensity of phagocytosis, phagocytic index, and spontaneous and induced ability of neutrophils to reduce NBT with normalization of the functional reserve of cells and the level of proinflammatory IL-17 on day 6 of the experiment.

Conclusion. The results obtained allow to verify pronounced anti-inflammatory and immunomodulatory effects of ozone and consider it as one of the most relevant treatment strategies for inflammatory bowel diseases.

Keywords: experiment, ulcerative colitis, inflammation, medical ozone

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 local Ethics Committee at South Ural State Medical University (Protocol No. 4 of 22.05.2020).

For citation: Davydova E.V., Osikov M.V., Kaygorodtseva N.V. Effect of local ozone therapy on inflammatory markers in experimental ulcerative colitis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(1):47–53. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-47-53>.

ВВЕДЕНИЕ

Язвенный колит (ЯК) – хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся наличием выраженного иммунного компонента воспалительного процесса слизистой оболочки. Заболеваемость ЯК в европейской популяции составляет от 0,6 до 24,3 на 100 тыс. человек, распространенность достигает 505 случаев на 100 тыс. [1]. Этиология ЯК мультифакториальна и недостаточно изучена. Особая роль в патогенезе отводится патологии микробиома кишеч-

ника [2]. Ключевым дефектом врожденного иммунитета при ЯК является гиперактивация сигнальных провоспалительных путей, приводящая к нарушению распознавания бактериальных молекулярных паттернов дендритными клетками слизистой оболочки толстого кишечника. Инфильтрация тканей слизистой толстой кишки лимфоцитами с признаками плазмочитарной трансформации преимущественно Th2-фенотипа сопровождается гиперэкспрессией провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α (TNF α), интерлейкина (IL) 6, IL-17), моле-

кул клеточной адгезии (ICAM), сигнальных молекул с формированием характерных морфологических изменений.

Известно, что приблизительно треть больных рефрактерна к базисной терапии, у многих возникает широкий спектр побочных явлений, ограничивающих их применение [3]. Данное обстоятельство диктует необходимость поиска новых, патогенетически обоснованных подходов к лечению ЯК, включающих использование генно-инженерных иммунобиологических препаратов, имеющих антицитокиновую активность, ингибиторов молекул адгезии, стволовых клеток, актуальных методов эфферентной терапии. Среди последних особое место занимает применение терапевтических концентраций медицинского озона, ввиду наличия у него выраженных противовоспалительных, иммуномодулирующих, бактерицидных, антиоксидантных свойств. Известно успешное применение озонотерапии в хирургии, дерматокосметологии, практике ЛОР-болезней, имеются отдельные публикации о применении озонотерапии в гастроэнтерологии.

Целью исследования является оценка влияния ректальных инсуффляций медицинского озона на маркеры активности воспалительного процесса при экспериментальном язвенном колите.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе экспериментально-биологической клиники (виварий) ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. Все процедуры проводились в строгом соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных (ETSIN 123, 18 марта 1986 г.), руководствуясь Директивой 2010/63/EU Европейского парламента от 22.09.2010, и одобрено локальным этическим комитетом ЮУГМУ (протокол № 4 от 22.05.2020) [4]. Экспериментальные исследования проводили в условиях *in vivo* на 49 белых половозрелых самцах крыс линии Вистар массой 250 ± 15 г. Методом простой рандомизации самцы крыс были разделены на две группы: первая группа ($n = 9$) – интактные животные, вторая – ($n = 54$) – животные с ЯК.

Модель язвенного колита воспроизводили двухэтапным введением оксазолон (Sigma-Aldrich, США) с клинической и морфологической верификацией [5]. Первый этап характеризовался использованием накожной сенсibilизации путем нанесения на предварительно обработанную межлопаточную область 150 мкл 3%-го раствора оксазолон. На втором этапе ректально вводили на глубину 7 см 3%-й раствор оксазолон. Исследование проводили на 2, 4 и 6-е сут. После получения экспериментальной

модели ЯК случайным образом отобрали 21 животное для проведения озонотерапии (третья группа). Ежедневно животные третьей группы получали инсуффляции медицинского озона ректально в дозе 1,0–1,2 мг/л 1 раз/сут в объеме 10 мл озонотоксической смеси (ОКС). Курс 10 сут. ОКС получена на озонотерапевтической автоматической установке с деструктором озона УОТА-60-01 «Медозон» (ООО «Медозон», Москва, Россия). Взятие крови для исследования проводили под общим наркозом (препарат «Золетил-100» (тилетамин гидрохлорид, Virbac Sante Animale, Франция) в дозе 20 мг/кг). Забор крови осуществлялся пункцией сердца в левый желудочек в вакуумные пробирки Vacuette (Greiner Bio-One, Австрия) с антикоагулянтом (КЗ ЭДТА или гепарин) для иммунологических исследований.

Клиническое обследование проводили, вычисляя индекс активности болезни (Disease activity index, DAI), согласно модифицированной шкале для оценки исследуемой патологии у крыс [6]. Шкала включает три параметра: масса тела, консистенция стула и наличие крови в кале. Для оценки использовали четырехбалльную шкалу (от 0 до 4), с последующим суммированием баллов, минимальное значение индекса – 0, максимальное – 12.

Выделение популяции гранулоцитов проводили с использованием градиента плотности смеси фиколла (Pharmacia, Швеция) и верографина (Spofa, Чехия). Функциональную оценку поглотительной способности нейтрофилов крови проводили, используя полистирольный латекс (диаметр 1,5 мкм). Результаты учитывали при помощи иммерсионной микроскопии с подсчетом процента клеток, захвативших хотя бы одну частицу латекса (активность фагоцитоза (АФ)), количество поглощенных частиц латекса (у.е.) в 100 клетках (интенсивность фагоцитоза (ИФ)), количество поглощенных частиц латекса (у.е.) в пересчете на один фагоцит (фагоцитарное число (ФЧ)).

НСТ-редуцирующую активность нейтрофилов регистрировали с применением спонтанного и индуцированного НСТ-теста, с расчетом функционального резерва (ФР) клеток согласно методу А.Н. Маянского и М.Е. Виксмана [7]. Результат выражали в у.е. Детекцию провоспалительного цитокина интерлейкина (IL) 17 в сыворотке осуществляли на автоматическом иммуноферментном анализаторе Personal LAB (Италия), используя тест-систему для крыс (Bender Medsystems, Австрия). Результаты выражали в пг/мл.

Статистическую обработку материала осуществляли с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.0. Данные в таблицах представлены в виде медианы и интерквартильного размаха *Me*

($Q_{25}-Q_{75}$). Сравнение групп проводили с применением непараметрических критериев Краскела – Уоллиса и Манна – Уитни с поправкой Бонферрони. Значимыми различия считали при уровне $p \leq 0,016$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка клинического статуса при экспериментальном ЯК (ЭЯК) во второй группе животных, согласно модифицированной DAI, показала увеличение показателя последнего уже на 2-е сут, с нарастанием на 4-е и 6-е сут (табл. 1). Изменения этологического статуса проявлялись в виде снижения двигательной активности, груминга и потребления корма.

Оценка поглотительной способности нейтрофилов (табл. 2) при экспериментальном язвенном колите показала, что уже на 2-е сут наблюдения во второй группе повышаются АФ, ИФ, ФЧ, при этом максимум указанных значений отмечался на 4-е сут, с тен-

денцией снижения активности и интенсивности фагоцитоза на 6-е сут в сравнении с интактной группой.

При оценке НСТ-редуцирующей активности нейтрофилов крови у животных при экспериментальном язвенном колите обнаружено, что на 2-е сут повышаются активность и интенсивность спонтанного НСТ-теста и индуцированного НСТ-теста, равно как и ФР нейтрофилов, оцениваемый по активности и интенсивности НСТ-теста. Высокими показателями спонтанного НСТ-теста и ФР характеризовались 4-е сут эксперимента, однако на 6-е сут параметры спонтанного и индуцированного НСТ-теста и ФР не имели различий с интактной группой. Результаты исследования концентрации провоспалительного ИЛ-17 в сыворотке животных в динамике ЭЯК представлены в табл. 3, уровень ИЛ-17 во второй группе повышается на 4-е и максимально на 6-е сут эксперимента в сравнении с группой интактных животных.

Таблица 1

Влияние озонотерапии на динамику изменений индекса активности болезни при экспериментальном язвенном колите, $Me (Q_{25}-Q_{75})$							
Показатель	Группа 1. Здоровые животные, $n = 9$	Группа 2. Крысы с ЭЯК, 2-е сут, $n = 9$	Группа 2. Крысы с ЭЯК, 4-е сут, $n = 9$	Группа 2. Крысы с ЭЯК, 6-е сут, $n = 9$	Группа 3. Крысы с ЭЯК + озон ректально, 2-е сут, $n = 9$	Группа 3. Крысы с ЭЯК + озон ректально, 4-е сут, $n = 9$	Группа 3. Крысы с ЭЯК + озон ректально, 6-е сут, $n = 9$
DAI, у.е.	0	5,0 (2,0–8,0)*	8,0 (7,0–12,0)*	12,0 (10,0–13,0)*	6,0 (4,0–7,0)*	3,0 (2,0–3,0)*#	2,0 (1,0–2,0)*#

Примечание. Различия между группами получены с помощью критерия Краскела – Уоллиса и Манна – Уитни с поправкой Бонферрони здесь и в табл. 2, 3.

* статистически значимые различия с группой 1, # с соответствующим днем наблюдения группы 2 (здесь и в табл. 2, 3).

Таблица 2

Влияние ректальной озонотерапии на показатели функциональной активности нейтрофилов крови при экспериментальном язвенном колите, $Me (Q_{25}-Q_{75})$							
Показатель	Группа 1. Здоровые животные, $n = 9$	Группа 2. Крысы с ЭЯК, 2-е сут, $n = 9$	Группа 2. Крысы с ЭЯК, 4-е сут, $n = 9$	Группа 2. Крысы с ЭЯК, 6-е сут, $n = 9$	Группа 3. Крысы с ЭЯК + озон ректально, 2-е сут, $n = 9$	Группа 3. Крысы с ЭЯК + озон ректально, 4-е сут, $n = 9$	Группа 3. Крысы с ЭЯК + озон ректально, 6-е сут, $n = 9$
Активность фагоцитоза, %	34,1 (31,0–45,0)	54,0 (44,0–57,0)*	60,8 (48,0–66,0)*	46,3 (36,0–65,0)*	51,60 (36,0–57,5)*	56,3 (44,0–62,0)*	43,5 (35,0–64,0)*
Интенсивность фагоцитоза, у.е.	0,72 (0,5–0,85)	4,5 (3,83–5,5)*	7,2 (5,7–13,1)*	5,8 (4,5–11,5)*	2,3 (1,32–3,7)*#	1,7 (0,7–1,9)*#	0,9 (0,4–1,2)#
Фагоцитарное число, у.е.	1,5 (1,2–1,9)	8,2 (7,3–9,3)*	13,8 (12,5–16,0)*	13,6 (9,2–15,3)*	5,6 (4,8–6,2)*#	4,3 (2,3–4,6)*#	1,20 (1,2–4,0)#
Сп. НСТ-тест, активность, %	4,0 (4,0–5,0)	9,0 (8,0–10,0)*	14,0 (13,0–16,0)*	7,5 (5,0–12,0)	6,5 (5,0–10,0)*	4,0 (3,0–5,0)#	3,5 (2,0–4,5)#
Сп. НСТ-тест, интенсивность, у.е.	0,05 (0,04–0,07)	0,18 (0,16–0,19)*	0,20 (0,19–0,21)*	0,08 (0,03–0,12)	0,14 (0,13–0,15)*	0,12 (0,02–0,15)*#	0,06 (0,05–0,08)
Инд. НСТ-тест, активность, %	5,0 (4,0–6,0)	23,5 (9,0–24,0)*	9,5 (8,0–13,0)	6,0 (4,0–7,0)*	8,0 (7,0–10,0)*#	5,5 (5,0–6,0)#	5,0 (4,0–6,0)#
Инд. НСТ-тест, интенсивность, у.е.	0,04 (0,03–0,05)	0,26 (0,10–0,26)*	0,06 (0,04–0,2)	0,05 (0,03–0,05)*	0,10 (0,09–0,10)*#	0,05 (0,03–0,05)#	0,04 (0,03–0,05)#
ФР (активность НСТ-теста)	1,53 (0,70–1,6)	1,8 (1,4–2,1)*	1,70 (1,3–2,0)*	1,64 (0,53–4,3)	0,78 (0,66–0,9)*#	1,6 (0,8–1,9)	1,58 (0,98–1,7)
ФР (интенсивность НСТ-теста)	1,4 (0,95–1,5)	1,62 (1,52–1,7)*	1,73 (1,3–2,2)*	1,4 (0,3–1,5)	0,75 (0,5–0,85)*#	1,2 (0,8–1,3)	1,5 (0,58–1,6)

Влияние ректальной озонотерапии на динамику уровня IL-17 в сыворотке крови при экспериментальном язвенном колите, Me (Q_{25} – Q_{75})							
Показатель	Группа 1. Здоровые животные, n = 9	Группа 2. Крысы с ЭЯК, 2-е сут, n = 9	Группа 2. Крысы с ЭЯК, 4-е сут, n = 9	Группа 2. Крысы с ЭЯК, 6-е сут, n = 9	Группа 3. Крысы с ЭЯК + озон ректально, 2-е сут, n = 9	Группа 3. Крысы с ЭЯК+ озон ректально, 4-е сут, n = 9	Группа 3. Крысы с ЭЯК + озон ректально, 6-е сут, n = 9
IL-17, пг/мл	6,3 (3,3–7,4)	5,7 (4,3–8,2)*	15,3 (9,6–22,3)*	17,3 (9,3–64,7)*	5,4 (4,2–7,3)	10,3 (9,52–14,25)#	6,62 (5,6–6,8)#

В условиях ректального применения озонотерапии у животных с ЭЯК зафиксированы положительные изменения этиологического статуса в виде повышения двигательной и стресспротективной активности, уровня потребления корма. На фоне озонотерапии уже со 2-х сут наблюдения наблюдалось отсутствие видимых признаков кишечного кровотечения в виде отсутствия крови в каловых массах, более оформленный стул. Указанные признаки нашли отражение в интегральном показателе оценки клинического статуса DAI, значения которого представлены в табл. 1. Так, в третьей группе значения DAI на 2-е сут значимо не отличались от значений второй группы, со значимым снижением на 4-е и 6-е сут. Однако, несмотря на значительное снижение, показатель DAI на 4-е и 6-е сут не достигал значений группы интактных животных, что свидетельствует о неполном восстановлении слизистой толстого кишечника на фоне локального введения медицинского озона.

Исследовано влияние применения ректальных инсуффляций медицинского озона при ЭЯК на функциональную активность нейтрофилов крови (см. табл. 2). Начиная со 2-х сут, а также на 4-е и 6-е сут происходит рост показателя АФ, ИФ в сравнении с интактной группой. В сравнении со второй группой, начиная со 2-х сут, также на 4-е сут зафиксированы значимо более низкие показатели интенсивности фагоцитоза и ФЧ, снижающиеся до уровня интактной группы на 6-е сут эксперимента.

В условиях ректальной инсуффляции медицинского озона на 2-е сут эксперимента значимо повышались показатели спонтанной и индуцированной НСТ-редуцирующей активности нейтрофилов и снижались показатели ФР в сравнении с интактной группой и по параметрам индуцированного НСТ-теста и ФР – со второй группой. На 4-е и 6-е сут показатели спонтанной и индуцированной НСТ-активности снижались в сравнении со второй группой и достигали уровня интактной группы. На 4-е и 6-е сут показатели ФР не имели различий с показателями интактной группы.

В условиях применения озонотерапии повышение в крови IL-17 (см. табл. 3) отмечено на 4-е сут в сравнении с интактной и второй группой, с полной нормализацией показателя относительно интактной группы на 6-е сут.

ОБСУЖДЕНИЕ

В динамике экспериментального язвенного колита повышение индекса DAI свидетельствует о наличии воспалительных изменений в стенке толстого кишечника. В зону первичной альтерации мигрируют нейтрофилы и затем моноциты, вызывая локальное повреждение тканей за счет выброса ферментов, медиаторов воспаления, активных форм кислорода, что уже на 2-е сут сопровождается ростом поглотительной и НСТ-редуцирующей активности нейтрофилов крови. Хемотаксис лимфоцитов в очаг повреждения сопровождается усилением клональной экспансии субпопуляций лимфоцитов и повышением секреторной активности последних, что влечет за собой рост в крови провоспалительных цитокинов, в том числе IL-17.

Известно, что IL-17 является секреторным продуктом особой субпопуляции хелперов клеток памяти, идентифицированных как CD4CD45RO, синтез которого находится под контролем IL-23. IL-23 при ряде воспалительных заболеваний кишечника имеет значение в конечной дифференцировке Th0 в Th17 после воздействия IL-1 β , IL-6, TNF α , в то время как IL-12 индуцирует поляризацию Th1-зависимого иммунного ответа с продукцией интерферона гамма, TNF α и других цитокинов [8]. При этом гемопоэтическая и провоспалительная активность IL-17 опосредована способностью последнего стимулировать продукцию TNF α , IL-1 β , простагландина E₂, GM-CSF и IL-6, а также IL-10, IL-12, рецепторного антагониста IL-1 и стромолизина.

Улучшение клинической картины (снижение выраженности симптомов, уменьшение индекса DAI), нормализация показателей интенсивности фагоцитоза, фагоцитарного числа, спонтанной и индуцированной НСТ-редуцирующей активности

с восстановлением функционального резерва клеток на 6-е сут эксперимента в условиях ректального применения инсуффляций медицинского озона свидетельствуют о позитивном действии последнего на процесс воспаления в стенке кишечника, обусловленном противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами озона. Локальное воздействие средних терапевтических концентраций медицинского озона непосредственно на патологически измененные участки тканей толстого кишечника заключается в прямом озонировании биологических органических соединений, а также опосредованном действии продуктов озонлиза, формирующих резерв молекул активного кислорода с возможностью их последующего перманентного использования в процессах аэробного обмена для поддержания актуального уровня энергетических субстратов колоноцитов.

Активные формы кислорода выполняют роль «молекулярных фагов», способствуя очищению язвенного дефекта, активируя хемотаксис нейтрофилов и моноцитов в очаг повреждения [9]. Гидротриоксиды, образовавшиеся в результате окисления озонем органических субстанций, связанных с ненасыщенными жирными кислотами, являются чрезвычайно нестойкими соединениями и распадаются в клетке с выделением молекулярного кислорода, тем самым оказывая метаболическое воздействие на клетку и неспецифический бактерицидный эффект. Известно также, что введение низких концентраций ОКС приводит к запуску свободнорадикальных реакций в клетке, в свою очередь подпороговые концентрации активных форм кислорода способны по принципу обратной связи усиливать собственную антиоксидантную систему клеток [9].

Полагаем, что изменение функциональной активности нейтрофилов крови в условиях локального применения медицинского озона при ЭЯК обусловлено уменьшением деструктивных процессов в зоне патологического очага, уменьшением секреции воспалительных интермедиатов, ограничением активации фагоцитов как в зоне повреждения, так и циркулирующих в крови нейтрофилов. Данное предположение подтверждается снижением на фоне озонотерапии концентрации провоспа-

лительного цитокина IL-17 до значений интактной группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты демонстрируют выраженные противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства медицинского озона при его ректальном применении в условиях экспериментального язвенного колита, что позволяет рассматривать его как одно из перспективных направлений терапии воспалительных заболеваний кишечника.

ЛИТЕРАТУРА

1. Legaki E., Gazouli M. Influence of environmental factors in the development of inflammatory bowel diseases. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*. 2016;7(1):112–125. DOI: 10.4292/wjgpt.v7.i1.112.
2. Ситкин С.И., Вахитов Т.Я., Демьянова Е.В. Микробиом, дисбиоз толстой кишки и воспалительные заболевания кишечника: когда функция важнее таксономии. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(5):396–425. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-396-425.
3. Eustace G.J., Melmed G.Y. Therapy for crohn's disease: a review of recent. *Current Gastroenterology Reports*. 2018;20(5):19. DOI: 10.1007/s11894-018-0625-x.
4. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. Страсбург, 1986. URL: <https://rm.coe.int/CoERMPublicCommonSearchServices/DisplayDCTMContent?documentId=090000168007аба8> (дата обращения: 08.09.2020).
5. Калинин А.В. Логинов А.Ф., Хазанов А.И. Гастроэнтерология и гепатология. Диагностика и лечение. М.: МУД-пресс-информ, 2013: 848.
6. Kim J.J., Shajib M.S., Manocha M.M., Khan W.I. Investigating intestinal inflammation in DSS-induced model of IBD. *Journal of Visualized Experiments*. 2012;60:3678. DOI: 10.3791/3678.
7. Виксман М.Е., Маянский А.Н. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия: метод. рекомендации. Казань, 1979:14.
8. Сагынбаева В.Э., Лазебник Л.Б., Князев О.В., Ефремов Л.И. Динамика провоспалительных цитокинов на фоне биологической терапии воспалительных заболеваний кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;2:76–87.
9. Микитин И.Л., Карапетян Г.Э., Винник Ю.С., Якимов С.В., Кириченко А.К. Лечение длительно незаживающих ран методом озонотерапии и низкочастотным ультразвуком. М.: Издательский дом Академии Естествознания, 2017:110.

Вклад авторов

Осиков М.В. – концепция исследования и утверждение рукописи. Давыдова Е.В. – анализ и интерпретация данных. Кайгородцева Н.В. – сбор материала.

Информация об авторах

Давыдова Евгения Валерьевна – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры патофизиологии, ЮУГМУ, г. Челябинск, dav-zhenya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9293-1691>

Осиков Михаил Владимирович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической физиологии, ЮУГМУ, г. Челябинск, prof.osikov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6487-9083>

Кайгородцева Наталья Васильевна – ст. лаборант, кафедра патологической физиологии, ЮУГМУ, г. Челябинск, nkaigorodceva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8403-8599>

(✉) Давыдова Евгения Валерьевна, dav-zhenya@yandex.ru

Поступила в редакцию 02.12.2020;
одобрена после рецензирования 09.04.2021;
принята к публикации 25.05.2021

УДК 615.212.7

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-54-62>

Риск развития лекарственной зависимости при применении нового анальгетика на основе производного гексаазаизовюрцитана (экспериментальное исследование)

Крылова С.Г.¹, Поветьева Т.Н.¹, Лопатина К.А.¹, Нестерова Ю.В.¹, Зуева Е.П.¹,
Афанасьева О.Г.¹, Киселева Е.А.¹, Кульпин П.В.¹, Сулов Н.И.¹, Кулагина Д.А.²,
Сысолятин С.В.², Жданов В.В.¹

¹ Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины (НИИФирМ) имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук им. Е.Д. Гольдберга

Россия, Россия, 634028, г. Томск, пр. Ленина, 3

² Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук (НИПХЭТ СО РАН)

Россия, 659322, Алтайский край, г. Бийск, ул. Социалистическая, 1

РЕЗЮМЕ

Целью данного исследования явилось изучение вероятности развития синдрома отмены, вызываемого прекращением 5-суточного введения тиовюрцина по схеме с провокацией налоксоном в эксперименте.

Материалы и методы. Объект исследования экспериментальный образец анальгетика «Тиовюрцин, капсула 120 мг». Активная фармацевтическая субстанция представляет собой органическое низкомолекулярное соединение 4-(3,4-дибромтиофенкарбонил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12гексаазатетрацикло [5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}]додекан, синтезированное впервые по результатам компьютерного моделирования в ИПХЭТ СО РАН (г. Бийск).

Возможность развития физической зависимости исследовали при введении тиовюрцина и референс-препарата трамадола *per os* 2 раза/сут в течение 5 сут по схеме: 1) в 9.00 – тиовюрцин 50 мг/кг и трамадол 10 мг/кг, в 15.00 – тиовюрцин 50 мг/кг и трамадол 10 мг/кг соответственно; 2) в 9.00 – тиовюрцин 50 мг/кг и трамадол 10 мг/кг, в 15.00 – тиовюрцин 75 мг/кг и трамадол 15 мг/кг; 3) в 9.00 – тиовюрцин 75 мг/кг и трамадол 15 мг/кг, в 15.00 – тиовюрцин 75 мг/кг и трамадол 15 мг/кг, 4) в 9.00 – тиовюрцин 100 мг/кг и трамадол 20 мг/кг, в 15.00 – тиовюрцин 100 мг/кг и трамадол 20 мг/кг; 5) в 9.00 – тиовюрцин 100 мг/кг и трамадол 20 мг/кг, в 15.00 – налоксон в дозе 10 мг/кг подкожно.

Во всех группах интенсивность синдрома отмены изучали по специфическим признакам у аутбредных мышей-самцов сток CD1. На протяжении 1-го ч после введения налоксона регистрировали основные компоненты абстиненции и рецессивные признаки легкого течения синдрома отмены. Через 2 ч после инъекции налоксона определяли число мышей с отрицательным привесом массы тела. Через 24 ч после отмены тестируемых веществ исследовали степень воздействия на структуру поведения животных (горизонтально-вертикальную двигательную и исследовательскую активности, эмоциональность и ее вегетативные проявления) в тесте «открытое поле», наличие анальгетического действия в тесте «Горячая пластина» (55°). Критерием выраженности синдрома отмены считали уменьшение числа прыжковых реакций, изменение общего состояния животных, стимулирование двигательной активности, проявление гипералгезии, снижение массы тела у мышей.

Результаты. «Доминантных» компонентов абстиненции и рецессивных признаков синдрома отмены у животных из групп введения тиовюрцина не зафиксировано. Совокупность полученных данных (ориентировочно-исследовательское поведение, двигательная активность, эмоциональность по ее вегетативным проявлениям, груминг и т.д.) позволяет заключить, что тиовюрцин после отмены 5-суточного введения

✉ Крылова Светлана Геннадьевна, krylova5935@gmail.com

по схеме с провокацией налоксоном не вызывает развития физической зависимости в отличие от референс-препарата трамадола. Выявлено позитивное растормаживающее действие анальгетика за счет активации ориентировочно-исследовательского компонента поведения (стресс новизны) в условиях теста «открытое поле». Отсутствовало проявление гиперальгезии у животных в тесте «горячая пластина». Изменения массы тела животных, получавших тиовюрцин, не наблюдалось.

Заключение. Представленные результаты свидетельствуют о том, что тиовюрцин не является наркотическим анальгетиком. Он не проявляет побочных эффектов, типичных для обезболивающих средств с опиоидным компонентом механизма действия (трамадол), прежде всего развития физической зависимости и формирования синдрома отмены. В подтверждение вышесказанного проведенные ранее исследования *in vivo* и *in silico* (докинг, молекулярное моделирование, моделирование молекулярной динамики) мульти-таргетного механизма действия тиовюрцина объясняют отсутствие его морфиноподобного действия тем, что основными мишенями анальгетика являются TRPA1-рецепторы и потенциал-зависимые Ca²⁺ионные каналы. Полученные выводы позволяют с высокой степенью вероятности прогнозировать отсутствие лекарственной зависимости при клиническом применении тиовюрцина, а выявленное ранее отсутствие гастротоксичности предполагает возможность использования анальгетика продолжительными курсами при хроническом болевом синдроме.

Ключевые слова: гексаазазовюрцитан, тиовюрцин, анальгетическая активность, синдром отмены, физическая зависимость, налоксон, трамадол

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

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках реализации Государственного контракта № 14.N08.11.0179 (прикладные научные исследования и экспериментальные разработки для государственных нужд).

Соответствие принципам этики. Содержание животных и дизайн экспериментов были одобрены биоэтическим комитетом НИИФирМ им. Е.Д. Гольдберга (протокол JACUC № 96092015 от 16.09.2015) и соответствовали Директиве 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях; приказу МЗ РФ № 199н от 01.09.2016.

Для цитирования: Крылова С.Г., Поветьева Т.Н., Лопатина К.А., Нестерова Ю.В., Зуева Е.П., Афанасьева О.Г., Киселева Е.А., Кульпин П.В., Суслов Н.И., Кулагина Д.А., Сысолятин С.В., Жданов В.В. Риск развития лекарственной зависимости при применении нового анальгетика на основе производного гексаазазовюрцитана (экспериментальное исследование). *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(1):54–62. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-54-62>.

Risk of developing drug abuse in administration of a new hexaazaisowurtzitan derivative-based analgesic (experimental study)

Krylova S.G.¹, Pove'teva T.N.¹, Lopatina K.A.¹, Nesterova Yu.V.¹, Zueva E.P.¹, Afanas'eva O.G.¹, Kulpin P.V.¹, Kiseleva E.A.¹, Suslov N.I.¹, Kulagina D.A.², Sysolyatin S.V.², Zhdanov V.V.¹

¹ Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center (NRMC), Russian Academy of Sciences (RAS)
3, Lenina Av., Tomsk, 634028, Russian Federation

² Institute for Problems of Chemical and Energetic Technologies of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (IPCET SB RAS)
1, Sotsialisticheskaiia Str., Biysk, Altai Region, 659322, Russian Federation

ABSTRACT

The aim of the study was to assess the probability of developing withdrawal syndrome caused by discontinuation of 5-day administration of thiowurtzitan with naloxone challenge test in the experiment.

Materials and methods. The test sample of the analgesic “Thiowurtzitan, capsule 120 mg” served as the study object. The active pharmaceutical ingredient is an organic, low molecular weight compound 4-(3,4-dibromothiophene

carbonyl)-2,6,8,12-tetraacetyl-2,4,6,8,10,12-hexaazatetracyclo [5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}]dodecane that was first synthesized according to computer modeling results at the IPCET SB RAS (Biysk).

The likelihood of developing physical dependence was explored by *per os* administration of thiwurtzine and the reference drug tramadol twice a day for 5 days as follows: 1) at 9 a.m. – thiwurtzine 50 mg / kg and tramadol 10 mg / kg, at 3 p.m. – thiwurtzine 50 mg / kg and tramadol 10 mg / kg; 2) at 9 a.m. – thiwurtzine 50 mg / kg and tramadol 10 mg / kg, at 3 p.m. – thiwurtzine 75 mg / kg and tramadol 15 mg / kg; 3) at 9 a.m. – thiwurtzine 75 mg / kg and tramadol 15 mg / kg, at 3 p.m. – thiwurtzine 75 mg / kg and tramadol 15 mg / kg; 4) at 9 a.m. – thiwurtzine 100 mg / kg and tramadol 20 mg / kg, at 3 p.m. – thiwurtzine 100 mg / kg and tramadol 20 mg / kg; 5) at 9 a.m. – thiwurtzine 100 mg / kg and tramadol 20 mg / kg, at 3 p.m. – naloxone 10 mg / kg subcutaneously.

In all the groups, the intensity of the withdrawal syndrome was studied by specific features in outbred male CD1 mice. During one hour following the naloxone injection, health of mice was assessed according to dominant abstinence components and recessive traits of mild withdrawal syndrome. Two hours after the naloxone injection, the number of mice with negative body weight gain was determined. 24 hours after discontinuation of test compound administration, the open-field test was used to determine the impact on animal behavioral patterns (horizontal and vertical motor and exploratory activity, emotionality and its vegetative manifestations). The hot plate test was carried out to measure the analgesic activity (55°). The criterion of the withdrawal syndrome severity was a decrease in the number of jumping reactions, changes in the general condition of the animals, stimulation of motor activity, manifestations of hyperalgesia, and a decrease in body weight.

Results. No dominant abstinence components and recessive signs of withdrawal syndrome were detected in animals from the thiwurtzine groups. The data obtained in the study (orientation and exploratory behavior, motor activity, emotionality and its vegetative manifestations, grooming, etc.) allow to conclude that thiwurtzine causes no physical dependence in animals after discontinuation of its 5-day administration with naloxone challenge test, as opposed to the reference drug naloxone. A positive disinhibition effect of this analgesic was revealed due to the activated orientation and exploratory behavior (stress caused by the new environment) in the conditions of the open-field test. The animals showed no manifestations of hyperalgesia in the hot plate test. The animals treated with thiwurtzine did not demonstrate any changes in the body weight.

Conclusion. The obtained results prove that thiwurtzine is a non-narcotic analgesic. It evokes no side effects typical of opioid analgesics (tramadol), including development of physical dependence and withdrawal syndrome following naloxone challenge test. Previous *in vivo* and *in silico* studies (docking, molecular modeling, molecular dynamics simulation) on the multi-target mechanism of thiwurtzine explain the absence of its morphine-like effect by the fact that the major targets of the analgesic are TRPA1 receptors and voltage-gated Ca²⁺ channels. With a high degree of probability, the conclusions made herein predict no drug abuse development when thiwurtzine is used in the clinical setting. Absence of ulcerotoxicity found earlier will enable to administer thiwurtzine in long-term cycles for chronic pain syndrome.

Keywords: hexaazaisowurtzitane, thiwurtzine, analgesic activity, withdrawal syndrome, physical dependence, naloxone, tramadol

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 within the state contract No. 14.N08.11.0179 (applied scientific research and experimental development for state needs).

Conformity with the principles of ethics. Animal care and use and experiment design were approved by the Bioethics Committee at Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine (JACUC protocol No. 96092015 of 16.09.2015) and complied with the Directive 2010/63/EU of the European Parliament and the Council of the European Union on the Protection of Animals Used for Scientific Purposes and the order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 199n of 01.09.2016.

For citation: Krylova S.G., Pove'teva T.N., Lopatina K.A., Nesterova Yu.V., Zueva E.P., Afanas'eva O.G., Kulpin P.V., Kiseleva E.A., Suslov N.I., Kulagina D.A., Sysolyatin S.V., Zhdanov V.V. Risk of developing drug abuse in administration of a new hexaazaisowurtzitane derivative-based analgesic (experimental study). *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(1):54–62. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-54-62>.

ВВЕДЕНИЕ

Многие острые и хронические заболевания, травмы и медицинские вмешательства сопряжены с болью, резко снижающей качество жизни и требующей применения обезболивающих средств. По данным

экспертов Международной ассоциации по изучению боли, около 20% человечества страдает от хронического болевого синдрома в результате низкой эффективности симптоматической терапии. По статистике, в России количество онкологических больных и людей с диагнозом инфаркта миокарда и ишемической

болезни сердца, пациентов с различными травмами составляет в год до 13 млн. В связи с вышесказанным анальгетики для лечения сильных и очень сильных болей различной этиологии (включая хронические) и антагонисты опиатов представляют собой стратегически важные категории лекарственных средств [1–3]. Между тем, по оценкам самих анестезиологов и экспертов-аналитиков российского фармрынка, медицинские потребности в противоболевых препаратах нового поколения (усовершенствованные опиоиды, комбинированные анальгетики и др.) обеспечены не более чем на 10%. Кроме того, существующая проблема побочных эффектов (гастро-, нефро-, гепато-, кардио-, гематотоксичность, тератогенность, мутагенность, развитие физического и психологического привыкания) по-прежнему имеет важное медико-социальное значение в связи с высокой доступностью и уровнем потребления обезболивающих средств различных групп [1–3]. Все вышесказанное определяет необходимость поиска, создания и введения в практику принципиально новых малотоксичных анальгетиков, действующих на молекулярные механизмы генерации боли.

В настоящее время в НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ продолжают доклинические исследования инновационного анальгетика (далее – тиовюрцин, TWZ) на основе производного 2,4,6,8,10,12гексаазатетрацикло[5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}] додекана (гексаазаизовюрцитана) для терапии болевого синдрома различного генеза. Выявлено, что экспериментальный образец «Тиовюрцин, капсула 120 мг» обладает низким профилем токсичности, доза ЛД₅₀ находится в пределах 150–5 000 мг/кг (3-й класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76). Выявленная анальгетическая активность продемонстрирована в условиях термического ноцицептивного теста «горячая пластина», модели острой висцеральной и соматически глубокой боли «уксусные корчи», хемогенной модели болевой реакции «формалиновый тест», модели на чувствительность рецепторов TRPV1 «капсаициновый тест», модели «механическое раздражение лапы мыши» (Rendal-Selitto test) [4, 5]. Использование специфических фармакологических анализаторов позволило предположить участие κ-опиоидной системы, TRP-рецепторов в реализации антиноцицептивного действия тиовюрцина с вероятным влиянием на серотонин- и ГАМКергические структуры центральной нервной системы, каналы кальция (Ca²⁺) T-типа 6, 7]. Выявленный мультитаргетный механизм анальгетического действия тиовюрцина реализуется на различных уровнях восприятия, проведения и модуляции ноцицептивной активности, что определяет необходимость исследова-

ния возможности развития лекарственной зависимости в результате курсового применения лекарственного средства.

Целью данного исследования явилось изучение вероятности развития синдрома отмены, вызываемого прекращением 5-суточного введения тиовюрцина по схеме с провокацией налоксоном в эксперименте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на 60 аутбредных самцах мышей стока CD1 (масса 20,5 г; возраст 7–8 нед), 1-й категории, конвенциональных. Животные получены из отдела экспериментального биомоделирования НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ (сертификат здоровья животных). Содержание животных и дизайн экспериментов были одобрены биоэтической комиссией НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга (протокол JACUS № 96092015 от 16.09.2015) и соответствовали Директиве 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях; ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» от 01.08.2015.

Распределение на группы осуществляли рандомизированно, используя в качестве критерия массу тела (±10%). Мышей выводили из эксперимента кранио-цервикальной дислокацией. Объектом исследования является экспериментальный образец «Тиовюрцин, капсула 120 мг». Активная фармацевтическая субстанция представляет собой органическое низкомолекулярное соединение 4-(3,4-дибромтиофенкарбонил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12 гексааза-тетрацикло[5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}]додекан, впервые синтезированное по результатам компьютерного моделирования в Институте проблем химико-энергетических технологий СО РАН (г. Бийск) [5]. Проведенное ранее исследование анальгетической активности тиовюрцина позволило определить эффективную терапевтическую дозу соединения 100 мг/кг для внутрижелудочного пути введения [5, 7].

Для оценки синдрома отмены тиовюрцин и препарат сравнения – трамадола гидрохлорид (ОАО «Органика», Россия), вводили *per os* 2 раза/сут (утром и вечером) в течение 5 сут по схеме: 1) в 9.00 – тиовюрцин 50 мг/кг и трамадол 10 мг/кг, в 15.00 – тиовюрцин 50 мг/кг и трамадол 10 мг/кг; 2) в 9.00 – тиовюрцин 50 мг/кг и трамадол 10 мг/кг, в 15.00 – тиовюрцин 75 мг/кг и трамадол 15 мг/кг; 3) в 9.00 – тиовюрцин 75 мг/кг и трамадол 15 мг/кг, в 15.00 – тиовюрцин 75 мг/кг и трамадол 15 мг/кг; 4) в 9.00 – тиовюрцин 100 мг/кг и трамадол 20 мг/кг, в 15.00 – тиовюрцин 100 мг/кг и трамадол 20 мг/кг; 5) в 9.00 – тиовюрцин

100 мг/кг и трамадол 20 мг/кг, в 15.00 – налоксон подкожно в дозе 10 мг/кг [8–10].

Налоксон (ОАО «Московская фармацевтическая фабрика», Россия) является неселективным антагонистом опиоидных рецепторов. Для проведения экспериментов животных распределяли на шесть групп. Группа 1: контроль (вода очищенная) по схеме. Группа 2: контроль (вода очищенная) по схеме + налоксон. Группа 3: тиовюрцин (декапсулированный) по схеме. Группа 4: тиовюрцин (декапсулированный) по схеме + налоксон. Группа 5: трамадол по схеме. Группа 6: трамадол по схеме + налоксон.

На протяжении 1-го ч после инъекции налоксона оценивали общее состояние мышей по доминантным компонентам абстинентного синдрома и рецессивным признакам легкого течения синдрома отмены (нарушение ушного и корнеального рефлексов, наличие судорог, корчей, тремора в виде «барабанного боя», птоза, прыжков, встряхиваний, стука зубами, синдрома Штраубе, чесания, чихания, бокового положения). Оценивали массу мышей при проведении процедуры рандомизации и через 2 ч после инъекции налоксона. Через 24 ч после отмены тестируемых веществ для определения степени воздействия на структуру поведения животных (эмоциональность, горизонтально-вертикальная двигательная и исследовательская активность) использовали тест «открытое поле» [8, 11]. Мышей помещали в центр установки открытого поля, затем на протяжении 2 мин у каждого животного фиксировали поведенческую активность: горизонтальную (число пересеченных квадратов); вертикальную (число стоек с опорой и без нее на край клетки); исследовательскую (количество заглядываний в отверстия); эмоциональную реакцию и ее вегетативные проявления (дефекацию); груминг.

Малоактивные животные с большей дефекацией в ситуации «открытого поля» считались более эмоциональными, чем те, которые много передвигались, но имели низкий уровень дефекации. Критерием седативного или стимулирующего действия считали статистически значимое изменение показателей горизонтальной и вертикальной двигательной активности. Исследование анальгетической активности проводили с помощью прибора HOT PLATE ANALGESIA METER (Columbus Instruments, США) при 55 °С. Фиксировали латентное время болевой реакции в виде облизывания задних лап, которое появляется у животных с достижением порога болевой чувствительности. Анальгетическую активность представляли в виде среднего латентного времени в группе, а критерием гиперальгезии считали статистически значимое увеличение латентного периода реакции после введения соединений [8].

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием программного обеспечения Statistica 6.0. Для всех данных рассчитаны среднее значение (\bar{X}) и стандартное отклонение (m), которые вместе со значением n (количество вариантов) представлены в итоговых таблицах. Межгрупповые различия проверялись с использованием непараметрического критерия Краскела – Уоллиса и Вилкоксона – Манна – Уитни (U), для сравнения частот использовали критерий углового преобразования Фишера (ϕ). Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$ [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В контрольной серии экспериментов при изучении синдрома отмены с провокацией налоксоном признаков физической зависимости не наблюдалось (табл. 1).

Таблица 1

Проявление рефлексов у аутбредных самцов мышей стока CDI после отмены введения тиовюрцина (50–100 мг/кг) и трамадола (10–20 мг/кг) по схеме с провокацией налоксоном (10 мг/кг п/к)						
Рефлекс	Контроль, $n = 10$	Контроль + налоксон, $n = 10$	Тиовюрцин, $n = 10$	Тиовюрцин + налоксон, $n = 10$	Трамадол, $n = 10$	Трамадол + налоксон, $n = 10$
	Количество животных с проявлением рефлексов, %					
Ушной	100	100	100	100	100	100
Корнеальный	100	100	100	100	100	100
Судороги	0	0	0	0	30*	20*
Тремор	0	0	0	0	20*	20*
Птоз	0	0	0	0	0	10
Прыжки	0	0	0	0	0	10
Встряхивание	0	0	0	0	20*	0
Стук зубами	0	0	0	0	0	0
Синдром Штраубе	0	0	0	0	0	20*
Чесание	100	100	100	100	100	100
Чихание	0	0	0	0	0	0
Боковое положение	0	0	0	0	0	0

* $p < 0,01$ по сравнению с контролем (по критерию Фишера).

У животных, получавших трамадол, регистрировали рецессивные признаки зависимости – тремор (20%), встряхивание (20%) и компонент абстинентного синдрома – судороги (30%) (см. табл. 1). На фоне введения трамадола по схеме налоксон вызывал не только признаки легкого течения синдрома отмены в виде встряхивания (20%), тремора «барабанный бой» (20%), птоза (10%), но и прыжковую активность (10%), синдром Штраубе (20%), судороги (20%), являющиеся «доминантными» компонен-

тами абстинентного синдрома. Тогда как у мышей, получавших тиовюрцин по схеме и в сочетании с налоксоном, отсутствовали все признаки физической зависимости.

Результаты изучения исследовательской активности животных в условиях теста «открытое поле» говорят о том, что тиовюрцин после введения по схеме на фоне налоксона не изменял количество вертикальных стоек и число заглядываний в отверстия за весь период наблюдения (табл. 2).

Таблица 2

Влияние курсового введения тиовюрцина по схеме в нарастающей дозировке (50–100 мг/кг) на структуру поведения самцов мышей стока CDI в тесте «открытое поле» на фоне отмены с провокацией налоксоном (10 мг/кг п/к), $X \pm m$							
Группа наблюдения (количество животных, $n = 10$)	Суммарная двигательная активность	Горизонталь- ная актив- ность	Вертикаль- ная актив- ность	Норковый рефлекс	Груминг	Дефекация	Коэффи- циент асимметрии
<i>1-я мин наблюдения</i>							
1. Контроль водный (по схеме)	42,3 ± 4,0	25,5 ± 2,9	3,1 ± 1,1	13,5 ± 1,9	0,2 ± 0,1	0 ± 0	60,6 ± 3,9
2. Контроль (по схеме) + налоксон	43,1 ± 3,8	28,3 ± 2,8	3,4 ± 0,8	10,7 ± 1,8	0,1 ± 0,1	0,6 ± 0,3	65,4 ± 3,1
3. Тиовюрцин (по схеме)	44,0 ± 4,2	30,3,4 ± 0,1	2,9 ± 0,7	10,9 ± 1,8	0 ± 0	0,2 ± 0,2	66,8 ± 4,1
4. Тиовюрцин (по схеме) + налоксон	54,1 ± 5,1*	35,0 ± 4,0*	4,0 ± 1,3	15,0 ± 1,5	0 ± 0	0,1 ± 0,1	63,5 ± 2,3
5. Трамадол (по схеме)	53,6 ± 4,8	37,0 ± 3,6*	4,6 ± 1,1	11,6 ± 1,7	0 ± 0	0,4 ± 0,3	69,3 ± 3,4
6. Трамадол (по схеме) + налоксон	38,2 ± 3,3 ⁺	25,3 ± 3,0 ⁺	1,9 ± 0,8 ⁺	10,5 ± 1,7	0,3 ± 0,2	0,2 ± 0,1	65,8 ± 5,3
<i>2–3-я мин наблюдения</i>							
1. Контроль водный (по схеме)	73,3 ± 7,1	35,3 ± 4,1	6,5 ± 2,0	30,8 ± 4,1	0,6 ± 0,3	0,1 ± 0,1	48,6 ± 3,4
2. Контроль (по схеме) + налоксон	79,9 ± 5,6	40,1 ± 3,0	8,1 ± 1,6	30,3 ± 3,4	0,9 ± 0,3	0,5 ± 0,3	51,1 ± 3,6
3. Тиовюрцин (по схеме)	78,9 ± 9,0	45,7 ± 5,7	6,1 ± 1,0	26,0 ± 3,4	0,9 ± 0,2	0,2 ± 0,1	57,9 ± 3,3
4. Тиовюрцин (по схеме) + налоксон	96,9 ± 9,2*	52,3 ± 6,12*	6,5 ± 1,2	37,2 ± 3,7	0,5 ± 0,2	0,4 ± 0,4	53,8 ± 3,6
5. Трамадол (по схеме)	102,0 ± 12,1	53,9 ± 9,1	5,9 ± 1,2	41,5 ± 6,1	0,6 ± 0,2	0,4 ± 0,3	51,6 ± 4,2
6. Трамадол (по схеме) + налоксон	83,5 ± 9,45	48,7 ± 7,8	3,8 ± 1,0 [#]	30,2 ± 2,5	0,4 ± 0,2	0,4 ± 0,2	49,5 ± 6,3
<i>Суммарный результат с 1-й по 3-ю мин наблюдения</i>							
1. Контроль водный (по схеме)	115,6 ± 10,3	60,8 ± 6,5	9,6 ± 2,9	44,3 ± 5,4	0,8 ± 0,3	0,1 ± 0,1	52,6 ± 2,7
2. Контроль (по схеме) + налоксон	123,0 ± 9,2	68,4 ± 5,1	11,5 ± 2,2	41,0 ± 4,7	1,0 ± 0,3	1,1 ± 0,6	56,1 ± 2,6
3. Тиовюрцин (по схеме)	122,9 ± 12,2	75,7 ± 8,3	9,0 ± 1,5	36,9 ± 5,0	0,9 ± 0,2	0,4 ± 0,3	61,1 ± 3,1
4. Тиовюрцин (по схеме) + налоксон	151,0 ± 12,8	87,3 ± 8,1*	10,5 ± 2,2	52,2 ± 4,2	0,5 ± 0,2	0,5 ± 0,5	58,0 ± 2,1
5. Трамадол (по схеме)	155,9 ± 15,6*	90,9 ± 11,7*	10,5 ± 2,1	53,1 ± 6,7	0,6 ± 0,2	0,8 ± 0,4	57,4 ± 2,5
6. Трамадол (по схеме) + налоксон	122,0 ± 12,2 ⁺	74,0 ± 10,6	5,7 ± 1,4 [#]	40,7 ± 3,7	0,7 ± 0,3	0,6 ± 0,3	66,9 ± 8,7

* $p < 0,05$ относительно водного контроля, [#] $p < 0,05$ относительно группы «Контроль + налоксон», ⁺ $p < 0,05$ относительно группы «Трамадол» (по критерию Вилкоксона – Манна – Уитни).

Кроме того, отсутствие статистически значимых изменений в показателях груминга и дефекации свидетельствует о том, что лекарственное средство не влияет на эмоциональный уровень животных. Следует отметить увеличение значения суммарной двигательной активности в 1,3 ($p < 0,05$) из-за повышения горизонтальной двигательной активности (по числу пересеченных квадратов) в 1,4 раза ($p < 0,05$) в 1-ю мин наблюдения, в 1,3 ($p < 0,05$) и 1,5 раза ($p < 0,05$) соответственно во 2–3-ю мин эксперимента относительно аналогичных данных контроля.

Выявленное умеренное стимулирующее влияние тиовюрцина на горизонтальную активность может объясняться активацией ориентировочно-исследо-

вательского поведения мышей, обусловленного его растормаживающим действием в структуре поведенческих реакций животных в условиях стресса новизны [8, 11]. Совокупность полученных данных по всем анализируемым показателям (горизонтальная, вертикальная и исследовательская активность, эмоциональность по ее вегетативным проявлениям, груминг и т.д.) позволяет утверждать об отсутствии формирования синдрома отмены. Напротив, статистически значимое снижение значений суммарной, горизонтальной и вертикальной двигательной активности мышей, получавших трамадол с налоксоном, относительно аналогичных показателей группы трамадола соответствовало критерию седативной

активности и свидетельствовало в пользу формирования синдрома отмены (см. табл. 2).

Данные, представленные в табл. 3, позволяют сделать вывод о развитии гиперальгезии у животных, получивших инъекцию налоксона после прекращения введения трамадола, поскольку латентное время болевой ответа превышало таковой показатель группы трамадола в 1,2 раза ($p < 0,05$).

Фоновое значение угнетения болевой чувствительности тиовюрцина при однократном введении составляло 50% в тесте «горячая пластина», тогда как через 24 ч после отмены 5-суточного ведения анальгетика его антиноцицептивная активность оказалась статистически значимой и составила 23,9% относительно водного контроля (табл. 3). В аналогичный период наблюдения провокация налоксоном приводила к снижению активности тиовюрцина на 21% по сравнению с таковым эффектом вышеописанной группы, что позволяет сделать вывод об отсутствии развития гиперальгезии у животных.

Таблица 3

Показатель массы тела аутбредных самцов мышей стока CD1 и антиноцицептивного ответа в тесте «горячая пластина» при синдроме отмены с провокацией налоксоном, $X \pm m$			
Группа животных (количество животных, $n = 10$)	Масса мышей, г		Латентное время развития болевой реакции, с
	до начала введения	после отмены введения	
1. Контроль, вода очищенная (по схеме)	25,5 ± 0,7	25,3 ± 0,9	17,6 ± 2,2
2. Контроль, вода очищенная (по схеме) + налоксон, 10	25,6 ± 0,5	25,7 ± 0,4	17,9 ± 2,0
3. Тиовюрцин (по схеме)	25,5 ± 0,6	26,2 ± 0,4	21,8 ± 2,7*
4. Тиовюрцин (по схеме) + налоксон, 10	25,6 ± 0,5	26,2 ± 0,5	17,2 ± 1,4
3. Трамадол (по схеме)	25,6 ± 0,5	25,5 ± 0,6	17,8 ± 1,3

* $p < 0,05$ относительно группы «Тиовюрцин + налоксон», # $p < 0,05$ относительно группы «Контроль + налоксон», + $p < 0,05$ относительно группы «Трамадол» (по критерию Вилкоксона – Манна – Уитни).

Масса тела экспериментальных животных является одним из важных показателей ветеринарного мониторинга в длительно продолжающемся эксперименте, поскольку может свидетельствовать об общем неблагоприятном воздействии тестируемого вещества на метаболизм, а в сочетании с данными токсикологического исследования – о проявлении побочных и нежелательных эффектов. Негативно-

го изменения массы тела подопытных животных, получавших тиовюрцин по схеме с налоксоном, формирующей синдром отмены, не отмечалось (табл. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные исследования степени воздействия на структуру поведения животных в тесте «открытое поле» (горизонтальная активность, вертикальная и исследовательская активность, эмоциональность и ее вегетативные проявления, груминг и т.д.) позволяют заключить, что тиовюрцин после отмены 5-суточного введения по схеме с провокацией налоксоном не вызывает седацию или эйфорию у животных. В качестве позитивного свойства анальгетика отмечено его растормаживающее действие за счет активации ориентировочно-исследовательского компонента поведения в условиях обстановочной афферентации теста «открытое поле». Следует подчеркнуть, что «доминантных» компонентов абстинентного синдрома и рецессивных признаков синдрома отмены у животных после введения тиовюрцина не зафиксировано, в отличие от трамадол-зависимых грызунов. Снижение массы тела мышей, получавших анальгетик, не отмечалось, что предполагает отсутствие токсического воздействия на метаболизм подопытных животных. Отмена введений тиовюрцина с провокацией налоксоном не вызывала проявления гиперальгезии у животных в тесте «Горячая пластина».

Представленные результаты свидетельствуют о том, что тиовюрцин не вызывает побочных эффектов, типичных для анальгетиков с опиоидным компонентом в механизме действия (трамадол), включающих развитие физической зависимости и формирование синдрома отмены после провокации налоксоном. В подтверждение вышесказанного проведенные ранее исследования *in vivo* и *in silico* (докинг, молекулярное моделирование, моделирование молекулярной динамики) мультитаргетного механизма действия тиовюрцина объясняют отсутствие его морфиноподобного действия тем, что основными мишенями анальгетика являются TRPA1-рецепторы и потенциал-зависимые Ca^{2+} ионные каналы [6, 12]. Полученные выводы позволяют с высокой степенью вероятности прогнозировать отсутствие лекарственной зависимости при клиническом применении малотоксичного высокоэффективного анальгетика, а выявленное ранее отсутствие его ulcerогенного действия позволит применять тиовюрцин длительными курсами без угрозы гастро-токсичности для пациентов с хроническим болевым синдромом.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Соснов А.В., Садовников С.В., Семченко Ф.М., Руфанов К.А., Тохмахчи В.Н., Соснова А.А. и др. Сильнодействующие ненаркотические анальгетики как направление развития фармацевтики. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016;14(1):196–206.
2. Михайлова А.С. Анальгетический арсенал клинициста. *Фарматека*. 2018;(3):50–56.
3. Sawich S.O., Deonarine U., Harding H.E., Dan D., Naraynsingh V. Cannabis and postoperative analgesia. Handbook of cannabis and related pathologies. *Biology, Pharmacology, Diagnosis, and Treatment*. 2017;450–458. DOI: 10.1016/B978-0-12-800756-3.00052-1.
4. Крылова С.Г., Лопатина К.А., Зуева Е.П., Сафонова Е.А., Поветьева Т.Н., Нестерова Ю.В. и др. Анальгетическое действие производного гексаазайсворцитана на моделях соматической боли, вызванной активацией TRPA1- и TRPV1-ионных каналов. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020;19(4):110–118. DOI: 10.20538/1682-0363-2020-4-110-118.
5. Krylova S.G., Povet'eva T.N., Zueva E.P., Suslov N.I., Amosova E.N., Razina T.G. et al. Analgesic activity of hexaazaisowurtzitane derivatives. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2019;166(4):461–465. DOI: 10.1007/s10517-019-04372-9.
6. Krylova S.G., Lopatina K.A., Nesterova Yu.V., Povet'eva T.N., Kul'pin P.V., Afanas'eva O.G. et al. Some aspects of investigation of the central mechanism of antinociceptive effect of a new analgetic from the hexaazaisowurtzitane group. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021;170(6):752–758. DOI: 10.1007/s10517-021-05148-w.
7. Лопатина К.А., Крылова С.Г., Зуева Е.П., Сафонова Е.А., Разина Т.Г., Рыбалкина О.Ю. и др. Изучение механизма действия нового анальгетика производного гексаазайсворцитана: эффекты медиаторов воспаления. *Российский журнал боли*. 2018;58(4):68–72.
8. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К, 2013:944.
9. Rice A.S., Cimino-Brown D., Eisenach J.C., Kontinen V.K., Lacroix-Fralish M.L., Machin I. et al. Animal models and the prediction of efficacy in clinical trials of analgesic drugs: a critical appraisal and call for uniform reporting standards. *Pain*. 2008;139:243–247. DOI: 10.1016/j.pain.2008.08.017.
10. Barrot M. Tests and models of nociception and pain in rodents. *Neuroscience*. 2012;211:39–50. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.12.041.
11. Brady J.V., Nauta W.J.H. Subcortical mechanisms in emotional behavioral affective changes following septal forebrain lesions in the albino rat. *J. Comparative and Physiol. Psychol.* 1953;46(3):339–341.
12. Aguero S., Megy S., Eremina V.V., Kalashnikov A.I., Krylova S.G., Kulagina D.A. et al. Discovery of a novel non-narcotic analgesic derived from the CL-20 explosive: synthesis, pharmacology, and target identification of thiowurtzine, a potent inhibitor of the opioid receptors and the ion channels. *ACS Omega*. 2021;6(23):15400–15411. DOI: 10.1021/acsomega.1c01786.

Вклад авторов

Крылова С.Г. – разработка концепции и дизайна экспериментов, участие в опытах, проверка критически важного интеллектуального содержания. Лопатина К.А. – осуществление экспериментов, статистический анализ, написание статьи. Зуева Е.П., Суслов Н.И. – проверка критически важного интеллектуального содержания. Поветьева Т.Н. – разработка концепции и дизайна экспериментов, участие в экспериментах. Нестерова Ю.В. – участие в экспериментах, статистический анализ. Афанасьева О.Г., Киселева Е.А., Кульпин П.В. – участие в экспериментах. Сысолятин С.В. – организация синтеза объекта исследования. Кулагина Д.А. – синтез и предоставление объекта исследования. Жданов В.В. – анализ результатов компьютерного прогнозирования активности, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Информация об авторах

Крылова Светлана Геннадьевна – д-р биол. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория онкофармакологии, НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ, г. Томск, krylova5935@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0249-1395>

Лопатина Ксения Александровна – канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория онкофармакологии, НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ, г. Томск, k.lopatina@pharmso.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4445-4859>

Зуева Елена Петровна – д-р биол. наук, профессор, зав. лабораторией онкофармакологии, НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ, г. Томск, zep0929@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6480-6770>

Поветьева Татьяна Николаевна – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотрудник, лаборатория фитотерапии и специального питания, НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ, г. Томск, ptn@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8644-489X>

Нестерова Юлия Владимировна – канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория фитотерапии и специального питания, НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ, г. Томск, nes-yuliya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1382-926X>

Афанасьева Ольга Геннадьевна – канд. биол. наук, науч. сотрудник, лаборатория фитотерапии и специального питания, НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ, г. Томск, olgaafanasjeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7374-5586>

Киселева Елена Александровна – мл. науч. сотрудник, лаборатория онкофармакологии, НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ, г. Томск, Elena_Kis@sibmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3732-1302>)

Кульпин Павел Валерьевич – мл. науч. сотрудник, лаборатория фитотерапии и специального питания, НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ, г. Томск, pavellevap@inbox.ru

Суслов Николай Иннокентьевич – д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией фитотерапии и специального питания, НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ, г. Томск, nis-51@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7993-5639>

Кулагина Дарья Александровна – канд. хим. наук, мл. науч. сотрудник, лаборатория медицинской химии, ИПХЭТ СО РАН, г. Бийск, imbir@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4673-5817>

Сысолятин Сергей Викторович – д-р хим. наук, профессор, член-корр. РАН, зав. лабораторией медицинской химии, директор ИПХЭТ СО РАН, г. Бийск, dir@ipcet.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1405-171X>

Жданов Вадим Вадимович – д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, директор НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ, г. Томск, Zhdanov_vv@pharmso.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9516-0204>

(✉) **Крылова Светлана Геннадьевна**, krylova5935@gmail.com

Поступила в редакцию 25.06.2021;
одобрена после рецензирования 17.09.2021;
принята к публикации 24.09.2021

УДК 615.26.017: 616-008.853.2:57.082.26
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-63-67>

Оценка функций культивированных лимфоцитов при воздействии препаратов, используемых в косметологической практике

Кудревич Ю.В.¹, Кузнецова Е.К.², Долгушин И.И.¹, Зиганшин О.Р.¹

¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет (ЮУГМУ)
Россия, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

² Оренбургский государственный медицинский университет (ОГМУ)
Россия, 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6

РЕЗЮМЕ

Цель – определить количество лимфоцитов, внутриклеточных лимфоцитарных цитокинов, клеточный цикл лимфоцитов, выделенных из крови пациентов при воздействии различных препаратов, оценить функции культивированных лимфоцитов при воздействии препаратов *in vivo* и *in vitro*.

Материалы и методы. Исследованию подвергались лимфоциты, выделенные из крови здоровых женщин при различных условиях. На первом этапе исследования выделялись Т-лимфоциты из крови пациентов до воздействия препарата. Определялись: абсолютное и относительное количество лимфоцитов, внутриклеточные цитокины, клеточный цикл.

На втором этапе в питательную среду, где культивировались лимфоциты, выделенные из крови пациентов, которые не получали системно препараты, добавлялись препараты. К лимфоцитам первой группы пациентов в питательную среду добавлялся препарат экстракта плаценты, к лимфоцитам второй группы пациентов – препарат гиалуроновой кислоты.

На третьем этапе выделялись и культивировались лимфоциты, которые были выделены из крови пациентов после системного воздействия на организм препарата экстракта плаценты или препарата гиалуроновой кислоты, после чего определялись те же показатели лимфоцитов.

Результаты. Количество Т-лимфоцитов увеличивалось при системном использовании препаратов экстракта плаценты и гиалуроновой кислоты и практически не менялось по сравнению с исходными данными при добавлении этих препаратов в питательную среду. Экстракт плаценты и гиалуроновая кислота положительно влияют на митотическую активность клеток, экстракт плаценты в большей степени, чем гиалуроновая кислота. Оба препарата не оказывают негативного влияния на процессы апоптоза Т-лимфоцитов. При действии экстракта плаценты лимфоциты выделяют больше интерлейкинов, которые способствуют пролиферации кератиноцитов.

Заключение. Препараты экстракта плаценты и гиалуроновой кислоты оказывают стимулирующее действие на кератиноциты. Препарат экстракта плаценты оказывают стимулирующее действие на Т-лимфоциты при системном воздействии на организм.

Ключевые слова: культивация лимфоцитов, внутриклеточные цитокины, экстракт плаценты, гиалуроновая кислота

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.

Для цитирования: Кудревич Ю.В., Кузнецова Е.К., Долгушин И.И., Зиганшин О.Р. Оценка функций культивированных лимфоцитов при воздействии препаратов, используемых в косметологической практике. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(1):63–67. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-63-67>.

✉ Кудревич Юлия Валерьевна, cyton@mail.ru

Assessment of the functions of cultured lymphocytes when exposed to drugs used in cosmetology

Kudrevich Y.V.¹, Kuznetsova E.K.², Dolgushin I.I.¹, Ziganshin O.R.¹

¹ South Ural State Medical University (SUSMU)
64, Vorovskogo Str., Chelyabinsk, 454092, Russian Federation

² Orenburg State Medical University (OSMU)
6, Sovetskaya Str., Orenburg, 460000, Russian Federation

ABSTRACT

The aim of the study was to determine the number of lymphocytes, intracellular cytokines produced by lymphocytes, and the cell cycle of lymphocytes isolated from the blood of patients when exposed to various drugs, as well as to assess the functions of cultured lymphocytes when exposed to drugs *in vivo* and *in vitro*.

Materials and methods. The study involved lymphocytes isolated from the blood of healthy women under various conditions. At the first stage of the study, T-lymphocytes were isolated from the blood of patients before exposure to the drug. The absolute and relative lymphocyte count, the number of intracellular cytokines, and the cell cycle were determined.

At the second stage, the drugs were added to the nutrient medium, where lymphocytes isolated from the blood of patients who did not receive systemic drugs were cultured. The placental extract preparation was added to the lymphocytes isolated from the first group of patients, while the hyaluronic acid preparation was added to the lymphocytes isolated from the second group of patients.

At the third stage, the lymphocytes isolated from the blood of patients after systemic exposure to the placental extract preparation or hyaluronic acid preparation were isolated and cultured, after which the same lymphocyte parameters were determined.

Results. The number of T-lymphocytes increased with the systemic use of the placental extract and hyaluronic acid preparations and practically did not change compared with the baseline data, when these drugs were added to the nutrient medium. Placental extract and hyaluronic acid had a positive effect on the mitotic activity of cells; it is worth noting that the effect of placental extract was greater than that of hyaluronic acid. Both drugs did not have a negative effect on apoptosis of T-lymphocytes. Under the effect of placental extract, lymphocytes secreted more interleukins, which contributed to proliferation of keratinocytes.

Conclusion. The placental extract and hyaluronic acid preparations have a stimulating effect on keratinocytes. The placental extract preparation has a stimulating effect on T-lymphocytes after systemic exposure of the body to it.

Keywords: lymphocyte culture, intracellular cytokines, placental extract, hyaluronic acid

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 state that they received no funding for the study.

For citation: Kudrevich Y.V., Kuznetsova E.K., Dolgushin I.I., Ziganshin O.R. Assessment of the functions of cultured lymphocytes when exposed to drugs used in cosmetology. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(1):63–67. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-63-67>.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из активно изучаемых и развивающихся направлений в медицине эстетической и не только является применение препаратов, в основе которых лежит экстракт плаценты человека, представляющий собой активный комплекс, включающий аминокислоты, ферменты, в том числе и антиоксидантной защиты, витамины, минералы, факторы роста, иммуностропные вещества и т.д. В научных источниках опубликованы данные о стимуляции препаратами

экстракта плаценты регенерации разных тканей [1, 2], о регулирующем влиянии экстракта плаценты на процессы воспаления [3].

В косметологической практике для улучшения качества кожи широко используются препараты гиалуроновой кислоты. Гиалуроновая кислота способствует задержке воды в дерме, оказывает стимулирующее влияние на фибробласты, что приводит к увеличению количества коллагеновых волокон в дерме, нейтрализует действие провоспалительных интерлейкинов в коже, играющих роль в старении кожи [4–7].

В литературных источниках появляется все больше информации об изменениях в коже после воздействия препаратов, способствующих омоложению, но данных о реакциях иммунной системы на введение таких препаратов практически нет. Целью нашего исследования явилось определение количества лимфоцитов, внутриклеточных лимфоцитарных цитокинов, клеточного цикла лимфоцитов, выделенных из крови пациентов при воздействии различных препаратов, а также оценка функции культивированных лимфоцитов при воздействии препаратов *in vivo* и *in vitro*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследованию подвергались лимфоциты, выделенные и культивированные из крови здоровых женщин при различных условиях. На первом этапе исследования были выделены Т-лимфоциты из крови пациентов до введения им препарата экстракта плаценты и гиалуроновой кислоты. Эти лимфоциты культивировались в питательной среде, после чего определялись абсолютное и относительное количество лимфоцитов, количество лимфоцитов, находящихся в апоптозе, внутриклеточные лимфоцитарные цитокины, клеточный цикл.

На втором этапе в питательную среду, где культивировались лимфоциты, выделенные из крови пациентов, которые не получали препараты системно, добавлялись препараты. К лимфоцитам первой группы пациентов в питательную среду добавлялся препарат экстракта плаценты, к лимфоцитам второй группы пациентов – препарат гиалуроновой кислоты (воздействие препаратов *in vitro*). После определенного инкубационного периода определялись те же показатели, что и на первом этапе исследования.

На третьем этапе выделялись и культивировались лимфоциты, которые были выделены из крови пациентов после системного воздействия на организм препарата экстракта плаценты или препарата гиалуроновой кислоты (воздействие препаратов *in vivo*), после чего определялись те же показатели лимфоцитов.

Полученные данные подвергались статистической обработке. Согласно критерию Колмогорова – Смирнова, распределение выборки было неправильным, поэтому использовались непараметрические методы статистической обработки полученного материала. Определяли моду *Mo*, медиану, 25-й и 75-й процентиля *Me* (25/75). Расчет проводился с помощью пакетов прикладных программ IBM SPSS Statistics 2.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе исходное среднее абсолютное количество Т-лимфоцитов, выделенных из крови пациенток, не получавших никакого воздействия, со-

ставляло 15 448 клеток, а относительное количество – 97,2%. После воздействия препарата экстракта плаценты *in vitro* эти показатели практически не изменились и составили 15 749 клеток и 97,0% соответственно, а при воздействии препарата экстракта плаценты *in vivo* абсолютное количество Т-лимфоцитов значительно увеличилось и стало составлять 19402 клеток в среде.

При воздействии гиалуроновой кислоты абсолютное и относительное количество Т-лимфоцитов как при *in vivo*, так и при *in vitro* воздействии снижалось. Так, *in vitro* количество Т-лимфоцитов стало составлять 14 888 клеток, *in vivo* – 12 349, т. е. при системном воздействии на организм препарата гиалуроновой кислоты произошло более выраженное снижение количества лимфоцитов. Такая же тенденция была и в изменении относительного количества лимфоцитов: 95,3 и 95,1% при *in vitro* и *in vivo* воздействии соответственно.

Оценивая количество пролиферирующих клеток, которые находились в стадии G2 и стадии M клеточного цикла (это синтетическая и митотическая фазы, свидетельствующие об активной пролиферации клеток), мы обнаружили увеличение этого показателя у пациентов обеих групп, получивших экстракт плаценты и препарат гиалуроновой кислоты. Причем увеличение происходило при воздействии препаратов как *in vitro*, так и *in vivo*. При воздействии экстракта плаценты абсолютное количество пролиферирующих клеток увеличилось со 143 до 276 *in vitro* и до 887 *in vivo*, а при воздействии гиалуроновой кислоты до 396 и 194 клеток соответственно. Таким образом, степень увеличения количества клеток более выражена при воздействии экстракта плаценты, что, вероятно, объясняется иммуностропными свойствами этого препарата.

Относительное количество пролиферирующих клеток также увеличивалось. Тенденция была такой же, как и при увеличении абсолютного количества пролиферирующих Т-лимфоцитов. На количество апоптотических клеток препараты практически не оказывали влияния. Абсолютное и относительное количество лимфоцитов, находящихся в апоптозе, практически не менялось ни при воздействии обоих препаратов *in vitro*, ни *in vivo*. Это может свидетельствовать о том, что препараты экстракта плаценты и гиалуроновой кислоты не оказывали негативного влияния на организм.

ДНК-индекс, т. е. соотношение клеток, клеточный цикл которых находился в стадии G1 и G2, практически не менялся при воздействии разных препаратов. Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1

Количество культивированных лимфоцитов, показатели клеточного цикла лимфоцитов до и после воздействия препаратов <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>						
Показатель	Статистические показатели	Культивация лимфоцитов				
		без воздействия, <i>n</i> = 12	с добавлением экстракта плаценты <i>in vitro</i> , <i>n</i> = 12	после системного воздействия экстракта плаценты <i>in vivo</i> , <i>n</i> = 12	с добавлением гиалуроновой кислоты <i>in vitro</i> , <i>n</i> = 12	после системного воздействия гиалуроновой кислоты <i>in vivo</i> , <i>n</i> = 12
Нормальные клетки (G0/G1)	<i>Mo</i>	2 480	15 874	8 708	11 153	14 333
	<i>Me</i> (25/75)	15 448 (1476,0/1570,0)	15 749 (13704,0/17169,0)	19 402 (12184,0/46790,0)**	14 888 (9321/16291)	12 349 (6765/14223)**
Пролиферирующие клетки (G2, M)	<i>Mo</i>	28	31	18	6	70
	<i>Me</i> (25/75)	143 (26,25/443,7)	276 (83,7/415,5)*	887 (242,0/1556,0)**	396 (119,7/586,0)**	194 (80,2/432,7)
Апоптотические клетки	<i>Mo</i>	10,0	4,0	0,8	42,0	4,0
	<i>Me</i> (25/75)	37 (3,75/55,7)	31,5 (10/53)	42 (4,5/81,5)	19,5 (4,5/42,5)	37,5 (14/66)
Нормальные клетки (G0/G1)	<i>Mo</i>	95,2	97,8	82,7	62,3	82,1
	<i>Me</i> (25/75)	97,2 (95,2/98,7)	97 (93,6/97,8)	96,4 (85,6/99,2)	95,3 (90,7/97,3)	95,1 (89,0/97,2)
Пролиферирующие клетки G2, M)	<i>Mo</i>	0,1	0,2	0,1	0,2	0,51
	<i>Me</i> (25/75)	0,15 (0,1/0,91)	0,58 (0,17/1,62)**	1,4 (0,42/4,35)**	0,64 (0,31/1,22)**	0,87 (0,62/1,32)**
Апоптотические клетки	<i>Mo</i>	0,1	0,1	0,3	0,3	0,4
	<i>Me</i> (25/75)	0,3 (0,1/2,3)	0,4 (0,1/1,67)	0,3 (0,15/1,45)	0,35 (0,3/0,55)	0,55 (0,32/0,9)
ДНК-индекс (G1/G2)	<i>Mo</i>	1,93	1,96	1,67	1,96	0,97
	<i>Me</i> (25/75)	1,93 (1,84/2,08)	1,97 (1,91/2,11)	2,01 (1,9/6,52)	1,97 (1,96/2)	1,96 (1,85/2)

***p* < 0,01, **p* < 0,05 – достоверность отличий между показателями до воздействия и после воздействия препаратов *in vitro* и *in vivo* (здесь и в табл. 2).

При оценке количества внутриклеточных цитокинов, которые культивированные Т-лимфоциты выделяли в питательную среду, мы обнаружили снижение количества интерлейкина (IL) 1b, вырабатываемого субпопуляцией CD4+. Его уменьшение наблюдалось при добавлении в питательную среду как экстракта плаценты, так и гиалуроновой кислоты.

Субпопуляция лимфоцитов с фенотипом CD8+ этот цитокин выделяла в большей степени при до-

бавлении экстракта плаценты, чем при добавлении гиалуроновой кислоты.

Уровень IL-17A увеличивался в среде, где культивировались лимфоциты с фенотипом CD4+ с добавлением экстракта плаценты, и снижался при добавлении к этим лимфоцитам гиалуроновой кислоты. Количество IL-17A, вырабатываемого лимфоцитами с фенотипом CD8+, увеличивалось при добавлении экстракта плаценты и гиалуроновой кислоты. Данные представлены в табл. 2.

Таблица 2

Количество внутриклеточных цитокинов до воздействия препаратов и после добавлении препаратов в питательную среду				
Показатель	Статистические показатели	Продукция цитокинов лимфоцитами		
		спонтанная, <i>n</i> = 12	с добавлением в среду экстракта плаценты, <i>n</i> = 12	с добавлением в среду гиалуроновой кислоты, <i>n</i> = 12
CD4+(IL1b)	<i>Mo</i>	4,0	25,0	3,0
	<i>Me</i> (25/75)	12,0 (4,0/61,25)	8,0 (3,75/26,75)**	8,5 (4,5/56,0)**
CD8+(IL1b)	<i>Mo</i>	7,0	17,0	7,0
	<i>Me</i> (25/75)	8,5 (2,0/20,25)	10,5 (6,25/17,0)**	7,0 (6,0/7,5)
CD4+(IL-17A)	<i>Mo</i>	1,0	2,0	4,0
	<i>Me</i> (25/75)	6,0 (1,0/19,0)	9,0 (6,5/24,0)**	4,0 (3,0/4,0)**
CD8+(IL-17A)	<i>Mo</i>	4,0	8,0	9,0
	<i>Me</i> (25/75)	6,0 (4,0/10,0)	8,5 (7,75/18,0)*	9,0 (9,0/12,0)*

ОБСУЖДЕНИЕ

Количество Т-лимфоцитов при воздействии экстракта плаценты увеличивалось *in vivo* и практически не менялось *in vitro*. Это, вероятно, свидетельствует о том, что описанное иммуностропное действие экстракта плаценты будет реализовываться при условии комплексного действия на иммунную систему организма, где все звенья иммунной системы связаны друг с другом и находятся в тесном взаимодействии и взаимовлиянии.

Количество лимфоцитов при воздействии гиалуроновой кислоты, напротив, снижалось *in vivo* и не менялось *in vitro*. Этот факт, видимо, обусловлен необходимостью элиминировать чужеродное вещество, которым является гиалуроновая кислота, вводимая внутридермально, и лимфоциты расходуются на этот процесс.

И экстракт плаценты, и гиалуроновая кислота стимулируют митоз и пролиферацию клеток. При системном действии экстракта плаценты этот процесс идет более активно по сравнению с системным влиянием гиалуроновой кислоты, что, возможно, объясняется более выраженным положительным влиянием экстракта плаценты на иммунную систему и организм в целом. На процессы апоптоза лимфоцитов эти препараты никакого влияния не оказывают, что может говорить о безопасности их применения препаратов для иммунной системы.

Оценивая количество интерлейкинов, которые оказывают стимулирующее влияние на пролиферацию кератиноцитов, можно говорить о том, что общее количество интерлейкинов 1b и 17A увеличивается в большей степени при действии экстракта плаценты, чем гиалуроновой кислоты. На этом основании можно рассуждать о большей эффективности экстракта плаценты в отношении обновления клеток кожи, хотя и гиалуроновая кислота обладает подобным действием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экстракт плаценты оказывает стимулирующее влияние на лимфоциты при системном действии препарата на организм. Также результаты исследования позволяют рассуждать о стимулирующем действии экстракта плаценты и гиалуроновой кислоты не только на иммунную систему, но и на качество кожи.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Pal P., Mallick S., Mandal S.K., Das M., Dutta A.K., Datta P.K. et al. Human placental extract: *in vivo* and *in vitro* assessments of its melanocyte growth and pigment-inducing activities. *International Journal of Dermatology*. 2002;41:760–767. DOI: 10.1046/j.1365-4362.2002.01524.x.
2. Seo T., Han I., Yoon J., Seol I., Kim Y., Jo H. et al. Growth-promoting activity of Hominis Placenta extract on regenerating sciatic nerve. *Acta Pharmacol. Sin*. 2006;27(1):50–58. DOI: 10.1111/j.1745-7254.2006.00252.x.
3. Lee K., Kim T., Lee W., Rim S., Lee S. Anti-inflammatory and analgesic effects of human placenta extract. *Nat. Prod. Res.* 2011;25(11):1090–1100. DOI: 10.1080/14786419.2010.489050.
4. Arora G., Arora S., Sadoughifar R., Batra N. Biorevitalization of the skin with skin boosters: Concepts, variables, and limitations. *J. Cosmet. Dermatol.* 2021;20(8):2458–2462. DOI: 10.1111/jocd.13871.
5. Sparavigna F., Tenconi B., De Ponti I. Antiaging, photoprotective, and brightening activity in biorevitalization: a new solution for aging skin. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2015;10(8):57–65. DOI: 10.2147/CCID.S77742.
6. Zerbinati N., Sommatis S., Maccario C., Capillo M., Francesco S., Rauso R. et al. *In vitro* evaluation of the effect of a not cross-linked hyaluronic acid hydrogel on human keratinocytes for mesotherapy. *Gels*. 2021;7(1):15. DOI: 10.3390/gels7010015.
7. Avantaggiato A., Girardi A., Palmieri A., Pascali M., Carinci F. Comparison of bio-revitalizing injective products: a study on skin fibroblast cultures. *Rejuvenation Res.* 2015;18(3):270–276. DOI: 10.1089/rej.2014.1654.

Информация об авторах

Кудревич Юлия Валерьевна – канд. мед. наук, доцент, кафедра дерматовенерологии, ЮУГМУ, г. Челябинск, cyton@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8867-0775>

Кузнецова Евгения Константиновна – канд. мед. наук, доцент, кафедра дерматовенерологии, ОГМУ, г. Оренбург, estroukova@ya.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8670-2828>

Долгушин Илья Ильич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, зав. кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии, ЮУГМУ, г. Челябинск, dol-ii@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0901-8042>

Зиганшин Олег Раисович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии, ЮУГМУ, г. Челябинск, ziganshin_oleg@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5857-0319>

(✉) Кудревич Юлия Валерьевна, cyton@mail.ru

Поступила в редакцию 19.04.2021;
одобрена после рецензирования 28.05.2021;
принята к публикации 24.09.2021

УДК 616.12-005.4-036.12:616.895]-082.5
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-68-75>

Влияние аффективных расстройств на самооценку качества жизни у больных хронической ишемической болезнью сердца

Лебедева Е.В.^{1,2}, Счастный Е.Д.¹, Нонка Т.Г.², Налесник Е.О.², Суровцева А.К.¹, Васильева С.Н.¹, 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, Томск, ул. Киевская, 111а

РЕЗЮМЕ

Цель – определить различия самооценки социального функционирования пациентов с хронической коронарной болезнью в зависимости от наличия коморбидных аффективных расстройств (АР).

Материалы и методы. С помощью опросника самооценки социальной адаптации (SASS), позволяющего оценить уровень социального функционирования и удовлетворенность различными аспектами социальной жизни, изучены особенности социального функционирования больных кардиологического стационара с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) с АР ($n = 248$) и без ($n = 291$). У 290 пациентов (средний возраст – $56,6 \pm 6,7$ лет) с хронической ИБС выявлялись хронические АР (45%), депрессивные эпизоды (ДЭ) впервые возникшие диагностированы у 24% пациентов, а рекуррентные ДЭ – у 24,5%. В 6,5% случаев обнаружено биполярное аффективное расстройство. Качественные и количественные показатели исследованы с помощью U -критерия Манна – Уитни и T -критерия, для оценки частот применялся метод χ^2 по Пирсону.

Результаты. Общий средний балл по SASS у больных хронической ИБС с АР соответствовал уровню затрудненной социальной адаптации 33,7 [29,5; 39], а группе без АР – хорошей социальной адаптации $40,8 \pm 6,3$ ($p < 0,05$). В группе без АР преобладали пациенты с нормальной социальной адаптацией ($n = 215$; 73,8%), а у больных с АР социальная адаптация была чаще затруднена ($n = 148$; 59,7%). У пациентов хронической ИБС в зависимости от АР различалась частота нарушений в разных сферах социальной адаптации: занятость, интерес и удовольствие от деятельности, распоряжение своими доходами, удовольствие и интерес от поиска информации, социальная поддержка ($p = 0,001$).

Заключение. Более высокая частота выраженного нарушения социального функционирования пациентов с хронической ИБС и АР определяет необходимость учета данного факта при планировании реабилитационных мероприятий в данной группе пациентов.

Ключевые слова: аффективные расстройства, хроническая ишемическая болезнь сердца, самооценка качества жизни и социального функционирования, половые различия

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

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках ГЗ 075-01184-22-00, ФНИ «Биопсихосоциальные механизмы патогенеза и клинического полиморфизма, адаптационный потенциал и предикторы эффективности терапии у больных с психическими и поведенческими расстройствами в регионе Сибири», регистрационный номер 122020200054-8.

✉ Лебедева Елена Владимировна, evl26021971@gmail.com

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол № 115 от 26.11.2018).

Для цитирования: Лебедева Е.В., Счастный Е.Д., Нонка Т.Г., Налесник Е.О., Суровцева А.К., Васильева С.Н., Репин А.Н. Влияние аффективных расстройств на самооценку качества жизни у больных хронической ишемической болезнью сердца. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(1):68–75. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-68-75>.

The impact of affective disorders on self-assessment of the quality of life in patients with chronic coronary artery disease

Lebedeva E.V.¹, Schastnyy E.D.¹, Nonka T.G.², Nalesnik E.O.², Surovtseva A.K.¹, Vasilieva S.N.¹, Repin A.N.²

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

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

ABSTRACT

Aim. To determine the differences in self-assessment of social functioning by patients with chronic coronary artery disease (CAD), depending on the presence of comorbid affective disorders (ADs).

Materials and methods. Using the Social Adaptation Self-Evaluation Scale (SASS), which makes it possible to assess the degree of social functioning and satisfaction with various aspects of social life, we studied the features of the social functioning of heart hospital patients with chronic CAD with ($n = 248$) and without AD ($n = 291$). In 290 patients (average age 56.6 ± 6.7 years) with chronic CAD, chronic ADs (45%) were revealed; depressive episodes (DEs) were diagnosed for the first time in 24% of patients, and 24.5% of patients had recurrent DEs. Bipolar disorder was found in 6.5% of cases. Qualitative and quantitative parameters were investigated using the Mann – Whitney U test and Student's t -test. To assess the frequencies, the Pearson's chi-squared test was used.

Results. The mean total SASS score in the patients with chronic CAD with AD corresponded to difficult social adaptation (33.7 [29.5; 39]), while the patients without AD had good social adaptation score of 40.8 ± 6.3 ($p < 0.05$). In the group without AD, patients with normal social adaptation prevailed ($n = 215$; 73.8%), while patients with AD more often had difficulties with social adaptation ($n = 148$; 59.7%). In the CAD patients, depending on the presence of AD, the frequency of disturbances in various spheres of social adaptation differed: employment, interest in and pleasure from activities, disposition of income, pleasure from and interest in seeking information, social support ($p = 0.001$).

Conclusion. Higher frequency of pronounced impairment in social functioning in patients with chronic CAD with AD determines the need for taking this fact into consideration when planning rehabilitation measures in this group of patients.

Keywords: affective disorders, chronic coronary artery disease, self-assessment of quality of life and social functioning, gender differences

Conflict of interests. 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 state assignment 075-01184-22-00, BSR 'Biopsychosocial mechanisms of pathogenesis and clinical polymorphism, adaptive potential and predictors of the effectiveness of therapy in patients with mental and behavioral disorders in the Siberian region', registration number 122020200054-8.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent. The study was approved by the local Ethics Committee at the Mental Health Research Institute of Tomsk NRMC of RAS (Protocol No. 115 of 26.11.2018).

For citation: Lebedeva E.V., Schastnyy E.D., Nonka T.G., Nalesnik E.O., Surovtseva A.K., Vasilieva S.N., Repin A.N. The impact of affective disorders on self-assessment of the quality of life in patients with chronic coronary artery disease. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(1):68–75. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-68-75>.

ВВЕДЕНИЕ

Социально-демографические и психосоциальные факторы способствуют развитию депрессии и сердечно-сосудистых заболеваний. В связи с тем, что психосоциальные факторы риска (ФР) влияют на прогноз сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), важно скринировать их с помощью стандартизованных опросников у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) и пациентов с ССЗ с последующей коррекцией [1]. У пациентов с коронарной болезнью депрессия является наиболее значимым фактором, определяющим качество жизни [2–4].

В исследовании здоровья и питания (NHANES III) большая депрессия или суицидальная попытка в анамнезе ассоциированы с практически 15-кратным повышенным риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин, и более чем 3-кратным – у мужчин [5]. Проспективное исследование психического здоровья обнаружило, что у женщин до 40 лет с депрессией риск развития коронарной болезни в 6 раз выше, чем у женщин этого же возраста без депрессии, и депрессия оказалась не связана с ИБС у мужчин или пожилых людей. В целом научные данные подтверждают более тесную связь депрессии и ИБС у женщин более молодого возраста.

Недавние обзоры, касающиеся ассоциации депрессии и ИБС, были ограничены отсутствием данных о ходе депрессии. В основном они предполагают связь между конкретными биологическими или социально-демографическими переменными и депрессией на исходном уровне, но ответ на антидепрессивное лечение у пациентов с коморбидной ИБС менее изучен [6, 7]. При этом хорошо известно, что многие ФР коронарной патологии являются индикаторами депрессии и низкого ответа на антидепрессивное лечение, например повышенные маркеры воспаления, отсутствие физической активности или дисфункция щитовидной железы [8].

F. Vitinius и соавт. [9] обнаружили связь старшего возраста, отсутствие данных о перенесенном инфаркте миокарда и более высокую вариабельность сердечного ритма с благоприятным исходом депрессии. Тогда как гиперурикемия, высокие триглицериды, III функциональный класс по NYHA, состояние после реанимации, использование гормонов щитовидной железы, антидиабетических препаратов,

анальгетиков, бета-блокаторов, препаратов мочевой кислоты и антихолинергических препаратов связано с неблагоприятным влиянием на показатель депрессии по шкале HADS-D [10]. При изучении общих и биохимических анализов не обнаружено существенных различий между группами исследования, и сопутствующие заболевания также не оказали существенного влияния на результаты. Исследований, посвященных вкладу АР в самооценку социального функционирования и качества жизни у больных хронической коронарной болезнью, недостаточно.

Цель исследования – определить различия самооценки социального функционирования и качества жизни пациентов с хронической коронарной болезнью при коморбидности с АР и без нее.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В кардиологическом стационаре сформированы две группы пациентов с хронической ИБС: первая – с выявленными аффективными расстройствами (АР) ($n = 248$), вторая – без них ($n = 291$). У 290 пациентов (до 70 лет) с хронической ИБС выявлялись хронические АР (45%), впервые возникшие депрессивные эпизоды (ДЭ) диагностированы у 24% пациентов, а рекуррентные ДЭ – у 24,5%. В 6,5% случаев обнаружено биполярное аффективное расстройство. В 91,7% случаев депрессивный синдром был полиморфным, чаще с тревожным компонентом (54,8%) [11]. Заполнили шкалу самооценки социальной адаптации 248 пациентов из этой группы, из них мужчин – 194 (78,2%) и женщин – 54 (21,8%). Средний возраст в группе с АР составил $56,6 \pm 6,7$ лет. Средний возраст мужчин $57,2 \pm 6,5$ лет, женщин $59,3 \pm 7,1$ лет ($p = 0,04$). Все участники исследования подписали информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ психического здоровья Томского научного медицинского центра (протокол № 115 от 26.11.2018).

Депрессия по соответствующей шкале Бека в группе АР составила 9 [6; 13] баллов, что соответствует клинически значимому уровню. Выраженность тревоги по шкале тревоги Шихана в группе с АР – 38 [22,5; 58] баллов. Аффективное расстройство длилось 10 [1,5; 20] лет. ИБС чаще развивалась на фоне манифестировавшего аффективного расстройства.

Во вторую группу вошли пациенты с хронической ИБС без аффективных расстройств ($n = 291$) в возрасте до 70 лет. Средний возраст в группе без АР – $55,8 \pm 7,1$ лет. Мужчин во второй группе оказалось 84,5% ($n = 246$), женщин – 15,5% ($n = 45$). Средний возраст мужчин во второй группе – $56,9 \pm 6,9$ лет, женщин – $60,7 \pm 6,4$ лет ($p = 0,001$).

Средний балл в этой группе по шкале самооценки депрессии Бека менее 6, а именно 2 [1; 3], что клинически не значимо, отсутствовали расстройства тревожно-депрессивного спектра (F3, F4, F06.3–F06.4). Выраженность тревоги по шкале Шихана в группе без АР 17 [11; 27] баллов, что соответствует ее отсутствию как клинического синдрома.

Первая и вторая группы не различались по полу, возрасту, тяжести соматического состояния (функциональный класс стенокардии напряжения (ФК СН) и функциональный класс сердечной недостаточности (ФК ХСН), наличие сопутствующих заболеваний (транзиторная ишемическая атака или острое нарушение мозгового кровообращения)). Однако они различались по наличию частоты нарушений толерантности к глюкозе (НТГ) или сахарному диабету (СД), методу терапии ИБС, давности перенесенного инфаркта миокарда (постинфарктный кардиосклероз (ПИКС)), толерантности к физической нагрузке (ТФН) при велоэргометрии (ВЭМ) (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика некоторых аспектов соматического состояния пациентов с хронической ИБС с АР и без них			
Показатель	Первая группа (ИБС + АР)	Вторая группа (ИБС)	p
Функциональный класс стенокардии, $Me [Q_1; Q_3]$	2 [2; 3]	2 [2; 3]	–
Функциональный класс ХСН, $Me [Q_1; Q_3]$	2 [1; 3]	2 [1; 3]	–
Коронарный стаж, годы, $Me [Q_1; Q_3]$	3,5 [1,5; 8]	3,5 [1,5; 8]	–
Частота ПИКС, %	73,6 (183/248)	66,3 (193/291)	–
Давность ПИКС, мес, $Me [Q_1; Q_3]$	21 [5; 60]	33 [11; 72]	*
ФВ ЛЖ, %, $Me [Q_1; Q_3]$	64 [52; 86]	62 [53; 65]	–
ТФН, Вт, $Me [Q_1; Q_3]$	25 [25; 50]	50 [25; 75]	*
Тест 6-минутной ходьбы, м, $Me [Q_1; Q_3]$	350 [250; 432]	450 [350; 500]	–
Частота НТГ (или СД), %	32,9 (или 166)	24,3 (или 220)	*
Частота транзиторной ишемической атаки (или острого нарушения мозгового кровообращения), %	6,5 (или 232)	3,4 (или 281)	–
Частота консервативного лечения ИБС, %	31,5 (78/248)	5,8 (17/291)	**

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ (здесь и в табл. 3).

Группы не различались по полу ($p = 0,07$). Нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет статистически значимо чаще отсутствовали у больных без АР – 75,7% против 67,1% в группе с АР ($p < 0,05$). Острое нарушение мозгового кровообращения и транзиторная ишемическая атака чаще выявлялись в группе с АР 6,5% против 3,4% в группе без АР ($p > 0,05$). Эндоваскулярные вмешательства для лечения ИБС значимо чаще применялись в группе без АР, а у больных с АР обычно проводилось консервативное лечение (31,5% против 5,8% у лиц без АР, $p < 0,001$).

Для изучения самооценки социальной адаптации использовали одноименную шкалу, позволяющую оценить субъективную оценку удовлетворенности пациентов различными сферами своей жизни и уровнем социального функционирования [12]. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Параметрические показатели оценивались с помощью T -критерия для независимых групп (при нормальном распределении признаков); непараметрические – по

критериям Манна – Уитни; χ^2 Пирсона – для частотных оценок. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me [Q_1; Q_3]$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общий средний балл по шкале самооценки социального функционирования и качества жизни у больных хронической ИБС с АР соответствовал уровню затрудненной социальной адаптации 33,7 [29,5; 39], а группе без АР – хорошей социальной адаптации $40,8 \pm 6,3$, что показывает статистически значимые различия ($p < 0,05$). В группе без АР преобладали пациенты с нормальной социальной адаптацией (73,8%), а у больных с АР социальная адаптация была чаще затруднена (59,7%) (табл. 2). Были социально дезадаптированы 2,8% больных с АР и ИБС, нормальную адаптацию в обществе имели 37,5% пациентов.

Ниже представлены показатели самооценки и частоты уровней социального функционирования и качества жизни по шкале SASS в исследуемых группах (табл. 3).

Таблица 2

Различия уровня социальной адаптации у пациентов с хронической ИБС при наличии и отсутствии АР				
Уровень социальной адаптации	Социальная дезадаптация (до 22 баллов)	Затрудненная адаптация (23–35 баллов)	Нормальная адаптация (36–52 балла)	Очень хорошая адаптация (более 53 баллов)
Первая группа	2,8% (7/248)	59,7% (148/248)	37,5% (93/248)	0
Вторая группа	0	21,4% (62/291)	73,8% (215/291)	4,8% (14/291)

Таблица 3

Различия самооценки параметров социального функционирования и удовлетворенности различными сферами жизни между пациентами с хронической ИБС в зависимости от наличия АР			
Показатель	Наличие симптома по данным самоотчета в группе ИБС с АР	Наличие симптома по данным самоотчета в группе ИБС без АР	<i>p</i>
Наличие или отсутствие работы	56,0% (139/248)	41,4% (120/291)	**
Интерес к занятости	39,5% (98/248)	15,7% (46/291)	**
Удовольствие от занятости	47,7% (118/248)	25,7% (75/291)	**
Удовлетворение от увлечений	28,4% (70/248)	5,7% (17/291)	**
Оценка проведения свободного времени	69,3% (172/248)	28,6% (83/291)	**
Поиск общения с семьей	25,0% (62/248)	8,6% (25/291)	**
Оценка семейных отношений	27,3% (68/248)	7,1% (21/291)	**
Количество отношений вне семьи	38,6% (96/248)	21,8% (63/291)	**
Активность в отношениях вне семьи	78,4% (194/248)	58,6% (171/291)	**
Оценка отношений с другими людьми в целом	29,5% (73/248)	17,1% (50/291)	Н. д.
Важность отношений с другими	25,0% (62/248)	8,5% (25/291)	**
Частота поиска общения других с пациентом	18,6% (46/248)	32,9% (96/291)	**
Соблюдение общественных правил пациентом	6,8% (17/248)	0% (0/291)	**
Вовлеченность в общественную жизнь	69,6% (173/248)	64,3% (187/291)	Н. д.
Удовольствие от поиска информации	39,8% (99/248)	25,7% (75/291)	**
Интерес к информации	34,1% (85/248)	21,4% (62/291)	**
Затруднение в выражении мнения	10,2% (25/248)	5,7% (17/291)	**
Ощущение отверженности	4,5% (11/248)	0% (0/291)	**
Важность физической привлекательности	47,7% (118/248)	35,7% (104/291)	*
Трудность в распоряжении доходами	31,9% (79/248)	11,4% (33/291)	**
Ощущение способности управлять своей жизнью	52,2% (129/248)	38,6% (112/291)	**

Примечание. Изучаемый феномен представлен как умеренно или значительно выраженный (по данным самоопросника SASS, 1 и 0 баллов).

У пациентов с хронической ИБС в зависимости от наличия АР статистически значимо различалась встречаемость существенного нарушения разных аспектов социальной адаптации ($p < 0,001$). При анализе трудоспособности в группе с АР выявлено, что инвалидность установлена 18,7% (46/248) пациентам, временно нетрудоспособными были 40,7% (101/248) больных, пенсионерами – 30,8% (76/248), неработающими лицами – 9,9% (25/248).

В группе без АР ситуация с трудоспособностью отличалась следующим образом: инвалидность была установлена 12,1% (35/291) пациентам, временно нетрудоспособными были 63,8% (186/291) больных, пенсионерами – 10,3% (30/291), неработающими – 8,6 (25/291). Таким образом, в группе с АР статистически значимо чаще выявлялись пенсионеры ($p < 0,05$), а в группе без АР – пациенты статистически значимо чаще ($p < 0,05$) были временно нетрудоспособны.

Занятость, интерес к ней и удовольствие от работы также статистически значимо различалась в группах. Указали, что они «часто» или «всегда» испытывают затруднения в распоряжении своими доходами 31,9% пациентов с АР и 11,4% без АР. Также оказалась часто и значимо сниженной оценка проведения свободного времени в целом (69,3% лиц с АР против 28,6% без АР). До 39,8% пациентов с АР и 25,7% лиц без АР имели значимое снижение удовольствия и интереса от поиска информации. Существенно нарушенной была сфера увлечений и хобби (28,4% среди лиц с АР в отличие от 5,7% без АР). Это возможно в связи со снижением гедонизма, а также с ограничениями активности и переносимости физической нагрузки.

До анализа удовлетворенности социальными связями было исследовано семейное положение пациентов и наличие детей. В группе без АР в браке состояли 88,7% (256/291) больных и 2% пациентов были бездетны. А в группе с АР имели семейного

партнера 77,2% (191/248) больных, 11,1% пациентов не имели поддержки потомков (женщины статистически значимо чаще, чем мужчины, теряли детей или были бездетны). Женщины реже имели брачного партнера ($p = 0,03$). Вероятно, это связано с тем, что женщины реже состояли в повторном браке, чем мужчины ($p = 0,02$).

Не удовлетворены отношениями в семье, в отличие от 21,8% больных без АР, 38,6% пациентов с АР и ИБС; четверть пациентов с АР не искали общения и поддержки в семье (в отличие от 8,6% во второй группе). Четверть больных с коморбидной ИБС депрессией считали отношения с другими людьми неважными (в отличие от 8,5% пациентов без депрессии). Негативно оценивали отношения с другими людьми в целом 29,5% пациентов с АР (против 17,1% в группе без АР). Вероятно, в связи с этим 78,4% лиц с АР (против 58,6% без АР) были неактивны в отношениях вне семьи.

Указали на неважность своей физической привлекательности, как одного из показателей самооценки, 47,7% пациентов с АР и 35,7% без них. Отметили затруднение в выражении своего мнения 10,2% лиц с АР и 5,7% без них. Считали, что это окружающие не готовы общаться с ними, 32,9% пациентов с АР, преимущественно мужчины (в отличие от 18,6% без АР). При этом уровень вовлеченности в общественную жизнь низкий в обеих группах без статистически значимых различий (69,6% против 64,3%; $p > 0,05$). В то же время прямое ощущение отверженности отметили 4,5% пациента с АР и ни один из группы без АР. На несоблюдение общественных правил, хороших манер и правил вежливости указали 6,8% больных с АР и ни один из группы без них. Эти данные подтверждают высокий уровень пассивной агрессивности и негативизма у больных АР.

У 52,2% лиц с АР значимо снижена способность организовывать окружение согласно своим желаниям и потребностям по данным самооценки в отличие от 38,6% в группе без АР. Эти нарушения могут быть связаны с симптоматикой аффективных расстройств, в основе которой лежат нарушение энергии и связанные с ней сниженное настроение и ангедония. Для пациентов с АР и хронической коронарной болезнью характерно нарушение социального функционирования во многих сферах жизни человека и выражено оно сильнее и чаще, чем у больных с хронической ИБС без аффективных расстройств.

ОБСУЖДЕНИЕ

Психические расстройства приводят к значительному изменению большинства параметров качества жизни. Показатели самооценки социального

функционирования у данных больных хуже, чем у пациентов с ССЗ [13]. Депрессивные расстройства ухудшают качество жизни в большей степени, чем другие психические заболевания. При расстройствах настроения нарушается ролевая и социальная активность, ухудшается процесс выздоровления от коморбидных соматических болезней. Депрессивные переживания, пессимизм, пассивность препятствуют возникновению комплайенса (пациенты не выполняют назначения врачей, не участвуют в реабилитационных мероприятиях и медленнее выздоравливают). В группе больных хронической ИБС с АР значимо чаще выявлялись пенсионеры и инвалиды ($p < 0,05$), а в группе без АР – пациенты статистически значимо чаще ($p < 0,05$) были временно нетрудоспособны.

Врачи и пациенты по-разному оценивают профессиональные и социальные аспекты качества жизни, в противоположность квалификации клинического и физического состояния. Выявляемые различия на качество жизни влияют на диагностический подход и последующую стратегию терапии. Поэтому применение пациентами самоопросников в динамике является важным в оценке психосоциального функционирования при измерении качества жизни, а использование клинических шкал позволяет регистрировать тяжесть заболевания, эффективность терапии и побочное действие лекарственных препаратов.

У пациентов с хронической ИБС и АР выявляется низкий уровень включенности в социальную жизнь, узкий круг общения, недоверчивое, враждебное отношение к окружающим, что лишает их возможности получения социальной поддержки в стрессовых ситуациях и во время болезни. Для одиноких людей, лишенных поддержки родственников, большое значение приобретают отношения вне семьи. Слабые человеческие связи вне семьи не позволяют им получать необходимую поддержку от друзей или других людей. Наличие социальной поддержки существенно снижают или сводят к минимуму отрицательное влияние дистресса, смягчая его негативное влияние, и, в целом, положительно сказывается на психическом здоровье.

Проведенное исследование показывает взаимосвязь депрессивных расстройств с удовлетворенностью жизнью и уровнем социального функционирования [14]. Депрессивные расстройства значимо уменьшают степень социального функционирования и качество жизни пациентов, особенно сильно нарушается взаимодействие со средой, умение организовывать свое окружение в соответствии с собственными потребностями. Проведенное исследование позволяет предполагать, что АР может приводить к развитию ИБС у женщин более молодого возраста,

сталкивающимися с неблагоприятными событиями в жизни, с хроническим стрессом и не имеющими социальной поддержки. Социальное функционирование может рассматриваться как внешний фактор субъективной оценки качества жизни. Взаимоотношения, работа и досуг оказывают принципиальное влияние на качество жизни.

У пациентов с хронической ИБС в зависимости от наличия АР статистически значимо различалась частота умеренных или выраженных нарушений в разных сферах социальной адаптации ($p < 0,001$), таких как занятость, распоряжение своими доходами, интерес и удовольствие от деятельности, поиск информации, увлечения и хобби, проведение свободного времени в целом, собственная физическая непривлекательность. Также это касалось социальной поддержки (отсутствие партнера по браку, бездетность и потеря детей). Статистически значимыми у пациентов с АР были различия по неудовлетворенности отношениями в семье, нежеланию искать общение и поддержку, с обесцениванием отношений с людьми и проекцией негативного отношения на других (преимущественно характерно мужчинам с АР), неспособность организовывать окружение согласно своим желаниям и потребностям.

Большое значение для удовлетворенности жизнью имеют способность взаимодействовать со средой; выбор ситуаций, соответствующих собственным потребностям; чувство адекватной самооценки и автономности; призвание реализовать свой потенциал; позитивные отношения с другими; наличие цели в жизни [15]. Выявляется прямая коррелятивная связь данных компонентов с удовлетворенностью жизнью, оценками счастья и депрессией. Пациенты с ИБС и АР продемонстрировали низкие показатели удовлетворенности отдельными сферами жизнедеятельности и выраженное нарушение социального функционирования. Необходимо учитывать эти факторы при лечении ИБС и планировании реабилитационных мероприятий в данной группе пациентов. Субъективная оценка пациентами своего состояния не всегда совпадает с объективной тяжестью клинических симптомов, но она должна использоваться для оценки успешности проводимых мероприятий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Низкий уровень вовлеченности в общественную жизнь характерен для обеих групп пациентов с хронической ИБС независимо от наличия АР. Социальное функционирование и субъективная оценка качества жизни пациентов с АР и хронической ИБС значимо нарушены более часто, чем у лиц с коронарной болезнью без депрессии. Они чаще не имели поддерж-

ки брачного партнера и потомков (пережили потерю или были бездетны). У пациентов с хронической ИБС в зависимости от наличия АР статистически значимо различалась частота нарушений в разных сферах социальной адаптации ($p < 0,001$): занятости, удовольствии от деятельности и проведения свободного времени, распоряжении доходами, социальной поддержки, неудовлетворенностью отношениями (в семье, социуме) с обесцениванием отношений с людьми и проективной защитой, своей привлекательностью, способностью управлять собственной жизнью.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г., Драпкина О.М., Гаврилова Н.Е., Еганян Р.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика. 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(6):7–122. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
2. Dekker R.L., Lennie T.A., Albert N.M., Rayens M.K., Chung M.L., Wu J.-R. et al. 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.
3. Vaccarino V., Badimon L., Bremner J.D., Cenko E., Cubedo J., Dorobantu M. et al. Depression and coronary heart disease: 2018 position paper of the ESC working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *European Heart Journal*. 2020;41(17):1687–1696. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy913.
4. Yankovskaya A.E., Kornetov A.N., Il'inskikh N.N., Obukhovskaya V.B. An expansion of intelligent systems complex for express-diagnostics and prevention of organizational stress, depression, and deviant behavior on the basis of the biopsychosocial approach. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2017;27(4):783–788. DOI: 10.1134/S1054661817040204.
5. Shah A.J., Veledar E., Hong Y., Bremner J.D., Vaccarino V. Depression and history of attempted suicide as risk factors for heart disease mortality in young individuals. *Archives of General Psychiatry*. 2011;68(11):1135–1142. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.125.
6. Herrmann-Lingen C., Beutel M.E., Bosbach A., Deter H.-Ch., Fritzsche K., Hellmich M. et al. A stepwise psychotherapy intervention for reducing risk in coronary artery disease (SPIRR-CAD): results of an observer-blinded, multicenter, randomized trial in depressed patients with coronary artery disease. *Psychosomatic Medicine*. 2016;78(6):704–715. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000332.
7. Boal A.H., Smith D.J., McCallum L., Muir S., Touyz R.M., Dominiczak A.F., Padmanabhan S. Monotherapy with major antihypertensive drug classes and risk of hospital admissions for mood disorders. *Hypertension*. 2016;68(5):1132–1138. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08188.
8. Carney R.M., Freedland K.E., Steinmeyer B., Rubin E.H., Mann D.L., Rich M.W. Cardiac risk markers and response to depression treatment in patients with coronary heart disease. *Psychosomatic Medicine*. 2016;78(1):49–59. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000245.

9. Vitinius F., Escherich S., Deter H.C., Hellmich M., Jünger J., Petrowski K. et al. Somatic and sociodemographic predictors of depression outcome among depressed patients with coronary artery disease – a secondary analysis of the SPIRR-CAD study. *BMC Psychiatry*. 2019;19(1):57. DOI: 10.1186/s12888-019-2026-6.
10. Zigmund A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1983;67(6):361–370. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
11. 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.
12. Bosc M., Dubini A., Polin V. Development and validation of a social functioning scale, the Social Adaptation Self-evaluation Scale. *European Neuropsychopharmacology*. 1997;7(1):57–70. DOI: 10.1016/s0924-977x(97)00420-3.
13. Tang B., Yuan S., Xiong Y., He Q., Larsson S.C. Major depressive disorder and cardiometabolic diseases: a bidirectional Mendelian randomisation study. *Diabetologia*. 2020;63(7):1305–1311. DOI: 10.1007/s00125-020-05131-6.
14. Счастный Е.Д., Суровцева А.К., Рудницкий В.А. Соотношение личностных особенностей и качества жизни у пациентов с аффективными расстройствами. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2016;90(1):63–67.
15. Ryff C.D., Keyes C.L. The structure of psychological well-being revisited. *Journal of Personality and Social Psychology*. 1995;69(4):719–727. DOI: 10.1037//0022-3514.69.4.719.

Вклад авторов

Лебедева Е.В. – разработка дизайна и концепции исследования, написание статьи, проверка критически важного интеллектуального содержания. Налесник Е.О. – психометрическое обследование выборки, анализ литературы по теме исследования, написание статьи. Нонка Т.Г. – статистическая обработка данных. Суровцева А.К., Васильева С.Н. – анализ литературы по теме исследования, написание статьи. Счастный Е.Д. – проверка критически важного интеллектуального содержания. Репин А.Н. – окончательное утверждение рукописи для публикации.

Информация об авторах

Лебедева Елена Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, отделение аффективных состояний, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, evl26021971@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-6117-6454>

Счастный Евгений Дмитриевич – д-р мед. наук, профессор, зав. отделением аффективных состояний, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, evgeny.schastnyy@gmail.com, <http://orcid.org/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, ntg@sibmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-7913-3732>

Налесник Елена Олеговна – канд. мед. наук, науч. сотрудник, отделение общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, oliver@cardio-tomsk.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2665-9108>

Суровцева Альфира Касимовна – канд. психол. наук, медицинский психолог, отделение аффективных состояний, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, surov1964@sibmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-0045-2256>

Васильева Светлана Николаевна – канд. мед. наук, науч. сотрудник, отделение аффективных состояний, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, vasilievasn@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0939-0856>

Репин Алексей Николаевич – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, ran_12@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5452-7455>

✉ Лебедева Елена Владимировна, evl26021971@gmail.com

Поступила в редакцию 25.12.2020;
одобрена после рецензирования 16.03.2021;
принята к публикации 25.05.2021

УДК 616.248-039:616-056.43]-085.37-082.5
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-76-81>

Влияние иммунотерапии активированными аутологичными Т-лимфоцитами на клинические параметры и качество жизни пациентов с аллергической формой бронхиальной астмы

Макарова А.Е.^{1,2}, Блинова Е.А.¹, Пашкина Е.А.^{1,2}, Непомнящих В.М.², Леонова М.И.², Демина Д.В.², Козлов В.А.^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии (НИИФКИ) Россия, 630099, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14

² Новосибирский государственный медицинский университет (НГМУ) Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить влияние иммунотерапии активированными аутологичными Т-лимфоцитами на клинические параметры и качество жизни пациентов с аллергической формой бронхиальной астмы (БА) и сравнить с пациентами с аллергической формой БА, получавшими стандартную терапию.

Материалы и методы. В нерандомизированное пилотное исследование включены 19 пациентов с аллергической формой БА (7 мужчин и 12 женщин в возрасте от 23 лет до 61 года, средний возраст – $38,5 \pm 4,3$ лет) со средней степенью тяжести, получавших Т-клеточную вакцину ($n = 12$) и стандартную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами, β_2 -адреномиметиками короткого и длительного действия ($n = 7$). Пациентам после получения информированного согласия вводились аутологичные активированные Т-лимфоциты подкожно с кратностью 4 инъекции 1 раз/нед, а затем 6 инъекций 1 раз/мес. Методы исследования включали оценку степени контроля над астмой по опроснику ACQ(5), оценку качества жизни больных БА по опроснику AQLQ(S). Определение клинических параметров оценивалось путем измерения функции внешнего дыхания и уровня общего иммуноглобулина Е (IgE).

Результаты. В ходе исследования была отмечена хорошая переносимость иммунотерапии, системные побочные реакции отсутствовали. При использовании данного метода показано достоверное улучшение показателей контроля над астмой (по опроснику ACQ5) и качества жизни пациентов (по опроснику AQLQ(S)) по всем четырем сферам влияния, а также увеличение уровня функции внешнего дыхания к окончанию лечения, снижение уровня общего IgE у пациентов, получавших Т-клеточную вакцинацию. У пациентов со стандартной терапией достоверных изменений данных показателей за период наблюдения не отмечено. Исследование проводилось до иммунотерапии, через 2 мес (после 5 инъекций) и через 7 мес (после 10 инъекций).

Заключение. Проведенная оценка влияния иммунотерапии активированными аутологичными Т-лимфоцитами на клинические параметры и качество жизни пациентов с БА свидетельствует об эффективности проведенного лечения у пациентов с аллергической формой заболевания.

Ключевые слова: бронхиальная астма, Т-клеточная терапия, активированные Т-клетки, качество жизни пациентов, функция внешнего дыхания, иммуноглобулин Е

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования. Работа была выполнена в рамках поискового научного исследования (рег. № 0540-2017-0002).

Соответствие принципам этики. Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИКИ СО РАМН (протокол № 67 от 20.01.2012).

✉ Макарова Анна Евгеньевна, pons99@mail.ru

Для цитирования: Макарова А.Е., Блинова Е.А., Пашкина Е.А., Непомнящих В.М., Леонова М.И., Демина Д.В., Козлов В.А. Влияние иммунотерапии активированными аутологичными Т-лимфоцитами на клинические параметры и качество жизни пациентов с аллергической формой бронхиальной астмы. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(1):76–81. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-76-81>.

Impact of immunotherapy with autologous activated T-lymphocytes on clinical parameters and quality of life in patients with allergic bronchial asthma

Makarova A.E.^{1,2}, Blinova E.A.¹, Pashkina E.A.^{1,2}, Nepomnyashchikh V.M.², Leonova M.I.², Demina D.V.², Kozlov V.A.^{1,2}

¹ *Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology
14, Yadrinsevsкая Str., Novosibirsk, 630099, Russian Federation*

² *Novosibirsk State Medical University
52, Krasny Av., Novosibirsk, 630091, Russian Federation*

ABSTRACT

Aim. To assess the impact of autologous activated T-lymphocyte immunotherapy on clinical parameters and quality of life in patients with allergic bronchial asthma (BA) in comparison with patients with allergic BA who received standard therapy.

Materials and methods. A non-randomized, pilot study included 19 patients with allergic BA of moderate severity (7 men and 12 women aged 23–61 years, average age – 38.5 ± 4.3 years) who received the T-cell vaccine ($n = 12$) and standard therapy with inhaled glucocorticoids, short- and long-acting β_2 -adrenergic agonists ($n = 7$). After signing an informed consent, the patients were subcutaneously injected with autologous activated T-lymphocytes with a frequency of 4 injections 1 time / week, and then 6 injections 1 time / month. The research methods included asthma control measurement according to the ACQ-5 questionnaire and quality of life assessment according to the AQLQ(S) questionnaire. Clinical data were collected during lung function tests and by measuring the total immunoglobulin E (IgE) level.

Results. In the course of the study, the immunotherapy was well tolerated, no systemic adverse reactions were noted. The treatment approach in the patients who received the T-cell vaccine resulted in significant improvement of asthma control parameters (according to the ACQ-5 questionnaire) and parameters of the patients' quality of life (according to the AQLQ(S) questionnaire) within all 4 categories. Besides, their lung function improved by the end of treatment, and the total IgE level decreased. No significant changes in these parameters were observed during the follow-up in patients who received standard therapy. The study was conducted before immunotherapy, after 2 months (after 5 injections), and after 7 months (after 10 injections).

Conclusion. Evaluation of the impact of immunotherapy with autologous activated T-lymphocytes on the clinical parameters and quality of life in patients with BA indicates effectiveness of treatment in patients with allergic BA.

Keywords: bronchial asthma, T-cell therapy, activated T-cells, patients' quality of life, lung function, immunoglobulin E

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 as part of an exploratory scientific study (reg. No. 0540-2017-0002).

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local Ethics Committee at the Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology (Protocol No. 67 of 20.01.2012).

For citation: Makarova A.E., Blinova E.A., Pashkina E.A., Nepomnyashchikh V.M., Leonova M.I., Demina D.V., Kozlov V.A. Impact of immunotherapy with autologous activated T-lymphocytes on clinical parameters and quality of life in patients with allergic bronchial asthma. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(1):76–81. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-76-81>.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) – это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в патогенезе которого участвует ряд иммунокомпетентных клеток и медиаторов воспаления, приводящее к характерным патофизиологическим изменениям [1]. В настоящее время, по данным статистики, от астмы в мире страдает около 235 млн человек [2]. По последним оценкам Всемирной организации здравоохранения, выпущенным в декабре 2016 г., зафиксировано 383 тыс. случаев смерти, вызванных астмой [2]. Большинство пациентов, страдающих БА, хорошо отвечают на традиционную терапию, достигая контроля над заболеванием. Однако существенная часть больных (20–30%) рефрактерны к стандартной терапии [3].

Необходим поиск новых подходов к лечению, обеспечивающих пациентам оптимальное качество терапии БА. В патогенезе развития БА важное значение отводят регуляторным Т-клеткам, играющим супрессивную роль в иммунном ответе. Развитию аллергических реакций помимо генетической предрасположенности к гиперпродукции IgE, дисбаланса Th2/Th1-клеток также служит и ослабление функции регуляторных Т-клеток. Регуляторные клетки реализуют супрессорный эффект за счет ингибирования Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, угнетения продукции провоспалительных цитокинов и секреции цитокинов – трансформирующего фактора роста β и интерлейкина 10 [4]. К прямым и косвенным мишеням регуляторных Т-клеток относятся все участники аллергических процессов: дендритные клетки, Т-хелперы, В-лимфоциты, клетки-продуценты IgE, тучные клетки, базофилы и нейтрофилы. Одним из новых направлений лечения является клеточная иммунотерапия, основанная, в частности, на введении аутологичных активированных Т-клеток [5]. В основе механизма действия иммунотерапии лежит распознавание и киллинг Т-клеток, несущих детерминанты активационных маркеров, что способствует усилению естественных механизмов регуляции в отношении регуляторных Т-клеток [6]. Было показано, что данный подход эффективен в регуляции аллергического воспаления [5].

Цель работы – оценить влияние иммунотерапии активированными аутологичными Т-лимфоцитами на клинические параметры и качество жизни пациентов с аллергической формой БА в сравнении с пациентами группы контроля, получавшими стандартную терапию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 19 пациентов (7 мужчин и 12 женщин в возрасте от 23 лет до 61 года, средний возраст – $38,5 \pm 4,3$ лет) со средней степенью

тяжести, аллергической формой БА, находившихся на лечении в клинике иммунопатологии НИИФКИ. Они получали стандартную базисную терапию в течение 12 нед до включения в исследование. В качестве стандартной базисной терапии применялись ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) в комбинации с β 2-агонистами длительного действия, антилейкотриеновые препараты. Критерии включения в исследование: возраст 18–65 лет включительно; диагноз астмы верифицирован не менее чем за 12 мес до включения в исследование; наличие базисной терапии ИГКС не менее 12 нед; отсутствие полного контроля астмы; значение объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) 50–90%; отсутствие хронических инфекционных, аутоиммунных и онкологических заболеваний.

Способ получения аутологичных активированных Т-лимфоцитов из периферической крови был описан нами ранее [7]. На фоне базисной терапии пациентам вводились аутологичные активированные Т-лимфоциты подкожно 1 раз/нед (4 инъекции), а затем 1 раз/мес (6 инъекций).

Для выявления клинической эффективности иммунотерапии проводилась оценка показателей контроля над астмой (по опроснику ACQ5), оценка качества жизни больных с БА (по опроснику AQLQ(S)), определение функции внешнего дыхания, уровня сывороточного IgE до начала терапии, через 2 и 7 мес. Исследование функции внешнего дыхания заключалось в измерении объемных и скоростных показателей дыхания. Фиксация данных обследования проводилась на персональном компьютере при помощи диагностической программы Spida_5. Оценка уровня сывороточного IgE осуществлялась методом иммуоферментного анализа. Статистическую обработку количественных данных проводили с использованием статистической программы Statistica, версия 6.0. Проверку выборки на нормальность распределения осуществляли с использованием критерия Шапиро – Уилка (для малых выборок). Данные представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона $Me (Q_{25}; Q_{75})$, также в виде среднего и его ошибки $M \pm m$. Для оценки результатов исследований использовали непараметрические критерии Манна – Уитни и Вилкоксона. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе проведения терапии аутологичными активированными Т-лимфоцитами у двух пациентов из 12 были отмечены однократные местные побочные реакции в виде гиперемии, припухлости, болезнен-

ности в месте инъекции, проходящие бесследно в течение нескольких часов.

Изменения клинических параметров заключались в достоверном улучшении показателей контроля над астмой по опроснику ACQ5 (табл. 1). Средний балл до лечения составлял 2,02; что по сопоставлению

оценки по вопросникам ACQ5 и АСТ и уровню контроля над астмой по данным GINA соответствует неконтролируемой астме. Средний балл после лечения составил 1,27; что соответствует частично контролируемой бронхиальной астме. Разница в 0,5 балла является клинически значимой в ходе лечения [8].

Таблица 1

Оценка показателей контроля над астмой по опроснику ACQ5 в динамике терапии аутологичными активированными Т-лимфоцитами, $M \pm m$						
Показатель	Группы сравнения пациентов с аллергической формой БА					
	Т-клеточная терапия, $n = 12$			Стандартное лечение, $n = 7$		
	Точка 1 (до начала лечения)	Точка 2 (через 2 мес – 5 инъекций)	Точка 3 (через 7 мес – 10 инъекций)	Точка 1 (до начала лечения)	Точка 2 (через 2 мес – 5 инъекций)	Точка 3 (через 7 мес – 10 инъекций)
ACQ (5)	2,02 ± 0,46	1,53 ± 0,35	1,27 ± 0,39*	2,23 ± 0,48	2,26 ± 0,47	2,00 ± 0,65

* достоверные отличия по сравнению с показателем до терапии, $p = 0,02$.

Результаты оценки качества жизни пациентов по опроснику AQLQ(S) с аллергической формой БА на фоне иммунотерапии представлены в табл. 2. Ранговый дисперсионный анализ по Фридмену показал, что в группе пациентов, получающих иммунотерапию, наблюдалось достоверное изменение показателей к окончанию лечения во всех блоках опросника: «Симптомы», «Ограничение активности», «Эмоциональная сфера», «Влияние окружающей среды». Кроме того, в ходе терапии число баллов в блоке «Ограничение активности» достоверно увеличилось по сравнению с показателем через 2 мес после начала терапии.

Уровень сывороточного IgE у пациентов с аллергической астмой, получающих иммунотерапию, достоверно уменьшался уже через 2 мес после ее про-

ведения и продолжал достоверно снижаться через 7 мес (табл. 3). В контрольной группе со стандартным лечением по окончании лечения достоверных изменений нет.

По данным спирометрии в группе пациентов с аллергической формой заболевания, получающих иммунотерапию, отмечалось достоверное улучшение показателей ОФВ₁, жизненной емкости легких (ЖЕЛ), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и тенденция к увеличению индекса Тиффно ($p = 0,059$) к окончанию лечения. Результаты представлены в табл. 4. В контрольной группе со стандартным лечением достоверно увеличивался уровень ЖЕЛ через 2 мес, по окончании срока наблюдения достоверных изменений нет.

Таблица 2

Оценка качества жизни больных бронхиальной астмой согласно опроснику AQLQ(S) в динамике терапии аутологичными активированными Т-лимфоцитами, $Me (Q_{25}; Q_{75})$						
Показатель	Группы сравнения пациентов с аллергической формой БА					
	Т-клеточная терапия, $n = 12$			Стандартное лечение, $n = 7$		
	Точка 1 (до начала лечения)	Точка 2 (через 2 мес – 5 инъекций)	Точка 3 (через 7 мес – 10 инъекций)	Точка 1 (до начала лечения)	Точка 2 (через 2 мес – 5 инъекций)	Точка 3 (через 7 мес – 10 инъекций)
Симптомы	5,45 (3,2; 6,1)	5,25 (4,9; 6,2)	5,8 (5,08; 6,7)* $p_{3-1} = 0,045$	4,4 (3,8; 5,5)	4,5 (3,6; 5,8)	5 (4,04; 5,9)
Ограничение активности	5,6 (4,9; 6,1)	6,3 (5,3; 6,7)	6,6 (5,4; 6,7)*# $p_{3-2} = 0,043$ $p_{3-1} = 0,005$	5,3 (5,1; 5,6)	5,4 (5,1; 6,5)	5,7 (4,9; 6,05)
Эмоциональная сфера	5,3 (3,8; 6,6)	5,4 (5; 5,6)	6,4 (5,2; 6,4)* $p_{3-1} = 0,021$	4,8 (3,8; 6,0)	4,8 (3,8; 6,4)	6,5 (5,2; 6,7)
Влияние окружающей среды	4,9 (4,0; 5,75)	5,75 (4,0; 6,0)	6,25 (4,0; 7,0)* $p_{3-1} = 0,009$	5 (4,5; 6,5)	4,75 (4,25; 6,25)	6,9 (5,5; 8,0)

* достоверные отличия по сравнению с показателями до терапии, $p < 0,05$ (здесь и в табл. 3, 4).

достоверные отличия по сравнению с показателями через 2 мес от начала терапии.

Таблица 3

Уровень общего сывороточного IgE в динамике в динамике терапии аутологичными активированными Т-лимфоцитами, Me (Q_{25} ; Q_{75})						
Показатель	Группы сравнения пациентов с аллергической формой БА					
	Т-клеточная терапия, n = 12			Стандартное лечение, n = 7		
	Точка 1 (до начала лечения)	Точка 2 (через 2 мес – инъекций)	Точка 3 (через 7 мес – 10 инъекций)	Точка 1 (до начала лечения)	Точка 2 (через 2 мес – 5 инъекций)	Точка 3 (через 7 мес – 10 инъекций)
IgE, МЕ/мл	231 (58; 3000)	163 (65; 1721)*	145,5 (72; 1357)* $p_{2-1} = 0,017$ $p_{3-1} = 0,033$	84 (32; 125)	90 (13; 326)	75 (11; 184)

Таблица 4

Характеристика функции внешнего дыхания в динамике терапии активированными аутологичными Т-лимфоцитами, Me (Q_{25} ; Q_{75})						
Показатель	Группы сравнения пациентов с аллергической формой БА					
	Т-клеточная терапия, n = 12			Стандартное лечение, n = 7		
	Точка 1 (до начала лечения)	Точка 2 (через 2 мес – 5 инъекций)	Точка 3 (через 7 мес – 10 инъекций)	Точка 1 (до начала лечения)	Точка 2 (через 2 мес – 5 инъекций)	Точка 3 (через 7 мес – 10 инъекций)
ЖЕЛ	105 (99; 116)	110 (103; 113)	115 (103; 121)* $p_{3-1} = 0,033$	103 (93; 109)	111 (103; 117)* $p_{2-1} = 0,018$	112 (95; 114)
ФЖЕЛ	109,5 (103; 121)	112 (108; 117)	118 (109; 122)* $p_{3-1} = 0,014$	103 (100; 112)	110 (97; 120)	103 (95; 115)
ОФВ ₁	94 (88,5; 102,5)	99 (88; 114)	99,5 (93,5; 112,5)* $p_{3-1} = 0,028$	96 (93; 100)	99 (92; 109)	96 (95; 114)
Индекс Тиффно	91 (78; 98)	93 (86; 102)	97 (84; 102)	97 (93; 99)	96 (89; 98)	103 (89; 106)

Исходя из полученных данных, можно говорить о хорошей переносимости, клинической эффективности иммунотерапии аутологичными активированными Т-клетками у пациентов с аллергической формой БА.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основным преимуществом клеточной терапии можно назвать ее безопасность, отсутствие системных побочных эффектов, так как пациенту вводятся его собственные клетки с небольшой модификацией. В исследовании показана безопасность и хорошая переносимость Т-клеточной иммунотерапии при бронхиальной астме, ранее была показана безопасность данного подхода при атопическом дерматите [9].

Важным критерием эффективности терапии являются показатели контроля над астмой по опроснику ACQ5. По данным сравнительной характеристики шкал оценки GINA, Goal и ACQ5, есть основания полагать, что использование ординарной шкалы ACQ5 является более тонким и предпочтительным инструментом для оценки изменений контроля над астмой в клинических исследованиях [10]. Увеличение уровня контроля над астмой с неконтролируемой

до частично контролируемой, по данным GINA, является клинически значимым в ходе лечения. Также критерием эффективности служит оценка качества жизни пациентов с БА, улучшение показателей по всем четырем сферам обычно наблюдается к окончанию лечения, изменения являются достоверными.

Иммуноглобулин Е – основной участник 1-го типа гиперчувствительности, по механизму которого протекают аллергические реакции, в том числе БА. От количественного показателя аллерген-специфических IgE может зависеть выраженность клинических проявлений аллергии. При повторном контакте с аллергеном, который связывается уже с выработанными в ходе сенсибилизации специфическими IgE, происходит дегрануляция тучных клеток с высвобождением предсуществующих ранних медиаторов аллергического воспаления, а также синтез *de novo* липидных медиаторов – продуктов метаболизма арахидоновой кислоты. Уменьшение уровня IgE свидетельствует о положительном влиянии иммунотерапии на пациентов с аллергической формой БА.

Регулярный мониторинг функции легких особенно важен для пациентов с БА, так как симптомы забо-

левания трудно выявить до тех пор, пока обструкция воздушного потока не станет серьезной. Основными показателями спирометрии, отражающими степень обструкции легких, являются ФЖЕЛ и ОФВ₁. Применение Т-клеточной иммунотерапии оказывало позитивное воздействие на показатели функции легких у пациентов с аллергической формой БА. Аутологичные активированные Т-клетки нетоксичны и практически не обладают побочными эффектами, что делает иммунотерапию перспективным подходом к лечению БА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании показана безопасность, хорошая переносимость иммунотерапии активированными Т-лимфоцитами пациентами с БА. Терапия была эффективна по отношению к аллергической форме заболевания. Что проявлялось в достоверном улучшении степени контроля над астмой по опроснику ACQ5, показателей качества жизни по данным опросника AQLQ(S), достоверном снижении уровня общего IgE и улучшении функции внешнего дыхания к концу лечения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2016. URL: <https://ginasthma.org/archived-reports/>
2. World Health Organization. URL: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/asthma>
3. Российское респираторное общество. URL: https://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf
4. Sharabi A. et al. Regulatory T cells in the treatment of disease. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2018. 17(11):823–844. DOI: 10.1038/nrd.2018.148
5. Блинова Е.А., Пашкина Е.А., Тевс А.Е. и др. Т-клеточные вакцины: обоснование и первый опыт клинического применения. Биотехнология – медицине будущего: Материалы Всероссийской конференции с международным участием, Новосибирск; 24–26 июля 2017 г.; Новосибирск: Офсет-ТМ, 2017:25. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=39151728>
6. Кожевников В.С., Королькова О.Ю. Антиэрготипический ответ в эксперименте и клинике. Иммунопатогенез и иммунотерапия основных заболеваний человека: от эксперимента к клинике: материалы 8-й отчетной конференции Научно-исследовательского института клинической иммунологии СО РАМН, Новосибирск, 21–23 июня 2011 г.; Научно-исследовательский институт клинической иммунологии СО РАМН, Новосибирск: Сибмедиздат НГМУ, 2011:106–107. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21166234>
7. Патент РФ на изобретение № 2652752/28.04.2018. Бюл. № 13, Е.А. Блинова, Е.А. Пашкина, А.Е. Тевс, В.М. Непомнящих, М.И. Леонова, Д.В. Демина, В.А. Козлов. Способ лечения бронхиальной астмы. URL: <https://www.fips.ru/cdfi/fips.dll/ru?ty=29&docid=2652752>
8. Bateman E.D., Reddel H.K., Eriksson G., Peterson S., Ostlund O., Sears M.R. et al. Overall asthma control: the relationship between current control and future risk. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010;125(3):600–608. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.11.033.
9. Шестакова Н.А., Кожевников В.С. Влияние иммунотерапии активированными Т-лимфоцитами на параметры клеточного иммунитета больных разными формами атопического дерматита. *Acta Biomedica Scientifica*. 2012;3(2):226–230. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17903344>
10. Авдеев С.Н. Опросник ACQ – новый инструмент оценки контроля над бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2014;(2):93–99. URL: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/download/310/308>

Информация об авторах

Макарова Анна Евгеньевна – аспирант, лаборатория клинической иммунопатологии (ЛКИП), НИИФКИ; ассистент, кафедры клинической иммунологии, НГМУ, г. Новосибирск, pons99@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1126-4250>

Блинова Елена Андреевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, ЛКИП, НИИФКИ, г. Новосибирск, blinovaelena-85@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3327-3630>

Пашкина Екатерина Александровна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, ЛКИП, НИИФКИ, г. Новосибирск, pashkina.e.a@yandex.ru

Непомнящих Вера Макаровна – врач аллерголог-иммунолог, заслуженный врач РФ, отделение аллергологии, НИИФКИ, г. Новосибирск, niiki_imm@mail.ru

Леонова Мария Ивановна – врач аллерголог-иммунолог, отделение аллергологии, НИИФКИ, г. Новосибирск, niiki_imm@mail.ru

Демина Дарья Владимировна – канд. мед. наук, зав. отделением аллергологии, НИИФКИ, г. Новосибирск, immunology@mail.ru

Козлов Владимир Александрович – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, зав. ЛКИП, НИИФКИ; зав. кафедрой клинической иммунологии, НГМУ, vakoz40@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1756-1782>

(✉) **Макарова Анна Евгеньевна**, pons99@mail.ru

Поступила в редакцию 06.04.2021;
одобрена после рецензирования 20.04.2021;
принята к публикации 25.05.2021

УДК 616.72-002-021.6-092.9-085
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-82-88>

Влияние производного аминоксидина на течение адьювантного артрита у крыс

Мотов В.С.^{1,2}, Быков В.В.^{1,2}, Быкова А.В.², Венгеровский А.И.¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² ООО «Инновационные Фармакологические Разработки» (ООО «Ифар»)
Россия, 634021, г. Томск, ул. Елизаровых, 79/4

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – изучить при адьювантном артрите у крыс (модель ревматоидного артрита) противовоспалительное, анальгетическое и потенциальное ulcerогенное действие нового соединения – производного аминоксидина.

Материалы и методы. Эксперименты проводили на 42 аутобредных самцах крыс стока Sprague Dawley. После развития артрита, начиная с 7-х сут после введения адьюванта Фрейнда, животным в течение 22 сут 1 раз/сут внутримышечно вводили производное аминоксидина (шифр – LIS-M) в дозах 2,5; 5 и 10 мг/кг или препарат сравнения диклофенак в дозе 4 мг/кг. Объем воспаленной конечности измеряли 2 раза/нед, болевую чувствительность – еженедельно. После завершения введения веществ в плазме измеряли концентрацию интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ-6 и фактора некроза опухоли α (ФНО- α), гистологически изучали ткани заплюсневой сустава, с помощью бинокулярной лупы оценивали состояние слизистой оболочки желудка на наличие дефектов, язв и рубцов.

Результаты. Ингибитор индуцируемой синтазы оксида азота – производное аминоксидина – в дозе 10 мг/кг эффективнее диклофенака в дозе 4 мг/кг оказывало в суставе, поврежденном адьювантом Фрейнда, противовоспалительное и анальгетическое действие, способствовало восстановлению гистологической структуры синовиальной оболочки и суставного хряща, в 1,4–1,5 раза уменьшало в плазме концентрацию ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α . Соединение LIS-M не повреждало слизистую оболочку желудка крыс с адьювантным артритом.

Заключение. Производное аминоксидина LIS-M оказывает выраженное противовоспалительное и анальгетическое действие при адьювантном артрите у крыс как модели ревматоидного артрита. LIS-M лишен ulcerогенного действия на слизистую оболочку желудка крыс.

Ключевые слова: производное аминоксидина, диклофенак, адьювантный артрит, противовоспалительное, анальгетическое действие, влияние на слизистую оболочку желудка, крысы

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

Источник финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 г. и дальнейшую перспективу» (государственный контракт от 26 августа 2016 г. № 14.N08.11.0101).

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальными этическими комитетами Сибирского государственного медицинского университета (протокол № 5591 от 23.10.2017) и ООО «Ифар» (протокол № 191-ОФИ от 10.07.2017).

✉ Венгеровский Александр Исаакович, pharm-sibgmu@rambler.ru

Для цитирования: Мотов В.С., Быков В.В., Быкова А.В., Венгеровский А.И. Влияние производного аминогуанидина на течение адъювантного артрита у крыс. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(1):82–88. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-82-88>.

The effect of an aminoguanidine derivative on adjuvant arthritis in rats

Motov V.S.^{1,2}, Bykov V.V.^{1,2}, Bykova A.V.², Vengerovskii A.I.¹

¹ Siberian State Medical University (SSMU)
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Innovative Pharmacology Research LLC (IPHAR LLC)
79/4, Elizarovykh Str., Tomsk, 634021, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study anti-inflammatory, analgesic, and possible ulcerogenic effects of a novel aminoguanidine derivative in adjuvant arthritis (a model of rheumatoid arthritis) in rats.

Materials and methods. The experiments were carried out on 42 outbred male Sprague Dawley rats. After modeling arthritis (starting from day 7 after the administration of complete Freund's adjuvant), intramuscular injections of the aminoguanidine derivative (code LIS-M) at a dose of 2.5, 5, and 10 mg / kg or the reference drug diclofenac at a dose of 4 mg / kg were performed once a day for 22 days. The volume of the inflamed limb was measured twice a week, pain threshold was measured every week. After finishing the administration of the compounds, the levels of interleukin (IL) 1, IL-6, and tumor necrosis factor- α (TNF α) were measured in rat plasma, the ankle joint was histologically studied, and the gastric mucosa was studied to detect damage, ulcers, and scarring.

Results. The aminoguanidine derivative, an inhibitor of inducible nitric oxide synthase, was more effective at the dose of 10 mg / kg than diclofenac at the dose of 4 mg / kg. It had anti-inflammatory and analgesic effects in the joint affected by complete Freund's adjuvant, promoted restoration of the histologic structure in the synovial membrane and articular cartilage, and reduced the plasma concentration of IL-1, IL-6, and TNF α by 1.4–1.5 times. The LIS-M compound did not damage the gastric mucosa in rats with adjuvant arthritis.

Conclusion. The aminoguanidine derivative LIS-M exerts potent anti-inflammatory and analgesic effects in adjuvant arthritis in rats (a model of rheumatoid arthritis). LIS-M has no ulcerogenic effect on the gastric mucosa in rats.

Keywords: aminoguanidine derivative, diclofenac, adjuvant arthritis, anti-inflammatory effect, effect on the gastric mucosa, rats

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

Source of funding. The study was supported by the federal targeted program "Development of the pharmaceutical and medical industry in the Russian Federation till 2020 and beyond" (state contract No. 14.N08.11.0101 of 26.08.2016).

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local Ethics Committee at Siberian State Medical University (Protocol No. 5591 of 23.10.2017) and IPHAR LLC (Protocol No. 191 of 10.07.2017).

For citation: Motov V.S., Bykov V.V., Bykova A.V., Vengerovskii A.I. The effect of an aminoguanidine derivative on adjuvant arthritis in rats. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(1):82–88. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-82-88>.

ВВЕДЕНИЕ

Для фармакотерапии ревматоидного артрита применяют иммунодепрессанты, препараты глюкокортикоидов и на ранних стадиях заболевания – нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) [1, 2]. В воспаленной синовиальной оболочке суставов НПВС ингибируют циклооксигеназу-2 и уменьшают продукцию простагландинов. Простагландин E_2 в низкой концентрации не способен активировать ядерный фактор транскрипции κB , в результате ослабляется его активирующее влияние на индуцируемую при воспалении синтазу оксида азота (NO). В суставах уменьшается образование агрессивных провоспалительных факторов – простагландинов и оксида азота [3]. В физиологических условиях эти вещества регулируют многие функции организма, в частности оказывают гастропротективное действие. NO в желудке повышает секрецию нейтральной слизи, улучшает кровоток, тормозит миграцию лейкоцитов в зону язвенного дефекта [4, 5]. Перспективно создание селективного ингибитора индуцируемой формы синтазы оксида азота (iNOS), способного тормозить синтез NO в очаге воспаления без ulcerогенного побочного действия. Такими свойствами, согласно ранее проведенным экспериментам, обладает производное аминогуанидина (шифр – LIS-M).

Цель исследования – изучить при адьювантном артрите (модель ревматоидного артрита) у крыс противовоспалительное, анальгетическое и потенциальное ulcerогенное действие производного аминогуанидина LIS-M.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Производное аминогуанидина LIS-M представляет собой ({{[3-(4-нитрофениламино)индол-2-ил]метилени}амино}гуанидина метансульфонат (рис. 1). Синтезирован в ООО «Ифар» (Россия, г. Томск). LD_{50} LIS-M при внутримышечном введении у крыс самцов составляет 382,6 мг/кг.

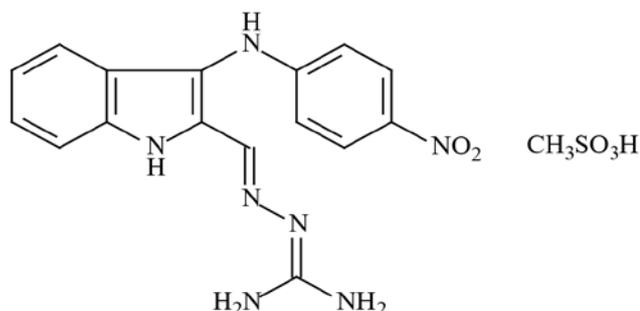


Рис. 1. Структурная формула LIS-M

Эксперименты проводили в испытательном центре (ИЦ) ООО «Инновационные Фармакологические Разработки» на 42 аутобредных самцах крыс стока Sprague Dawley массой тела 230–250 г (шесть групп по семь особей в каждой). Животных получали из отделения лабораторных животных ИЦ, содержали в пластиковых клетках при температуре 18–26 °С, относительной влажности воздуха 45–65%, воздухообмене 10–11 об/ч и регулируемом световом режиме (12 : 12 ч). Исследование одобрено локальными этическими комитетами Сибирского государственного медицинского университета (протокол № 5591 от 23.10.2017) и ИЦ (протокол № 191-ОФИ от 10.07.2017) и проведено в соответствии с положениями Европейской конвенции по защите лабораторных животных (Страсбург, 1986) с соблюдением принципов и правил надлежащей лабораторной практики (ГОСТ 33044–2014, Приказ Минздрава России от 01.04.2016 № 199н).

Адьювантный артрит вызывали инъекцией под плантарный апоневроз задней конечности крыс 0,1 мл полного адьюванта Фрейнда (ПАФ) (Sigma, США) [6]. Начиная с 7-х сут после введения ПАФ (после развития артрита), животным в течение 22 сут 1 раз/сут внутримышечно вводили LIS-M в дозах 2,5; 5 и 10 мг/кг или препарат сравнения диклофенак (Sandoz, Германия) в дозе 4 мг/кг [7]. Оба вещества растворяли в 1%-м водном растворе поливинилпирролидона. Контрольные животные получали этот растворитель в эквивалентном объеме.

Объем конечности измеряли с помощью плетизмометра (UGO BASILE, Италия) до введения ПАФ и 2 раза/нед на протяжении 29 сут после начала эксперимента. Разницу между объемом воспаленной конечности у крыс, получавших LIS-M или диклофенак, и объемом в контрольной группе, выражали в процентах [6]. Болевую чувствительность в воспаленной конечности, обусловленную раздражением механорецепторов, оценивали 1 раз/нед с использованием нитей Фрея (UGO BASILE, Италия). Резкое отдергивание конечности в ответ на раздражение нитью определенной толщины регистрировали как положительный ответ, результат выражали в граммах. После последнего введения LIS-M в дозе 10 мг/кг и диклофенака в дозе 4 мг/кг в плазме иммуноферментным методом измеряли концентрацию интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ-6 и фактора некроза опухоли α (ФНО- α) (Вектор-Бест, Россия).

После завершения инъекций изучаемых веществ животных выводили из эксперимента в камере, постепенно заполняемой углекислым газом. Ткани плюсового сустава, образованного соединением костей голени, заплюсны и проксимальным концом

плюсневых костей, исследовали гистологически на депарафинированных срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. Гистологические препараты просматривали под микроскопом Carl Zeiss (Германия) при увеличении $\times 100$. Степень поражения суставов характеризовали по пятибалльной шкале [8].

Максимальная выраженность патологического процесса у одного животного по всем критериям (гиперплазия синовиальной оболочки, воспалительная инфильтрация околосуставной ткани, внутрисуставной выпот, сужение суставной полости, формирование паннуса) составляла 25 баллов. У крыс оценивали состояние слизистой оболочки желудка на наличие дефектов, язв и рубцов с помощью бинокулярной лупы «Микромед» (Россия) при увеличении $\times 10$.

Проверку полученных данных на соответствие закону нормального распределения осуществляли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Результаты измерения объема конечности, болевой чувствительности и концентрации маркеров воспаления представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$), для оценки межгрупповых различий между этими показателями использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с последующим межгрупповым сравнением (post hoc) в тесте Тьюки (post hoc Tukey's). Результаты гистологического анализа представлены в виде суммы баллов в группе и

медианы и интерквартильного диапазона ($Me (Q_1; Q_3)$). Для оценки различий баллов у отдельных животных в группе применяли критерий Краскела – Уоллиса. Различия были определены при уровне значимости $p \leq 0,05$. Статистический анализ выполняли с помощью программного обеспечения Statistica 10.0. (StatSoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В день введения ПАФ у крыс появлялись гиперемия и отек околосуставных тканей. К 7-м сут эксперимента объем конечности, в которую вводили ПАФ, увеличивался в 3,1 раза, становился максимальным к 10-м сут и в конце эксперимента в 4,4 раза превышал объем конечностей интактных животных. После трех инъекций LIS-M в дозе 10 мг/кг объем воспаленной конечности уменьшался на 35%, после 10 введений этого вещества объем становился меньше на 53%, после 21 инъекции – меньше на 73% по сравнению с объемом в контроле ($p < 0,05$). В дозах 2,5 и 5 мг/кг LIS-M не оказывал противовоспалительного действия на пораженный сустав. Диклофенак в дозе 4 мг/кг после трех инъекций ослаблял отек конечности на 54%, к 21-м сут – на 65% ($p < 0,05$). LIS-M в дозе 10 мг/кг и диклофенак в дозе 4 мг/кг проявляли равную противовоспалительную активность ($p > 0,05$) (рис. 2).

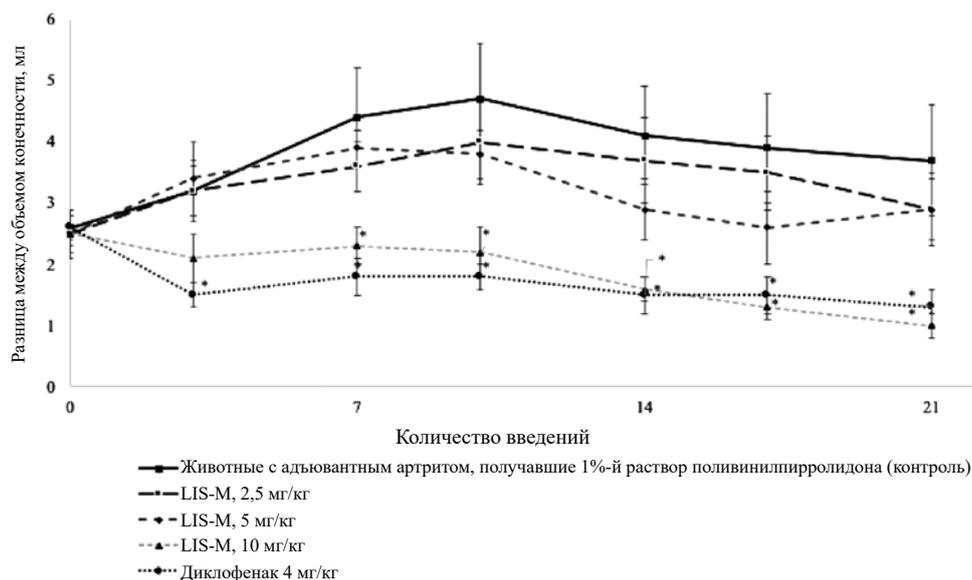


Рис. 2. Противовоспалительное действие LIS-M (2,5; 5; 10 мг/кг) и диклофенака (4 мг/кг) при адьювантном артрите: * различия с показателем контрольной группы, $p < 0,05$

При адьювантном артрите в воспаленной конечности значительно повышалась болевая чувствительность: на 7-е сут она увеличивалась в 2,7 раза, нарастала на протяжении всего эксперимента и к 21-м сут в 3,8 раза превышала показатель интактных животных.

LIS-M в дозе 10 мг/кг и диклофенак в дозе 4 мг/кг оказывали анальгетическое действие через 1 нед терапии. Через 21 сут после начала инъекций соединение LIS-M полностью нормализовало болевую чувствительность, при введении диклофенака она уменьшалась по сравне-

нию с показателем при адьювантном артрите, но оставалась значительно выше, чем у интактных животных. Соединение LIS-M в дозах 2,5 и 5 мг/кг не оказывало анальгетического действия (табл. 1).

При адьювантном артрите на 28-е сут после введения ПАФ в плазме возрастала концентрация про-

воспалительных факторов: ИЛ-1 – в 2,5 раза, ИЛ-6 – в 5, ФНО-α – в 3 раза. После 21-й инъекции LIS-M в дозе 10 мг/кг концентрация ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-α уменьшалась в 1,4–1,5 раза, диклофенак в дозе 4 мг/кг снижал концентрацию этих веществ менее значительно, в 1,2 раза ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблица 1

Выраженность болевой чувствительности у животных с адьювантным артритом, получавших производное аминогуанидина LIS-M или диклофенак, г, $M \pm m$				
Группа	Количество введений			
	0	7	14	21
Интактные животные, $n = 7$	25,5 ± 2,1	26,3 ± 1,7	26,1 ± 1,4	27,3 ± 1,0
Животные с адьювантным артритом, получавшие:				
– 1%-й раствор поливинилпирролидона (контроль), $n = 7$	11,3 ± 2,1*	4,2 ± 1,1*	6,2 ± 1,6*	7,2 ± 1,4*
– LIS-M, 2,5 мг/кг, $n = 7$	12,9 ± 3,6*	5,8 ± 1,2*	6,6 ± 2,0*	8,1 ± 1,0*
– LIS-M, 5 мг/кг, $n = 7$	9,8 ± 2,9*	5,7 ± 0,7*	6,4 ± 0,6*	8,5 ± 1,7*
– LIS-M, 10 мг/кг, $n = 7$	9,4 ± 2,6*	15,2 ± 4,1* [^]	19,9 ± 4,0* [^]	26,0 ± 1,4* ^{^#}
– диклофенак, 4 мг/кг, $n = 7$	10,3 ± 2,4*	14,9 ± 3,0* [^]	16,2 ± 3,3* [^]	14,7 ± 3,6* [^]

* $p < 0,05$ по сравнению с показателем интактных животных; [^] $p < 0,05$ по сравнению с показателем у животных с адьювантным артритом, получавших 1%-й раствор поливинилпирролидона, в соответствующий день эксперимента (контроль); [#] $p < 0,05$ по сравнению с показателем у животных, получавших диклофенак, в соответствующий день эксперимента.

Таблица 2

Концентрация цитокинов в плазме крыс с адьювантным артритом после введения производного аминогуанидина LIS-M и диклофенака на 21-е сут, пг/мл, $M \pm m$			
Условия эксперимента	ИЛ-1	ИЛ-6	ФНО-α
Интактные животные, $n = 7$	35,6 ± 4,4	25,3 ± 4,9	50,3 ± 5,5
Животные с адьювантным артритом, получавшие:			
– 1%-й раствор поливинилпирролидона (контроль), $n = 7$	87,8 ± 5,4*	127,7 ± 5,4*	148,5 ± 6,1*
– LIS-M, 10 мг/кг, $n = 7$	61,8 ± 4,8* [^]	85,8 ± 3,8* [^]	101,8 ± 2,4* [^]
– диклофенак, 4 мг/кг, $n = 7$	76,3 ± 4,7*	102,5 ± 6,0*	122,1 ± 4,8*

* $p < 0,05$ по сравнению с показателем интактных животных; [^] $p < 0,05$ по сравнению с показателем при введении диклофенака.

Гистологическое исследование тканей заплюсневого сустава показало, что при адьювантном артрите развивались пролиферативный синовит и воспаление околосуставной ткани, суживалась полость сустава, формировался внутрисуставной паннус, повреждающий суставной хрящ. У животных, получавших LIS-M в дозе 2,5 мг/кг, повреждение сустава незначительно ослаблялось. Соединение LIS-M в дозе 5 мг/кг уменьшало гиперплазию синовиальной

оболочки и внутрисуставной выпот, препятствовало сужению суставной полости, LIS-M в дозе 10 мг/кг и диклофенак в дозе 4 мг/кг препятствовали пролиферации синовиоцитов, появлению внутрисуставного выпота, сужению суставной полости и формированию паннуса (табл. 3). Под влиянием LIS-M в воспаленном суставе снижается концентрация NO, что тормозит синтез коллагена, протеогликанов и нормализует микроструктуру сустава [9, 10].

Таблица 3

Выраженность гистологических изменений в заплюсневом суставе крыс с адьювантным артритом после введения производного аминогуанидина LIS-M и диклофенака на 21-е сут, баллы, $Me (Q_1; Q_3)$					
Повреждение суставной ткани	Животные с адьювантным артритом, получавшие				
	1%-й раствор поливинилпирролидона (контроль), $n = 7$	LIS-M 2,5 мг/кг, $n = 7$	LIS-M 5 мг/кг, $n = 7$	LIS-M 10 мг/кг, $n = 7$	Диклофенак 4 мг/кг, $n = 7$
Гиперплазия синовиальной оболочки	13 2 (1; 3)	8 1 (0; 2)	7* 1 (1; 1)	4* 0 (0; 1)	5* 1 (0; 1)
Воспалительная инфильтрация околосуставной ткани	29 4 (4; 4)	27 4 (4; 4)	23 3 (3; 3)	22 3 (3; 3)	25 4 (3; 4)
Внутрисуставной выпот	10 1 (0; 1)	4* 0 (0; 1)	1* 0 (0; 0)	0* 0 (0; 0)	0* 0 (0; 0)

Повреждение суставной ткани	Животные с адьювантным артритом, получавшие				
	1%-й раствор поливинилпирролидона (контроль), n = 7	LIS-M 2,5 мг/кг, n = 7	LIS-M 5 мг/кг, n = 7	LIS-M 10 мг/кг, n = 7	Диклофенак 4 мг/кг, n = 7
Сужение суставной полости	16 2 (2; 2)	11 2 (1; 2)	6* 1 (0; 1)	4* 1 (0; 1)	5* 1 (0; 1)
Формирование паннуса	18 2 (2; 3)	13 2 (1; 2)	10 1 (1; 2)	5* 1 (0; 1)	5* 1 (0; 1)

* $p < 0,05$ по сравнению с показателем у животных с адьювантным артритом, получавших 1%-й раствор поливинилпирролидона (контроль).

Производное аминуганидина LIS-M в дозах 2,5; 5 и 10 мг/кг при внутримышечном введении крысам с адьювантным артритом не оказывало ulcerогенного действия – в слизистой оболочке желудка отсутствовали язвы и эрозии. Диклофенак в дозе 4 мг/кг вызывал в слизистой оболочке желудка эрозии, язвы и кровоизлияния.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При модели ревматоидного артрита (адьювантном артрите) в конечности крыс, в которую вводили ПАФ, возникали прогрессирующий отек и болевая гиперчувствительность, значительные воспалительные и деструктивные изменения тканей заплюсневого сустава. В плазме в 2,5–5 раз повышалась концентрация цитокинов с провоспалительным действием – ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α . Продукцию этих веществ стимулирует NO, образованный в реакции, катализируемой индуцированной синтазой NO [11]. Селективный ингибитор индуцируемой синтазы NO – производное аминуганидина – в дозе 10 мг/кг эффективнее неселективного ингибитора циклооксигеназы – диклофенака – в дозе 4 мг/кг подавлял развитие артрита и оказывал анальгетическое действие. Под влиянием LIS-M концентрация цитокинов в плазме становилась в 1,4–1,5 раза меньше, чем при нелеченном адьювантном артрите, при введении диклофенака – в 1,2–1,3 раза меньше. Важным преимуществом LIS-M является отсутствие ulcerогенного влияния на желудок. Это соединение не оказывает тормозящего действия на активность циклооксигеназы и конституциональной формы синтазы NO и не нарушает синтез гастропротективных простагландинов и оксида азота.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. Ревматоидный артрит. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/250>
2. Geenen R., Overmann C.L., Christensen R., Asenlof P., Capela S., Huisinga K.L. et al. EULAR recommendations for the health professional's approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2018;77(6):797–807. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212662.
3. Chow Y.Y., Chin K.Y. The role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:8293921. DOI: 10.1155/2020/8293921.
4. Lanas A. Role of nitric oxide in the gastrointestinal tract. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(2):S4. DOI: 10.1186/ar2465.
5. Brzozowski T., Magierowska K., Magierowski M., Ptak-Belowska A., Pajdo R., Kwicien S. et al. Recent advances in the gastric mucosal protection against stress-induced gastric lesions. Importance of renin-angiotensin vasoactive metabolites, gaseous mediators and appetite peptides. *Curr. Pharm. Des.* 2017;23(27):3910–3922. DOI: 10.2174/1381612823666170220160222.
6. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств; под ред. А.Н. Миронова. М.; 2013:944.
7. Akramas L., Leonavičienė L., Vasiliauskas A., Bradūnaitė R., Vaitkienė D., Zabulytė D. et al. Anti-inflammatory and anti-oxidative effects of herbal preparation EM 1201 in adjuvant arthritic rats. *Medicine (Kaunas)*. 2015;51(6):368–377. DOI: 10.1016/j.medic.2015.11.002.
8. Hegen M., Sun L., Uozumi N., Kume K., Goad M.E., Nickerson-Nutter C.L. et al. Cytosolic phospholipase A₂ alpha-deficient mice are resistant to collagen-induced arthritis. *J. Exp. Med.* 2003;197:1297–1302. DOI: 10.1084/jem.20030016.
9. Yu S.M., Kim S.J. Simvastatin prevents articular chondrocyte dedifferentiation induced by nitric oxide by inhibiting the expression of matrix metalloproteinases 1 and 13. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2018;243(15-16):1165–1172. DOI: 10.1177/1535370218820650.
10. Кашкин В.А., Шекунова Е.В., Мужикян А.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Комплексная оценка степени развития патологии при моделировании адьювант-индуцированного артрита у крыс. *Международный вестник ветеринарии*. 2015;1:92–102.
11. Saini R., Singh S. Inducible nitric oxide synthase: An asset to neutrophils. *J. Leukoc. Biol.* 2019;105(1):49–61. DOI: 10.1002/JLB.4RU0418-161R.

Информация об авторах

Мотов Валерий Сергеевич – аспирант, кафедра фармакологии, СибГМУ; науч. сотрудник, отдел фармакологических исследований, ООО «Ифар», г. Томск, preclin13_dep@iphar.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0197-7521>

Быков Владимир Валерьевич – канд. мед. наук, начальник отдела фармакологических исследований, ООО «Ифар»; ассистент, кафедра фармакологии СибГМУ, г. Томск, preclin5_dep@iphar.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5145-2184>

Быкова Арина Владимировна – канд. биол. наук, науч. сотрудник, отдел фармакологических исследований, ООО «Ифар», г. Томск, preclin7_dep@iphar.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8495-8560>

Венгеровский Александр Исаакович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии СибГМУ, г. Томск, pharm-sibgmu@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5094-3742>

(✉) **Венгеровский Александр Исаакович**, pharm-sibgmu@rambler.ru

Поступила в редакцию 18.01.2021;
одобрена после рецензирования 09.04.2021;
принята к публикации 25.05.2021

УДК 616-001.17-021.6-085.357:577.171.5
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-89-95>

Влияние системного применения мелатонина на интенсивность свободно-радикальной деструкции липидов и белков ожоговой раны в динамике экспериментальной термической травмы

Осиков М.В., Агеева А.А., Агеев Ю.И., Сеницкий А.И., Шатрова Ю.М.

*Южно-Уральский государственный медицинский университет (ЮУГМУ)
Россия, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64*

РЕЗЮМЕ

Цель работы – исследовать влияние мелатонина (МТ) на содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и окислительной модификации белков (ОМБ) в гомогенате ожоговой раны при экспериментальной термической травме (ТТ).

Материалы и методы. На самцах крыс линии Wistar моделировали ТТ степени IIIA площадью 3,5% контактом кожи с кипящей водой в течение 12 с. МТ применяли внутривнутрибрюшинно (10 мг/кг), 1 раз/сут в течение 5 сут. В гомогенате ожоговой раны на 5, 10 и 20-е сут определяли содержание продуктов ПОЛ в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта, продуктов ОМБ.

Результаты. В ожоговой ране увеличивалось содержание вторичных и конечных продуктов ПОЛ в гептановой фазе, конечных продуктов в изопропанольной фазе липидного экстракта; увеличивалось содержание первичных и вторичных продуктов ОМБ нейтрального характера на 5, 10 и 20-е сут, вторичных продуктов нейтрального характера – на 10-е и 20-е сут. Применение МТ снижает содержание конечных продуктов ПОЛ в гептановой фазе, вторичных и конечных продуктов ПОЛ в изопропанольной фазе липидного экстракта; суммарное количество продуктов ОМБ за счет первичных и вторичных продуктов нейтрального характера.

Заключение. В динамике 20-суточного наблюдения при ТТ кожи в ожоговой ране накапливаются продукты ПОЛ и ОМБ, применение МТ в суммарной дозе 50 мг/кг приводит к снижению и частичному восстановлению содержания продуктов ПОЛ и ОМБ, что может ограничивать вторичную альтерацию, ускорять заживление ожоговой раны.

Ключевые слова: мелатонин, термическая травма, перекисное окисление липидов, окислительная модификация белков.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке ФГБУ «Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере» по программе «У.М.Н.И.К.» (договор № 15583ГУ/2020 от 05.07.2020), РФФИ и Челябинской области (проект № 20-415-740016).

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ЮУГМУ (протокол № 10 от 15.11.2019).

Для цитирования: Осиков М.В., Агеева А.А., Агеев Ю.И., Сеницкий А.И., Шатрова Ю.М. Влияние системного применения мелатонина на интенсивность свободно-радикальной деструкции липидов и белков ожоговой раны в динамике экспериментальной термической травмы. *Бюллетень сибирской медицины.* 2022;21(1):89–95. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-89-95>.

✉ Осиков Михаил Владимирович, prof.osikov@yandex.ru

The effect of systemic melatonin administration on the intensity of free radical damage to lipids and proteins in the burn wound in the dynamics of experimental thermal injury

Osikov M.V., Ageeva A.A., Ageev Yu. I., Sinitsky A.I., Shatrova Yu.M.

South Ural State Medical University (SUSMU)
64, Vorovskogo Str., Chelyabinsk, 454092, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To assess the effect of melatonin (MT) on the content of lipid peroxidation (LPO) and protein oxidation (PO) products in the tissue homogenate from the burn wound in experimental thermal injury (TI).

Materials and methods. Third-degree (IIIA) TI with a relative area of 3.5% was modeled on male Wistar rats via contact of the skin with boiling water. Intraperitoneal administration of MT (10 mg / kg) was performed once a day for 5 days. On days 5, 10, and 20, LPO products in the heptane and isopropanol phases of lipid extraction and PO products were determined in the tissue homogenate from the burn wound.

Results. The content of secondary and end products of LPO in the heptane phase and end products in the isopropanol phase increased in the wound. The content of primary and secondary PO products of neutral nature increased on days 5, 10, and 20, and the level of secondary PO products of neutral nature elevated on days 10 and 20. Administration of MT reduced the content of LPO end products in the heptane phase, secondary and end products of LPO in the isopropanol phase, and the total amount of PO products due to primary and secondary products of neutral nature.

Conclusion. In the 20-day follow-up, LPO and PO products accumulated in the burn wound. The administration of MT at a total dose of 50 mg / kg led to reduction and partial restoration of the content of LPO and POM products, which can limit secondary alterations and accelerate healing of the burn wound.

Keywords: melatonin, thermal injury, lipid peroxidation, protein oxidative modification

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 supported by the Foundation for Assistance to Small Innovative Enterprises in Science and Technology within the UMNIK program (agreement No. 15583GU/2020 of 05.07.2020), RFBR, and the Chelyabinsk region (Project No. 20-415-740016).

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local Ethics Committee at South Ural State Medical University (Protocol No. 10 of 15.11.2019).

For citation: Osikov M.V., Ageeva A.A., Ageev Yu. I., Sinitsky A.I., Shatrova Yu.M. The effect of systemic melatonin administration on the intensity of free radical damage to lipids and proteins in the burn wound in the dynamics of experimental thermal injury. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(1):89–95. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-89-95>.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на широкий спектр используемых лекарственных средств при термической травме (ТТ), их эффективность в клинических условиях не всегда удовлетворяет комбустиологов, а побочные эффекты часто ограничивают применение. Особое внимание при поиске новых лекарственных средств уделяется регуляторам гомеостаза эндогенного про-

исхождения с плейотропными эффектами [1–4]. При ТТ продемонстрирована эффективность окситоцина, гормона роста, инсулина, тестостерона и других, необходимы дополнительные данные для обоснования их применения [5]. Кожа – самый большой орган с интенсивно протекающими процессами свободно-радикального окисления (СРО), образующиеся в коже продукты СРО оказывают локальное и дистантное действие [6].

Окислительный стресс фиксируется не только в очаге повреждения, но и в сердце, легких, почках, мышцах и других органах [7, 8]. Интерес представляет исследование в очаге ТТ альдегид- и кетонсодержащих карбонильных производных белков – продуктов окислительной модификации белков (ОМБ) и продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) как маркеров СРО и эффективности применения антиоксидантов [9]. Большинство сведений о содержании продуктов ПОЛ и ОМБ при ТТ посвящены исследованиям в плазме и внутренних органах, но не в ожоговой ране [7, 8, 10].

Мелатонин (МТ) – одна из наиболее древних в эволюционном отношении молекул с первоначальной функцией антиоксиданта, его источником являются шишковидная железа, клетки сетчатки, желудочно-кишечный тракт [11]. Клетки кожи синтезируют МТ, его метаболиты обнаружены в кератиноцитах, меланоцитах, дермальных фибробластах [12]. В эксперименте при повреждении кожи МТ накапливается в эпидермисе, защищая митохондрии [13]. Рецепторы МТ: МТ1 (Mel1a), МТ2 (Mel1b), $ROR\alpha$ обнаружены в кератиноцитах, фибробластах кожи, клетках волосяного фолликула, меланоцитах [14]. МТ обладает мультитропными эффектами: участвует в регуляции ритмов «сон – бодрствование», оказывает антиоксидантное, про- и противовоспалительное, антиапоптогенное действие, регулирует пролиферацию и дифференцировку клеток [15]. Эти и другие эффекты МТ привлекают внимание с фундаментальных позиций регуляции гомеостаза, участия в патогенезе заболеваний и с прикладных – в связи с возможностью применения для профилактики и терапии заболеваний.

Цель работы – исследовать влияние МТ на содержание продуктов ПОЛ и ОМБ в гомогенате ожоговой раны при экспериментальной ТТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент выполнен на 120 самцах крыс линии Wistar массой 200–240 г в условиях экспериментально-биологической клиники (вивария) ЮУГМУ при строгом соблюдении требований по уходу и содержанию животных в соответствии с заключением этического комитета (протокол № 10 от 15.11.2019). Животные случайным образом разделены на группы: группа 1 ($n = 20$) – интактные; группа 2 ($n = 36$) – с ТТ; группа 3 ($n = 32$) – с ТТ в условиях применения МТ.

Для моделирования ТТ степени IIIA площадью 3,5% межлопаточный участок кожи погружали в воду при 98–99 °С на 12 с. Глубину ожога верифицировали морфологическими методами. Для анестезии использовали «Золетил-100» (МНН: тилетамин

гидрохлорид, Virbac Sante Animale, Франция) в дозе 20 мг/кг. В группах 2 и 3 ежедневно в течение 20 сут на ожоговой поверхности фиксировали асептическую повязку. Мелатонин (ФЛАММА С.П.А., Италия) применяли внутривнутрибрюшинно в ежедневной разовой дозе 10 мг/кг в течение 5 сут. В гомогенате ожоговой раны оценивали содержание продуктов ПОЛ и ОМБ на 5, 10 и 20-е сут.

Для приготовления 10%-го гомогената ожоговую рану иссекали, 40 мг отмывали в охлажденном буфере, высушивали, измельчали и гомогенизировали при температуре 2–4 °С в 0,4 мл (1 : 10) охлажденного 0,1 М фосфатного буфера (рН 7,4). Продукты ПОЛ определяли на спектрофотометре «СФ-56» («ЛОМО-Спектр», г. Санкт-Петербург) [16]. Измеряли оптическую плотность гептанового и изопропанольного экстрактов при 220 нм (изолированные двойные связи), 232 нм (диеновые конъюгаты (ДК)), 278 нм (кетодиены (КД) и сопряженные триены (СТ)), 400 нм (основания Шиффа (ШО)). Относительное содержание продуктов ПОЛ выражали в единицах индексов окисления (е.и.о.): E_{232}/E_{220} (ДК), E_{278}/E_{220} (КД и СТ) и E_{400}/E_{220} (ШО).

Уровень продуктов ОМБ определяли по реакции карбонильных производных белков с 2,4-динитрофенилгидразином с регистрацией на спектрофотометре альдегид-динитрофенилгидразонов (АДНФГ) и кетон-динитрофенилгидразонов (КДНФГ) в ультрафиолетовой части (УФ) спектра и области видимого света [17]. Результат выражали в единицах оптической плотности на мг белка (у.е./мг). Результаты обрабатывали с использованием IBM SPSS Statistics 19, представляли в виде медианы и интерквартильного диапазона ($Me (Q_{25}; Q_{75})$). Значимость различий оценивали при помощи критериев Краскела – Уоллиса, Манна – Уитни. Отличия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На 5-е сут ТТ в ране увеличивалось содержание КД и СТ, ШО в гептановой и изопропанольной фазах экстракта (табл. 1). На 10-е и 20-е сут эксперимента в гептановой фазе ожоговой раны возрастало содержание КД, СТ и ШО, в изопропанольной фазе – только ШО. Содержание ДК в гептановой и изопропанольной фазах на 5, 10 и 20-е сут, а также КД и СТ в изопропанольной фазе на 10-е и 20-е сут значимо не изменялось. В динамике ТТ содержание ШО в гептановой и изопропанольной фазах на 10-е сут меньше ($p < 0,01$), чем на 5-е сут, а на 20-е сут больше ($p < 0,01$), чем на 10-е сут.

Суммарное количество продуктов ОМБ увеличивалось на 5, 10 и 20-е сут (табл. 2). Это связано с уве-

личением на 5, 10, 20-е сут суммарного содержания АДНФГ, на 10-е и 20-е сут – КДНФГ, суммарного количества продуктов ОМБ в УФ области, на 5, 10 и 20-е сут. Суммарное количество продуктов ОМБ в видимой области снижалось на 10-е сут ТТ. Выявлено на 5-е сут увеличение АДНФГ в области УФ-части спектра, на 10-е сут – увеличение АДНФГ и КДНФГ в УФ-области, снижение АДНФГ и КДНФГ в видимой, на 20-е сут – увеличение АДНФГ в УФ и видимой, увеличение КДНФГ в УФ-области.

В динамике суммарное количество продуктов ОМБ и КДНФГ, количество КДНФГ в УФ-части спектра на 10 и 20-е сут больше ($p < 0,01$), чем на 5-е сут. Суммарное количество продуктов ОМБ в УФ-части спектра и количество АДНФГ в УФ-части спектра на 10-е сут больше ($p < 0,01$), чем на 5-е и

20-е сут; количество АДНФГ и КДНФГ в видимой части спектра на 10-е сут меньше ($p < 0,01$), чем на 5-е и 20-е сут.

В условиях применения МТ на 5-е сут ТТ в гептановой фазе снижалось количество ШО, в изопропанольной фазе – ДК, КД и СТ, ШО (см. табл. 1). На 10-е сут в гептановой фазе снижалось количество ШО, в изопропанольной фазе – ДК. К 20-м сут зафиксировано в гептановой фазе снижение содержания КД и СТ, ШО, в изопропанольной фазе – ДК, КД и СТ, ШО. Во все сроки наблюдения МТ не привел к полному восстановлению показателей ПОЛ в ране. Значимые отличия с интактными животными сохранялись в гептановой фазе для КД и СТ на 20-е сут ТТ, для ШО – на 5, 10 и 20-е сут, в изопропанольной фазе для КД и СТ, ШО – на 5-е и 20-е сут.

Таблица 1

Влияние мелатонина на содержание продуктов перекисного окисления липидов в ожоговой ране при термической травме, $Me(Q_{25}; Q_{75})$							
Показатель	Группа 1 (интактные), $n = 20$	Группа 2 (ТТ), 5-е сут, $n = 16$	Группа 2 (ТТ), 10-е сут, $n = 20$	Группа 2 (ТТ), 20-е сут, $n = 21$	Группа 3 (ТТ + МТ), 5-е сут, $n = 13$	Группа 3 (ТТ + МТ), 10-е сут, $n = 10$	Группа 3 (ТТ + МТ), 20-е сут, $n = 16$
ДК (г), е.и.о.	0,920 (0,863; 0,975)	0,889 (0,834; 0,966)	0,891 (0,836; 0,944)	0,927 (0,873; 0,951)	0,891 (0,885; 0,908)	0,893 (0,881; 0,915)	0,906 (0,887; 0,931)
КД и СТ (г), е.и.о.	0,049 (0,013; 0,088)	0,123 (0,112; 0,141)*	0,115 (0,101; 0,141)*	0,126 (0,092; 0,155)*	0,134 (0,094; 0,140)*	0,133 (0,086; 0,141)*	0,089 (0,085; 0,095)*#
ШО (г), е.и.о.	0 (0; 0,011)	0,018 (0,013; 0,031)*	0,009 (0,003; 0,018)*	0,025 (0,015; 0,056)*	0,013 (0,012; 0,014)*#	0 (0; 0,002)#	0,002 (0,001; 0,004)#
ДК (и), е.и.о.	0,601 (0,596; 0,622)	0,594 (0,570; 0,732)	0,580 (0,568; 0,614)	0,613 (0,590; 0,647)	0,538 (0,534; 0,545)#	0,556 (0,550; 0,558)*#	0,562 (0,558; 0,569)*#
КД и СТ (и), е.и.о.	0,217 (0,209; 0,228)	0,259 (0,200; 0,213)*	0,210 (0,169; 0,264)	0,224 (0,211; 0,263)	0,209 (0,195; 0,228)*#	0,209 (0,200; 0,220)	0,199 (0,173; 0,213)*#
ШО (и), е.и.о.	0 (0; 0,011)	0,030 (0,015; 0,04)*	0,007 (0,004; 0,026)*	0,034 (0,016; 0,039)*	0,009 (0,007; 0,015)*#	0,007 (0,004; 0,009)*	0,011 (0,009; 0,016)*#

Примечание. Экстракты: г – гептановый, и – изопропанольный.
* статистически значимые различия ($p < 0,05$) с группой 1, # с группой 2 (здесь и в табл. 2).

Таблица 2

Влияние мелатонина на содержание продуктов окислительной модификации белков в ожоговой ране при термической травме, $Me(Q_{25}; Q_{75})$							
Показатель	Группа 1 (интактные), $n = 20$	Группа 2 (ТТ), 5-е сут, $n = 16$	Группа 2 (ТТ), 10-е сут, $n = 20$	Группа 2 (ТТ), 20-е сут, $n = 21$	Группа 3 (ТТ + МТ), 5-е сут, $n = 13$	Группа 3 (ТТ + МТ), 10-е сут, $n = 10$	Группа 3 (ТТ + МТ), 20-е сут, $n = 16$
АДНФГ uv, у.е./мг	29,85 (24,69; 32,84)	51,49 (48,03; 55,81)*	60,50 (52,95; 93,13)*	52,08 (35,14; 82,61)*	44,44 (35,14; 49,70)*#	49,82 (47,09; 55,59)*#	39,81 (32,79; 53; 80) *#
АДНФГ vs, у.е./мг	6,93 (5,32; 8,71)	6,91 (5,72; 9,75)	3,53 (2,09; 5,07)*	8,36 (7,06; 15,36)*	5,29 (3,97; 6,67)	7,68 (5,24; 9,16)	8,69 (6,25; 22,08)*
КДНФГ uv, у.е./мг	8,19 (7,37; 10,59)	7,79 (7,34; 9,43)	15,19 (9,05; 25,63)*	15,27 (11,44; 31,38)*	6,48 (3,42; 7,86)	12,11 (9,21; 13,06)*#	6,22 (4,16; 8,39)#
КДНФГ vs, у.е./мг	0,89 (0,69; 1,14)	0,91 (0,69; 1,41)	0,50 (0,35; 0,66)*	1,09 (0,72; 1,67)	0,79 (0,41; 1,09)	0,74 (0,43; 1,00)	1,82 (1,44; 4,14)*#
S ОМБ, у.е./мг	47,83 (41,94; 55,40)	66,87 (60,56; 76,11)*	79,30 (62,59; 122,34)*	82,04 (55,79; 35,89)*	55,79 (51,53; 64,65)*#	71,03 (67,38; 72,93)*#	66,05 (56,70; 74,87)*#
S АДНФГ, у.е./мг	38,54 (30,64; 41,39)	59,19 (52,29; 62,31)*	65,04 (54,51; 96,45)*	65,04 (42,19; 97,89)*	47,78 (42,19; 57,09)*#	57,71 (54,26; 62,64)*	54,92 (50,75; 65,43) *#

Показатель	Группа 1 (интактные), n = 20	Группа 2 (ТТ), 5-е сут, n = 16	Группа 2 (ТТ), 10-е сут, n = 20	Группа 2 (ТТ), 20-е сут, n = 21	Группа 3 (ТТ + МТ), 5-е сут, n = 13	Группа 3 (ТТ + МТ), 10-е сут, n = 10	Группа 3 (ТТ + МТ), 20-е сут, n = 16
S _{кДНФГ} [†] у.е./мг	10,12 (8,23; 11,31)	8,81 (8,09; 10,67)	15,49 (9,56; 26,11)*	16,99 (12,18; 33,88)*	6,75 (5,05; 8,83)*	13,21 (10,29; 13,88)	8,74 (5,95; 12,49)#
S _{uv} , у.е./мг	38,47 (34,05; 45,31)	59,10 (53,57; 68,66)*	74,97 (60,81; 118,45)*	65,17 (48,02; 114,01)*	49,24 (42,57; 57,19)*#	61,32 (59,49; 63,87)*	46,49 (39,24; 58,45)*#
S _{vs} , у.е./мг	7,87 (6,02; 9,73)	7,81 (6,41; 11,16)	4,05 (2,35; 5,85) *	9,22 (7,77; 17,56)	6,03 (4,50; 7,77)	8,41 (5,66; 10,16)#	10,51 (7,97; 26,29)*

Примечание. S – суммарное содержание, vs – видимая область спектра, uv – ультрафиолетовая область спектра.

На 5, 10 и 20-е сут содержание ДК в изопропанольной фазе становилось меньше, чем в коже у интактных животных. В условиях применения МТ в ране на 5, 10 и 20-е сут снижалось суммарное количество продуктов ОМБ (см. табл. 2). На 5-е сут уменьшалось суммарное количество АДНФГ и продуктов в УФ-части спектра, количество АДНФГ в УФ-области. На 10-е сут снижалось содержание АДНФГ и КДНФГ в УФ-области, увеличивалось суммарное содержание продуктов ОМБ в видимой области. На 20-е сут снижалось суммарное количество АДНФГ, КДНФГ, продуктов ОМБ в УФ-области, количество АДНФГ и КДНФГ в УФ-области, увеличивалось количество КДНФГ в видимой области. Во все сроки наблюдения суммарное количество продуктов ОМБ, суммарное количество АДНФГ, продуктов ОМБ в УФ-области, а также количество АДНФГ в УФ-области отличалось от значений в группе интактных, что позволяет говорить о частичном восстановлении показателей.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ожоговой ране при ТТ кожи происходит накопление вторичных и конечных продуктов ПОЛ, экстрагируемых в гептановую фазу, концентрирующую преимущественно триацилглицериды (неполярные липиды) и конечные продукты ПОЛ в изопропанольной фазе, содержащей преимущественно мембранные фосфолипиды. Отсутствие значимых изменений содержания первичных продуктов ПОЛ в гептановой и изопропанольной фазах может быть следствием их избыточного образования в 1-е сут и потребления на образование вторичных и конечных продуктов. На этом фоне увеличивается суммарное содержание продуктов ОМБ в ожоговой ране за счет первичных (АДНФГ) и вторичных (КДНФГ) продуктов нейтрального характера, отражающих агрегацию и фрагментацию белковых молекул.

Снижается содержание первичных и вторичных продуктов ОМБ основного характера, по всей ви-

димости, за счет истощения резервов белковых продуктов и возможного потребления в первые 5 сут. Полагают, что накопление первичных продуктов ОМБ, ранних маркеров, отражает преимущественно агрегацию белков под влиянием ОН, а накопление вторичных продуктов, поздних маркеров, – фрагментацию под влиянием совместного действия ОН[•] и O₂^{-•}. Белковые фрагменты устойчивы к протеолизу, запускают апоптоз и некроз, расширяют область альтерации. Увеличение ШО отражает особенности и источники их формирования как продуктов неферментативного взаимодействия продуктов ПОЛ с продуктами свободно-радикальной деструкции белков в условиях оксидативного и карбонильного стресса. Специфических механизмов элиминации ШО, образовавшихся таким путем, нет, поэтому они склонны к накоплению, что увеличивает их повреждающие эффекты. Увеличение содержания продуктов ПОЛ и ОМБ в очаге ТТ кожи является отражением активации СРО в условиях избыточной генерации свободных радикалов и (или) снижения активности систем антиокислительной защиты.

Индукторами СРО при ТТ являются НАДФН-оксидаза и МПО нейтрофилов, моноцитов/макрофагов, ксантинооксидаза эндотелиоцитов, NO-синтаза моноцитов/макрофагов, комплекс I митохондрий [18, 19]. Снижение активности систем антиокислительной защиты может быть обусловлено их потреблением на инактивацию избытка свободных радикалов, снижением уровня в организме цинка и меди (компоненты СОД), дефицитом селена (компонент ГПО) [20]. СРО и образующиеся в коже при ТТ продукты ПОЛ и ОМБ связаны с цитотоксическим действием *in situ*, поражением внутренних органов, возможным исходом в SIRS в контексте концепции OxInflammation, участвуют в репарации кожи за счет активации матриксных металлопротеиназ, модификации компонентов экстрацеллюлярного матрикса, активации стволовых клеток [6, 21–23].

Применение МТ приводит при ТТ к снижению содержания конечных продуктов ПОЛ в гептановой фазе, первичных, вторичных, конечных продуктов в изопропанольной фазе экстракта раны. По всей видимости, выраженное снижение уровня первичных продуктов ПОЛ в изопропанольной фазе отражает МТ-зависимое ограничение ранних этапов ПОЛ и экранирование фосфолипидов за счет преимущественного окисления белков. Антиоксидантный эффект МТ, поступающего из системного кровотока в ожоговую рану посредством пассивной диффузии, а также с использованием транспортеров глюкозы и олигопептидов, может быть обусловлен, во-первых, прямым поглощением АФК [24]. Во-вторых, повышением синтеза глутатиона, активности СОД, каталазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, гемоксидазы-1, снижением активности NOS [13]. Наконец, антиоксидантный эффект МТ реализуется путем поддержания потенциала митохондриальной мембраны и увеличения окислительного фосфорилирования, продукции АТФ, а не АФК [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При экспериментальной ТТ в ране увеличивается содержание вторичных и конечных продуктов ПОЛ в гептановой фазе, конечных продуктов ПОЛ в изопропанольной фазе липидного экстракта; возрастает суммарное содержание продуктов ОМБ за счет первичных и вторичных продуктов нейтрального характера. Применение МТ снижало содержание в ожоговой ране преимущественно конечных продуктов ПОЛ в гептановой фазе, вторичных и конечных продуктов ПОЛ в изопропанольной фазе; уменьшало и частично восстанавливало количество первичных и вторичных продуктов ОМБ нейтрального характера. В очаге ТТ уменьшение повреждения белков и липидов ограничивало вторичную альтерацию, сокращало сроки сосудисто-экссудативных реакций, способствовало раннему включению репарации и ускоряло заживление раны.

Полученные результаты расширяют представления о роли изменений редокс-статуса в патогенезе ТТ, являются предпосылкой исследований по изучению СРО в коже для обозначения продуктов ПОЛ и ОМБ в качестве маркеров и предикторов осложнений, эффективности проводимой терапии. ПОЛ-и ОМБ-ограничивающий эффект МТ предполагает дальнейшее изучение механизма действия и эффективности применения МТ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Осиков М.В. Роль орозомукоида в регуляции активности систем плазменного протеолиза при экспериментальной почечной недостаточности. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2009;48(7):27–30.
- Осиков М.В. Влияние эритропоэтина на процессы свободно-радикального окисления и экспрессию гликопротеинов в тромбоцитах при хронической почечной недостаточности. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2014;157(1):30–33.
- Осиков М.В., Телешева Л.Ф., Агеев Ю.И. Влияние эритропоэтина на апоптоз лимфоцитов при экспериментальной хронической почечной недостаточности. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015;159(3):326–329.
- Osikov M.V., Telesheva L.F., Ageev Y.I. Antioxidant effect of erythropoietin during experimental chronic renal failure. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015;160(2): 202–204. DOI: 10.1007/s10517-015-3128-x.
- Gus E.I., Shahrokhi S., Jeschke M.G. Anabolic and anticatabolic agents used in burn care: What is known and what is yet to be learned. *Burns*. 2020;46(1):19–32. DOI: 10.1016/j.burns.2018.03.009.
- Mitran M.I., Nicolae I., Tampa M., Mitran C.I., Caruntu C., Sarbu M.I. et al. Reactive carbonyl species as potential pro-oxidant factors involved in lichen planus pathogenesis. *Metabolites*. 2019;9(10):E213. DOI: 10.3390/metabo9100213.
- Qin F.J., Hu X.H., Chen Z., Chen X., Shen Y.M. Protective effects of tiopronin against oxidative stress in severely burned patients. *Drug Des. Devel. Ther.* 2019;13:2827–2832. DOI: 10.2147/dddt.s215927.
- AbuBakr H.O., Aljuaydi S.H., Abou-Zeid S.M., El-Bahrawy A. Burn-induced multiple organ injury and protective effect of lutein in rats. *Inflammation*. 2018;41(3):760–772. DOI: 10.1007/s10753-018-0730-x.
- Hawkins C.L., Davies M.J. Detection, identification, and quantification of oxidative protein modifications. *J. Biol. Chem.* 2019;294(51):19683–19708. DOI: 10.1074/jbc.rev119.006217.
- Gürünlüoğlu K., Demircan M., Taşçı A., Üremiş M.M., Türköz Y., Bağ H.G. et al. The effects of two different burn dressings on serum oxidative stress indicators in children with partial burn. *J. Burn. Care Res.* 2019;40(4):444–450. DOI: 10.1093/jbcr/irz037.
- Zhao Y.Yu., Shen Y., Liu Q., Zhao Z., Sharma R., Reiter R.J. Melatonin synthesis and function: evolutionary history in animals and plants. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2019;10:249. DOI: 10.3389/fendo.2019.00249.
- Slominski A.T., Semak I., Fischer T.W., Kim T.K., Kleszczyński K., Hardeland R. et al. Metabolism of melatonin in the skin: Why is it important? *Exp. Dermatol.* 2017;26(7):563–568. DOI: 10.1111/exd.13208.
- Janjetovic Z., Jarrett S.G., Lee E.F., Duprey C., Reiter R.J., Slominski A.T. Melatonin and its metabolites protect human melanocytes against UVB-induced damage: Involvement of NRF2-mediated pathways. *Sci. Rep.* 2017;7(1):1274. DOI: 10.1038/s41598-017-01305-2.
- Rusanova I., Martínez-Ruiz L., Florido J., Rodríguez-Santana C., Guerra-Librero A., Acuña-Castroviejo D. et al. Protective effects of melatonin on the skin: future perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(19):4948. DOI: 10.3390/ijms20194948.

15. Tordjman S., Chokron S., Delorme R., Charrier A., Bellissant É., Jaafari N. et al. Melatonin: pharmacology, functions and therapeutic benefits. *Curr. Neuropharmacol.* 2017;15(3):434–443. DOI: 10.2174/1570159x14666161228122115.
16. Львовская Е.И., Волчегорский И.А., Шемяков С.Е., Лифшиц Р.И. Спектрофотометрическое определение конечных продуктов. *Вопросы медицинской химии.* 1991;37(4):92–93.
17. Фомина М.А., Абаленихина Ю.В. Способ комплексной оценки содержания продуктов окислительной модификации белков в тканях и биологических жидкостях: методические рекомендации. Рязань: РИО РязГМУ, 2014:60.
18. Olczyk P., Komosinska-Vassev K., Ramos P., Mencner L., Olczyk K., Pilawa B. Application of numerical analysis of the shape of electron paramagnetic resonance spectra for determination of the number of different groups of radicals in the burn wounds. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2017;2017:4683102. DOI: 10.1155/2017/4683102.
19. Nakazawa H., Ikeda K., Shinozaki S., Yasuhara S., Yu Y.M., Martyn J.A.J. et al. Coenzyme Q10 protects against burn-induced mitochondrial dysfunction and impaired insulin signaling in mouse skeletal muscle. *FEBS Open Bio.* 2019;9(2):348–363. DOI: 10.1002/2211-5463.12580.
20. Lee Y.H., Bang E.S., Lee J.H., Lee J.D., Kang D.R., Hong J. et al. Serum concentrations of trace elements zinc, copper, selenium, and manganese in critically ill patients. *Biol. Trace Elem. Res.* 2019;188(2):316–325. DOI: 10.1007/s12011-018-1429-4.
21. Samuel T.J., Nelson M.D., Nasirian A., Jaffery M., Moralez G., Romero S.A. et al. Cardiac structure and function in well-healed burn survivors. *J. Burn. Care Res.* 2019;40(2):235–241. DOI: 10.1093/jbcr/irz008.
22. Valacchi G., Virgili F., Cervellati C. et al. OxInflammation: from subclinicalCondition to pathological biomarker. *Front. Physiol.* 2018;9:858. DOI: 10.3389/fphys.2018.00858.
23. Lee J., Cho Y.S., Jung H., Choi I. Pharmacological regulation of oxidative stress in stem cells. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2018;2018:4081890. DOI: 10.1155/2018/4081890.
24. Slominski A.T., Zmijewski M.A., Semak I., Kim T.K., Janjetovic Z., Slominski R.M. et al. Melatonin, mitochondria, and the skin. *Cell Mol. Life Sci.* 2017;74(21):3913–3925. DOI: 10.1007/s00018-017-2617-7.
25. Reiter R.J., Rosales-Corral S., Tan D.X., Jou M.J., Galano A., Xu B. Melatonin as a mitochondria-targeted antioxidant: one of evolution's best ideas. *Cell Mol. Life Sci.* 2017;74(21):3863–3881. DOI: 10.1007/s00018-017-2609-7.

Вклад авторов

Осиков М.В. – руководство исследованием, разработка концепции и дизайна, контроль за качеством результатов исследования, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Агеева А.А. – проведение экспериментов, сбор и подготовка биоматериала, анализ и интерпретация данных, написание и оформление текста рукописи. Агеев Ю.И. – участие в экспериментах, анализ литературы, статистическая обработка результатов исследования. Синицкий А.И. – контроль за проведением биохимических исследований, консультирование по вопросам интерпретации результатов биохимических исследований. Шатрова Ю.М. – пробоподготовка биоматериала, выполнение биохимических исследований.

Информация об авторах

Осиков Михаил Владимирович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической физиологии, ЮУГМУ, г. Челябинск, prof.osikov@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6487-9083>

Агеева Анна Алексеевна – ассистент, кафедра патологической физиологии, ЮУГМУ, г. Челябинск, anne.ageeva.r@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3061-7621>

Агеев Юрий Иванович – канд. мед. наук, ст. преподаватель, кафедра патологической физиологии, ЮУГМУ, г. Челябинск, doctorageev@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9700-3886>

Синицкий Антон Иванович – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой биохимии им. Р.И. Лифшица, ЮУГМУ, г. Челябинск, sinitskiyai@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5687-3976>

Шатрова Юлия Михайловна – канд. биол. наук, ст. преподаватель, кафедра биохимии им. Р.И. Лифшица, ЮУГМУ, г. Челябинск, shatr20@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8865-6412>

✉ **Осиков Михаил Владимирович**, prof.osikov@yandex.ru

Поступила в редакцию 29.01.2021;
одобрена после рецензирования 02.04.2021;
принята к публикации 25.05.2021

УДК 616.24-002-039:[616.98:578.834.1]-073.432.1(571.16)
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-96-102>

Опыт применения ультразвукового исследования легких у пациентов респираторного госпиталя СибГМУ с коронавирусной пневмонией

Поровский Я.В., Беспалова И.Д., Сорокина Т.В., Диш А.Ю., Канев А.Ф.,
Кошавцева Ю.И., Чуяшенко Е.В., Шульга О.С., Балабанова А.А.

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

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить возможность использования ультразвукового исследования (УЗИ) легких в диагностике пневмонии COVID-19 у пациентов респираторного госпиталя СибГМУ.

Материалы и методы. Проведен анализ данных УЗИ легких у 39 пациентов (17 мужчин и 22 женщины в возрасте 33–78 лет) с пневмонией, вызванной SARS-CoV-2. УЗИ легких выполнено всем пациентам дополнительно к рентгенографии (РГ), проведенной на догоспитальном этапе, и 15 пациентам с компьютерной томографией (КТ) легких.

Результаты. В большинстве случаев (61,6%) при УЗИ пневмония проявлялась интерстициальным синдромом, с одинаковой частотой (5,1%) регистрировались феномен «белого легкого» и сочетание перечисленных интерстициальных изменений, в 10,2% визуализировалась консолидация легочной ткани дополнительно к интерстициальным изменениям. Интерстициальный синдром в 83,3% носил двусторонний характер, в 16,7% – односторонний. Поражение нижних отделов легких выявлено в 60,0% случаев, средних – в 30,0%, верхних – в 15,0%. При УЗИ изменения в легких были диагностированы у 32 пациентов и 35 пациентов методом РГ. Двусторонний воспалительный процесс чаще выявлялся при РГ, чем при УЗИ. При сравнении данных УЗИ и КТ легких совпадение установлено в 66,7% случаев, а расхождение результатов двух методов наблюдалось у пациентов с большим числом пораженных сегментов легких и локализацией процесса в верхних долях легких по КТ.

Заключение. Проведенное УЗИ легких показало, что этот метод визуализации должен быть применен для стратификации риска у пациентов на любом этапе диагностики и лечения в условиях пандемии COVID-19 в силу доступности, скорости выполнения, отсутствия необходимости в транспортировке больных.

Ключевые слова: пневмония, COVID-19, ультразвуковое исследование легких, лучевая диагностика

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 проведение исследования. Исследование одобрено локальным этическим комитетом СибГМУ.

Для цитирования: Поровский Я.В., Беспалова И.Д., Сорокина Т.В., Диш А.Ю., Канев А.Ф., Кошавцева Ю.И., Чуяшенко Е.В., Шульга О.С., Балабанова А.А. Опыт применения ультразвукового исследования легких у пациентов респираторного госпиталя СибГМУ с коронавирусной пневмонией. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(1):96–102. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-96-102>.

Experience in the use of lung ultrasound in patients of the respiratory hospital of Siberian State Medical University with COVID-19 pneumonia

Porovskiy Ya.V., Beshpalova I.D., Sorokina T.V., Dish A.Ju., Kanev A.F., Koshchavtseva Yu.I., Chuyashenko E.V., Shoulga O.S., Balabanova A.A.

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

ABSTRACT

Aim. To evaluate the possibility of using lung ultrasound for diagnosing COVID-19 pneumonia in patients of the respiratory hospital of Siberian State Medical University (SSMU).

Materials and methods. An analysis of lung ultrasound data was carried out in 39 patients (17 men and 22 women aged 33–78 years) with COVID-19 pneumonia. Lung ultrasound was performed in all patients in addition to radiography performed at the prehospital stage and in 15 patients who underwent computed tomography (CT) of the lungs.

Results. In the majority (61.6%) of cases, during the ultrasound examination, COVID-19 pneumonia manifested itself as interstitial lung disease. The white lung phenomenon and a combination of the aforementioned interstitial changes were recorded with the same frequency (5.1%), while pulmonary consolidation in addition to interstitial changes was visualized in 10.2% of cases. Interstitial lung disease was bilateral in 83.3% of patients and unilateral in 16.7% of cases. The inferior lobes of the lungs were affected in 60.0% of cases, middle lobe – in 30.0% of cases, and superior lobes – in 15.0% of patients. The ultrasound examination detected changes in the lungs in 32 patients, while radiographic changes were present in 35 cases. Bilateral inflammation was more often detected by radiography than by ultrasound. When comparing the data of lung ultrasound and CT, the agreement between the methods was found in 66.7% of cases, and the discrepancy between the findings of the two methods was observed mainly in patients with a large number of affected segments of the lungs and localization of the disease in the superior lobes according to CT.

Conclusion. Lung ultrasound is a valuable tool that can be used to stratify risk in patients at any stage of diagnosis and treatment in the context of the COVID-19 pandemic due to availability, speed of implementation, and the absence of a need for patient transportation.

Keywords: COVID-19 pneumonia, lung ultrasound, radiology

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

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

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to examination. The study was approved by the local Ethics Committee at SSMU.

For citation: Porovskiy Ya.V., Beshpalova I.D., Sorokina T.V., Dish A.Ju., Kanev A.F., Koshchavtseva Yu.I., Chuyashenko E.V., Shoulga O.S., Balabanova A.A. Experience in the use of lung ultrasound in patients of the respiratory hospital of Siberian State Medical University with COVID-19 pneumonia. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(1):96–102. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-96-102>.

ВВЕДЕНИЕ

В марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила о возникновении пандемии COVID-19 (corona virus disease 2019), вызванной вирусом SARS-CoV-2 [1]. Быстрое распространение вируса потребовало значительной перестройки системы здравоохранения, изменения условий работы врачей, обязательного широкого проведения наибо-

лее важных методов исследования состояния больных – оценки сатурации крови кислородом, лучевых методов диагностики коронавирусной пневмонии [2], в большей степени компьютерной томографии (КТ) легких, имеющей максимальную чувствительность в ее диагностике [3–5].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) ткани легкого для диагностики пневмоний и вирусных поражений легких ранее в клинической практике занимало

скромное место и чаще использовалось в ситуациях, когда недоступно выполнение обзорной рентгенографии (РГ), КТ легких (беременные женщины, отсутствие технических возможностей) [6, 7].

К настоящему времени теоретические основы ультразвукового (УЗ) сканирования легких значительно обогатились, в связи с чем клиническое применение метода стало более объективным для использования в условиях пандемии COVID-19 [8]. Проведенные исследования [9–11] свидетельствуют о значимой роли УЗИ легких для диагностики интерстициального поражения [12], острого респираторного дистресс-синдрома [13], патологии плевры и воспалительных изменений легких любой этиологии [14], т.е. основных проявлений поражения легкого. В настоящее время идет накопление отечественной доказательной базы УЗИ легких у пациентов с COVID-19 в условиях их возросшего количества и вынужденного ограничения терапевтов от использования классических методов исследования легких (пальпации, перкуссии, аускультации) в связи с высоким риском вирусной контаминации.

Цель исследования – изучить возможность использования УЗИ легких в диагностике пневмонии COVID-19 у пациентов респираторного госпиталя СибГМУ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для реализации программы по борьбе с новой коронавирусной инфекцией в СибГМУ с 16 мая по 30 сентября 2020 г. был выделен и переоборудован отдельный корпус госпитальных клиник под респираторный госпиталь для лечения этих пациентов. УЗИ легких было включено в обследование пациентов респираторного госпиталя в отличие от других стационаров Томской области, оказывающих аналогичную медицинскую помощь.

Для изучения возможностей УЗИ легких и применения метода в диагностике пневмонии COVID-19 в анализ включили 39 пациентов (17 мужчин и 22 женщин) в возрасте 33–78 лет (средний возраст $59,4 \pm 15,4$ года) респираторного госпиталя СибГМУ.

Критерии включения: подтвержденный случай новой коронавирусной инфекции в соскобе клеток ротоглотки, диагностически значимая концентрация в крови антител (иммуноглобулинов класса М, G) к антигену вируса и наличие клинических признаков респираторной инфекции, информированное согласие на проведение исследования.

Критерии исключения: другая патология легких (новообразования, туберкулез, пневмокониоз) и соматические заболевания (диффузные заболевания соединительной ткани, выраженная сердечная недо-

статочность), которые могли повлиять на УЗ картину легких.

Тяжесть клинического состояния пациентов оценивалась по шкале NEWS (National Early Warning Score) – протокола оценки тяжести состояния пациента [15]. Он включал оценку частоты дыхания, насыщение крови кислородом, температуры тела, систолического артериального давления, частоты сердечных сокращений и изменение уровня сознания.

У четырех пациентов сумма баллов по шкале NEWS была равна 7 или более, состояние этих пациентов оценивалось как тяжелое с необходимым проведением искусственной вентиляции легких (ИВЛ). У 12 пациентов сумма баллов по шкале NEWS находилась в интервале 5–6 (состояние средней степени тяжести), у 23 пациентов – 4 балла и менее (нетяжелое состояние).

УЗИ легких выполняли на аппарате Mindray M7 (КНР) в положении пациента сидя. С целью сокращения времени нахождения в «красной зоне» госпиталя протокол УЗИ легких пациентов был упрощен. Последовательно использовались следующие анатомические доступы. Задняя поверхность грудной клетки: 1) правая и левая нижняя зона: паравертебрально на уровне IX–X ребра; 2) правая и левая верхняя зона: паравертебрально на уровне ости лопатки. Боковые отделы грудной клетки: 1) правая и левая нижняя зона (по средней подмышечной линии до пересечения с горизонталью от эпигастрального угла); 2) правая и левая верхняя зона (по средней подмышечной линии на входе в подмышечную впадину). Передние отделы грудной клетки: 1) правая и левая нижняя зона (по правой среднеключичной линии на уровне горизонтали с эпигастральным углом); 2) правая и левая верхняя зона (по правой среднеключичной линии на уровне II–III ребер). Данный протокол дает оптимальную картину состояния легочной ткани, и каждая зона локализации ультразвукового датчика ориентировочно соответствовала различным проекциям легочных полей.

Для оценки выявленных УЗ изменений у обследованных пациентов нами использована терминология и описательные характеристики, представленные Консенсусом РАСУДМ (Российская ассоциация специалистов ультразвуковой диагностики в медицине) [7]. Анализировались следующие параметры: состояние плевральной линии, регистрация В-линий в различных вариантах, наличие признаков консолидации и выпота в плевральной полости.

Обязательным условием включения результатов УЗИ легких пациентов для анализа было выполнение ими РГ и у части – КТ легких. РГ легких на догоспитальном этапе проведена у всех 39 пациен-

тов и у четырех – повторно, КТ легких проводилось в 15 случаях дополнительно после рентгенографии.

РГ исследование включало обзорную рентгенографию легких и рентгенограммы в боковой проекции. Этот метод на период функционирования респираторного госпиталя СибГМУ являлся наиболее доступным, часто первичным, а иногда и единственным проводимым методом визуализации изменений в легких при подозрении на коронавирусную пневмонию. При неоднозначной рентгенографической картине или при ухудшении состояния больных им дополнительно проводилась КТ – мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ). МСКТ органов грудной полости осуществлялась с толщиной реформированных срезов 1,25 мм и последующим анализом изображений в МIP (проекция максимальной интенсивности) и VRT (трехмерном изображении) реконструкциях. В двух случаях МСКТ была дополнена денситометрией легких для большей объективности оценки плотности паренхимы легочной ткани. Количественные данные представлены в виде $X \pm \sigma$, где X – среднее значение, σ – среднеквадратичное отклонение, качественные – абсолютными и относительными частотами, n (%).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного УЗИ легких у семи пациентов визуализировалась нормальная легочная ткань в виде типичных артефактов реверберации – тонких линий, расположенных параллельно плевре (А-линии). При этом весь комплекс изображений (линия плевры, А-линии) сдвигался в соответствии с актом дыхания (феномен «скольжения легкого»).

Признаки интерстициального синдрома (И) выявлены у 24 (61,6%) пациентов, т. е. у большинства обследованных. При этом выявлялось более трех В-линий в двух полях сканирования. Формирование В-линий (гиперэхогенных полос), которые начинались от линии изображения плевры и постепенно расширялись в связи с поступлением экссудата в межальвеолярное пространство, патогномично для интерстициального поражения легкого. В двух случаях (5,1%) при нарастании интерстициального поражения В-линии принимали сливной характер, вплоть до сплошного гиперэхогенного поля (Е, феномен «белого легкого»), в таком же количестве случаев визуализировалось сочетание перечисленных интерстициальных изменений (таблица).

Прогрессирующее течение болезни характеризовалось переходом пневмонии из чисто интерстициальной в смешанную интерстициально-паренхиматозную с появлением участков консолидации (С) – безвоздушной легочной ткани с явлениями

воспалительной экссудации. В этом случае УЗ картина характеризовалась исчезновением линии плевры, наличием гипозоногенного участка неправильной формы, по границе с которым визуализировалась легочная ткань с характерными В-линиями. В четырех случаях визуализировались разные сочетания признаков интерстициального синдрома, «белого легкого» и консолидации. Незначительным по объему плевральный выпот дополнительно к основным легочным изменениям выявлялся у девяти пациентов.

Т а б л и ц а

Ультразвуковые признаки, выявленные у больных с поражением легких вирусом SARS-CoV-2	
Показатель	n (%)
Визуализация нормальной легочной ткани (N)	7 (18,0)
Признаки интерстициального синдрома (И)	24 (61,6)
Признаки «белого легкого» (Е)	2 (5,1)
Признаки интерстициального синдрома и «белого легкого»	2 (5,1)
Признаки интерстициального синдрома, «белого легкого» и консолидации легочной ткани (С)	4 (10,2)

УЗ картина интерстициального синдрома у 20 пациентов (83,3%) носила двусторонний характер, у четырех (16,7%) – односторонний. Поражение нижних отделов легких выявлено в 11 (60,0%) случаях, средних отделов – в 6 (30,0%) и верхних отделов в незначительном числе случаев – 3 (15,0%).

Предыдущие результаты исследования авторов показали высокую чувствительность аналогичных выявленных нами УЗ изменений в случаях интерстициальных и альвеолярно-интерстициальных заболеваний легких при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) [16], поражении легких в эпидемию гриппа А (H1N1) в 2009 г. [17].

Применению УЗИ для диагностики поражения легких в пандемию COVID-19 посвящен ряд работ зарубежных авторов, которые продемонстрировали высокую чувствительность метода в сочетании с умеренной специфичностью в отношении диагностики коронавирусной инфекции [18, 19]. Кроме того, рядом исследователей проводилась оценка прогностической точности шкал, основанных на данных УЗИ легких, в отношении исхода болезни [20], эффективности использования специфических методов лечения [21], продолжительности нахождения пациентов в палате интенсивной терапии и потребности в респираторной поддержке при COVID-19 [22].

При РГ изменения в легких были выявлены у 35 пациентов и у 32 пациентов при УЗ сканировании. Архитектоника легких РГ у большинства пациентов была описана в виде локального или распространенного усиления легочной интерстициальной

стромы, реже по типу «матового стекла». В протоколе УЗИ – в виде заключения об интерстициальном синдроме, феномене «белого легкого» в соответствующих анатомических зонах. По данным РГ, развитие вирусно-бактериальной пневмонии дополнительно к описанным интерстициальным изменениям характеризовалось появлением участков уплотнения легочной ткани по типу консолидации, что соответствовало данным УЗИ.

Повторные УЗИ легких в изученной группе больных проводились в единичных случаях. Так, при диагностированной у пациента УЗ методом сочетанной картины интерстициального синдрома, феномена «белого легкого» и консолидации при повторном сканировании через 5 сут описана УЗ картина положительной динамики – наличие только интерстициального синдрома. Это подтверждалось РГ, проведенной в динамике, свидетельствующей о разрешении участков уплотнения легочной ткани с сохраняющимися признаками вирусного поражения. Напротив, в двух случаях при отрицательной динамике РГ картины легких (в рамках вероятного ОРДС), представленной в виде значительного увеличения степени усиления легочного рисунка за счет интерстициального компонента, при повторном УЗИ выявлялись признаки распространенного интерстициального синдрома с обеих сторон по всем полям и во всех зонах легких.

Двусторонняя локализация процесса чаще выявлялась при РГ, чем при УЗИ – у 34 пациентов и 29 соответственно. Однако при этом в двух случаях имел место интерстициальный синдром по УЗИ легких у пациентов с неоднозначными рентгенологическими данными. Вероятно, эти расхождения связаны с динамикой патологического процесса, исследованием пациентов в разные временные промежутки, лучшей возможностью УЗ диагностики изменений при субплевральном их расположении, а также присутствием дыхательного артефакта у пациентов с одышкой.

С помощью КТ изменения в легких дополнительно диагностированы у четырех пациентов в отсутствии таковых при РГ. Совпадение патологического процесса при сравнении КТ и УЗИ легких наблюдалось в 10 (66,7%) случаев из проведенных 15 КТ. Близкую картину КТ и УЗИ изменений в легких лучше удавалось установить при нижнедолевой локализации процесса, а расхождение двух методов наблюдалось преимущественно у пациентов с полисегментарным, большим числом вовлеченных сегментов легких и локализацией воспалительного процесса в верхних долях легких по КТ. Примечателен факт совпадения результатов выполненной КТ с программой денситометрии легочной ткани и дан-

ных УЗ, подтвердивших отсутствие участков уплотнения легких у двух пациентов.

Априори клинические наблюдения свидетельствуют, что при заболеваниях, вызывающих грубые морфологические изменения в легочной ткани (пневмония, туберкулез), основные лучевые методы их многократных исследований с целью осуществления динамического визуального контроля за состоянием пораженной ткани не столь актуальны, поскольку динамика патологических изменений в процессе лечения подкреплена совокупностью физических методов исследования.

Напротив, пневмония, вызванная SARS-CoV-2, часто развивается стремительно, с коротким сроком выживания больных, поэтому даже минимальные изменения в легочной ткани, выявляемые в процессе курации больных, имеют важное значение для определения дальнейшей тактики терапии и их маршрутизации. Оценка динамики ультразвуковых симптомов позволяет в ряде случаев принять правильное решение о назначении антибактериальной терапии, лечении глюкокортикостероидами. Не исключено, что в последующем накопленный опыт УЗИ у пациентов с разным клиническим течением COVID-19 (фенотипы L и H) будет способствовать диагностике вариантов рекрутирования легких и более раннему и обоснованному переводу в позу «на животе» (prone position), использованию оксигенотерапии и высокого уровня положительного давления в конце выдоха (PEEP) при ИВЛ, т. е. сохранению у части больных единственной возможности продления жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ УЗ изменений легких у пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, а также их сопоставление с данными РГ и КТ легких свидетельствует о возможности использования метода в диагностике пневмонии в условиях напряженной эпидемиологической ситуации.

В преобладающем большинстве случаев у пациентов с коронавирусной пневмонией УЗ картина легких характеризовалась интерстициальным синдромом, реже регистрировалось распространенное поражение ткани легкого (феномен «белого легкого») и сочетание интерстициальных изменений (интерстициальный синдром, феномен «белого легкого») с консолидацией легочной ткани. Полученные и приведенные данные УЗИ легких помогут врачам улучшить понимание лучевых изменений при пневмонии. Применение этого метода визуализации легких должно быть расширено и приближено к пациенту на любом этапе диагностики и лечения в ус-

ловиях пандемии COVID-19 в силу информативности, доступности, быстроты выполнения, отсутствия необходимости в транспортировке больных.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Khachfe H.H., Chahrour M., Sammouri J., Salhab H., Maki B.E., Fares M. An Epidemiological Study on COVID-19: A Rapidly Spreading Disease. *Cureus*. 2020;12(3):e7313. DOI: 10.7759/cureus.7313.
2. Fang Y., Zhang H., Xie J., Lin M., Ying L., Pang P. et al. Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RTPCR. *Radiology*. 2020;296(2):e115–e117. DOI: 10.1148/radiol.2020200432.
3. Xiong Y., Sun D., Liu Y., Fan Y., Zhao L., Li X. et al. Clinical and high-resolution CT features of the COVID-19 infection: comparison of the initial and follow-up changes. *Invest. Radiol*. 2020;55(6):332–339. DOI: 10.1097/RLI.0000000000000674.
4. Ye Z., Zhang Y., Wang Y., Huang Z., Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur. Radiol*. 2020;30(8):4381–4389. DOI: 10.1007/s00330-020-06801-0.
5. Сперанская А.А. Лучевые проявления новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Лучевая диагностика и терапия*. 2020;11(1):18–25, DOI: 10.22328/2079-5343-2020-11-1-18-25.
6. Чуященко Е.В., Завадовская В.Д., Агеева Т.С., Просекина Н.М., Перова Т.Б. Ультразвуковое исследование легких при пневмонии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017;16(2):47–59. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-2-47-59.
7. Консенсусное заявление РАСУДМ об ультразвуковом исследовании легких в условиях COVID-19 (версия 2). *Журнал Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2020;1:46–77. DOI: 10.24835/1607-0771-2020-1-46-77.
8. Soldati G., Smargiassi A., Inchingolo R., Buonsenso D., Perrone T., Briganti D.F. et al. Is there a role for lung ultrasound during the COVID-19 pandemic? *J. Ultrasound Med*. 2020;39(7):1459–1462. DOI: 10.1002/jum.15284.
9. Huang Y., Wang S., Liu Y., Zhang Y., Zheng C., Zheng Y. et al. A preliminary study on the ultrasonic manifestations of peripulmonary lesions of non-critical novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Researchsquare.com*. DOI: 10.21203/rs.2.24369/v1.
10. Buonsenso D., Piano A., Raffaelli F., Bonadia N., de Gaetano Donati K., Franceschi F. Point-of-care lung ultrasound findings in novel coronavirus disease-19 pneumonia: a case report and potential applications during COVID-19 outbreak. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2020;24(5):2776–2780. DOI: 10.26355/eurrev_202003_20549.
11. Touw H.R., Tuinman P.R., Gelissen H.P., Lust E., Elbers P.W. Lung ultrasound: routine practice for the next generation of internists. *Neth. J. Med*. 2015;73(3):100–107.
12. Pierce C.W. Clarifying the role of lung ultrasonography in COVID-19 respiratory disease. *CMAJ*. 2020;192(16):E436. DOI: 10.1503/cmaj.75311.
13. Zou T., Yin W., Diddams M., Kang Y. The global and regional lung ultrasound score can accurately evaluate the severity of lung disease in critically ill patients. *J. Ultrasound Med*. 2020;39(9):1879–1880. DOI: 10.1002/jum.15278.
14. Петров А.А., Сафарова А.Ф., Рачина С.А., Кобалава Ж.Д., Сафарова Н.Б., Тесаков И.П. и др. Ультразвуковое исследование легких: методика выполнения и перспективы в диагностике нозокомиальной пневмонии. *Практическая пульмонология*. 2018;3:38–45.
15. Royal College of Physicians National Early Warning Score (NEWS) 2: Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. Updated report of a working party. London: RCP, 2017. DOI: 10.1186/s13049-020-00764-3.
16. Bass C.M., Sajed D.R., Adedipe A.A., West T.E. Pulmonary ultrasound and pulse oximetry versus chest radiography and arterial blood gas analysis for the diagnosis of acute respiratory distress syndrome: a pilot study. *Crit. Care*. 2015;19(1):282. DOI: 10.1186/s13054-015-0995-5.
17. Testa A., Soldati G., Copetti R., Giannuzzi R., Portale G., Gentiloni S.N. Early recognition of the 2009 pandemic influenza A (H1N1) pneumonia by chest ultrasound. *Crit. Care*. 2012;16(1):R30. DOI: 10.1186/cc11201.
18. Speidel V., Conen A., Gisler V., Fux C.A., Haubitz S. Lung Assessment with Point-of-Care Ultrasound in Respiratory Coronavirus Disease (COVID-19): A Prospective Cohort Study. *Ultrasound. Med. Biol*. 2021;47(4):896–901. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2020.12.021.
19. Persona P., Ilaria V., Zarantonello F., Forin E., Sella N., Andreatta G. et al. Patients in intensive care unit for COVID-19 pneumonia: the lung ultrasound patterns at admission and discharge. An observational pilot study. *Ultrasound J*. 2021;13(1):10. DOI: 10.1186/s13089-021-00213-x.
20. Wanguemert Perez A.L., Figueira Goncalves J.M., Hernandez Perez J.M., Ramallo Farina Y., Del Castillo Rodriguez J.C. Prognostic value of lung ultrasound and its link with inflammatory biomarkers in patients with SARS-CoV-2 infection. *Respir. Med. Res*. 2021;79:100809. DOI: 10.1016/j.resmer.2020.100809.
21. Avdeev S.N., Nekludova G.V., Trushenko N.V., Tsareva N.A., Yaroshetskiy A.I., Kosanovic D. Lung ultrasound can predict response to the prone position in awake non-intubated patients with COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care*. 2021;25(1):35. DOI: 10.1186/s13054-021-03472-1.
22. De Alencar J.C.L., Marchini J.F.M., Marino L.O., da Costa Ribeiro S.C., Bueno C.G., de Cunha V.P. et al. Lung ultrasound score predicts outcomes in COVID-19 patients admitted to the emergency department. *Ann. Intensive Care*. 2021;11(1):6. DOI: 10.1186/s13613-020-00799-w.

Вклад авторов

Поровский Я.В. – разработка концепции и дизайна, обоснование рукописи, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи. Беспалова И.Д. – анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, редак-

тирование, окончательное утверждение для публикации рукописи. Сорокина Т.В., Диш А. Ю. – анализ данных, редактирование. Канев А.Ф., Кошавцева Ю.И. – поисково-аналитическая работа, интерпретация данных. Чуяшенко Е.В., Шульга О.С., Балабанова А.А. – проведение исследования, анализ данных.

Информация об авторах

Поровский Ярослав Витальевич – д-р мед. наук, профессор, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск, porovs@sibmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-3378-0608>

Беспалова Инна Давидовна – д-р мед. наук, профессор, кафедра госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск, innadave@mail2000.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4513-6329>

Сорокина Татьяна Васильевна – зав. терапевтическим отделением клиники госпитальной терапии, СибГМУ, г. Томск, gbsmp.sorokinatatyana@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6264-4632>

Диш Андрей Юрьевич – врач анестезиолог-реаниматолог, отделение анестезиологии и реанимации, факультетские клиники, СибГМУ, г. Томск, dish4@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3741-1706>

Канев Александр Федорович – ассистент, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск, alexkanev92@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-9612-8815>

Кошавцева Юлия Игоревна – ассистент, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск, kossy09@mail.ru

Чуяшенко Елена Васильевна – врач-рентгенолог, отделение лучевой диагностики и лучевой терапии, СибГМУ, г. Томск, chuyashenko.lena@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5151-0671>

Шульга Ольга Сергеевна – канд. мед наук, доцент, кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии, СибГМУ, г. Томск, shulgaolg@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-1965-8422>

Балабанова Александра Анатольевна – врач, отделение ультразвуковой диагностики, СибГМУ, г. Томск, balasasha@inbox.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0974-9213>

✉ **Поровский Ярослав Витальевич**, porovs@sibmail.com

Поступила в редакцию 18.04.2021;
одобрена после рецензирования 19.05.2021;
принята к публикации 25.05.2021

УДК 616.98:578.834.1]:615.322.07:57.87
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-103-108>

Флавоноиды как потенциальные ингибиторы коронавируса SARS-CoV-2: исследование *in silico*

Тальдаев А.Х., Терехов Р.П., Селиванова И.А.

Первый Московский государственный медицинский университет (МГМУ) им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)
Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2

РЕЗЮМЕ

Введение. Вирус SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2) обладает одним из крупнейших геномов, который кодирует 16 неструктурных белков (NSP: Non-Structural Protein), необходимых для репликации и преодоления защитных механизмов организма-хозяина. Флавоноиды представляют интерес в качестве объектов исследования при разработке препаратов для комплексной терапии COVID-19 (Corona Virus Disease 2019). Представители этой группы характеризуются широким спектром биологической активности и высоким профилем безопасности.

Цель работы – провести виртуальный скрининг флавоноидов на возможность ингибирования жизненно важных белков коронавируса SARS-CoV-2.

Материалы и методы. Структуры белков SARS-CoV-2: ADP-связывающего домена NSP3, основной протеазы NSP5, РНК-зависимой-РНК-полимеразы NSP12, эндорибонуклеазы NSP15 получены из Protein Data Bank (PDB). Структуры 163 флавоноидов различных групп, взяты из базы данных ZINC. Процессинг моделей белков осуществляли в программе AutoDockTools, а лигандов – в Raccoon | AutoDock VS. Виртуальный скрининг и ре-докинг проводили в AutoDock Vina.

Результаты. В ходе валидации установлено совпадение конформации нативных лигандов в исходной структуре и при ре-докинге, что позволяет судить о применимости методики виртуального скрининга. Флавоноиды взаимодействовали с ключевыми аминокислотными остатками во всех исследованных белках. Наилучшую энергию аффинитета продемонстрировали 3,7-дигидроксифлавоны и 6S-кокцинеон Б, обладающий мультимодальным эффектом.

Заключение. Полученные результаты могут быть использованы в разработке фитопрепаратов для комплексной терапии COVID-19.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, флавоноиды, молекулярный докинг, виртуальный скрининг, кокцинеон Б

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

Источник финансирования. Исследование поддержано «Проектом повышения конкурентоспособности ведущих российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров».

Для цитирования: Тальдаев А.Х., Терехов Р.П., Селиванова И.А. Флавоноиды как потенциальные ингибиторы коронавируса SARS-CoV-2: исследование *in silico*. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(1):103–108. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-103-108>.

✉ Тальдаев Амир Халилович, t-amir@bk.ru

Flavonoids as potential inhibitors of SARS-CoV-2 infection: *in silico* study

Taldaev A.Kh., Terekhov R.P., Selivanova I.A.

Sechenov First Moscow State Medical University
8/2 Trubetskaya Str., Moscow, 119991, Russian Federation

ABSTRACT

Background. SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) has one of the largest genomes. It encodes 16 non-structural proteins that are necessary for replicating and overcoming host defense mechanisms. Flavonoids are of interest as research objects in developing drugs for comprehensive COVID-19 therapy. This group of compounds is characterized by a wide range of biological activity and a high safety profile.

Aim. To perform virtual screening of flavonoids for possible inhibition of proteins of the SARS-CoV-2 infection.

Materials and methods. Structural proteins of SARS-CoV-2 infection, such as ADP-binding domain NSP3, main protease NSP5, RNA-dependent RNA-polymerase NSP12, and endoribonuclease NSP15, were obtained from Protein Data Bank (PDB). Flavonoid structures were obtained from the ZINC database. Protein models were processed using AutoDockTools software, and ligands were processed in Raccoon | AutoDock VS. Virtual screening and re-docking were performed in AutoDock Vina.

Results. Validation showed agreement between native and re-docked conformations, indicating the applicability of the virtual screening method. Flavonoids interacted with the key amino acid residues in all the studied proteins. The highest binding energy was demonstrated by 3,7-dihydroxyflavone and 6S-coccineone B, the latter having a multimodal effect.

Conclusion. The results of the study may be used for the development of phytomedicines for comprehensive therapy for COVID-19.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, flavonoids, molecular docking, virtual screening, coccineone B

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 supported by the “Project for Raising the Competitiveness of the Leading Russian Universities among the World’s Top Research and Education Centers”.

For citation: Taldaev A.Kh., Terekhov R.P., Selivanova I.A. Flavonoids as potential inhibitors of SARS-CoV-2 infection: *in silico* study. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(1):103–108. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-103-108>.

ВВЕДЕНИЕ

Коронавирус SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2) относится к роду *Betacoronavirus*, входящему в семейство *Coronaviridae*. Это оболочечные одноцепочечные (+) РНК-содержащие вирусы. Их геном, включающий около 30 тыс. нуклеотидов, является одним из крупнейших среди всего домена, что позволяет ожидать у него наличие широкого диапазона биологических мишеней [1]. Геном кодирует два перекрывающихся полипротеина, содержащих 16 неструктурных белков (NSP: Non-Structural Protein). Некоторые из них участвуют в репликации и жизненном цикле вируса, другие необходимы для преодоления защитных механизмов организма-хозяина [2].

В разработке новых лекарственных препаратов для терапии COVID-19 (Corona Virus Disease 2019) особый интерес представляют соединения флавоноидной природы. Они обладают антирадикальным [3], противовирусным [4], капилляропротекторным [5], противовоспалительным действием [5, 6].

Цель исследования: провести виртуальный скрининг флавоноидов на возможность ингибирования жизненно важных белков коронавируса SARS-CoV-2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для поиска противовирусных препаратов нами выбраны четыре биологические мишени SARS-CoV-2 с разрешением не хуже 2,5 Å, которые пред-

ставлены в Protein Data Bank (PDB) (дата обращения 25.04.2020): ADP-связывающий домен NSP3 (PDB ID: 6W6Y), основная протеаза NSP5 (PDB ID: 6LU7), РНК-зависимая-РНК-полимераза NSP12 (PDB ID: 7BV2), эндорибонуклеаза NSP15 (PDB ID: 6VWW). Параметры белков представлены в табл. 1. Процессинг структур белков для виртуального скрининга выполнен в AutoDockTools Version 1.5.6 (The Scripps Research Institute, США) [7], в ходе которого были удалены молекулы воды и лигандов, добавлены недостающие атомы водорода и частичные атомные заряды по методу Гастейгера.

В качестве центров для построения GRID-карт с размерами $25 \times 25 \times 25 \text{ \AA}$ были выбраны координаты нативных лигандов (см. табл. 1). Центр активного сайта эндорибонуклеазы NSP15 был определен согласно литературным данным [8].

Структуры 163 флавоноидов были взяты из базы ZINC. Подготовка к исследованию лигандов осуществлена добавлением парциальных зарядов в программном обеспечении Raccoon | AutoDock VS version 1.0 (The Scripps Research Institute, США) [9]. Аналогично проведен процессинг нативных лигандов для валидационного ре-докинга.

Таблица 1

Белки SARS-CoV-2, включенные в исследование			
Биологическая мишень	Разрешение полученного белка, \AA	Нативный лиганд	Центр GRID-карты, \AA
ADP-связывающий домен NSP3	1,45	AMP	X: 10,567 Y: -8,238 Z: 17,980
Основная протеаза NSP5	2,16	Ингибитор N3	X: -12,149 Y: 14,097 Z: 69,719
РНК-зависимая-РНК-полимераза NSP12	2,50	Метаболит ремдесви-вира	X: 90,089 Y: 93,714 Z: 102,212
Эндорибонуклеаза NSP15	2,20	–	X: -52,239 Y: 30,584 Z: 31,357

Ре-докинг нативных лигандов и виртуальный скрининг всех соединений проведен в программе AutoDock Vina 1.1.2 (The Scripps Research Institute, США) [10], использующей Ламарковский генетический алгоритм (LGA). Результаты молекулярного моделирования были визуализированы в Discovery Studio Visualizer v19.1.0.18287 (BIOVIA, США). Для описания распределения результатов виртуального скрининга были выбраны значения энергий аффинитета флавоноидов, связывающихся лучше, чем 10, 50 и 90% соединений в выборке.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Положения лигандов при ре-докинге практически повторяли геометрию в исходных структурах белков, что позволяет судить о применимости методики исследования. Результаты виртуального скрининга соединений были ранжированы согласно значению скоринговой функции программы AutoDock Vina 1.1.2 в виде энергии связывания. Полученные данные сравнивали с энергией аффинитета нативных лигандов. Порогом активности являлась величина скоринга – 7,1 ккал/моль, как показатель обратимости белок-лигандного взаимодействия.

В целом наименьший аффинитет у исследуемых флавоноидов отмечен для эндорибонуклеазы NSP15: успешный докинг состоялся для 20 соединений. РНК-зависимая-РНК-полимераза NSP12, напротив, связалась со всеми 163 виртуальными структурами. Промежуточные позиции по аффинитету заняли ADP-связывающий домен NSP3 и основная протеаза NSP5: 111 и 108 флавоноидов соответственно. Внутри выборок лигандов, успешно встроившихся в активные центры биологических мишеней, медианы энергий аффинитета составили –7,4; –7,4; –8,9 и –7,3 ккал/моль для ADP-связывающего домена NSP3, основной протеазы NSP5, РНК-зависимой-РНК-полимеразы NSP12 и эндорибонуклеазы NSP15 соответственно (табл. 2).

Таблица 2

Число, характеризующее выборку	Распределение аффинитета флавоноидов к биологическим мишеням			
	Энергия связывания, ккал/моль			
	ADP-связывающий домен NSP3	Основная протеаза NSP5	РНК-зависимая-РНК-полимераза NSP12	Эндорибонуклеаза NSP15
X_{10}^*	–7,1	–7,1	–7,4	–7,1
X_{50}^*	–7,4	–7,4	–8,9	–7,3
X_{90}^*	–7,8	–7,9	–10,2	–7,6

* X_{10}^* , X_{50}^* , X_{90}^* – энергия связывания флавоноидов, где 10, 50 и 90 – доля (%) соединений, с меньшей по модулю энергией связывания.

Результаты виртуального скрининга для соединений-лидеров представлены в табл. 3. Было показано, что флавоноиды образуют нековалентные связи с теми же аминокислотными остатками, что и нативные лиганды. Например, в случае эндорибонуклеазы NSP15 участвовали следующие аминокислотные

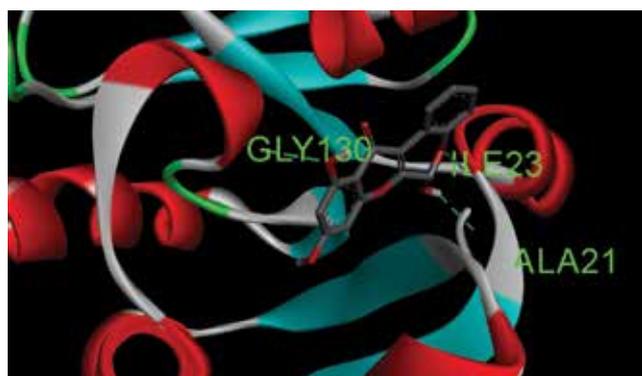
остатки: His 235, His 250, Lys 290, Ser 294, Thr 341, Tyr 343.

Наилучшие значения скоринга были получены для 6S-кокцинеона Б и 3,7-дигидроксифлавона. Результаты докинга с соединениями-лидерами представлены на рисунке.

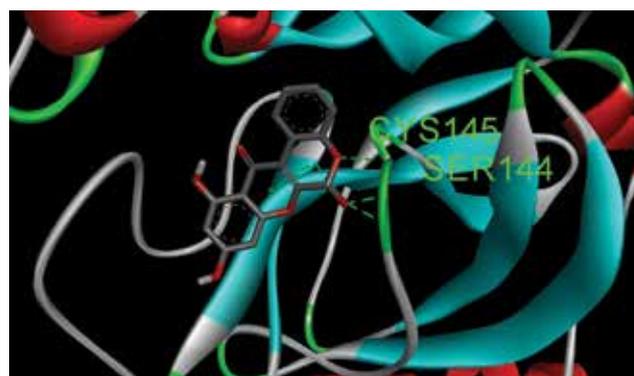
Таблица 3

Результаты ре-докинга нативных лигандов и докинга трех соединений-лидеров в активные сайты белков SARS-CoV-2		
Название лиганда	Скоринг (энергия связывания), ккал/моль	Взаимодействие лиганда с белком
<i>ADP-связывающий домен NSP3</i>		
AMP	-8,7	Н-связи: Ala 21, Asp 22, Ile 23, Val 49, Ile 131. Гидрофобные: Ala 38, Gly 48, Ala 50, Ala 52, Pro 125, Leu 126, Gly 130, Phe 132, Ala 154, Val 155, Phe 156, Leu 160. π -стэкинг: Ile 23, Val 49
6S-кокцинеон Б	-8,3	Н-связи: Ala 21, Gly 130. Гидрофобные: Asp 22, Ile 23, Gly 48, Pro 125, Leu 126, Pro 136, Ala 154, Phe 156, Leu 160, Leu 164. π -стэкинг: Val 49, Ala 52, Ala 129, Val 155
6R-кокцинеон Б	-8,0	Н-связи: Gly 130. Гидрофобные: Ala 21, Asp 22, Ile 23, Pro 125, Pro 136, Ala 154, Asp 157. π -стэкинг: Gly 48, Val 49, Ala 52, Leu 126, Ala 129, Val 155, Phe 156, Leu 160
7,8-дигидроксифлавоны	-8,0	Н-связи: Ile 23, Gly 48. Гидрофобные: Ala 21, Asp 22, Gly 130, Pro 136, Ala 154, Phe 156, Leu 160. π -стэкинг: Val 49, Ala 52, Leu 126, Ala 129, Val 155
<i>Основная протеаза NSP5</i>		
Ингибитор N3	-8,4	Н-связи: Phe 140, Asn 142, Gly 143, His 163, His 164, Glu 166, Gln 189, Thr 190. Гидрофобные: Thr 24, Thr 25, Thr 26, Met 49, Tyr 54, Ser 144, Cys 145, Met 165, His 172, Asp 187. π -стэкинг: His 41, Leu 141, Pro 168, Ala 191. Ковалентное: Cys 145
6S-кокцинеон Б	-8,5	Н-связи: Ser 144, Cys 145. Гидрофобные: Thr 25, Thr 26, His 41, Phe 140, Leu 141, Asn 142, Gly 143, His 163, His 164, Met 165, Glu 166. π -стэкинг: Leu 27, Cys 145
Скутеллареин	-8,1	Н-связи: Leu 141, Ser 144, Cys 145, Glu 166. Гидрофобные: His 141, Met 49, Phe 140, Asn 142, His 163, His 172, Arg 188, Gln 189, Thr 190. π -стэкинг: Met 165
2-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-6-гидрокси-4H-хромен-4-он	-8,1	Н-связи: His 41, Phe 141, His 163, Asp 187. Гидрофобные: Pro 52, Tyr 54, Leu 141, Ser 144, His 164, Met 165, Glu 166, His 172, Arg 188, Gln 189. π -стэкинг: Cys 145, Met 49, His 41
<i>РНК-зависимая-РНК-полимераза NSP12</i>		
Метаболит ремдесивира	-8,3	Н-связи: U(T) 10, U(P) 20, Asp 760. Гидрофобные: Lys 545, Val 557, Cys 622, Asp 623, Ser 682, Thr 687, Ala 688, Ser 757, Ser 759. π -стэкинг: A(11) 11, U20. Ковалентное: U(P) 20. Кулоновские: Mg 101, Mg 1004
3,7-дигидроксифлавоны	-10,4	Н-связи: U(T) 12, U(P) 20, Gly 590. Гидрофобные: A(T) 11, A(P) 19, Val 588, Thr 591, Ser 592, Trp 598, Met 601, Ala 688, Gln 815. π -стэкинг: Ile 589, Lys 593, Leu 758, Cys 813
2-(2,5-диметоксифенил)-3-гидроксихромен-4-он	-10,3	Н-связи: Gly 590, Thr 591. Гидрофобные: U(T) 12, A(T) 14, A(P) 19, U(P) 20, Ser 592, Phe 594, Trp 598, Met 601, Phe 812, Gln 815. π -стэкинг: A(T) 13, Ile 589, Lys 593, Leu 758, Cys 813
Пинобанксин 3-O-пропаноат	-10,3	Н-связи: U(P) 20, Gly 590. Гидрофобные: U(T) 12, A(T) 14, U(P) 18, A(P) 19, Thr 591, Ser 592, Phe 594, Trp 598, Gln 815. π -стэкинг: A(T) 13, Ile 589, Lys 593, Leu 758, Cys 813
<i>Эндорибонуклеаза NSP15</i>		
6S-кокцинеон Б	-7,9	Н-связи: His 250, Val 292, Tyr 343. Гидрофобные: Lys 290, Tyr 343. π -стэкинг: His 235, Gly 248, Cys 293, Thr 341, Leu 346
6R-кокцинеон Б	-7,6	Н-связи: Val 292, Tyr 343. Гидрофобные: His 235, Gly 247, His 250, Cys 293, Thr 341, Leu 346. π -стэкинг: Lys 296, Tyr 343
Каликозин	-7,6	Н-связи: His 235, Lys 290, Ser 294, Tyr 343. Гидрофобные: Gly 248, His 250, Cys 293, Trp 333, Glu 340, Leu 346. π -стэкинг: Trp 333, Thr 341, Tyr 343

Примечание. Значения скоринга, полученные в результате трехкратной повторности, были идентичны. Курсивом выделен нативный лиганд.



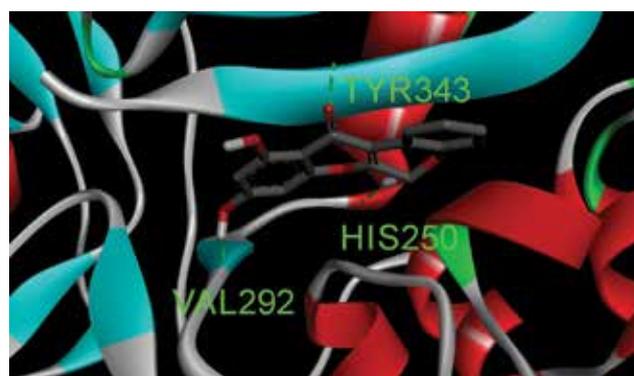
a



b



c



d

Рисунок. Докинг: *a* – 6S-кокцинеона Б в ADP-связывающий домен NSP3; *b* – 6S-кокцинеона Б в основную протеазу NSP5; *c* – 3,7-дигидроксифлавона в РНК-зависимую-РНК-полимеразу NSP12; *d* – 6S-кокцинеона Б в эндорибонуклеазу NSP15. Водородные связи показаны зелеными пунктирными линиями

Интересно отметить, что пространственное строение лиганда влияет на качественные и количественные характеристики докинга. Так, для 2*R*,3*R*-дигидрокверцетина установлено лучшее связывание с основной протеазой NSP5 по сравнению с его другими стереоизомерами.

ОБСУЖДЕНИЕ

Медианы значений энергий связывания флавоноидов с ADP-связывающим доменом NSP3, основной протеазой NSP5 и эндорибонуклеазой NSP15 имеют близкие значения, что может быть объяснено принадлежностью этих белков к классу гидролаз. Напротив, медиана величины аффинитета с РНК-зависимой-РНК-полимеразой NSP12, относящейся к классу трансфераз, выше, чем у трех вышеприведенных белков (см. табл. 2).

Взаимодействие данных соединений с ADP-связывающим доменом NSP3 предположительно может блокировать способность коронавируса скрываться от иммунных механизмов организма-хозяина [11]. Ингибирование основной протеазы NSP5 и РНК-зависимой-РНК-полимеразы NSP12 может повлечь остановку сборки новых вирионов.

Взаимодействие флавоноидов с уридилат-специфичным сайтом эндорибонуклеазы NSP15 предположительно блокирует белковую интерференцию с врожденным иммунным ответом организма-хозяина [12]. COVID-19 поражает легкие, сопровождается воспалительными процессами [13]. Учитывая широкий спектр фармакологической активности флавоноидов, которые зарекомендовали себя как эффективные капилляропротекторы [5] и противовоспалительные агенты [6], и их мультитаргетное противовирусное действие, эти природные соединения могут найти применение в терапии данного заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования было установлено, что флавоноиды могут обладать вирулицидным действием на SARS-CoV-2. Один из них, 6S-кокцинеон Б, способен проявлять высокую активность сразу против нескольких биологических мишеней коронавируса SARS-CoV-2. Полученные результаты могут быть использованы для создания препаратов на основе растительного сырья для комплексной терапии COVID-19.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Cui J., Li F., Shi Z.L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.* 2019;17(3):181–192. DOI: 10.1038/s41579-018-0118-9.
2. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W. 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.
3. Ilyasov I.R., Beloborodov V.L., Selivanova I.A. Three ABTS^{•+} radical cation-based approaches for the evaluation of antioxidant activity: fast- and slow-reacting antioxidant behavior. *Chemical Papers.* 2018;72:1917–1925. DOI: 10.1007/s11696-018-0415-9.
4. Raj U., Varadwaj P.K. Flavonoids as multi-target inhibitors for proteins associated with ebola virus: in silico discovery using virtual screening and molecular docking studies. *Interdiscip. Sci.* 2016;8(2):132–141. DOI: 10.1007/s12539-015-0109-8.
5. Плотников М.Б., Тюкавкина Н.А., Плотникова Т.М. Лекарственные препараты на основе диквертина. Томск: Издательство Томского университета, 2005:228.
6. Терехов Р.П., Селиванова И.А. Молекулярное моделирование взаимодействия дигидрокверцетина и его метаболитов с циклооксигеназой-2. *Бюллетень сибирской медицины.* 2019;18(3):101–106. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-3-101–106.
7. Morris G.M., Huey R., Lindstrom W., Sanner M.F., Belew R.K., Goodsell D.S. et al. AutoDock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility. *J. Comp. Chem.* 2009;30(16):2785–2791. DOI: 10.1002/jcc.21256.
8. Kim Y., Jedrzejczak R., Maltseva N.I., Wilamowski M., Endres M., Godzik A. et al. Crystal structure of Nsp15 endoribonuclease NendoU from SARS-CoV-2. *Protein Sci.* 2020;29(7):1596–1605. DOI:10.1002/pro.3873.
9. Forli S., Huey R., Pique M.E., Sanner M.F., Goodsell D.S., Olson A.J. Computational protein–ligand docking and virtual drug screening with the AutoDock suite. *Nat. Protoc.* 2016;11:905–919. DOI: 10.1038/nprot.2016.051.
10. Trott O., Olson A.J. AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *J. Comp. Chem.* 2010;31(2):455–461. DOI: 10.1002/jcc.21334.
11. Forni D., Cagliani R., Mozzi A., Pozzoli U., Al-Daghri N., Clerici M. et al. Extensive positive selection drives the evolution of nonstructural proteins in lineage C *Betacoronaviruses*. *J. Virol.* 2016;90(7):3627–3639. DOI: 10.1128/JVI.02988-15.
12. Deng X., Hackbart M., Mettelman R.C., O'Brien A., Mielech A.M., Yi G. et al. Coronavirus nonstructural protein 15 mediates evasion of dsRNA sensors and limits apoptosis in macrophages. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017;114(21):4251–4260. DOI: 10.1073/pnas.1618310114.
13. Jin Y., Yang H., Ji W., Wu W., Chen S., Zhang W. et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses.* 2020;12(4):372. DOI: 10.3390/v12040372.

Информация об авторах

Тальдаев Амир Халилович – студент, Институт фармации им. А.П. Нелюбина, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), г. Москва, t-amir@bk.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2593-1963>

Терехов Роман Петрович – аспирант, преподаватель, кафедра химии, Институт фармации им. А.П. Нелюбина, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), г. Москва, r.p.terekhov@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9206-8632>

Селиванова Ирина Анатольевна – д-р фарм. наук, профессор, кафедра химии, Институт фармации им. А.П. Нелюбина, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), г. Москва, irinaselivanova@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2244-445X>

(✉) **Тальдаев Амир Халилович**, t-amir@bk.ru

Поступила в редакцию 26.07.2020;
одобрена после рецензирования 10.03.2021;
принята к публикации 25.05.2021

УДК 616.1/.8-036.12-07:[616.98:578.834.1-036.21]
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-109-120>

Удаленный мониторинг хронических неинфекционных заболеваний: потенциал в условиях пандемии COVID-19

Кобякова О.С.¹, Деев И.А.¹, Тюфилин Д.С.¹, Александров Г.О.², Куликов Е.С.²

¹Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения (ЦНИИОИЗ)

Россия, 127254, г. Москва, ул. Добролюбова, 11

²Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)

Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Цель: анализ актуального опыта использования существующих технологий удаленного мониторинга (УМ) хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ).

Для поиска были использованы базы данных Web of Science, Scopus и Российского индекса научного цитирования, Academic Search Complete (EBSCO), библиотеки PubMed и Cochrain. Глубина поиска – 5–10 лет. Показана значимость развития технологий УМ и их дальнейшего изучения для подтверждения доказательности конкретных методов УМ.

Рассмотрены новые подходы к интеграции медицинского сообщества в международную повестку телемедицины. Установлено, что использование УМ потенциально способно снизить финансовые затраты на лечение пациентов и уменьшить нагрузку на медицинские организации. Проанализированы результаты применения УМ состояния пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы, болезнями дыхательной системы, с заболеваниями эндокринной системы. Обобщены и систематизированы результаты исследований, посвященных оценке эффективности применения конкретных технологий УМ в клинической практике, в том числе в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2.

Отмечено, что несмотря на высокую заинтересованность научного сообщества в изучении технологий УМ, однозначных результатов, демонстрирующих эффективность разработок в клинической практике, в настоящее время не представлено.

Ключевые слова: ХНИЗ, удаленный мониторинг, УМ, телемедицина, бронхиальная астма, ХОБЛ, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИКД, имплантируемый петлевой регистратор, имплантируемые кардиостимуляторы, сахарный диабет, телемониторинг

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.

Для цитирования: Кобякова О.С., Деев И.А., Тюфилин Д.С., Александров Г.О., Куликов Е.С. Удаленный мониторинг хронических неинфекционных заболеваний: потенциал в условиях пандемии COVID-19. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(1):109–120. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-109-120>.

✉ Тюфилин Денис Сергеевич, dtufilin@gmail.com

Remote monitoring of chronic noncommunicable diseases: potential in the COVID-19 pandemic

Kobyakova O.S.¹, Deev I.A.¹, Tyufilin D.S.¹, Alexandrov G.O.², Kulikov E.S.²

¹ *Federal Research Institute for Health Organization and Informatics
11, Dobrolyubova Str., Moscow, 127254, Russian Federation*

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

ABSTRACT

Aim. To review the current progress in the use of remote health monitoring (RHM) technologies for chronic noncommunicable diseases (CNCD).

To search for data, we used Web of Science, Scopus, Russian Science Citation Index, Academic Search Complete (EBSCO), Cochrain, and PubMed databases. The date range was 5–10 years. The importance of development of RHM technologies and their further study was shown to confirm the evidence of effect of certain RHM systems.

New approaches to the integration of the medical community into the international telemedicine strategy are considered. It was established that RHM can potentially decrease treatment costs and reduce the burden on medical organizations. The review analyzes the experience in using RHM in patients with cardiovascular diseases, as well as respiratory and endocrine disorders. The review also summarizes and systematizes the findings of studies on assessing the effectiveness of RHM technologies in clinical practice, including their use in the COVID-19 pandemic.

It is noted that despite high interest of the scientific community in the study of RHM technologies, unambiguous results demonstrating the effectiveness of such developments in clinical practice have not been presented.

Keywords: chronic noncommunicable diseases (CNCD), remote health monitoring, telemedicine, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), implantable cardioverter defibrillator (ICD), implantable loop recorder, implantable pacemakers, diabetes, telemonitoring

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 state that they received no funding for the study.

For citation: Kobyakova O.S., Deev I.A., Tyufilin D.S., Alexandrov G.O., Kulikov E.S. Remote monitoring of chronic noncommunicable diseases: potential in the COVID-19 pandemic. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(1):109–120. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-109-120>.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время уровень современной медицины позволяет успешно бороться со множеством патологических состояний, а синтез биомедицины с инновационными технологическими разработками решает проблему диагностики многих патологий на ранних стадиях. Однако, несмотря на успехи в понимании этиологии и патогенеза множества заболеваний, а также стремительное развитие фармакологии, в настоящий момент смертность от хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) оценивается Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 41 млн человек, что составляет 71% от всех смертей в мире, при этом 17 млн из них происходят в возрасте до 70 лет и являются преждевременными [1].

Одним из факторов, обуславливающих распространение ХНИЗ, является проблема их лечения только в фазу обострения, при этом в ремиссию показатели пациента не отслеживаются, в связи с этим врач не имеет возможности своевременно скорректировать базисную терапию и план лечения. В соответствии со всем вышеперечисленным, а также существующими условиями пандемии новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19), неуправляемым ростом заболеваемости и высокой нагрузкой на систему здравоохранения особое значение приобретают инновационные цифровые технологии удаленного мониторинга (УМ). Использование УМ потенциально способно снизить финансовые затраты на лечение пациентов за счет дистанционного диагностического и лечебного процесса, а также уменьшить нагрузку на медицинские

организации (МО) и нивелировать риски возникновения осложнений ХНИЗ [2–4].

Беспрецедентная скорость распространения COVID-19 требует изменений привычного стиля жизни, в частности, снижения до минимума контактов людей, соблюдения режима самоизоляции [5, 6]. Рекомендации по снижению количества физических контактов между пациентами и медицинскими работниками Европейский центр по контролю и профилактике заболеваний (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) и ВОЗ определяют термином «медицинское дистанцирование» [7, 8]. Необходимость соблюдения рекомендаций ECDC и ВОЗ повышает значимость и потребность системы здравоохранения в новых цифровых технологиях.

Тем не менее существенным барьером внедрения УМ в медицинскую практику является незначительное число рандомизированных клинических исследований по данному направлению, а также отсутствие систематических обзоров по этой тематике, что ставит под сомнение доказательность методов УМ для контроля ХНИЗ и возможность их использования в «постковидную эру» [9–11].

Целью данной работы являются систематизация и обобщение актуального опыта использования конкретных технологий УМ и оценки их эффективности при работе с пациентами в клинических исследованиях, в том числе в условиях пандемии COVID-19.

Данный обзор включает в себя рандомизированные клинические исследования, опубликованные с 2010 по 2020 г. Для поиска были использованы базы данных Web of Science, Scopus и Российского индекса научного цитирования, библиотеки PubMed и Cochrain. В качестве маркеров поиска были использованы ключевые слова: telemedicine, telemonitoring of COPD, remote monitoring, costanalysis, m-health, SABA monitoring. Всего найдено 5 556 публикаций, после первичного отсева в анализ включены 864 публикации, из которых в сравнительный анализ вошли 86 работ. Кроме того, в обзор включены более ранние исследования, позволяющие оценить историческую перспективу эффективности применения УМ для оценки состояния пациентов с ХНИЗ.

УДАЛЕННЫЙ МОНИТОРИНГ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

В Российской Федерации, по данным статистического доклада ВОЗ (2017), на долю ХНИЗ приходится 86% всех смертей, большая часть которых включает сердечно-сосудистую патологию (60%) [12, 13]. Сегодня значимую роль в лечении и диагностике хронических сердечно-сосудистых заболеваний

играют имплантируемые кардиостимуляторы (ИКС) и имплантируемые кардиовертер-дефибрилляторы (ИКД), корректирующие ритмические отклонения в работе сердца, а также имплантируемый петлевой регистратор электрокардиограмм (ЭКГ), осуществляющий дистанционный мониторинг ЭКГ.

Несмотря на высокую диагностическую эффективность данных аппаратов, существует необходимость регулярных визитов пациента к врачу для проведения анализа работы устройства и оценки клинического состояния. В настоящее время подобных посещений можно избежать, благодаря ИКС и ИКД, оснащенных системой УМ и прошедших клинические испытания в ряде стран [14].

Так, группой ученых международной биомедицинской компании Biotronic в 2010 г. реализовано многоцентровое проспективное рандомизированное исследование, направленное на безопасное сокращение числа стандартных проверок офисных приборов, в рамках которого группе пациентов ($n = 977$) был имплантирован ИКД с функцией УМ, а другой группе ИКД без нее ($n = 473$). По итогам исследования в первой группе выполнено 3 099 из 3 316 возможных плановых наблюдений по сравнению с 1 354 из 1526 в контрольной группе (93,5 против 88,7% за 12 мес, $p < 0,001$), что говорит о более тщательном соблюдении режима плановых проверок в группе с УМ. Важно отметить, что среднее количество посещений (запланированных и незапланированных) составило 2,1 на пациента в год для группы с УМ и 3,8 для контрольной группы. Таким образом было показано, что УМ снижает общее количество встреч пациента и врача на 45% и при этом способствует более эффективному выявлению бессимптомных отклонений [15]. Схожие результаты получили P. Mendes-Ferreira и соавт. (2012) в кардиологическом госпитале Оклахомы [16]. Позже в эксперименте P. Lim и соавт. (2016) доказали эффективность УМ у пациентов с ИКД, а также постоянным ИКС и имплантируемыми дефибрилляторами для сердечной ресинхронизации [17].

L. Guedon-Moreau и соавт. в 2013 г. подтвердили и дополнили данные, полученные в рамках исследования компании Biotronic. Участников исследования с ИКД, оснащенных системой УМ ($n = 221$), приглашали для очного осмотра только на 1, 3 и 27-й мес со дня имплантации ИКД, а участников из контрольной группы ($n = 212$) еще и на 9, 15 и 21-й мес. Группа пациентов, ИКД которых передавала данные врачу, снизила нагрузку на стационар до 1,46 посещений на пациента в год, в отличие от контрольной группы, с результатом в 2,23 посещения в год [15, 18].

Группа исследователей под руководством Р. Мабо (2010, 2012) также продемонстрировала снижение количества амбулаторных наблюдений пациента в год у группы с УМ ($0,51 \pm 0,71$ (95% доверительный интервал (ДИ)): 0,43–0,59) против $1,15 \pm 1,07$ (95% ДИ: 1,03–1,27) в контрольной группе. Также результаты показали высокую эффективность УМ при выявлении различных неблагоприятных нарушений в работе ИКД. В исследовании COMPAS (КОМПАС) ($n = 494$), проведенном группой этих же ученых, показано, что при применении системы УМ возможно сократить интервал между началом кардиальных событий и осмотром врача на 117 дней для пациентов с ИКС по сравнению с традиционным наблюдением ($p < 0,001$) [19].

Н. Versteeg и соавт. в 2019 г. провели одно из первых многоцентровых рандомизированных исследований в параллельных группах эффективности и безопасности применения ИКД с оценкой влияния имплантации и УМ на качество жизни (КЖ) пациентов в течение 2 лет постимплантационного наблюдения. Пациентов с ИКД рандомизировали в две группы, одна из которых являлась экспериментальной ($n = 300$) и предполагала УМ с ежегодным осмотром и консультацией в медицинской организации. Вторая группа ($n = 295$) предусматривала регистрацию данных ИКД без УМ в медицинской организации на протяжении 3–6 мес в течение 2 лет после имплантации. КЖ и самочувствие оценивались с помощью Канзасского опросника для больных кардиомиопатией (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ) и Флоридской шкалы принятия пациентом имплантируемых устройств (Florida Patient Acceptance Survey, FPAS). Авторы установили, что УМ пациентов в первые 2 года постимплантационного периода способен полностью заменить встречи с медицинскими работниками. Результаты исследования демонстрировали незначительную статистическую разницу в КЖ и самочувствии пациентов после имплантации ИКД в разные постимплантационные периоды (3,3 балла по обеим шкалам, бета $-6,41$; $p = 0,001$) [20].

Г.Н. Crossley и соавт. (2011) продемонстрировали, что принятие клинического решения при УМ пациента в среднем сокращается на 17,4 дня и составляет 4,6 дня ($p < 0,001$), когда стандартное наблюдение позволяет принимать решения в среднем только на 22 дня ($p < 0,001$) с момента появления нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы [21].

Помимо ИКС и ИКД существуют системы, которые позволяют дистанционно отслеживать показатели систолического давления у пациентов с сердечно-сосудистыми патологиями. Так, корпорацией

Abbott (США) на рынок США в 2014 г. выпущен прибор CardioMEMS HF Sensor. CardioMEMS Heart Failure Sensor – диагностическая система по контролю сердечной недостаточности, которая имплантируется в легочную артерию (ЛА) и отслеживает показатели систолического давления, аккумулируя данные о состоянии функций сердечно-сосудистой системы на сервере [22].

Р.В. Adamson и соавт. (2011) имплантировали этот датчик 550 пациентам, имеющим III функциональный класс хронической сердечной недостаточности (ХСН) по NYHA (New York Heart Association Functional Classification – классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации). Результаты показали, что, если врачу представлялся доступ к показателям давления в ЛА дистанционно, частота госпитализации снижается на 33% по сравнению с контрольным наблюдением. Авторы также указывают, что причиной этого снижения является возможность принятия превентивных мер по устранению приступа на основании ежедневного УМ [23, 24]. После выхода датчика на рынок этот же коллектив исследователей определил эффективность прибора на основании данных 2 тыс. пациентов [25]. Позже в 2018 г. в Лос-Анжелесе было проведено ретроспективное исследование, подтверждающее снижение числа госпитализаций ($n = 73$) и улучшение показателей гемодинамики пациентов с имплантируемым CardioMEMS HF Sensor [26].

Ряд исследований доказывают эффективность УМ пациентов с гипертонической болезнью (ГБ). Например, сравнение стандартного контроля артериального давления (АД) в условиях МО и контроля с применением УМ проводилось В. McKinstry и соавт. (2013). После 6-месячного наблюдения разница в систолическом и диастолическом АД в контрольной группе ($n = 201$) и группе с УМ составила 4,3 мм рт. ст. (95% ДИ: 2,0–6,5; $p = 0,0002$) и 2,3 мм рт. ст. ($p = 0,001$) соответственно. При ретроспективном сравнении обнаружено, что 39% участников группы с УМ своевременно увеличили суточную дозировку антигипертензивных препаратов, когда в контрольной группе доля таких участников составила всего 12% ($p = 0,0003$) [27].

Д. Evans и соавт. (2016) показали, что использование беспроводного устройства мониторинга на основе наручных часов, которое непрерывно фиксировало данные о состоянии здоровья у пациентов старше 55 лет с сопутствующим сердечно-сосудистым заболеванием, снижает количество госпитализаций в кардиологический стационар [28, 29]. Эффективность УМ с точки зрения контроля АД также продемонстрирована в работе К.Л. Margolis и соавт.

(2013), в рамках которой при 6-месячном наблюдении в контрольной группе ($n = 222$) целевой уровень АД был достигнут у 30 % пациентов (95% ДИ: 23,2–37,8) в группе с УМ – у 57,2% участников (95% ДИ: 44,8–68,7), а разница в систолическом и диастолическом давлениях между группами составила 10,7 мм рт. ст. (95% ДИ: 14,3–7,7; $p < 0,0001$) и 6,0 мм рт. ст. (95% ДИ: 8,6–13,4; $p < 0,0001$) соответственно [30].

Е. Piotrowicz и соавт. (2020) провели крупное многоцентровое проспективное открытое рандомизированное клиническое исследование по оценке внедрения гибридной комплексной телереабилитации (hybrid comprehensive telerehabilitation, НСТР) в клиническую практику. В исследовании приняли участие 850 пациентов с ХСН спустя 6 мес после госпитализации по поводу сердечно-сосудистого заболевания с I, II и III функциональным классом ХСН по NYHA и фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) по Симпсону 40% и менее. В течение 9 нед пациенты проходили программу телереабилитации (1 нед в условиях МО и 8 нед вне МО), которая предполагала УМ, прием лекарственных средств и аппаратную реабилитацию в условиях МО.

После 26-месячного наблюдения отмечена статистически незначимая разница средней продолжительности нахождения пациентов в МО в группе с УМ ($n = 425$, составила 91,3 дня) и в контрольной группе без внедрения программы телереабилитации ($n = 425$, составила 92,8 дней) (95% ДИ: 0,46–0,53; $p = 0,74$). В ходе последующего наблюдения число летальных исходов спустя 24 мес программы в группе с УМ составило 54 (12,5%) против 52 (12,4%) в контрольной группе (95% ДИ: 0,70–1,51). Также отсутствовала статистически значимая разница в частоте госпитализаций (95% ДИ: 0,79–1,13). В ходе исследования показатели кардиореспираторного теста для определения пикового потребления кислорода составили 0,00 мл/кг/мин (95% ДИ: 0,31–0,30; $p < 0,001$) против 0,95 мл/кг/мин (95% ДИ: 0,65–1,26; $p < 0,001$) в контрольной группе и группе внедрения УМ соответственно. КЖ пациентов оценивалось по неспецифическому опроснику оценки качества жизни (The Short Form-36, SF-36) на протяжении 24 мес: 1,58 (95% ДИ: 0,74–2,42; $p = 0,008$) против 0 (95% ДИ: –0,84–0,84; $p = 0,008$) в экспериментальной и контрольной группе соответственно. Таким образом, внедрение УМ в клиническую практику не способствовало снижению количества дней, проведенных пациентом в МО, числа госпитализаций и летальных исходов [31, 32].

Несущественные отличия в показателях госпитализаций между контрольной ($n = 110$) и экспери-

ментальной ($n = 223$) группами (34,5% против 39,1%, $p = 0,48$), но значительное улучшения КЖ по SF-36 в экспериментальной группе (2,6 балла – физическое благополучие, $p < 0,0001$; 1,69 балла – психическое благополучие, $p = 0,4$) продемонстрированы в исследовании Z. Olivari и соавт. (2018) [33].

J.P.J. Halcox и соавт. (2017) провели рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) риска возникновения фибрилляции предсердий у 1001 пациента старше 65 лет с использованием Wi-Fi кардиомонитора AliveCor (КНР) с функцией подключения к мобильному устройству. Все исследуемые пациенты были разделены в зависимости от показателей шкалы оценки риска тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) в контрольную ($n = 501$) или экспериментальную ($n = 500$) группы. В течение первых 12 мес у 3,8% пациентов в экспериментальной группе диагностировали ФП по сравнению с 1% в контрольной группе (ОШ = 3,9; 95% ДИ: 1,4–10,4; $p = 0,007$), а число пациентов с тромбоэмболическими осложнениями (острая ишемия головного мозга, транзиторные ишемические атаки, системные тромбоэмболии) в экспериментальной группе составило 1,2% против 2% в контрольной группе (ОШ = 0,61; 95% ДИ: 0,22–1,69; $p = 0,34$), что подтверждает высокую значимость УМ в профилактике и ранней диагностике осложнений сердечно-сосудистых заболеваний [34].

Аналогичные результаты получили M.J. Reed и соавт. (2018) в исследовании, в результате которого удалось доказать эффективность УМ рисков возникновения ФП в отделениях неотложной помощи с возможностью синхронизации AliveCor с мобильными устройствами медицинского персонала [35]. Однако существуют исследования, в которых доказано отсутствие взаимосвязи между положительным исходом лечения пациентов и УМ. Так, результаты, полученные J.H. Morgan и соавт. (2017) в ходе клинического исследования УМ пациентов с ХСН с использованием ИКД не подтвердили роль УМ в снижении числа госпитализаций пациентов [36–39].

A.P. Vanezis и соавт. (2018) оценивали эффективность дистанционного ишемического прекодиционирования на восстановление сниженного (менее 45%) уровня ФВЛЖ по Симпсону у пациентов после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST ($n = 73$), подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ). Исходное среднее значение ФВЛЖ в экспериментальной и контрольной группе ($n = 38$) было сопоставимо как до, так и после 4-недельного наблюдения ($p = 0,952$) [40].

Огромную роль в УМ пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями играют имплантируемые антиаритмические устройства (ИАУ), которые представляют собой лечебно-диагностические системы, осуществляющие сбор и передачу статистической информации о состоянии здоровья пациента с нарушением сердечного ритма [41]. По данным ряда отечественных исследователей, количество ИАУ стремительно растет, на сегодняшний день в России имплантируется около 300 устройств на 1 млн населения. В обзоре, представленном группой авторов под руководством Н.Н. Ломидзе (2019), сообщаются данные о системе Home Monitoring (компания Biotronic), основу которой составляет мобильный УМ пациентов с применением ИАУ. Данные, полученные от устройства, передаются в единый сервисный портал с последующим анализом информации и далее лечащему врачу дистанционно.

Группа исследователей из Национального медицинского исследовательского центра хирургии имени А.В. Вишневского (Москва) продемонстрировали эффективность использования имплантируемых ИКД ($n = 56$) и ЭКС ($n = 7$) компании Biotronic. Средний возраст пациентов составил $57,0 \pm 11,6$ лет. Основной части исследуемых ($n = 45$) были имплантированы ИКД в связи с наличием пароксизмов желудочковых тахикардий (ЖТ) или фибрилляций желудочков (ФЖ), остальным ($n = 11$) – для первичной профилактики внезапной сердечной смерти. Каждый день полученные данные передавались врачу через систему Biotronic Home Monitoring. В среднем период наблюдения составлял $24,5 \pm 17,4$ мес, а на 1 пациента в год количество критических ситуаций, по данным УМ, составило $35,3 \pm 33,6$ [41].

Стоит отдельно упомянуть исследования по отношению пациентов к проведению УМ. Так, I. Timmermans и соавт. (2018) анализировали удовлетворенность пациентов ($n = 300$) УМ, а также их предпочтения. Установлено, что через 12 мес после имплантации средняя удовлетворенность пациентов УМ составляла 0,8 (межквартильный размах 7–10). Из 244 пациентов 44% предпочли УМ, 16 – очное наблюдение в медицинской организации без УМ и 40% не выразили предпочтения. Кроме того, установлено, что пациенты без УМ гораздо чаще получали ресинхронизирующую терапию ($p = 0,018$), что подтверждает профилактическую значимость УМ. Стоит отметить, что пациенты с УМ чаще сообщали о хорошем самочувствии во время исследования ($p = 0,02$ и $p = 0,017$) и были удовлетворены работой ИКД [42].

Обобщая результаты исследований методов УМ пациентов кардиологического профиля, можно сделать вывод о том, что на сегодняшний день приме-

нение технологий УМ позволяет улучшить состояние пациента, но не всегда способствует снижению смертности, числа госпитализаций и рисков обострения заболеваний.

УДАЛЕННЫЙ МОНИТОРИНГ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЯМИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

По оценкам ВОЗ, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в умеренной и тяжелой форме страдают 65 млн человек, 235 млн людей в мире страдают от бронхиальной астмы (БА). Почти 90% случаев смерти от ХОБЛ происходит в странах с низким и средним уровнем дохода. Кроме того, в 2017 г. в Российской Федерации зарегистрировано более 120 тыс. пациентов, имеющих БА, более 380 тыс., страдающих хроническим и неуточненным бронхитом, а также у 95 тыс. пациентов диагностирована ХОБЛ [43].

В работе Р.Н. Lilholt и соавт. (2017) в течение 12-месячного наблюдения пациенты из группы с возможностью дистанционного измерения АД, сатурации и пульса ($n = 258$) были обязаны регулярно заполнять опросник SF-36. Участников исследования без УМ включили в контрольную группу ($n = 316$). По результатам анализа, разница между баллами по SF-36 в группе с УМ и контрольной группой оказалась статистически незначительной и составила 0,2 балла (95% ДИ: 0,9–1,3) и 0,4 балла (95% ДИ: 1,0–1,7) соответственно [44].

Аналогичные результаты продемонстрировали в работе Р.Р. Walker и соавт. (2018) при использовании Европейского опросника оценки качества жизни (European Quality of Life Questionnaire, EuroQoL EQ-5D). Кроме того, разница в количестве обострений ХОБЛ в контрольной и экспериментальной группах (1,74 против 1,52; $p = 0,499$), числе госпитализаций (0,79 против 0,99; $p = 0,276$) и числе пациентов, не госпитализированных в течение исследования (71 против 74%, $p = 0,599$) была статистически незначительной. Тем не менее наблюдаемые пациенты, ранее госпитализированные с обострением ХОБЛ, показали снижение частоты госпитализации на 53% ($p = 0,017$) по сравнению с контрольной группой [45]. Результаты ряда исследований с аналогичным дизайном демонстрируют, что существенной разницы в клинической картине между группами со стандартным медицинским уходом и группами с УМ при ХОБЛ, нет, а количество госпитализаций и случаев обострений изменяется незначительно [46–48].

A. Farmer и соавт. (2017) провели 6-месячный мониторинг пациентов с ХОБЛ, по результатам которого в контрольной группе ($n = 166$) и группе

с УМ ($n = 110$) разница в клинической картине по баллам опросника Святого Георгия для пациентов с ХОБЛ (St. George's respiratory questionnaire for COPD patients, SGRQ-C) также была незначительной ($p = 0,69$ и $p = 0,49$). Однако применение УМ способствовало снижению количества очных осмотров врачом группы с УМ по сравнению с контрольной группой (4 против 5,5; $p = 0,06$), а также количества госпитализаций ($OR = 0,83$; 95% ДИ: 0,56–1,24; $p = 0,37$) [49].

Незначительная разница в показателях между контрольными группами и группами с УМ в вышеописанных исследованиях может быть обусловлена высоким уровнем медицинского ухода за пациентами с ХОБЛ в странах, проводивших исследования, что, вероятно, может нивелировать положительный эффект технологий УМ. Необходимо отметить, что современная аппаратура для дистанционного измерения показателей спирометрии требует дальнейшего изучения и совершенствования, что подтверждается в работе W. Sirichana и соавт. (2014) [50].

Данные ряда научных исследований доказывают, что системы УМ при БА потенциально способны улучшить контроль над симптомами и дать возможность отслеживать прием лекарственных средств пациентом [51]. M.A. Barrett и соавт. (2017) продемонстрировали влияние УМ применения β -адреномиметиков на контроль БА. Использовали ингалятор с датчиком, отслеживающим частоту ингаляций дистанционно, а также фиксирующим местоположение пациента. В исследование включены 95 участников, использовавших датчик не менее 60 дней, 30 из которых составили контрольный период, данные о частоте ингаляций не передавались врачам и самим участникам. По итогам исследования число ингаляций на одного пациента составило 0,27 в день, что на 39% (0,44) меньше, чем в контрольный период. Для участников, которые проходили исследование в течение 12 мес ($n = 35$), доля бессимптомных дней составила 95%, что на 23% больше исходного значения. На протяжении всего наблюдения существенно улучшался контроль БА, что было связано с регулярными оценками и обсуждениями тех или иных приступов, спровоцировавших необходимость ингаляций, с врачом [52].

Схожие результаты использования УМ применения ингаляционных препаратов получили R.K. Merchant и соавт. (2016): после 12-месячного мониторинга в контрольной группе ($n = 247$) среднее количество приступов снизилось на 0,31 против 0,41 ($p < 0,001$) в группе с УМ, а увеличение дней без приступов – на 17% против 21% ($p = 0,01$) соответственно [53]. K.M. Kew и соавт. (2016), однако, продемонстрировали незначительную разницу между оч-

ными и дистанционными формами контроля течения БА с точки зрения частоты обострения, контроля БА и качества жизни пациентов [54].

В исследовании J.C. de Jongste и соавт. (2009) детей с БА рандомизировали в две группы: в первой участники использовали прибор для мониторинга воспаления дыхательных путей, который регистрировал количество оксида азота на выдохе, вторая группа являлась контрольной. Кроме того, каждый участник в обеих группах регистрировал приступы БА в электронном дневнике. В результате 3-месячного исследования отметили снижение дозы ингаляционного кортикостероида (400 против 200 мг; $p < 0,0001$) и повышение количества бессимптомных дней в обеих группах. Кроме того, улучшился объем форсированного выдоха с 88% (13% CO – для группы 1; 15% CO – для группы 2) до 95% (14% CO для групп 1 и 2). Существенной разницы между группами не наблюдали. Авторы работы заключили, что подобным улучшениям способствовал только электронный дневник, при этом мониторинг маркеров воспаления не влиял на улучшение состояния пациентов [55].

УДАЛЕННЫЙ МОНИТОРИНГ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

Другой немаловажной группой ХНИЗ являются патологии эндокринной системы. В настоящее время, по данным Международной диабетической федерации, уже свыше 425 млн человек страдает сахарным диабетом (СД) [56]. С учетом особенностей течения и осложнений этого заболевания УМ пациентов может иметь огромное значение в работе врача-эндокринолога [57].

T.L. Michaud и соавт. (2018) проводили сравнение стандартного контроля показателей состояния здоровья пациентов с сахарным диабетом второго типа (СД-2) в условиях МО и контроля с применением УМ. Участники исследования ($n = 955$) в течение 3 мес ежедневно измеряли АД, уровень гликемии и массу тела с возможностью загрузки данных на единый сервер. Кроме того, они еженедельно связывались по телефону с медицинскими работниками, которые могли корректировать диету, консультировать по вопросам самоконтроля, а также оценивали комплаентность. Перед началом исследования среднее значение гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) у участников составляло 7,92%, а после завершения – 7,09% ($p < 0,001$). Кроме того, количество участников, у которых доля $HbA_{1c} > 9\%$, снизилось с 213 до 93 ($p < 0,001$) [58].

Эффективность УМ с точки зрения контроля уровня HbA_{1c} продемонстрирована в работе A. Steventon и соавт. (2014), в рамках которой после 12-ме-

состояния наблюдения в группе с УМ ($n = 300$) уровень HbA_{1c} снизился на 0,21% (2,3 ммоль/л) против 0,1% в контрольной группе (95% ДИ: 0,04–0,38; $p = 0,013$). Дизайн проекта предполагал использование пациентами из группы УМ глюкометра с функцией УМ, а также заполнение онлайн анкеты о самочувствии [59].

Схожие результаты получены в работе S.H.Wild и соавт. (2016), в рамках которой в группе с УМ ($n = 146$) снижение HbA_{1c} составило 5,6 ммоль/л (95% ДИ: 2,38–8,81; $p = 0,0007$) и достигло уровня в 57,4 ммоль/л. В контрольной группе ($n = 139$) уровень HbA_{1c} составлял 67,8 ммоль/л. Анализ результатов также показал снижение систолического АД на 3,06 мм рт. ст. (95% ДИ: 0,56–5,56 мм рт. ст.; $p = 0,017$) и диастолического на 2,17 мм рт. ст. (95% ДИ: 0,62–3,72 мм рт. ст.; $p = 0,006$) в группе с УМ [60].

Эффективность и безопасность УМ в работе с пациентами СД-2 изучали J.Y. Jeong и соавт. (2018). Участники исследования поделили на контрольную группу без УМ ($n = 113$) и две группы с УМ, наблюдение за которыми осуществлялось в течение 24 нед. В группах с УМ применяли глюкометр и биоимпедансный анализатор состава тела с функцией дистанционной обработки данных. По результатам исследования все три группы продемонстрировали снижение уровня HbA_{1c} ($-0,66 \pm 1,03\%$ в контрольной группе, $-0,66 \pm 1,09\%$ в группе с УМ и $-0,81\% \pm 1,05\%$ в группе с дистанционными консультациями, $p < 0,001$), при этом в группах с УМ наблюдалось статистически незначимое снижение уровня HbA_{1c} [61].

Схожие результаты получили в работе С. Dario и соавт. (2017), в рамках которой после 12 мес мониторинга разница в уровне HbA_{1c} между группой с УМ и контрольной группой составила 0,01 ($-0,26 \pm 0,92$ против $-0,27 \pm 0,99$ соответственно, $p = 0,76$). В работе также отмечается, что, благодаря УМ, удалось сократить число встреч участников с медицинскими работниками ($p < 0,0001$) и количество госпитализаций ($p = 0,02$) [62].

Обобщая результаты представленных исследований, можно утверждать, что на сегодняшний день преимущество применения УМ для контроля и диагностики состояния здоровья пациентов с СД неочевидно и требует дальнейшего изучения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, несмотря на высокую заинтересованность научного сообщества в изучении технологий УМ, однозначных результатов, демонстрирующих эффективность разработок в клинической

практике, в настоящее время не представлено.

Позитивные результаты применения УМ были показаны авторами, изучавшими преимущество УМ заболеваний сердечно-сосудистой системы, что может иметь непосредственное практическое применение в кардиологических центрах и на участковом приеме врача-кардиолога. В данных работах отмечены значительные улучшения состояния здоровья пациентов и снижение количества госпитализаций. Кроме того, дистанционный контроль за состоянием пациента с сердечно-сосудистой патологией представляет возможность создания единых баз данных с результатами мониторинга пациентов с встроенными ИКД и ИКС, что способствует накоплению медицинских данных, ведению персональной электронной медицинской карты [63].

Следует отметить, что эффективность внедрения УМ пациентов с сердечно-сосудистой патологией требует дальнейшего изучения и систематизации методов обработки данных, полученных с помощью УМ. Последнее подтверждается в ряде исследований, в том числе работе G. Rounds и соавт. (2017), посвященному анализу эффективности и трудозатрат медицинского персонала при оценке данных, полученных с имплантируемых петлевых регистраторов ЭКГ, а также результатами рандомизированного проспективного многоцентрового экономического исследования в рамках проекта EuroEco (ЕвроЭко) в работе Н. Heidbuchel и соавт. (2015) [64, 65].

Некоторые исследователи в области эндокринологии сходятся во мнении, что глюкометр с возможностью дистанционной передачи физиологических данных незначительно эффективней стандартного глюкометра, при котором пациент вынужден самостоятельно контролировать свой уровень глюкозы в крови [61, 62]. Подобная неоднозначность также наблюдается в работах авторов, изучавших эффективность УМ при ХОБЛ [46–48]. По данным ряда описанных исследований, внедрение технологий УМ в работу с пациентами, страдающими БА, может приводить к позитивным результатам [52, 53]. Дистанционный мониторинг количества ингаляций и ведение электронного дневника пациента улучшают контроль заболевания, а также снижают количество приступов [55].

При этом в подобных исследованиях не были замечены факторы, указывающие на небезопасность использования технологий УМ. Кроме того, авторы большинства работ утверждают о снижении количества очных встреч с врачами при использовании УМ, что в перспективе позитивно отражается в сокращении нагрузки на медицинское учреждение. Важно отметить, что неоднозначность влияния технологий

УМ может также определяться уровнем классического медицинского ухода за пациентами с хроническими заболеваниями в той или иной стране, и высокое качество стандартного наблюдения за пациентами может нивелировать положительное влияние УМ на состояние здоровья пациента.

Особенно важно оценить потенциал УМ в условиях распространения COVID-19 и возможность применения технологий УМ в «постковидную эру». Единичные исследования по применению конкретных технологий УМ инфицированных COVID-19 пациентов, а также отсутствие систематических обзоров по применению УМ в условиях пандемии ставят под сомнение доказательность методов УМ и требуют их дальнейшего изучения [9, 10, 66–69].

Стоит обратить пристальное внимание на вопрос экономической составляющей эффективности внедрения УМ в практическую медицину. Отмечается, что большинство научных публикаций УМ рассматривается как перспективное направление профилактической медицины, способствующее преодолению затрат системы здравоохранения, снижению нагрузки на бюджет и ускоряющее адаптацию здравоохранения к современным условиям рыночной экономики. Имеется ряд исследований, подтверждающих экономическую целесообразность внедрения УМ в практическую медицину [70, 71].

J.P. Hummel и соавт. (2019) провели крупное исследование ($n = 15\,254$), посвященное анализу экономической модели внедрения УМ пациентов с ИКД. Полученные данные свидетельствовали о снижении коэффициента повторных госпитализаций и сокращении расходов на 554 долл. США на пациента в год в группе с УМ ($n = 5\,348$). Стоит заметить, что общие затраты на обращения к врачам и амбулаторные услуги были выше в группе с УМ (47 515 против 42 792 долл. США), однако средние затраты на одного пациента в год были ниже (6 232 против 6 244 долл. США), что подтверждает высокую экономическую целесообразность внедрения УМ в клиническую практику [72]. Аналогичное исследование А. Сарисси и соавт. (2017) демонстрирует оценку экономической выгоды внедрения УМ пациентам с ИКД после перенесенного острого коронарного синдрома. В результате 12-месячного наблюдения пациентов в группе с УМ ($n = 457$) по сравнению с контрольной группой ($n = 401$) показатель повторной госпитализации составил 0,16 в год против 0,27 (коэффициент риска 0,59; $p = 0,0004$). При этом годовая стоимость лечения на каждого пациента составила 817 евро в контрольной группе, против 604 евро в группе с УМ ($p = 0,0004$) [70].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на различия в полученных результатах и полярность выводов, работы по изучению эффективности УМ в клинической практике продолжают, а в международных изданиях публикуются протоколы новых исследований [31, 73, 74]. Пандемия COVID-19, а также ряд экономических, географических и социальных факторов диктуют необходимость медицинскому сообществу активно интегрироваться в международную повестку телемедицины и развивать технологии УМ на территории РФ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Forouzanfar M.H., Afshin A., Alexander L.T. et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1659–1724. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31679-8.
2. Zhang X., Zaman B. Adoption mechanism of telemedicine in underdeveloped country. *Health Informatics J*. 2020;26(2):1088–1103. DOI: 10.1177/1460458219868353.
3. Fryer K., Delgado A., Foti T., Reid CN., Marshall J. Implementation of obstetric telehealth during COVID-19 and beyond. *Matern. Chil. Health J*. 2020;24(9):1104–1110. DOI: 10.1007/s10995-020-02967-7.
4. Петрова П.Е., Шеяфетдинова Н.А., Соловьев А.А., Глобенко О.А., Портная Е.Б., Рыбаков О.Ю. и др. Современное состояние развития телемедицины в России: правовое и законодательное регулирование. *Профилактическая медицина*. 2019;22(2):5–9. DOI: 10.17116/profmed2019220215.
5. Martínez-García M., Bal-Alvarado M., Santos Guerra F. et al. Telemedicina con telemonitorización en el seguimiento de pacientes con COVID-19. *Rev. Clínica Esp*. 2020;S0014256520301557. DOI: 10.1016/j.rce.2020.05.013.
6. Smith A.C., Thomas E., Snoswell C.L. et al. Telehealth for global emergencies: implications for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J. Telemed. Telecare*. 2020;26(5):309–313. DOI: 10.1177/1357633X20916567.
7. Рекомендации ВОЗ для населения. 2020. URL: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>
8. CDC. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Centers for disease control and prevention. URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/global-covid-19/operational-considerations-contact-tracing.html>
9. Dobrow M. Caring for people with chronic conditions: a health system perspective. *Int. J. Integr. Care*. 2009;9(1). DOI: 10.5334/ijic.298.
10. Scott R.E., Mars M. Response to Smith et al. Telehealth for global emergencies: implications for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J. Telemed. Telecare*. 2020;26(6):378–380. DOI: 10.1177/1357633X20932416.

11. O'Hara V.M., Johnston S.V., Browne N.T. The paediatric weight management office visit via telemedicine: pre- to post- COVID-19 pandemic. *Pediatr. Obes.* 2020;15(8). DOI: 10.1111/ijpo.12694.
12. NCDs. Assessing national capacity for the prevention and control of NCDs. WHO. 2020. URL: <http://www.who.int/ncds/surveillance/ncd-capacity/en/>
13. Кобякова О.С., Деев И.А., Куликов Е.С., Старовойтова Е.А., Малых Р.Д., Балаганская М.А., Загрямова Т.А. Хронические неинфекционные заболевания: эффекты сочетанного влияния факторов риска. *Профилактическая медицина.* 2019;22(2):45. DOI: 10.17116/profmed20192202145.
14. Cruz-Martinez R.R., Wentzel J., Asbjørnsen R.A. et al. Supporting self-management of cardiovascular diseases through remote monitoring technologies: metaethnography review of frameworks, models, and theories used in research and development. *J. Med. Internet. Res.* 2020;22(5):e16157. DOI: 10.2196/16157.
15. Varma N., Epstein A.E., Irimpen A., Schweikert R., Love C. Efficacy and safety of automatic remote monitoring for implantable cardioverter-defibrillator follow-up: the lumost safely reduces routine office device follow-up (TRUST) trial. *Circulation.* 2010;122(4):325–332. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.937409.
16. Mendes-Ferreira P., Maia-Rocha C, Adao R. et al. Targeting pulmonary artery pressures in the treatment of chronic heart failure: insights from the CHAMPION trial. *Eur. Heart J.* 2012;33(1):339–653. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs282.
17. Lim P., Lee A., Chua K. et al. Remote monitoring of patients with cardiac implantable electronic devices: a Southeast Asian, single-centre pilot study. *Singapore Med. J.* 2016;57(07):372–377. DOI: 10.11622/smedj.2016120.
18. Guedon-Moreau L., Lacroix D., Sadoul N. et al. A randomized study of remote follow-up of implantable cardioverter defibrillators: safety and efficacy report of the ECOST trial. *Eur. Heart J.* 2013;34(8):605–614. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs425.
19. Mabo P., Victor F., Bazin P. et al. A randomized trial of long-term remote monitoring of pacemaker recipients (The COMPAS trial). *Eur. Heart J.* 2012;33(9):1105–1111. DOI: 10.1093/eurheartj/chr419.
20. Versteeg H., Timmermans I., Widdershoven J. et al. Effect of remote monitoring on patient-reported outcomes in European heart failure patients with an implantable cardioverter-defibrillator: primary results of the REMOTE-CIED randomized trial. *EP Eur.* 2019;21(9):1360–1368. DOI: 10.1093/europace/euz140.
21. Crossley G.H., Boyle A., Vitense H., Chang Y., Mead R.H. The CONNECT (clinical evaluation of remote notification to reduce time to clinical decision) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011;57(10):1181–1189. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.12.012.
22. Abraham W.T., Stevenson L.W., Bourge R.C., Lindenfeld J.A., Bauman J.G., Adamson P.B. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial. *Lancet.* 2016;387(10017):453–461. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00723-0.
23. Abraham W.T., Adamson P.B., Bourge R.C. et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2011;377(9766):658–666. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60101-3.
24. Adamson P.B., Abraham W.T., Aaron M. et al. CHAMPION trial rationale and design: the long-term safety and clinical efficacy of a wireless pulmonary artery pressure monitoring system. *J. Card. Fail.* 2011;17(1):3–10. DOI: 10.1016/j.cardfail.2010.08.002.
25. Heywood J.T., Jermyn R., Shavelle D. et al. Impact of practice-based management of pulmonary artery pressures in 2000 patients implanted with the CardioMEMS sensor. *Circulation.* 2017;135(16):1509–1517. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026184.
26. Yousefian O., Wolfson A., Shavelle D. Remote haemodynamic monitoring in patients excluded from champion trial. *J. Investig. Med.* 2018;66(1). DOI: 10.1136/jim-2017-000663.13.
27. McKinstry B., Hanley J., Wild S. et al. Telemonitoring based service redesign for the management of uncontrolled hypertension: multicentre randomised controlled trial. *BMJ.* 2013;346(may24 4):f3030–f3030. DOI: 10.1136/bmj.f3030.
28. Evans J., Papadopoulos A., Silvers C.T. et al. Remote health monitoring for older adults and those with heart failure: adherence and system usability. *Telemed. E-health.* 2016;22(6):480–488. DOI: 10.1089/tmj.2015.0140.
29. Triantafyllidis A., Velardo C., Chantler T. et al. A personalised mobile-based home monitoring system for heart failure: the SUPPORT-HF study. *Int. J. Med. Inf.* 2015;84(10):743–753. DOI: 10.1016/j.ijmedinf.2015.05.003.
30. Margolis K.L., Asche S.E., Bergdall A.R. et al. Effect of home blood pressure telemonitoring and pharmacist management on blood pressure control: a cluster randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310(1):46. DOI: 10.1001/jama.2013.6549.
31. Piotrowicz E., Pencina M.J., Opolski G. et al. Effects of a 9-week hybrid comprehensive telerehabilitation program on long-term outcomes in patients with heart failure: the telerehabilitation in heart failure patients (TELEREH-HF) randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2020;5(3):300. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.5006.
32. Piotrowicz E., Baranowski R., Bilinska M. et al. A new model of home-based telemonitored cardiac rehabilitation in patients with heart failure: effectiveness, quality of life, and adherence. *Eur. J. Heart Fail.* 2010;12(2):164–171. DOI: 10.1093/eurjhf/hfp181.
33. Olivari Z., Giacomelli S., Gubian L. et al. The effectiveness of remote monitoring of elderly patients after hospitalisation for heart failure: the renewing health European project. *Int. J. Cardiol.* 2018;257:137–142. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.10.099.
34. Halcox J.P. J., Wareham K., Cardew A. et al. Assessment of remote heart rhythm sampling using the alivecor heart monitor to screen for atrial fibrillation: the REHEARSE-AF study. *Circulation.* 2017;136(19):1784–1794. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030583.
35. Reed M.J., Grubb N.R., Lang C.C. et al. Multi-centre randomised controlled trial of a smart phone-based event recorder alongside standard care versus standard care for patients presenting to the emergency department with palpitations and pre-syncope – the IPED (investigation of palpitations in the

- ED) study: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2018;19(1):711. DOI: 10.1186/s13063-018-3098-1.
36. Griksaitis M.J., Rosengarten J.A., Gnanapragasam J.P., Haw M.P., Morgan J.M. Implantable cardioverter defibrillator therapy in paediatric practice: a single-centre UK experience with focus on subcutaneous defibrillation. *EP Eur*. 2013;15(4):523–530. DOI: 10.1093/europace/eus388.
 37. Leyva F., Fernandez Lozano I., Morgan J. Cardioverter-defibrillators: a cost or an investment? *Europace*. 2011;13(2):ii25–ii31. DOI: 10.1093/europace/eur085.
 38. Morgan J.M., Kitt S., Gill J. et al. Remote management of heart failure using implantable electronic devices. *Eur. Heart J*. 2017;38(30):2352–2360. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx227.
 39. Boriani G., Cimaglia P., Biffi M. et al. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillator in today's world. *Indian. Heart J*. 2014;66:S101–S104. DOI: 10.1016/j.ihj.2013.12.034.
 40. Vanezis A.P., Arnold J.R., Rodrigo G. et al. Daily remote ischaemic conditioning following acute myocardial infarction: a randomised controlled trial. *Heart*. 2018;104(23):1955–1962. DOI: 10.1136/heartjnl-2018-313091.
 41. Ломидзе Н.Н., Васковский В.А., Яшков М.В., Артюхина Е.А., Ревиншвили А.Ш. Возможности и перспективы удаленного мониторинга пациентов с имплантированными устройствами. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019;8(2):98–106. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-2-98-106.
 42. Timmermans I. Remote patient monitoring of implantable cardioverter defibrillators: patient satisfaction and preferences for FOLLOW-UP. *Psychosom. Med*. 2018;80(3):A1. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000578.
 43. ВОЗ. Программа по борьбе с хроническими респираторными заболеваниями. URL: https://www.who.int/respiratory/about_us/ru/
 44. Lilholt P.H., Witt Udsen F., Ehlers L., Hejlesen O.K. Telehealthcare for patients suffering from chronic obstructive pulmonary disease: effects on health-related quality of life: results from the Danish 'TeleCare North' cluster-randomised trial. *BMJ Open*. 2017;7(5):e014587. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-014587.
 45. Walker P.P., Pompilio P.P., Zanaboni P. et al. Telemonitoring in chronic obstructive pulmonary disease (CHROMED). A randomized clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2018;198(5):620–628. DOI: 10.1164/rccm.201712-2404OC.
 46. Vianello A., Fusello M., Gubian L. et al. Home telemonitoring for patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *BMC Pulm. Med*. 2016;16(1):157. DOI: 10.1186/s12890-016-0321-2.
 47. Pinnock H., Hanley J., McCloughan L. et al. Effectiveness of telemonitoring integrated into existing clinical services on hospital admission for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: researcher blind, multicentre, randomised controlled trial. *BMJ*. 2013;347(173):f6070–f6070. DOI: 10.1136/bmj.f6070.
 48. Rixon L., Hirani S.P., Cartwright M. et al. A RCT of telehealth for COPD patient's quality of life: the whole system demonstrator evaluation: COPD patient's quality of life. *Clin. Respir J*. 2017;11(4):459–469. DOI: 10.1111/crj.12359.
 49. Farmer A., Williams V., Velardo C. et al. Self-management support using a digital health system compared with usual care for chronic obstructive pulmonary disease: randomized controlled trial. *J. Med. Internet. Res*. 2017;19(5):e144. DOI: 10.2196/jmir.7116.
 50. Sirichana V.I., Patel M.H., Wang X. et al. Choices of spirometry measures for remote patient monitoring in COPD. In: B43. COPD: screening and diagnostic tools. American Thoracic Society International Conference Abstracts. American Thoracic Society; 2014:A2971–A2971. DOI: 10.1164/ajrcm-conference.2014.189.1_MeetingAbstracts.A2971.
 51. Makhinova T., Barner J.C., Richards K.M., Rascati K.L. Asthma controller medication adherence, risk of exacerbation, and use of rescue agents among Texas Medicaid patients with persistent asthma. *J. Manag. Care Spec. Pharm*. 2015;21(12):1124–1132. DOI: 10.18553/jmcp.2015.21.12.1124.
 52. Barrett M.A., Humblet O., Marcus J.E. et al. Effect of a mobile health, sensor-driven asthma management platform on asthma control. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2017;119(5):415–421. e1. DOI: 10.1016/j.anaai.2017.08.002.
 53. Merchant R.K., Inamdar R., Quade R.C. Effectiveness of population health management using the propeller health asthma platform: a randomized clinical trial. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract*. 2016;4(3):455–463. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.11.022.
 54. Kew K.M., Cates C.J. Remote versus face-to-face check-ups for asthma. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2016. DOI: 10.1002/14651858.CD011715.pub2.
 55. De Jongste J.C., Carraro S., Hop W.C., the CHARISM Study Group, Baraldi E. Daily telemonitoring of exhaled nitric oxide and symptoms in the treatment of childhood asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2009;179(2):93–97. DOI: 10.1164/rccm.200807-1010OC.
 56. IDF Diabetes Atlas 9th edition 2019. URL: <https://www.diabetesatlas.org/en/>
 57. Lee J.Y., Wong C.P., Tan C.S.S., Nasir N.H., Lee S.W.H. Telemonitoring in fasting individuals with type 2 diabetes mellitus during ramadan: prospective, randomised controlled study. *Sci. Rep*. 2017;7(1):10119. DOI: 10.1038/s41598-017-10564-y.
 58. Michaud T.L., Siahpush M., Schwab R.J. et al. Remote patient monitoring and clinical outcomes for postdischarge patients with type 2 diabetes. *Popul. Health Manag*. 2018;21(5):387. DOI: 10.1089/pop.2017.0175.
 59. Steventon A., Bardsley M., Doll H., Tuckey E., Newman S.P. Effect of telehealth on glycaemic control: analysis of patients with type 2 diabetes in the Whole Systems Demonstrator cluster randomised trial. *BMC Health Serv. Res*. 2014;14(1):334. DOI: 10.1186/1472-6963-14-334.
 60. Wild S.H., Hanley J., Lewis S.C. et al. Supported telemonitoring and glycemic control in people with type 2 diabetes: the telescot diabetes pragmatic multicenter randomized controlled trial. *PLOS Med*. 2016;13(7):e1002098. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002098.
 61. Jeong J.Y., Jeon J.-H., Bae K.-H. et al. Smart care based on telemonitoring and telemedicine for type 2 diabetes care: multi-center randomized controlled trial. *Telemed. E-Health*. 2018;24(8):604–613. DOI: 10.1089/tmj.2017.0203.

62. Dario C., Toffanin R., Calcaterra F. et al. Telemonitoring of type 2 diabetes mellitus in Italy. *Telemed E-Health*. 2017;23(2):143–152. DOI: 10.1089/tmj.2015.0224.
63. Лебедев Г.С., Шадеркин И.А., Фомина И.В. и др. Основные направления развития интернет-технологий в здравоохранении (систематический обзор). *Социальные аспекты здоровья населения*. 2017;57(5). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osnovnye-napravleniya-razvitiya-internet-tehnologiy-v-zdravoohranenii-sistematicheskii-obzor>
64. Pounds G., Murphy J.J. Remote monitoring of ILRs, when is more too much? *EP Eur*. 2017;19(1):i57. DOI: 10.1093/europace/eux283.133.
65. Heidbuchel H., Hindricks G., Broadhurst P. et al. EuroEco (European health economic trial on home monitoring in ICD patients): a provider perspective in five European countries on costs and net financial impact of follow-up with or without remote monitoring. *Eur. Heart J*. 2015;36(3):158–169. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu339.
66. Massaroni C., Nicolò A., Schena E., Sacchetti M. Remote respiratory monitoring in the time of COVID-19. *Front Physiol*. 2020;11:635. DOI: 10.3389/fphys.2020.00635.
67. Guzik T.J., Mohiddin S.A., Dimarco A. et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2020;116(10):1666–1687. DOI: 10.1093/cvr/cvaa106.
68. Barney A., Buckelew S., Mesheriakova V., Raymond-Flesch M. The COVID-19 pandemic and rapid implementation of adolescent and young adult telemedicine: challenges and opportunities for innovation. *J. Adolesc. Health*. 2020;67(2):164–171. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2020.05.006.
69. Prasad A., Brewster R., Newman J.G., Rajasekaran K. Optimizing your telemedicine visit during the COVID -19 pandemic: practice guidelines for patients with head and neck cancer. *Head Neck*. 2020;42(6):1317–1321. DOI: 10.1002/hed.26197.
70. Capucci A., De Simone A., Luzi M. et al. Economic impact of remote monitoring after implantable defibrillators implantation in heart failure patients: an analysis from the EFFECT study. *EP Eur*. 2017;19(9):1493–1499. DOI: 10.1093/europace/eux017.
71. Klersy C., De Silvestri A., Gabutti G. et al. Economic impact of remote patient monitoring: an integrated economic model derived from a meta-analysis of randomized controlled trials in heart failure. *Eur. J. Heart Fail*. 2011;13(4):450–459. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq232.
72. Hummel J.P., Leipold R.J., Amorosi S.L. et al. Outcomes and costs of remote patient monitoring among patients with implanted cardiac defibrillators: an economic model based on the PREDICT RM database. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 2019;30(7):1066–1077. DOI: 10.1111/jce.13934.
73. Sheppard J.P., Tucker K.L., Davison W.J. et al. Self-monitoring of blood pressure in patients with hypertension-related multi-morbidity: systematic review and individual patient data meta-analysis. *Am. J. Hypertens*. 2019;hpz182. DOI: 10.1093/ajh/hpz182.
74. Sterling R., LeRouge C. On-demand telemedicine as a disruptive health technology: qualitative study exploring emerging business models and strategies among early adopter organizations in the United States. *J. Med. Internet Res*. 2019;21(11):e14304. DOI: 10.2196/14304.

Информация об авторах

Кобякова Ольга Сергеевна, д-р мед. наук, профессор, директор ЦНИИОИЗ, г. Москва, kobyakovaOS@mednet.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0098-1403>

Деев Иван Анатольевич, д-р мед. наук, профессор, зам. директора ЦНИИОИЗ, г. Москва, deevIA@mednet.com, <http://orcid.org/0000-0002-4449-4810>

Тюфилин Денис Сергеевич, советник директора ЦНИИОИЗ, dtufilin@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-9174-6419>

Александров Георгий Олегович, студент, лечебный факультет, СибГМУ, г. Томск, go.alexandrov@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-1531-1528>

Куликов Евгений Сергеевич, д-р мед. наук, доцент, ректор СибГМУ, г. Томск, rector@ssmu.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0088-9204>

✉ **Тюфилин Денис Сергеевич**, dtufilin@gmail.com

Поступила в редакцию 21.07.2021;
одобрена после рецензирования 07.09.2021;
принята к публикации 24.09.2021

УДК 616.348-002.44:616.345.018.73-009.6
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-121-132>

Язвенный колит: в фокусе резистентность слизистой оболочки толстой кишки

Ливзан М.А., Бикбавова Г.Р., Романюк А.Е.

Омский государственный медицинский университет (ОмГМУ)
644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, 12

РЕЗЮМЕ

В результате кооперации ученых различных специальностей в последние десятилетия получены новые уникальные данные о патогенезе язвенного колита, доказано участие нарушенного иммунного ответа по отношению к антигенам собственной кишечной микрофлоры у генетически предрасположенных лиц под воздействием определенных факторов внешней среды. Оценка взаимодействия слизистой оболочки толстой кишки и микробиоты кишечника поможет понять механизмы развития язвенного колита и разработать новые стратегии лечения.

В обзоре мы представляем современные взгляды на патогенез язвенного колита, сосредоточив внимание на нарушении равновесия между местными факторами защиты и агрессии слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Подробно рассматриваем строение и роль эпителиального барьера как в норме, так и при язвенном колите.

Целью обзора является обобщение данных литературы о резистентности слизистой оболочки толстой кишки и ее повреждении при язвенном колите.

Ключевые слова: язвенный колит, микробиота, эпителиальный барьер, муцин, белки плотных контактов

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Публикация подготовлена ОмГМУ за счет финансирования по гранту Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ (НШ-2558.2020.7) (соглашение № 075-15-2020-036 от 17.03.2020) «Разработка технологии здоровьесбережения коморбидного большого гастроэнтерологического профиля на основе контроля приверженности».

Для цитирования: Ливзан М.А., Бикбавова Г.Р., Романюк А.Е. Язвенный колит: в фокусе резистентность слизистой оболочки толстой кишки. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(1):121–132. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-121-132>.

Ulcerative colitis: focus on colonic mucosal resistance

Livzan M.A., Bicbavova G.R., Romanyuk A.E.

Omsk State Medical University (OSMU)
12, Lenina Str., Omsk, 644099, Russian Federation

ABSTRACT

In recent decades, following cooperation between scientists in various specialties, new unique data on the pathogenesis of ulcerative colitis have been obtained. The role of an impaired immune response to antigens of gut microbiota in genetically predisposed individuals under the effect of certain environmental factors was proven.

✉ Ливзан Мария Анатольевна, mlivzan@yandex.ru

Assessing the interaction between the colonic mucosa and gut microbiota will help to understand the mechanisms of ulcerative colitis and develop new treatment strategies for the disease.

This review presents modern views on the pathogenesis of ulcerative colitis with a focus on the imbalance between local protective and aggressive factors of the gastric and intestinal mucosa. The structure and role of the epithelial barrier both under normal conditions and in ulcerative colitis are considered in detail.

The aim of this review was to summarize the data on resistance of the colonic mucosa and its damage in ulcerative colitis.

Keywords: ulcerative colitis, microbiota, epithelial barrier, mucin, tight junction proteins, epithelial cells, immunoglobulins A

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 supported by the Grant of the President of the Russian Federation for state support to leading scientific schools (SS -2558.2020.7) (agreement No. 075-15-2020-036 of 17.03.2020) “Development of health-preserving technology for a gastroenterological patient with a comorbidity on the basis of adherence management”.

For citation: Livzan M.A., Bickavova G.R., Romanyuk A.E. Ulcerative colitis: focus on colonic mucosal resistance. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(1):121–132. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-121-132>.

ВВЕДЕНИЕ

Современный образ жизни людей оказывает существенное влияние на микробный пейзаж кишечника и приводит к изменению разнообразия микробиоты кишечника при язвенном колите (ЯК), уменьшению числа резидентной флоры, увеличению числа условно-патогенных и патогенных микроорганизмов. Совокупность факторов агрессии (нарушение состава кишечного микробиома, наличие агрессивных кишечных метаболитов) приводит к изменению проницаемости слизистой оболочки кишки, повреждается ее барьерная функция, которая в норме определяется состоянием плотных межклеточных контактов, а также количеством и качеством муцина, защищающего эпителий.

Динамическое взаимодействие анатомических и функциональных элементов слизисто-эпителиального барьера желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) устроено таким образом, что, с одной стороны, создает полупроницаемую преграду, которая позволяет поглощать и транспортировать питательные вещества, а с другой – регулирует прохождение провоспалительных молекул, микроорганизмов, токсинов, антигенов и патогенов из люминальной во внутреннюю среду организма и обеспечивает развитие иммунных реакций в ответ на проникновение патогенных агентов и иммунологическую толерантность по отношению к компонентам пищи и комменсальным бактериям.

В основе функционирования защитного барьера слизистой оболочки лежит физическое, биохимиче-

ское и иммунологическое единство взаимодействия его структур [1]. Учитывая сложную организацию и регуляцию барьера слизистой оболочки кишечника, необходимо определить, какие элементы защиты наиболее важны для патофизиологии ЯК.

ПРЕЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ ЗАЩИТА

Преэпителиальная защита (слизисто-бикарбонатный барьер) – слой слизистого геля в комбинации с секретируемыми поверхностным эпителием субстратами. Ранее слою преэпителиальной слизи придавали лишь возможности продвижения химуса по пищеварительному тракту за счет увлажняющего и смазывающего действия, а также защиты эпителия от агрессивного воздействия антигенов, кислот, ферментов. С появлением современных методов исследования стали изучаться такие характеристики слизистого барьера, как его состав, секреция, разрушение, а также участие различных внешних факторов в изменении его проницаемости, структурного состояния и химического состава [2]. Большинство ученых сходятся во мнении, что увеличение толщины слоя слизи связано с усилением его протективных функций, но также существует мнение, что толстый слой пристеночной слизи – это благоприятная среда для условно-патогенной и патогенной микрофлоры [3].

Основным компонентом преэпителиального компартмента защиты являются муцины – высокогликозилированные гликопротеины, которые благодаря своим специфическим свойствам защищают вну-

тренную среду организма от бактерий и повреждающих агентов [4]. Муцины подразделяются на два типа: мембранно-связанные или трансмембранные (MUC1, MUC3, MUC4, MUC13, MUC15, MUC17, MUC20 и MUC21) и секретируемые или секреторные, гельобразующие (MUC2, MUC5AC, MUC5B, MUC6, MUC20). Эта часть барьера представлена в тонкой кишке одианным рыхлым и хорошо проницаемым слоем, а в толстой кишке более плотным двойным слоем [5]. Двойной слой слизи толстой кишки подразделяется на плотный внутренний слой, который прочно прикреплен к эпителиальным клеткам и малопроницаем для бактерий. Этот слой состоит из трансмембранных муцинов и называется гликокалексом. Увеличение проницаемости данного слоя способствует более легкому проникновению бактерий к эпителиальным клеткам. Внешний слой свободно прикреплен к плотному нижележащему слою.

Трансмембранные MUC3, MUC4, MUC12, MUC13 и MUC17 экспрессируются и в неизменной, и в измененной патологическим процессом слизистой оболочке. Мембранно-связанным муцинам отводится роль «сенсоров» люминальной среды при взаимодействии хозяина и микроба [6]. Трансмембранные муцины состоят из двух субъединиц: крупная внеклеточная субъединица и короткая субъединица, которая состоит из внеклеточного домена, трансмембранного и цитозольного домена. Внеклеточные субъединицы этих муцинов поднимаются над плазматической мембраной на высоту около 1 мкм [7]. Основными трансмембранными муцинами слизистого барьера являются MUC3, MUC12 и MUC17. В то время как MUC1 синтезируется при развитии патологических состояний, например онкологических и инфекционных заболеваний ЖКТ [8]. Функция MUC1, проявляющаяся в регуляции Toll-подобного рецептора (TLR)-инициированного врожденного иммунного ответа, – пример клеточной сигнализации трансмембранными муцинами [9]. Данные результатов исследований о MUC16 противоречивы. В большинстве работ авторы отмечают его отсутствие в толстой кишке [10] как у здоровых, так и у больных, в то время как J. Yamamoto-Furusho с соавт. указывают на экспрессию MUC16 и MUC20 в слизистой толстой кишки, что ассоциировано с гистологической ремиссией у больных язвенным колитом [11].

Гельобразующие муцины синтезируются и секретируются бокаловидными клетками. Секретируемые муцины MUC2, MUC5AC, MUC5B и MUC6 являются основными компонентами слизистого слоя и обеспечивают его вязкоупругие свойства. MUC2 является основным универсальным муцином, который

секретируется во всех отделах желудочно-кишечной трубки, играет ключевую роль в поддержании микробов на расстоянии от эпителиальной поверхности, в основном именно он образует слизистый скелет. MUC2 регулирует гомеостаз кишечника и толерантность к пищевым компонентам через дендритные клетки и эпителиоциты кишечника, а рецепторный комплекс MUC2 подавляет воспалительные реакции в дендритных клетках [12].

При воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) отмечается нарушение регуляции синтеза муцина и последующее появление барьерной дисфункции [13]. Снижение гликозилирования и сульфатирования [14], а также повышение сиалирования уменьшают эффективность свойств муцинов у больных ЯК и препятствуют поддержанию эффективной барьерной функции кишечника, особенно в отношении транслокации бактерий [15]. Здоровая слизь толстой кишки достаточно сульфатирована, и это придает ей повышенную устойчивость к бактериальной ферментативной деградации. Как демонстрирует исследование D. Voltin и соавт., у больных ЯК сульфатирование происходит в меньшей степени [16]. Кроме того, в толстой кишке при ЯК происходит уменьшение как количества бокаловидных клеток, следовательно, уменьшение экспрессии MUC2, так и толщины слоя слизи по сравнению с группой контроля, состоящей из здоровых людей [17]. При данной патологии отмечено снижение содержания сульфатов в MUC2, но компенсаторное увеличение экспрессии этого муцина в активную фазу заболевания приводит к общему неизменному уровню сульфатов в толстой кишке у больных [18].

MUC1 и MUC5AC – муцины, которые обычно не обнаруживаются в толстой кишке у здоровых людей, были идентифицированы в соскобах с резецированной части толстой кишки у больных ЯК [19]. У пациентов с ЯК наблюдалось специфическое увеличение экспрессии MUC1 и снижение экспрессии MUC2 в местах крипт-абсцессов и эрозивно-язвенных дефектов [20]. Уменьшение экспрессии генов *MUC9* [21] и *MUC20*, а также повышенная экспрессия гена *MUC16* [22] также отмечены и в активную фазу, и в стадию ремиссии у больных ЯК по сравнению с контрольной группой. Сиалирование, как и сульфатирование, повышает устойчивость ткани к деградации. В биоптатах прямой кишки больных ЯК отмечалось увеличение сиалирования олигосахарида муцина [23].

В крупномасштабном исследовании S. van Der Post и соавт. был установлен основной состав мукозального барьера толстой кишки, состоящий из секретируемых и трансмембранных белков, которые

формируют слизистый барьер у здоровых и у больных ЯК в стадии ремиссии. Было обнаружено, что некоторые из этих белков снижены у больных ЯК, включая основные структурные компоненты, MUC2 и IgGFc-связывающий белок (FCGBP), а также другие продукты бокаловидных клеток, в том числе активированный кальцием регулятор хлоридных каналов 1 (CLCA1) и гранулярный белок 16-го зимогена (ZG16). Описанная тенденция была связана с повышенной проницаемостью для бактерий и активацией интерлейкина-18. Ученые предполагают, что заболеванию может предшествовать недостаточное пополнение и повышенное разрушение бокаловидных клеток в ответ на последовательные микробные вызовы, что инициирует новую атаку ЯК [24].

В неизменной слизистой оболочке ЖКТ локализация муцинов совпадает с распределением трефоиловых пептидов. Трефоиловые факторы (TFF1–3) представляют собой группу пептидов, синтезирующихся и выделяющихся эпителием слизистых оболочек [25]. Комбинация эффектов трефоиловых факторов и муцина усиливает защиту слизистой оболочки против ulcerогенных агентов, препятствует проникновению протонов через слизь и повышает ее вязкость [26]. Структурный домен TFF представлен в форме листа клевера, что способствует их устойчивости к протеолитической деградации [27]. Каждый трефоиловый фактор по-разному взаимодействует с муцином: наиболее вязкая слизь в желудке и верхнем отделе двенадцатиперстной кишки (для защиты от кислоты и ферментов) и совпадает с локализацией TFF2. TFF стимулируют образование комплексов E-кадгерин/ β -катенин в межклеточном веществе. Формирование межклеточных контактов в эпителиальном слое опосредуется E-кадгерином, взаимодействие которого с β -катенином приводит к дестабилизации межклеточных связей и возможности миграции клеток [28]. Если клетка не прикреплена к матриксу, она уязвима для апоптоза [29].

Было установлено, что TFF3 оказывает выраженный антиапоптотический (аноикс-резистентный) эффект на энтероциты через активацию NF- κ B [30], эпидермальный фактор роста (EGF) [31]. В исследовании [32], проведенном R. Nakov и соавт., продемонстрировано, что уровень сывороточного TFF3 коррелирует с клинической активностью, эндоскопической картиной и содержанием фекального кальпротектина у больных ЯК.

Слизисто-бикарбонатный барьер – основа взаимодействия микробиоты пищеварительного тракта с организмом хозяина. В здоровом организме это партнерские отношения, и презептимальный барьер – это благоприятная среда для микроорганизмов,

которые, в свою очередь, регулируют ее состояние [33]. Толстокишечная слизь содержит в более жидком наружном слое большее количество бактерий, чем в более плотном внутреннем слое. Высказывается предположение, что доля бактерий, разрушающих слой слизи, увеличивается, когда диета бедна пищевыми волокнами. Это означает, что в данных условиях не пищевые волокна, а слой слизи становится источником энергии для микробиоты кишечника, постепенно разрушая ее [34].

Защитная функция слизи также обусловлена ее взаимодействием с иммунной системой. Пристеночный слой слизи содержит резистин-подобную молекулу β (RELM β) и FCGBP, секреторные иммуноглобулины A, антибактериальные субстанции (дефензимы, лизоцим и рибонуклеазы). Иммуноглобулин A (IgA) – один из наиболее распространенных антител в секрете слизистой оболочки, который через несколько механизмов нейтрализует патогенные бактерии и поддерживает комменсальную микрофлору. Открытие в конце 1950-х гг. IgA сыграло значительную роль в развитии иммунологии [35]. Прежде всего оно создало базу для трансформации ранних представлений о «местном иммунитете», заложенных выдающимся иммунологом А.М. Безредко, учеником И.И. Мечникова, в 1929 г. Изначально именно он определил местный иммунитет как формирование невосприимчивости к инфекции отдельного органа без образования защитных белков-антител, считая, что местную устойчивость обеспечивают клетки, привыкшие к ослабленным или убитым микроорганизмам.

С момента открытия IgA, интерес к изучению связанных с ним механизмов иммунитета не ослабевает, его защитные функции реализуются на поверхностях слизистых, контактирующих с окружающей средой. В 1993 г. А.В. Кононов сформулировал концепцию о местном вторичном дефиците sIgA в слизистых оболочках при их хроническом воспалении, предложил схему морфогенеза хронического воспаления, учитывающую связи между системами местного иммунитета, микроциркуляции и эпителия [36]. Тогда же он впервые подробно описан морфологический субстрат повышенной проницаемости эпителиального пласта при прогрессировании воспаления. Несмотря на обилие фактических и теоретических данных, многие проблемы, касающиеся природы взаимодействия и физиологической функции IgA- и Fc-связывающих белков, до настоящего времени остаются неясными и требуют дальнейшего изучения.

Паттерн-распознающие рецепторы (pattern recognition receptors, PRRs), к которым относятся Toll-like рецепторы (TLR) и NOD-like рецепторы

(NLR), играют существенную роль в синтезе муцинов. PRRs активируются патоген- и микроб-ассоциированными молекулярными паттернами (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs; microbial-associated molecular patterns, MAMP), что приводит к индукции семейства транскрипционных факторов NF- κ B и развитию иммунного ответа различной степени выраженности [37]. TLR-1, -2, -4, -5, -6 (внеклеточные сенсоры) и NLR1, -2 и TLR-9 (цитоплазматические сенсоры) экспрессируются на эпителиальных клетках и действуют комплементарно, способствуя как врожденному, так и адаптивному иммунитету.

TLR – это семейство из 11 трансмембранных рецепторов, которые расположены на поверхности клетки и на внутриклеточных эндосомах. Профиль (уровень и локализация) экспрессии TLR отличаются в разных отделах ЖКТ. Было обнаружено, что TLR-2, -4, -5, -7 и -9 либо в минимальном количестве, либо вообще не экспрессируются в эпителии тонкой кишки, экспрессия TLR-2, -4 и -5 происходит в толстой кишке. В то время как экспрессия TLR-3 на одном уровне как в эпителиальных клетках тонкой кишки, так и в толстой кишке [38]. Примеры MAMPs включают липополисахариды, обнаруженные во внешней мембране грамотрицательных бактерий, липотейхоевую кислоту, присутствующую на стенке грамположительных бактерий, пептидогликан, компонент бактериальной стенки, флагеллин, компонент кишечных жгутиковых бактерий. Все они функционируют как PRR-лиганды. При активации TLR липополисахаридами, липотейхоевой кислотой и флагеллином, обнаруженным на бактериальных жгутиках, происходит увеличение экспрессии MUC2 [39].

При стимуляции соответствующими лигандами TLR-2/1, TLR-4 и TLR-5 происходит активация инфламмосомы NLRP6 в бокаловидных клетках, расположенных в криптах толстой кишки. Инфламмосома NLRP6 представляет собой «датчик» клеточных стрессов, запускает воспалительный каскад и играет ключевую роль в поддержании кишечного барьера, защите от инфекции и регенерации слизистой оболочки [40]. TLR-инициированные каскады стимулируют сложный экзоцитоз MUC2 и секрецию муцина в соседних бокаловидных клетках через межклеточные сигналы. Повышенная секреция MUC2 может, таким образом, способствовать изгнанию бактерий из верхней части крипт [41]. В отличие от трансмембранных TLR, NLR представляют собой семейство врожденных внутриклеточных рецепторов [42]. Активация NLR – NOD1 и NOD2 такими лигандами, как бактериальные пептидогликаны, в конечном сче-

те приводит к активации транскрипционных факторов NF- κ B и запуску иммунных реакций [43].

ЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ ЗАЩИТА

Эпителиальная защита требует наличия смежного слоя клеток, представленных пятью различными видами: энтероцитами, бокаловидными клетками, энтероэндокринными клетками, клетками Панета и недифференцированными эпителиоцитами. Энтероциты являются наиболее распространенным типом клеток, образуя эффективный барьер для защиты внутренней среды, контролируют селективное поглощение (абсорбцию) ионов, питательных веществ и других компонентов из люминальной среды. Между энтероцитами находятся бокаловидные клетки, которые отвечают за секрецию слизи, и энтероэндокринные клетки, которые продуцируют гормоны ЖКТ, пептиды и нейромедиаторы [44]. Дисрегуляция эпителиального барьера с изменениями парацеллюлярной проницаемости из-за измененных межклеточных соединений, вероятно, является одним из ключевых первичных факторов в патогенезе ВЗК [45].

Парацеллюлярное (околоклеточное) пространство закрыто плотными соединениями (tight junctions, TJs), которые регулируют поток ионов воды и малых молекул и строят динамический кишечный барьер [46]. Плотные контакты состоят из двух типов белков: трансмембранные белки, к которым относятся окклюдин и клаудины, а также трицеллюлин, молекулы адгезии соединений (JAMs); и периферические мембранные белки апикальной части клеток zonula occludens (ZO-1, ZO-2 и ZO-3). Некоторые белки TJs обладают свойствами повышенной барьерной пропускной способности, другие образуют селективные по размеру и (или) заряду каналы и поры [47]. Адгезивные соединения и десмосомы в основном участвуют в коммуникации между соседними эпителиальными клетками [48]. Дисфункция TJs приводит к нарушению целостности кишечного барьера. На барьерную функцию кишечника влияют изменения pH, осмотическая нагрузка и функции цитоскелета [49]. Белки плотных контактов могут повреждаться различными патогенами с последующим увеличением проницаемости эпителия и бактериальной транслокации.

Окклюдин и адгезивные белки регулируют целостность TJs, трицеллюлин обеспечивает транспорт макромолекул. Клаудины в основном отвечают за барьерную функцию кишечника и представлены семейством из 27 членов, которые модулируют парацеллюлярное движение ионов в зависимости от заряда и размера [50]. По своим функциям клаудины можно разделить на две группы: порообразующие

клаудины-2,- 7, -12, -15,- 16 и клаудины-1, -3, -4, -5, -8, -14, -18, -19, которые снижают проницаемость эпителия. Экспрессия белков плотных контактов отличается на протяжении ЖКТ и зависит от функциональных потребностей его различных отделов, а на более тонком структурном уровне – также и от локализации на клеточных мембранах [51].

Клаудин-1 и клаудин-2 способны инициировать образование нитей TJs на фибробластах, которые лишены плотных контактов [52]. Клаудин-2 контролирует движение одновалентных катионов, таких как Na⁺, в интерстиций и снижает парацеллюлярную трансэпителиальную резистентность, а также усиливает трансэпителиальный поток воды [53] в отличие от клаудинов -1, -3, -4, -5,- 8, которые «затягивают» эпителий [54]. Другим важным свойством клаудин-2 является то, что он непосредственно снижает барьерную функцию клаудина-1 и клаудина-4 [50].

При ЯК отмечается уменьшение экспрессии клаудинов-1, клаудинов-4 и окклюдина и активация клаудина-2 [55]. Наибольшую барьерную роль при ВЗК продемонстрировали клаудины -1, -3, -4, -5, -8 [56]. У больных ЯК как в активную фазу заболевания, так и в его ремиссию отмечается повышенная экспрессия клаудина-2, снижение экспрессии окклюдина и ZO-1 по сравнению со здоровой группой контроля. Экспрессия ZO-1 была значимо выше у больных ЯК в стадии ремиссии по сравнению с больными в активной фазе заболевания. Экспрессия ZO-1 и окклюдина имела отрицательную корреляцию с С-реактивным белком и скоростью оседания эритроцитов.

L.S. Poritz соавт. [57] обнаружили увеличение соотношения клаудин-1/окклюдин в биоптатах толстой кишки больных ЯК по сравнению с образцами здоровых людей и пациентов с болезнью Крона. В другом исследовании было продемонстрировано, что клаудин-1 повышается в толстой кишке больных ЯК по сравнению с контрольной группой, но не коррелирует с тяжестью заболевания [58]. В биоптатах, полученных из сигмовидной кишки больных ЯК, наблюдается тенденция к повышению экспрессии клаудина-12 [59].

Физиологическая роль зонулина окончательно не установлена, однако не вызывает сомнения, что он также регулирует плотные контакты. Чрезмерная продукция зонулина может приводить к избыточному повышению проницаемости эпителиального пласта [60]. Исследование зонулина в крови, как правило, ассоциируется с выяснением, есть ли синдром «дырявой кишки» и повышенная проницаемость эпителия у обследуемого человека. Повышенный уровень сывороточного зонулина отмечается при глютенной энтеропатии, нецелиакией и чувстви-

тельности к глютену, синдроме раздраженной кишки и ВЗК [61] по сравнению со здоровой группой контроля. Однако в исследовании [62] продемонстрировано, что сывороточный зонулин не является надежным маркером повышенной кишечной проницаемости у обследуемых лиц, поскольку эти методики не обнаруживают фактического белка в виде прегаптоглобина-2.

Наконец, третий уровень сложной структуры эпителиальной защиты представлен промежуточными филаментами катенинами, кадгеринами и десмосомами. Одна десмосома довольно мала, поэтому на участке контакта двух клеток обычно можно видеть несколько десмосом [63].

СУБЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ ЗАЩИТА

Субэпителиальный слой представлен собственной пластинкой (*lamina propria*) слизистой оболочки. В собственной пластинке содержатся клетки врожденной и приобретенной иммунной системы, секретирующие IgA, цитокины, хемокины и протеазы, вовлеченные в иммунологические защитные механизмы организма. Тканевой субэпителиальный комплекс обеспечивает регуляцию, трофику и кинетику покровного эпителия, реализует реакции неспецифической и специфической иммунной защиты. Клетки иммунной системы немедленно синхронно реагируют на вторжение патогенов.

Нейтрофилы одними из первых клеток достигают участка воспаления и ограничивают инвазию микроорганизмов, устраняя их с помощью фагоцитоза [64]. Макрофаги способны определять форму и размеры возможных мишеней, кооперируются в осуществлении функций, проявляют высокую протеолитическую и слабую антигенпрезентирующую активность, играют первостепенную роль в поддержании тканевого гомеостаза, патрулируют ткани [65]. Т-регуляторные клетки играют решающую роль в поддержании иммунного гомеостаза, поскольку способны подавлять активацию различных иммунных клеток, участвующих в воспалении кишечника, а также индуцировать иммунную толерантность к антигенам из рациона питания или комменсальной флоры [66].

С момента открытия R. Steinmann и Z. Cohn дендритных клеток, их называют естественными адъювантами иммунного ответа. Вследствие наличия множественных выростов цитоплазматической мембраны дендритные клетки имеют большую площадь поверхности, что позволяет им активно распознавать паттерны микробов, погибших клеток, растворимые молекулы, другие клетки организма и обеспечивать активацию первичного (наивного) и вторично-

го В-зависимого и Т-клеточного иммунного ответа (клетки памяти). Тучные клетки расположены близко к нервам и активируются нейрональными медиаторами и вовлекаются в несколько типов нейровоспалительных реакций.

Подслизистые нейроны контролируют секрецию, всасывание питательных веществ в местный кровоток, в то время как нейроны мейснеровского сплетения координируют сокращения гладкой мускулатуры [67]. Сеть из миллионов энтеральных сенсорных нейронов, интернейронов и моторных нейронов способна производить множество нейромедиаторов и нейропептидов [68].

При активации паттерн-распознающих рецепторов MAMPs/PAMPs запускается немедленная воспалительная реакция против чужеродных микроорганизмов. Это взаимодействие позволяет идентифицировать чужеродные молекулы антигенпрезентирующими клетками, такими как дендритные клетки и макрофаги. Затем клетки мигрируют на периферический участок, где они представляют антигены Т-клеткам с последующей выработкой провоспалительных цитокинов, таких как интерферон гамма, хемокины и антимикробные пептиды, для защиты кишечного барьера. Учитывая тесную взаимосвязь между воспалением и повышенной проницаемостью, маркеры воспаления часто рассматриваются как суррогатные маркеры проницаемости кишечника.

Таким образом, содержание $\alpha 1$ -антитрипсина часто оценивают в комбинации с фекальной миелопероксидазой и кальпротектином [69] как маркеры субклинического воспаления кишечника [70]. Исследователи предлагают использовать фекальный клиренс $\alpha 1$ -антитрипсина как один из лабораторных маркеров активности болезни Крона [71]. Другой суррогатный маркер репарации слизистой оболочки – сывороточный липокалин-2, экспрессируется кишечными эпителиальными клетками в ответ на провоспалительные стимулы, такие как цитокины или активация TLR. Сывороточный липокалин-2 в комплексе с металлопротениазой коррелирует с активностью ЯК [72].

ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ

В нормальных условиях ЖКТ обеспечивает среду обитания для микробиоты, которая поддерживает его целостность. Микробиота кишечника состоит в симбиозе со своим хозяином и составляет более 100 трлн микробов, содержит как минимум в 150 раз больше генов, чем геном человека [73]. Состав кишечной микрофлоры у каждого человека стабилен и

индивидуален и адаптирован именно к его потребностям. Индигенная микрофлора поддерживает морфологию слизистой оболочки ЖКТ.

Путем метагеномного секвенирования микробиома кишечника методом shotgun-sequencing обнаружено 1 952 неклассифицированных вида бактерий в дополнение к 553 видам, ранее культивируемым из кишечника человека [74]. Микроорганизмы не просто существуют, а взаимодействуют, выстраивают сложные отношения и характеризуются непростой иерархической структурой с различными межвидовыми отношениями. Из-за сосуществования на одной территории, они конкурируют между собой за питательные компоненты, паразитируют, приспосабливаются друг к другу или, совместно развиваясь, усиливают функции друг друга (синергизм, симбиоз, антагонизм, паразитизм и пр.). Микробиота кишечника продуцирует ферменты, участвующие в метаболизме углеводов, липидов, нуклеиновых кислот, синтезе витаминов, короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), антимикробных веществ, гормонов, аминокислот, а также в иммуномодуляции, детоксикации и эвакуаторной функции ЖКТ [75].

Микрофлора толстой кишки представлена четырьмя известными типами бактерий: Actinobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes и Proteobacteria. У взрослых преобладающими являются два типа: Bacteroidetes и Firmicutes [76]. Разнообразие бактерий выше в содержимом просвета кишечника, чем в слое пристеночной слизи [77] за счет факультативной микробиоты (случайной, добавочной), поступающей с пищей; ее количество изменяется даже в течение суток. Количество бактерий увеличивается от проксимального отдела ЖКТ к дистальному. Толстая кишка содержит 70% всех микроорганизмов экосистемы человека. Преобладающими микроорганизмами являются облигатные анаэробы, их содержание в этом отделе пищеварительного тракта превышает количество аэробов в 1 тыс. раз [78]. Помимо бактерий, микробиота толстой кишки здорового человека состоит из вирусов, грибов, архей и протистов, которые являются не менее важной частью экосистемы кишечника [79, 80]. Вместе с организмом хозяина микробное кишечное сообщество образует своего рода «суперорганизм», выполняющий множество функций.

Изменения микробиоты могут вызвать нарушения в моторной функции кишечника и его чувствительности. Помимо этого, измененный состав микробиоты поддерживает моторную дисфункцию, висцеральную гиперчувствительность [81]. Микрофлора толстой кишки находится в непосредственном контакте с апикальной мембраной колоноцитов и формирует в слизистом слое микроколонию, раз-

нообразии которых зависит от состава химуса. Те пищевые волокна, сахара и белки, которые не перевариваются ферментами макроорганизма в тонкой кишке, ферментируются микробиотой. Основными продуктами ферментации пищевых волокон являются КЦЖК: ацетат, пропионат, бутират [82].

Короткоцепочечные жирные кислоты принимают участие в регуляции перистальтики кишечника, контроле реакций воспаления, поддержании уровня глюкозы, кровообращении стенки кишки, кроме того, они обладают антиканцерогенным действием. Физиологические эффекты КЦЖК связаны с взаимодействием их с рецепторами, ассоциированными с G-белками. К ним относятся рецепторы GPR41, GPR43 и GPR109A, экспонированные на иммунокомпетентных клетках, колоноцитах и адипоцитах [83]. Бутират активирует рецептор GR-P109A и подавляет воспалительный процесс в толстой кишке. Ацетат и пропионат активируют рецептор клеточной поверхности GPR43 и вызывают хемотаксис нейтрофилов [84].

У больных ВЗК, с одной стороны, уменьшается доля микроорганизмов с противовоспалительной активностью, таких как Firmicutes и Bacteroides, а с другой – увеличивается доля провоспалительных бактерий, к которым относится тип Proteobacteria.

Кроме того, при ВЗК общее количество микроорганизмов возрастает, но их разнообразие, напротив, уменьшается [85]. Патогенетические механизмы влияния западной диеты на возникновение ЯК остаются неизвестными, предполагают о прямом воздействии на состав микробиом толстой кишки и косвенные эффекты через продукцию микробных метаболитов, изменение локального иммунного ответа и нарушение барьерной функции слизистой оболочки толстой кишки [86]. Безусловно, «западный стиль» питания оказывает существенное влияние на внутривидовое качественное и количественное разнообразие микробиома кишечника [87]. Высказано предположение, что стресс может инициировать или вызывать новую атаку ВЗК и является потенциальным триггером ЯК [88].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Защитный барьер слизистой оболочки органов пищеварения представляет собой динамическую структурно-функциональную систему (рис.). Первая линия иммунной защиты направлена на недопущение проникновения антигенов в слизистую оболочку и элиминацию чужеродных антигенов с последующей активацией антигенспецифического иммунного ответа.

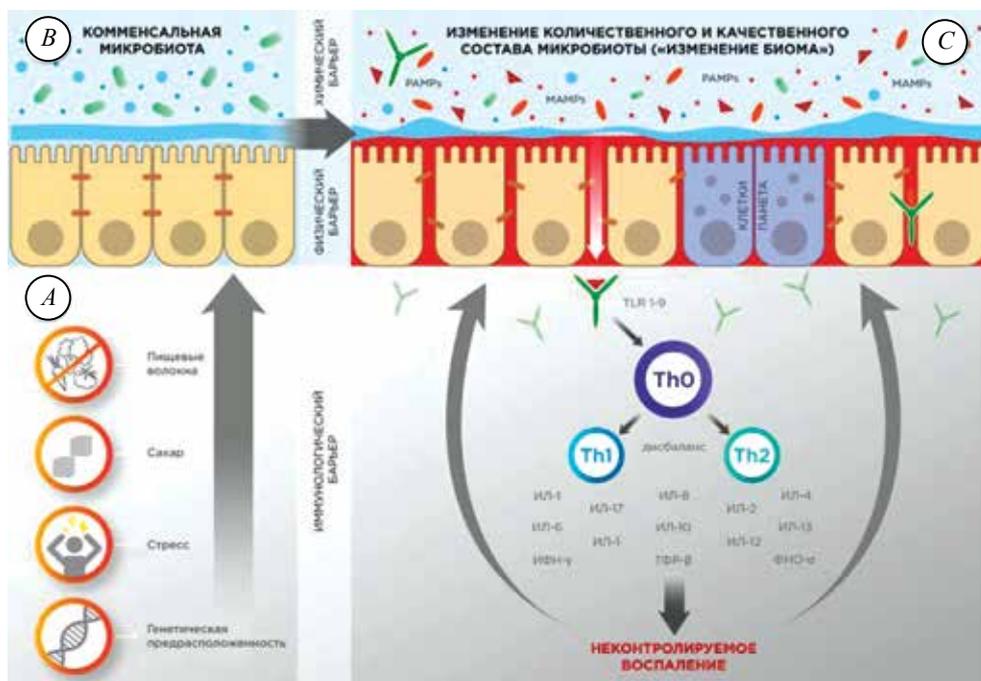


Рисунок. Упрощенная схема этапов повреждения слизистой оболочки толстой кишки при язвенном колите: B – в норме барьерная функция кишечника определяется состоянием плотных контактов эпителия, а также количеством и качеством муцина, защищающего эпителий. При ЯК комбинация генетических факторов и определенных факторов окружающей среды (A) приводит к нарушению проницаемости слизистой оболочки кишки и изменению микробиоты кишечника, таким образом нарушается его барьерная функция (C)

Врожденный иммунитет обеспечивает ответ через распознавание структур PAMPs и MAMP и приводит к активации приобретенного иммунитета. Двумя главными системами паттерн-распознающих рецепторов являются TLR и молекулы NOD. При ВЗК в толстой кишке обнаруживаются клетки Панета как следствие повышенной потребности в противомикробной защите. В норме эти клетки присутствуют только в тонкой кишке. После презентации антигенов Т-хелперам и макрофагам происходит трансформация у наивных Т-хелперов (Th0) в Т-хелперы первого и второго типа (Th1, Th2). Трансформация в Th1 сопровождается выработкой провоспалительных цитокинов, дифференцировка в Th2 способствует выработке противовоспалительных цитокинов.

Каждый уровень защиты имеет сложную логичную организацию. Современные методы исследования дают возможность изучать на структурном уровне строение мукозального барьера и взаимодействие его с микробиотой ЖКТ. Знакомство со структурно-функциональными возможностями и понимание механизмов сосуществования и функционирования микробиоты и мукозального барьера кишечника необходимо каждому практикующему врачу. Появляются эффективные современные методы лечения многих заболеваний, которые ранее характеризовались как резистентные к терапии. Дальнейшее изучение взаимодействия мукозального барьера и микробиоты поможет понять механизмы развития хронических воспалительных заболеваний и укажет путь к разработке целенаправленных стратегий лечения через восстановление его целостности и функции.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Ивашкин К.В., Корочанская Н.В., Лопина О.Д., Лапина Т.Л. и др. Роль защитных факторов нарушения патогенеза кислотозависимых заболеваний (резюльция Консультативного совета, 12–13 марта 2016 г.). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(3):115–116. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-3-115-116.
- Camilleri M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. *Gut*. 2019;68(8):1516–1526. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318427.
- Schroeder B.O. Fight them or feed them: how the intestinal mucus layer manages the gut microbiota. *Gastroenterol. Rep. (Oxf.)*. 2019;7(1):3–12. DOI: 10.1093/gastro/goy052.
- Paone P., Cani P.D. Mucus barrier, mucins and gut microbiota: the expected slimy partners? *Gut*. 2020;69(12):2232–2243. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322260.
- Johansson M.E., Phillipson M., Petersson J., Velcich A., Holm L., Hansson G.C. The inner of the two Muc2 mucin-dependent mucus layers in colon is devoid of bacteria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2008;105(39):15064–15069. DOI: 10.1073/pnas.0803124105.
- Pelaseyed T., Hansson G.C. Membrane mucins of the intestine at a glance. *J. Cell Sci.* 2020;133(5):jcs240929. DOI: 10.1242/jcs.240929.
- Золотова Н.А., Архиева Х.М., Зайратьянц О.В. Эпителиальный барьер толстой кишки в норме и при язвенном колите. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;162(2):4–13. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-4-13.
- Johansson M.E.V., Hansson G.C. Immunological aspects of intestinal mucus and mucins. *Nat. Rev. Immunol.* 2016;16(10):639–649. DOI: 10.1038/nri.2016.88.
- Kato K., Lillehoj E.P., Lu W., Kim K.C. MUC1: the first respiratory mucin with an anti-inflammatory function. *J. Clin. Med.* 2017;6(12):110. DOI: 10.3390/jcm6120110.
- Kim Y.S., Ho S.B. Intestinal goblet cells and mucins in health and disease: recent insights and progress. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2010;12(5):319–330. DOI: 10.1007/s11894-010-0131-2.
- Yamamoto-Furusho J., Ascaño-Gutiérrez I., Furuzawa-Carballeda J., Fonseca-Camarillo G. Mucin 16 (MUC16) and mucin 20 (MUC20) over-expression in colonic mucosa is associated with histological remission in patients with ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2014;8(Suppl.1):139. DOI: 10.1016/S1873-9946(14)60306-8.
- Tawiah A., Cornick S., Moreau F., Gorman H., Kumar M., Tiwari S., Chadee K. High MUC2 mucin expression and misfolding induce cellular stress, reactive oxygen production, and apoptosis in goblet cells. *Am. J. Pathol.* 2018;188(6):1354–1373. DOI: 10.1016/j.ajpath.2018.02.007.
- Sheng Y.H., Hasnain S.Z., Florin T.H.J., McGuckin M.A. Mucins in inflammatory bowel diseases and colorectal cancer. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012;27(1):28–38. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06909.x.
- Raouf A.H., Tsai H.H., Parker N., Hoffman J., Walker R.J., Rhodes J.M. Sulphation of colonic and rectal mucin in inflammatory bowel disease: reduced sulphation of rectal mucus in ulcerative colitis. *Clin. Sci. (Lond.)*. 1992;83(5):623–626. DOI: 10.1042/cs0830623.
- Johansson M.E.V., Gustafsson J.K., Holmen-Larsson J., Jabbar K.S., Xia L., Xu H. et al. Bacteria penetrate the normally impenetrable inner colon mucus layer in both murine colitis models and patients with ulcerative colitis. *Gut*. 2014;63(2):281–291. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303207.
- Boltin D., Perets T.T., Vilkin A., Niv Y. Mucin function in inflammatory bowel disease: an update. *J. Clin. Gastroenterol.* 2013;47(2):106–111. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182688e73.
- Gersemann M., Becker S., Kübler I., Koslowski M., Wang G., Herrlinger K.R. et al. Differences in goblet cell differentiation between Crohn's disease and ulcerative colitis. *Differentiation*. 2009;77(1):84–94. DOI: 10.1016/j.diff.2008.09.008.
- Van Klinken B.J.W., Van Der Wal J.W.G., Einerhand A., Büller H.A., Dekker J. Sulphation and secretion of the predominant secretory human colonic mucin MUC2 in ulcerative colitis. *Gut*. 1999;44(3):387–393. DOI: 10.1136/gut.44.3.387.
- Forgue-Lafitte M.-E., Fabiani B., Levy P.P., Maurin N., Fléjou J.-F., Bara J. Abnormal expression of M1/MUC5AC mucin in distal colon of patients with diverticulitis, ulcerative colitis and cancer. *Int. J. Cancere.* 2007;121(7):1543–1549. DOI: 10.1002/ijc.22865.

20. Longman R.J., Poulosom R., Corfield A.P., Warren B.F., Wright N.A., Thomas M.G. Alterations in the composition of the supramucosal defense barrier in relation to disease severity of ulcerative colitis. *J. Histochem. Cytochem.* 2006;54(12):1335–1348. DOI: 10.1369/jhc.5A6904.2006.
21. Yamamoto-Furusho J.K., Mendivil-Rangel E.J., Fonseca-Camarillo G. Reduced expression of mucin 9 (MUC9) in patients with ulcerative colitis. *Inflamm. Bowel Dis.* 2012;18(3):e601. DOI: 10.1002/ibd.21920.
22. Yamamoto-Furusho J.K., Ascaño-Gutiérrez I., Furuzawa-Carballeda J., Fonseca-Camarillo G. Differential expression of MUC12, MUC16, and MUC20 in patients with active and remission ulcerative colitis. *Mediat. Inflamm.* 2015;2015:659018. DOI: 10.1155/2015/659018.
23. Parker N., Tsai H.H., Ryder S.D., Raouf A.H., Rhodes J.M. Increased rate of sialylation of colonic mucin by cultured ulcerative colitis mucosal explants. *Digestion.* 1995;56(1):52–56. DOI: 10.1159/000201222.
24. Van Der Post S., Jabbar K.S., Birchenough G., Arike L., Akhtar N., Sjøvall H. et al. Structural weakening of the colonic mucus barrier is an early event in ulcerative colitis pathogenesis. *Gut.* 2019;68(12):2142–2151. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317571.
25. Шестопалов А.В., Дворников А.С., Борисенко О.В., Тугельян А.В. Трефолиновые факторы – новые маркеры мукозального барьера желудочно-кишечного тракта. *Инфекция и иммунитет.* 2019;9(1):39–46. DOI: 10.15789/2220-7619-2019-1-39-46.
26. Thim L., Madsen F., Poulsen S.S. Effect of trefoil factors on the viscoelastic properties of mucus gels. *Eur. J. Clin. Invest.* 2002;32(7):519–527. DOI: 10.1046/j.1365-2362.2002.01014.x.
27. Hoffmann W., Jagla W., Wiede A. Molecular medicine of TFF-peptides: from gut to brain. *Histol. Histopathol.* 2001;16(1):319–334. DOI: 10.14670/HH-16.319.
28. Kim Y.S., Ho S.B. Intestinal goblet cells and mucins in health and disease: recent insights and progress. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2010;12(5):319–330. DOI: 10.1007/s11894-010-0131-2.
29. Frisch S.M., Screaton R.A. Anoikis mechanisms. *Curr. Opin. Cell Biol.* 2001;13(5):555–562. DOI: 10.1016/s0955-0674(00)00251-9.
30. Chen Y.H., Lu Y., De Plaen I.G., Wang L.Y., Tan X.D. Transcription factor NF- κ B signals antianoxic function of trefoil factor 3 on intestinal epithelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000;274(3):576–582. DOI: 10.1006/bbrc.2000.3176.
31. Aamann L., Vestergaard E.M., Gronberg H. Trefoil factors in inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* 2014;20(12):3223–3230. DOI: 10.3748/wjg.v20.i12.3223.
32. Nakov R., Velikova T., Nakov V., Gerova V., Tankova L. Trefoil factor 3 is highly predictive of complete mucosal healing independently and in combination with C-reactive protein in patients with ulcerative colitis. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2019;28:169–174. DOI: 10.15403/jgld-177.
33. Cani P.D. Human gut microbiome: hopes, threats and promises. *Gut.* 2018;67(9):1716–1725. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316723.
34. Martens E.C., Neumann M., Desai M.S. Interactions of commensal and pathogenic microorganisms with the intestinal mucosal barrier. *Nat. Rev. Microbiol.* 2018;16(8):457–470. DOI: 10.1038/s41579-018-0036-x.
35. Климович В.Б., Самойлович М.П. Иммуноглобулин А (IgA) и его рецепторы. *Медицинская иммунология.* 2006;8(4):483–500. DOI: 10.15789/1563-0625-2006-4-483-500.
36. Кононов А.В. Местный иммунитет и регенерация слизистых оболочек при хроническом воспалении: (Биопсийные исследования). Омск: Центр клинической патологии, 1993:318.
37. McClure R., Massari P. TLR-dependent human mucosal epithelial cell responses to microbial pathogens. *Front Immunol.* 2014;5:386. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00386.
38. Price A.E., Shamardani K., Lugo K.A., Deguine J., Roberts A.W., Lee B.L. et al. A map of Toll-like receptor expression in the intestinal epithelium reveals distinct spatial, cell type-specific and temporal patterns. *Immunity.* 2018;49(3):560–575.e6. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.07.016.
39. Dharmani P., Srivastava V., Kissoon-Singh V., Chadee K. Role of intestinal mucins in innate host defense mechanisms against pathogens. *J. Innate Immun.* 2009;1(2):123–135. DOI: 10.1159/000163037.
40. Wlodarska M., Thaiss C.A., Nowarski R., Henao-Mejia J., Zhang J.P., Brown E.M. et al. NLRP6 inflammasome orchestrates the colonic host-microbial interface by regulating goblet cell mucus secretion. *Cell.* 2014;156(5):1045–1059. DOI: 10.1016/j.cell.2014.01.026.
41. Birchenough G.M.H., Nystrom E.E.L., Johansson M.E.V., Hansson G.C. A sentinel goblet cell guards the colonic crypt by triggering Nlrp6-dependent Muc2 secretion. *Science.* 2016;352(6293):1535–1542. DOI: 10.1126/science.aaf7419.
42. Oviedo-Boyo J., Bravo-Patiño A., Baizabal-Aguirre V.M. Collaborative action of toll-like and nod-like receptors as modulators of the inflammatory response to pathogenic bacteria. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:432785. DOI: 10.1155/2014/432785.
43. Moreira L.O., Zamboni D.S. NOD1 and NOD2 Signaling in infection and inflammation. *Front Immunol.* 2012;3:328. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00328.
44. Allaire J.M., Crowley S.M., Law H.T., Chang S.Y., Ko H.J., Vallance B.A. The intestinal epithelium: central coordinator of mucosal immunity. *Trends Immunol.* 2018;39(9):677–696. DOI: 10.1016/j.it.2018.04.002.
45. Вялов С.С. Нарушение проницаемости слизистой оболочки как фактор патогенеза функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта: обоснование и возможности коррекции. *Consilium Medicum.* 2018;20(12):99–104. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.180062.
46. Wada M., Tamura A., Takahashi N., Tsukita S. Loss of claudins 2 and 15 from mice causes defects in paracellular Na⁺ flow and nutrient transport in gut and leads to death from malnutrition. *Gastroenterology.* 2013;144(2):369–380. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.10.035.
47. Krug S.M., Schulzke J.D., Fromm M. Tight junction, selective permeability, and related diseases. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2014;36:166–176. DOI: 10.1016/j.semcdb.2014.09.002.
48. Hartsock A., Nelson W.J. Adherens and tight junctions: structure, function and connections to the actin cytoskeleton. *Bio-*

- chim. Biophys. Acta.* 2008;1778(3):660–669. DOI: 10.1016/j.bbamem.2007.07.012.
49. Schneeberger E.E., Lynch R.D. Structure, function, and regulation of cellular tight junctions. *Am. J. Physiol.* 1992;262(6Pt1):L647–L661. DOI: 10.1152/ajplung.1992.262.6.L647.
 50. Turksen K., Troy T.C. Barriers built on claudins. *J. Cell Sci.* 2004;117(Pt12):2435–2447. DOI: 10.1242/jcs.01235.
 51. Amasheh S., Fromm M., Günzel D. Claudins of intestine and nephron – a correlation of molecular tight junction structure and barrier function. *Acta Physiol. (Oxf.)*. 2011;201(1):133–140. DOI: 10.1111/j.1748-1716.2010.02148.x.
 52. Escaffit F., Boudreau F., Beaulieu J.-F. Differential expression of claudin-2 along the human intestine: Implication of GATA-4 in the maintenance of claudin-2 in differentiating cells. *J. Cell Physiol.* 2005;203(1):15–26. DOI: 10.1002/jcp.20189.
 53. Rosenthal R., Milatz S., Krug S.M., Oelrich B., Schulzke J.D., Amasheh S. et al. Claudin-2, a component of the tight junction, forms a paracellular water channel. *J. Cell Sci.* 2010;123(Pt11):1913–1921. DOI: 10.1242/jcs.060665.
 54. Angelow S., Ahlstrom R., Yu A.S. Biology of claudins. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2008;295(4):F867–876. DOI: 10.1152/ajprenal.90264.2008.
 55. Zeissig S., Bürgel N., Günzel D., Richter J., Mankertz J., Wahnschaffe U. et al. Changes in expression and distribution of claudin 2, 5 and 8 lead to discontinuous tight junctions and barrier dysfunction in inactive Crohn's disease. *Gut.* 2007;56(1):61–72. DOI: 10.1136/gut.2006.094375.
 56. Johnston D.G.W., Corr S.C. Toll-like receptor signalling and the control of intestinal barrier function. *Methods Mol. Biol.* 2016;1390:287–300. DOI: 10.1007/978-1-4939-3335-8_18.
 57. Poritz L.S., Harris L.R., Kelly A.A., Koltun W.A. Increase in the tight junction protein claudin-1 in intestinal inflammation. *Dig. Dis. Sci.* 2011;56(10):2802–2809. DOI: 10.1007/s10620-011-1688-9.
 58. Zwiers A., Fuss I.J., Leijen S., Mulder C.J., Kraal G., Bouma G. Increased expression of the tight junction molecule claudin-18 A1 in both experimental colitis and ulcerative colitis. *Inflamm. Bowel Dis.* 2008;14(12):1652–1659. DOI: 10.1002/ibd.20695.
 59. Lameris A.L., Huybers S., Kaukinen K., Mäkelä T.H., Bindels R.J., Hoenderop J.G. et al. Expression profiling of claudins in the human gastrointestinal tract in health and during inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 2013;48(1):58–69. DOI: 10.3109/00365521.2012.741616.
 60. Приходченко Н.Г., Шуматова Т.А., Григорян Л.А., Гордеев А.В. Плотные межклеточные контакты и зонулин в формировании оральной толерантности и пищевой аллергии. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2019;4:5–9. DOI: 10.34215/1609-1175-2019-4-5-9.
 61. Fasano A. Zonulin regulation of tight junctions, and autoimmune diseases. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2012;1258(1):25–33. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06538.x.
 62. Ajamian M., Steer D., Rosella G., Gibson P.R. Serum zonulin as a marker of intestinal mucosal barrier function: May not be what it seems. *PLoS One.* 2019;14(1):e0210728. DOI: 10.1371/journal.pone.0210728.
 63. Pollard T.D., Earnshaw W.C., Lippincott-Shwartz J., Jonson G.T. Cell biology. 3rd ed. 2017:908. URL: www.elsevier.ca.
 64. Rosales C., Demarex N., Lowell C.A., Uribe-Querol E. Neutrophils: Their role in innate and adaptive immunity. *J. Immunol. Res.* 2016;2016:1469780. DOI: 10.1155/2016/1469780.
 65. Титов Л.П. Моноциты, макрофаги, дендритные и миелиодные супрессорные клетки: генез, классификация, иммунобиологические свойства. *Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук.* 2018;15(3):363–382. DOI: 10.29235/1814-6023-2018-15-3-363-382.
 66. Vignali D.A.A., Collison L.W., Workman C.J. How regulatory T cells work. *Nat. Rev. Immunol.* 2008;8(7):523–532. DOI: 10.1038/nri2343.
 67. Matteoli G., Gomez-Pinilla P.J., Nemethova A., Di Giovanni M., Cailotto C., van Bree S.H. et al. A distinct vagal anti-inflammatory pathway modulates intestinal muscularis resident macrophages independent of the spleen. *Gut.* 2014;63(6):938–948. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304676.
 68. Veiga-Fernandes H., Mucida D. Neuro-immune interactions at barrier surfaces. *Cell.* 2016;165(4):801–811. DOI: 10.1016/j.cell.2016.04.041.
 69. McCormick B.J.J., Murray-Kolb L.E., Lee G.O., Schulze K.J., Ross A.C., Bauck A. et al. Intestinal permeability and inflammation mediate the association between nutrient density of complementary foods and biochemical measures of micronutrient status in young children: Results from the MAL-ED study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2019;110(4):1015–1025. DOI: 10.1093/ajcn/nqz151.
 70. Di Ruscio M., Vernia F., Ciccone A., Frieri G., Latella G. Surrogate fecal biomarkers in inflammatory bowel disease: rivals or complementary tools of fecal calprotectin? *Inflamm. Bowel Dis.* 2017;24(1):78–92. DOI: 10.1093/ibd/izx011.
 71. Karbach U., Ewe K., Bodenstern H. Alpha1 antitrypsin, a reliable endogenous marker for intestinal protein loss and its application in patients with Crohn's disease. *Gut.* 1983;24(8):718–723. DOI: 10.1136/gut.24.8.718.
 72. DeBruyn M., Arijis I., Wollants W.J., Machiels K., VanSteen K., Van Assche G. et al. Neutrophil gelatinase B-associated lipocalin and matrix metalloproteinase-9 complex as a surrogate serum marker of mucosal healing in ulcerative colitis. *Inflamm. Bowel Dis.* 2014;20(7):1198–1210. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000068.
 73. Ursell L., Haiser H.J., Van Treuren W., Garg N., Reddivari L., Vanamala J. et al. The intestinal metabolome: an intersection between microbiota and host. *Gastroenterology.* 2014;146(6):1470–1476. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.03.001.
 74. Almeida A., Mitchell A.L., Boland M., Forster S.C., Gloor G.B., Tarkowska A. et al. A new genomic blueprint of the human gut microbiota. *Nature.* 2019;568(7753):499–504. DOI: 10.1038/s41586-019-0965-1.
 75. Кучумова С.Ю., Полуэктова А.А., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Физиологическое значение кишечной микрофлоры. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2011;21(5):17–27.
 76. Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M., Burgdorf K.S., Manichanh C. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464(7285):59–65. DOI: 10.1038/nature08821.

77. Swidsinski A., Loening-Baucke V., Lochs H., Hale L.P. Spatial organization of bacterial flora in normal and inflamed intestine: a fluorescence in situ hybridization study in mice. *World J. Gastroenterol.* 2005;11(9):1131–1140. DOI: 10.3748/wjg.v11.i8.1131.
78. Jandhyala S.M., Talukdar R., Subramanyam C., Vuyyuru H., Sasikala M., Reddy D.N. Role of the normal gut microbiota. *World J. Gastroenterol.* 2015;21(29):8787–8803. DOI: 10.3748/wjg.v21.i29.8787.
79. Minot S., Grunberg S., Wu G.D., Lewis J.D., Bushman F.D. Hypervariable loci in the human gut virome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012;109(10):3962–3966. DOI: 10.1073/pnas.1119061109.
80. Tito R.Y., Chaffron S., Caenepeel C., Lima-Mendez G., Wang J., Vieira-Silva S. et al. Population-level analysis of Blastocystis subtype prevalence and variation in the human gut microbiota. *Gut.* 2019;68(7):1180–1189. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316106.
81. Rodríguez-Fandiño O., Hernández-Ruiz J., Schmulson M. From cytokines to toll-like receptors and beyond – current knowledge and future research needs in irritable bowel syndrome. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2010;16(4):363–373. DOI: 10.5056/jnm.2010.16.4.363.
82. Andoh A. Physiological role of gut microbiota for maintaining human health. *Digestion.* 2016;93(3):176–181. DOI: 10.1159/000444066.
83. Morrison D.J., Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes.* 2016;7(3):189–200. DOI: 10.1080/19490976.2015.1134082.
84. Kim S., Kim J.H., Park B.O., Kwak Y.S. Perspectives on the therapeutic potential of short-chain fatty acid receptors. *BMB Rep.* 2014;47(3):173–178. DOI: 10.5483/bmbrep.2014.47.3.272.
85. De Souza H.S., Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: Current state of the art. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2016;13(1):13–27. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.186.
86. Khalili H., Chan S.S.M., Lochhead P., Ananthakrishnan A.N., Hart A.R., Chan A.T. The role of diet in the aetiopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018;15(9):525–535. DOI: 10.1038/s41575-018-0022-9.
87. Gentile C.L., Weir T.L. The gut microbiota at the intersection of diet and human health. *Science.* 2018;362(6416):776–780. DOI: 10.1126/science.aau5812.
88. Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Совалкин В.И., Турчанинов Д.В., Ахрамович А.П. Психологический стресс – фактор риска развития язвенного колита? *Доказательная гастроэнтерология.* 2019;8(2):37–42. DOI: 10.17116/dokgastro2019802137.

Информация об авторах

Ливзан Мария Анатольевна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор ОмГМУ, г. Омск, Россия, mlivzan@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6581-7017>

Бикбавова Галия Равильевна – канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной терапии, эндокринологии, ОмГМУ, г. Омск, galiya1976@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9252-9152>

Романюк Алиса Евгеньевна – студентка, лечебный факультет, ОмГМУ, г. Омск, romalisa00@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6308-4377>

(✉) Ливзан Мария Анатольевна, mlivzan@yandex.ru

Поступила в редакцию 22.03.2021;
одобрена после рецензирования 13.04.2021;
принята к публикации 25.05.2021

УДК 616.12-036.886:577.21
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-133-143>

Молекулярно-генетические маркеры длительности интервала QT и внезапная сердечная смерть: обзор литературы

Нестерец А.М.^{1,2}, Максимов В.Н.^{1,2}

¹ Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук (ФИЦ ИЦиГ СО РАН)
Россия, 630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 10

² 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

Изучение внезапной сердечной смерти (ВСС) и ее этиопатогенетических факторов в кардиологической практике остается одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения. В западных странах ВСС составляет 20% общей летальности и 50% летальности, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Рассматривая электрическую нестабильность миокарда в качестве одной из главных причин развития жизнеугрожающих аритмий (желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков) и ВСС, следует помнить о таких провоцирующих факторах, как ишемическая болезнь сердца, миокардит, клапанные пороки сердца, фармакологические влияния, кардиомиопатии и каналопатии. Увеличение или уменьшение длительности интервала QT, который отражает работу ионных каналов, процессы деполяризации и реполяризации миокарда желудочков, повышает риск ВСС.

Цель данного обзора – изучение и анализ имеющихся данных литературы о взаимосвязи молекулярно-генетических маркеров с длительностью интервала QT.

На сегодняшний день существует ряд генетических исследований, позволяющих идентифицировать большое количество мутаций, полиморфизмов известных генов, оказывающих влияние на вариабельность интервала QT, показывая их значимость в стратификации риска внезапной аритмогенной смерти, выборе верной тактики ведения, профилактики и лечения пациентов, уменьшая вероятность ВСС. Прогностическая ценность генетического тестирования наиболее высока для синдрома удлинённого интервала QT (LQTS), для которого установлен ген-специфический профиль риска, и в меньшей степени определена при других каналопатиях. Большой объем генетических данных может стать многообещающим подходом для количественной оценки риска ВСС, особенно в молодом возрасте, чему способствует дальнейшее изучение данной проблемы.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, длительность интервала QT, синдром удлинённого интервала QT, синдром укороченного интервала QT, однонуклеотидный полиморфизм, молекулярно-генетический маркер

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

Источник финансирования. Работа поддержана грантом РФФИ № 17-29-06026, а также частично грантом № НШ-2595.2020.7 и бюджетными проектами № 0324-2016-0002, № 0120.0502961 в рамках государственного задания № АААА-А19-119100990053-4.

✉ Нестерец Алина Михайловна, alinvaleeva1994@gmail.com

Для цитирования: Нестерец А.М., Максимов В.Н. Молекулярно-генетические маркеры длительности интервала QT и внезапная сердечная смерть: обзор литературы. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(1):133–143. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-133-143>.

Molecular genetic markers of QT interval duration and sudden cardiac death: literature review

Nesterets A.M.^{1,2}, Maksimov V.N.^{1,2}

¹ Federal Research Center “Institute of Cytology and Genetics” of the Siberian Branch, Russian Academy of Sciences (FRC IC&G SB RAS)

10, Akademika Lavrentieva Av., Novosibirsk, 630090, Russian Federation

² Research Institute of Internal and Preventive Medicine (IIPM), Branch of the Federal Research Center “Institute of Cytology and Genetics”, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (FRC IC&G SB RAS)

175/1, Borisa Bogatkova Str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation

ABSTRACT

The study of sudden cardiac death (SCD) and its etiopathogenesis in cardiology practice remains one of the most pressing public health problems. In Western countries, SCD accounts for 20% of the total mortality and 50% of mortality associated with cardiovascular diseases. Considering the electrical instability in the myocardium as one of the main reasons for the development of life-threatening arrhythmias (ventricular tachycardia / ventricular fibrillation) and SCD, one should be aware of such provoking factors as ischemic heart disease, myocarditis, valvular heart disease, pharmacological influences, cardiomyopathy, and channelopathy. An increase or decrease in the duration of the QT interval, which reflects the work of ion channels, as well as ventricular depolarization and repolarization, increases the risk of SCD.

The aim of this review was to study and analyze the available literature data on the relationship of molecular genetic markers with the duration of the QT interval.

Currently, there is a number of genetic studies that allow to identify a large number of mutations and polymorphisms of known genes that affect the variability of the QT interval, showing their significance in risk stratification of sudden arrhythmic death and choosing the right tactics for managing, preventing, and treating patients, thus reducing the risk of SCD. The predictive value of genetic testing is the highest for long QT syndrome (LQTS), for which a gene-specific risk profile has been established, and lower for other channelopathies. A large amount of genetic data may be a promising approach to quantifying the risk of SCD, especially at a young age, which will be facilitated by further study of this problem.

Keywords: sudden cardiac death, duration of the QT interval, long QT syndrome, short QT syndrome, single nucleotide polymorphism, molecular genetic marker

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 supported by RFBR grant No. 17-29-06026, as well as partially by grant No. SS-2595.2020.7 and budgetary projects No. 0324-2016-0002, No. 0120.0502961 within the state assignment No. AAAA-A19-119100990053-4.

For citation: Nesterets A.M., Maksimov V.N. Molecular genetic markers of QT interval duration and sudden cardiac death: literature review. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(1):133–143. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-133-143>.

ВВЕДЕНИЕ

Особый интерес в кардиологической практике представляет изучение внезапной сердечной смерти (ВСС) и ее этиопатогенетических факторов. В западных странах ВСС составляет 20% общей летальности и 50% летальности, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями [1]. Согласно данным эпидемиологического регистра, отмечаются следующие показатели годовой распространенности ВСС среди всех возрастных групп: Австралия – 34,6–99,4 на 100 тыс. населения, что соответствует и показателям Новой Зеландии; Китай – 41,8; Япония – 14,9; Южная Корея – 20,1; США – 50–100; Европа – 84,0 на 100 тыс. населения в год соответственно [2].

В Российской Федерации на сегодняшний день выполнен ряд исследований, посвященных распространенности ВСС в различных регионах. В 2011 г. были опубликованы результаты широкомасштабного поперечного исследования РЕЗОНАНС (Рязань, Воронеж, Ханты-Мансийск), включающее 285 736 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), согласно которому частота ВСС составила 156 на 100 тыс. мужского населения и 72 – на 100 тыс. женского населения в год, что в 2,3 и 2,8 раза выше показателей, зарегистрированных в медицинских учреждениях [3].

В 2016 г. Р.М. Линчак и соавт. опубликовали данные регистра ГЕРМИНА о структуре и частоте ВСС среди трудоспособного населения Брянской области за 2012 г. [4]. В исследовании приняли участие 417 740 человек в возрасте 25–64 лет, по результатам которого частота ВСС составила 25,4 на 100 тыс. населения, из них около 85% приходилось на лиц мужского и 15% – на лиц женского пола. В структуре общей и кардиоваскулярной смертности доля ВСС составила 2,9 и 7,3% соответственно [4].

Необходимо отметить рост частоты случаев ВСС с увеличением возраста населения, взятого в исследование, особенно это заметно после 45 лет, что связывают с увеличением риска развития ИБС. Мужчины среднего возраста имеют в 4 раза больший риск ВСС по сравнению с женщинами того же возраста. Однако по мере увеличения возраста эта разница между полами уменьшается, а в возрасте ≥ 85 лет исчезает [5, 6].

Среди лиц младше 35 лет наибольшая частота ВСС наблюдается в возрастной группе 0–5 лет. Вышеуказанные возрастные особенности распространенности ВСС с учетом гендерной принадлежности описаны С.Х. Wong и соавт. [2]. Известно, что лица афроамериканского происхождения имеют более высокий уровень ВСС по сравнению с лицами латиноамериканского или европеоидного происхождения [6]. По результатам исследования J. Ghobrial и соавт., сред-

ний возраст в группах лиц афроамериканского и азиатского происхождения с эпизодом ВСС был меньше регистрируемого в группе латиноамериканского происхождения [7]. В этих же группах наблюдался более низкий социально-экономический уровень, более низкая выживаемость после выполненной сердечно-легочной реанимации, а среди сопутствующих заболеваний чаще встречались сахарный диабет, артериальная гипертензия и терминальная стадия почечной недостаточности ($p < 0,001$) [7].

Основной причиной ВСС принято считать электрическую нестабильность миокарда как возможное последствие ИБС, приобретенных клапанных пороков сердца, кардиомиопатии, лекарственной токсичности, а также наследственных каналопатий (рис. 1) [2, 5, 8, 9]. Соответственно, прогностическими факторами ВСС у мужчин и женщин, в первую очередь, являются факторы риска ИБС, включая артериальную гипертензию, сахарный диабет, дислипидемию, ожирение, курение и пр. [5, 10, 11].

По данным исследования Oregon SUDS, 58% субъектов в возрасте 5–34 лет, перенесших внебольничную ВСС, имели хотя бы один фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Более того, распространенность ожирения среди этих молодых людей составляла 39% [12]. В последующем были опубликованы данные о взаимосвязи других сопутствующих заболеваний, таких как фибрилляция предсердий, хронические заболевания почек, обструктивное апноэ сна, депрессии, тревожный синдром, психоз, а также физической активности и иных факторов образа жизни с риском ВСС [13–15].

Отягощенный семейный анамнез внезапной сердечной смерти представляет собой важный предиктор ее развития [16]. Как правило, в 5% случаев ВСС не обнаруживается сердечно-сосудистой патологии у выживших после успешных реанимационных мероприятий или при вскрытии умерших [9]. У детей и лиц младше 35 лет на ИБС приходится гораздо меньшая доля смертей, значительную долю составляют гипертрофическая кардиомиопатия, аномалии коронарных артерий, миокардит, аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка и первичные ионные каналопатии. Часто ВСС может быть первым проявлением заболевания в семье. Клиническая и генетическая оценка выживших членов семьи играет ключевую роль в диагностике основного сердечного заболевания, полагаясь на то, что для большинства наследственных сердечных заболеваний характерен аутосомно-доминантный тип наследования, что, в свою очередь, предусматривает 50%-й шанс верифицировать один и тот же субстрат заболевания среди выживших членов семьи [11].



Рис. 1. Основные причины и факторы риска внезапной сердечной смерти

Акцентируя внимание на аритмогенной природе ВСС, следуют помнить о следующих первичных нозологиях: синдромы удлиненного и укороченного интервала QT, синдром Бругада, катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия, молекулярно-генетические аспекты которых рассматриваются в качестве альтернативных критериев стратификации риска ВСС наряду с электрофизиологическими, ультразвуковыми параметрами, показателями МРТ-диагностики (участки ишемии, очаги фиброза, фракция выброса и пр.), такими биомаркерами, как натрийуретический пептид типа В, тропонин, галектин-3, растворимый ST2 [1]. Молекулярно-генетический анализ позволяет обнаружить предикторы в 65% случаях синдрома удлиненного интервала QT, в 20% – синдрома Бругада (первичных электрических заболеваниях) и в 20–52% случаев при кардиомиопатиях [17–20].

Таким образом, цель данного литературного обзора – изучение и анализ имеющихся данных литературы о взаимосвязи молекулярно-генетических факторов с длительностью интервала QT.

СИНДРОМ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT

Интервал QT – электрокардиографический показатель, отражающий процессы деполяризации и реполяризации миокарда желудочков, электрофизиологической основой которого является состояние

ионных каналов мембраны кардиомиоцита. Баланс между кальциевыми, калиевыми и натриевыми ионными каналами определяет продолжительность потенциала действия кардиомиоцитов (рис. 2) [21–23].

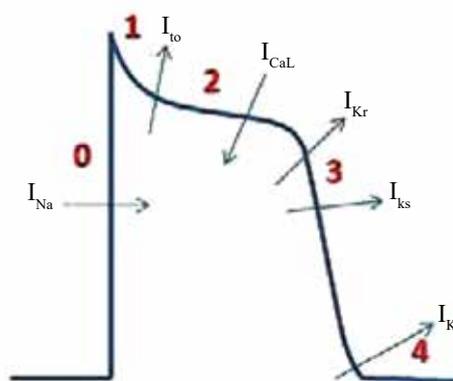


Рис. 2. Потенциал действия и трансмембранные ионные токи

Снижение реполяризионных выходящего K^+ -токов (в основном I_{Ks} , I_{Kr} , I_{K1}) или увеличение деполяризирующих входящих Na^+ или Ca^{2+} токов (в основном I_{Na} и I_{Ca}) в клетки может привести к удлинению интервала QT, что представляет собой патофизиологический субстрат для LQTS [23, 24]. Продолжительность интервала QT, прежде всего, зависит от длительности сердечного цикла, в связи с

чем для оценки данного интервала используют формулу Bazett и вводится понятие «корригированный QT», или «QTc» [21]. Формула Bazett неоднократно подвергалась критике, однако иные методы расчета, такие как Framingham, Fredericia, Hodges, не получили широкого распространения [25, 26].

Удлиненный QTc, определяемый как значение QTc более 450 мс у мужчин и более 460 мс у женщин во II отведении или V5 на стандартной ЭКГ с 12 отведениями, предрасполагает к функциональному повторному входу, желудочковой тахикардии torsades de pointes и ВСС. Необъяснимый иным образом, исходный QTc ≥ 500 мс должен ассоциироваться с наследственным синдромом удлиненного интервала QT. Кроме того, резкое увеличение QTc (Δ QTc более 60 мс) указывает на повышенный риск torsades de pointes/ВСС при синдроме удлиненного интервала QT, индуцированном лекарственными препаратами [21].

Синдром удлиненного интервала QT (LQTS) – это наиболее частая наследственная ионная каналопатия, характеризующаяся удлинением интервала QT на электрокардиограмме в 12 отведениях и повышенным риском злокачественных аритмий у пациентов без структурных изменений сердца [27, 28]. Клинические симптомы LQTS включают сердцебие-

ние, обмороки и судороги, чаще как следствие адренергической тахикардии типа torsades de pointes [29].

Синдром удлиненного интервала QT (LQTS) может быть установлен при наличии следующих критериев (HRS/EHRA/APHR, 2013):

1) риск LQTS по шкале Шварца составляет более 3,5 баллов и отсутствуют вторичные причины пролонгации интервала QT;

2) характерна патогенетическая мутация в одном из генов LQTS;

3) интервал QTc по формуле Базетта ≥ 500 мс на повторных ЭКГ в 12-канальных отведениях и отсутствие вторичных причин пролонгации интервала QT.

Однако уже в 2015 г. в клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов были опубликованы модернизированные критерии LQTS, которые использовали значения показателя QTc ≥ 480 мс или оценку риска по шкале более 3 баллов [30]. Как было сказано выше, ключевую роль в диагностике LQTS играет генетический скрининг, позволяющий выявить патогенную мутацию и определиться с дальнейшей тактикой ведения пациентов. В настоящее время известно 17 различных подтипов LQTS, связанных с моногенными мутациями 15 аутосомно-доминантных генов (таблица) [29].

Таблица

Основные подтипы LQTS по материалам P.J. Schwartz и соавт. [31]

Тип LQTS	Ген	Локус	Частота мутаций среди случаев LQTS	Эффект
LQT1	<i>KCNQ1</i>	11p15.5	40–55	↓K _{v7.1}
LQT2	<i>KCNH2</i>	7q35–36	30–45	↓K _{v11.1}
LQT3	<i>SCN5A</i>	3p21–24	< 1	↓Na _{v1.5}
LQT4	<i>ANKK</i>	4q25–27	< 1	↓Ankyrin B
LQT5	<i>KCNE1</i>	21q22.1	< 1	↓MinK
LQT6	<i>KCNE2</i>	21q22.1	< 1	↓MiRP1
LQT7	<i>KCNJ2</i>	17q23	< 1	↓Kir2.1
LQT8	<i>CACNA1C</i>	12p13.3	< 1	↑L-type calcium channel
LQT9	<i>CAV3</i>	3p25	< 1	↓Caveolin 3
LQT10	<i>SCN4B</i>	11q23.3	< 1	↓Sodium channel – β 4
LQT11	<i>AKAP9</i>	7q21–22	< 1	↓Yotiao
LQT12	<i>SNTA1</i>	20q11.2	< 1	↓Syntrophin α 1
LQT13	<i>KCNJ5</i>	11q24	< 1	↓Kir3.4
LQT14	<i>CALM1</i>	14q32.11	< 1	Calmodulin 1 (нарушение передачи кальциевого сигнала)
LQT15	<i>CALM2</i>	2p21	< 1	Calmodulin 2 (нарушение передачи кальциевого сигнала)
JLN1	<i>KCNQ1</i>	11p15.5	< 1	↓K _{v7.1}
JLN2	<i>KCNE1</i>	21q22.1–22.2	< 1	↓MinK

Причинные мутации генов выявляются примерно у 70% пациентов с LQTS [32]. Около 75% всех патогенных вариантов обнаруживаются в генах *KCNQ1*, *KCNH2* и *SCN5A*, которые отвечают за подтипы LQTS 1–3 у пациентов с показателем по шкале P.J. Schwartz и соавт. ≥ 4 баллов, в то время, как у 25% генотип остается не идентифицированным по-

сле обширного генетического тестирования на основе различных панелей [27, 33, 34]. Возможно, небольшая часть пациентов с генотип-отрицательным LQTS может иметь еще неизвестный менделевский дефект, однако нельзя отрицать и существование иного, более сложного, паттерна наследования в данной подгруппе (рис. 3).

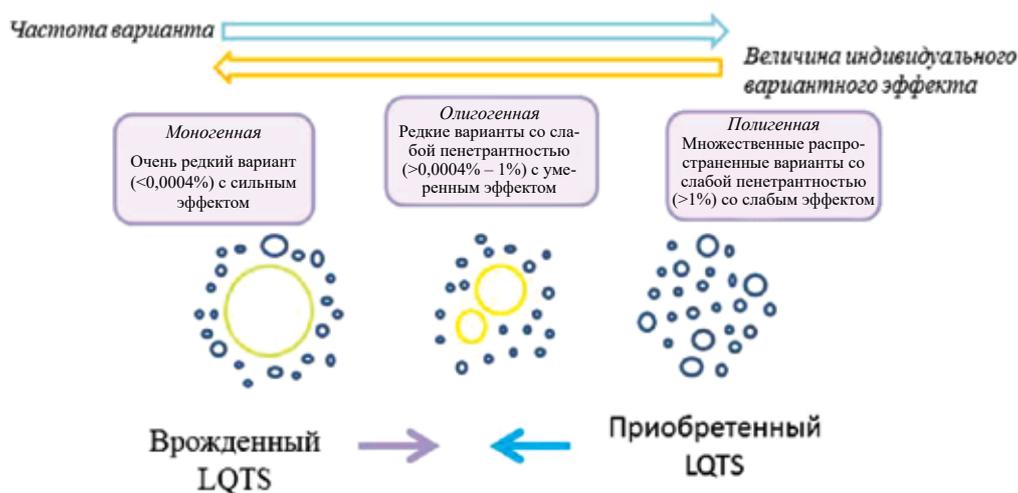


Рис. 3. Генетические модели, лежащие в основе приобретенных и врожденных форм синдрома удлиненного интервала QT

Так, полногеномное ассоциативное исследование (GWAS), сравнивающее случаи синдрома редкой аритмии с контрольной группой, показало, что может определить модуляторы восприимчивости к заболеванию и предложить полигенную этиологию. В своем исследовании «случай – контроль» N. Lahrouchi и соавт. установили важную роль общих генетических вариаций в восприимчивости LQTS и подтвердили сложную (полигенную) архитектуру генотип-отрицательных LQTS, данные которые согласовались с более ранней публикацией J.R. Giudicessi и соавт. [34, 35].

Для LQT1–3 очевидна корреляция фенотип – генотип. Примерно в 85% случаев LQTS пациент с положительным генотипом несет мутацию, унаследованную от одного из родителей, а у оставшихся 15% уместна мутация *de novo*. Примерно у 50% пациентов с генотипом LQTS нет симптомов на протяжении всей жизни, в то время как у 10–50% таких пациентов не наблюдается и явного удлинения интервала QT. Сложные мутации (≥ 2 мутации) обнаруживаются у 10% пациентов с положительным генотипом. Как правило, клинические проявления заболевания у таких пациентов более тяжелые [33].

LQT1 является наиболее распространенным подтипом и верифицируется у более 40% лиц с LQTS. Главный субстрат – потеря/снижение функции гена *KCNQ1*, расположенного в локусе 11p15.5, кодирующего α -субъединицу потенциал-зависимого калиевого канала, $K_v 7.1$. $K_v 7.1$ состоит из четырех α -субъединиц, которые совместно с β -субъединицами KCNE1 генерируют медленно активирующийся калиевый ток задержанного выпрямления (I_{Ks}). I_{Ks} физиологически увеличивается за счет симпатических влияний с целью адаптации интервала QT к определенной частоте сердечных сокращений. При уменьшении I_{Ks} интервал QT не укорачивается, что

приводит к развитию аритмии. На электрокардиограмме пациента с LQT1 регистрируется широкая и симметричная волна T на фоне удлиненного интервалом QTc. Соответственно, основным триггером обморока или ВСС при LQT1 является физическая нагрузка. Частота опасных для жизни событий самая низкая при LQT1 по сравнению с LQT2 или LQT3. Гетерозиготные мутации *KCNQ1* вызывают доминантный синдром Романа – Уорда LQT 1 и являются наиболее распространенным генотипом LQTS. Гомозиготные мутации в *KCNQ1* или сложные гетерозиготные мутации могут вызывать аутосомно-рецессивный вариант Джервелла – Ланге – Нильсена.

LQT2, второй по распространенности подтип, поражающий 30% индивидуумов с LQTS. LQT2 вызван мутациями в гене *KCNH2* или *hERG*, расположенным в позиции 7p35–36, который кодирует потенциал-зависимые поры, образующие α -субъединицу калиевого канала $K_v 11.1$. α -субъединицы образуют комплекс с трансмембранным белком KCNE2, гомологичным KCNE1, тем самым генерируя быстрый компонент тока задержанного выпрямления, I_{Kr} ток. Мутации LQT2 в калиевом канале *hERG* влекут за собой снижение амплитуды представляют собой мутации с потерей функции, которые снижают амплитуду I_{Kr} и продлевают реполяризацию. На электрокардиограмме регистрируется в виде раздвоенного или зазубренного зубца T, который имеет низкую амплитуду и является асимметричным. К потенциальным триггерам относят эмоциональный стресс. Более агрессивный фенотип наблюдается у пациентов с мутациями в области поры (S5–петля–S6).

LQT3 вызван мутациями в гене *SCN5A*, расположенным в позиции 3p21–24. Ген *SCN5A* кодирует $Na_v 1.5$, α -субъединицу потенциал-зависимого Na^+ канала и медиатора деполяризующего тока I_{Na} . Мутации в

этом гене, присутствующие у 10% генетически диагностированных пациентов с LQTS, увеличивают продолжительность фазы плато потенциала действия за счет увеличения поздних деполяризующих токов. Триггером данного подтипа является сон (брадикардия). На электрокардиограмме LQT3 регистрируется в виде удлиненного изоэлектрического интервала и относительно нормального зубца Т.

Еще шесть относительно редких форм LQTS связаны с дефектом ионных каналов вследствие мутаций в соответствующих генах:

- *KCNE1* (LQT5) кодирует β 1-субъединицу потенциал-зависимого калиевого канала K_v 7.1; участвует в генерации тока I_{Ks} ;

- *KCNE2* (LQT6) кодирует β 2-субъединицу потенциал-зависимого калиевого канала K_v 11.1; участвует в генерации тока I_{Kr} ;

- *KCNJ2* (LQT7 или синдром Андерсена – Тавила) кодирует калиевый канал $K_{ir}2.1$ как посредника тока внутреннего аномального выпрямления, I_{K1} ;

- *CACNA1* (LQT8 или синдром Тимоти) – α 1С-субъединица потенциал-зависимого канала Ca^{2+} L-типа, Ca_v 1.2, дефект которого увеличивает входящий деполяризующий ток кальция и приводит к пролонгации фазы плато потенциала действия и удлиненному интервалу QT;

- *SCN4B* (LQT10) кодирует β 4-субъединицу потенциал-зависимого Na_v 1.5;

- *KCNJ5* (LQT13) отвечает за работу калиевого канала, $K_{ir}3.4$, который активируется G-белком.

Последующие три редкие формы LQTS включают причинные гены, кодирующие адаптерные белки, связывающие клеточную мембрану с цитоскелетом:

- *ANK2* (LQT4) – анкирин 2, координирующий работу Na^+/K^+ -АТФ-азы, Na^+/Ca^{2+} обменника и инозитол-3-фосфатного рецептора, что приводит к ненормальному восстановлению исходного состояния ионов;

- *CAV3* (LQT9) – каволин 3, регулирующий ионные каналы в кавеолах, в том числе мембранную экспрессию Na_v 1.5/ $K_{ir}2.1$;

- *SNTA1* (LQT12), кодирующий α -синтропин, который связывает каналы Na_v 1.5 с комплексом NOS-PMCA4b.

Другие редкие гены подтипов LQTS связаны с киназной активностью, такие как *AKAP9* (LQT11), кодирующий связывание якорного белка А киназы-9 с регуляторной субъединицей протеинкиназы А, что приводит к уменьшению I_{Ks} ; *CALM1* (LQT14), *CALM2* (LQT15) и *CALM3* (LQT16), отвечающие за белок кальмодулин, важный внутриклеточный сенсор Ca^{2+} , который передает сигнал и модулирует Ca_v 1.2. Мутации в одном из трех генов, даже при гетерозиготности,

достаточно, чтобы привести к ранней и тяжелой форме LQTS с чрезвычайно длинным интервалом QTс. Мутация в гене *TRDN*, кодирующим белок триадин, известный как регулятор RyR-рецепторов и кальциевых каналов Ca_v 1.2, также увеличивает I_{CaL} . В литературе упоминаются мутации еще двух генов *TRPM4* и *RYR2* у лиц с LQTS, механизмы влияния которых требуют дальнейшего изучения [23–35].

СИНДРОМ УКОРОЧЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT

Синдром укороченного интервала QT (SQTS) – это редкая наследственная аутосомно-доминантная сердечная каналопатия, связанная со злокачественными желудочковыми и предсердными аритмиями. Впервые синдром был описан как наследственное заболевание в 2000 г. Gussak и соавт., когда у четырех членов одной семьи на электрокардиограмме были зарегистрированы идиопатические стойкие короткие интервалы QT. В дальнейшем целью многих исследований являлся поиск диагностических критериев. В 2011 г. Gollob и соавт. предложили критерии SQTS, основанные на четырех компонентах, включая электрокардиографические данные, историю болезни, наследственный анамнез и генотип.

Генетическое тестирование позволяет обнаружить причинную мутацию лишь в менее 25% случаев SQTS. По данным О. Campruzano и соавт., во всем мире диагностировано не более 200 случаев, соответственно, распространенность SQTS оценивается в 0,02–0,1% [36, 37]. В настоящее время, согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов 2015 г., клинический диагноз SQTS может быть диагностирован при уменьшении длительности QTс ≤ 340 мс и должен быть рассмотрен при значениях QTс ≤ 360 мс при наличии одного или более следующих критериев: подтвержденная патогенная мутация; случаи выявления SQTS в семье; семейный анамнез внезапной смерти в возрасте младше 40 лет; наличие в анамнезе синкопальных состояний неясного генеза или документированной желудочковой тахикардии/фибрилляции желудочков при отсутствии структурных заболеваний сердца [30].

Патогенетические механизмы SQTS связаны с аномалиями ионных каналов сердца, регулирующих потенциалы действия кардиомиоцитов, влияя на длительность реполяризации. Основные мутации связаны с усилением функции в субъединицах потенциал-зависимых калиевых каналов (*KCNH2*, *KCNQ1*, *KCNJ2*) и уменьшением/потерей функции потенциал-зависимых кальциевых каналов (*CACNA1C*, *CACNB2B* и *CACNA2D*).

Анализ 32 вариантов генов, описанных в литературе, показал, что только девять из них (28,12%) име-

ют решающую патогенную роль. Все окончательно патогенные варианты расположены в *KCNQ1*, *KCNH2* или *KCNJ2*, кодирующие калиевые каналы. Другие варианты, расположенные в генах, кодирующих кальциевые или натриевые каналы, связаны с электрическими нарушениями, сопровождающимися укороченными интервалами QT, но не гарантируют развитие синдрома укороченного интервала QT.

Единственный ранее известный патогенный вариант *CACNA2D1*, p. (Ser755Thr), связанный с BrS-подобным фенотипом и коротким интервалом QT, в исследовании O. Campruzano и соавт. был рассмотрен в качестве варианта, имеющего неоднозначное влияние на фенотип, так как не продемонстрировал значительных изменений ионного тока. В гене *KCNH2* определено патогенную роль играют только четыре варианта: p. (Asn588Lys) c. (1764C > A), p. (Asn588Lys) c. (1764C > G), p. (Thr618Ile) и p. (Ile560Thr); три варианта, p. (Glu50Asp), p. (Ser631Ala) и p. (Trp927Gly), были классифицированы как вероятно патогенные из-за отсутствия функциональных данных. Еще два варианта в *KCNH2*, p. (Arg1135His) и p. (Arg164Cys), остаются неопределенными, поскольку оба идентифицированы у пациентов с синдромом Бругада и укороченным интервалом QT, однако недостаточно соответствовали диагнозу SQTs.

Из трех вариантов *KCNJ2*, связанных с SQTs (p. (Met301Lys), p. (Glu299Val) и p. (Asp172Asn)), классифицируются как патогенные, отрицательную роль которых подтверждают все текущие опубликованные данные. В *KCNQ1* один вариант, p. (Val307Leu), остается классифицированным как патогенный, а вариант p. (Phe279Ile) в настоящее время классифицируется как вероятно патогенный. Наконец, потенциально патогенный вариант p. (Arg370His), обнаруженный в гене *SLC4A3*, предполагает ассоциацию нового гена с SQTs и представляет собой ранее недооцененный механизм развития злокачественной аритмии [37].

Существует 6 подтипов SQTs, SQT 1-6, в основе развития которых лежат следующие механизмы:

1) SQT1 связан с мутациями в гене *KCNH2/hERG*, роль и мутации которого были изложены выше. Каналы hERG уникально быстро инактивируются в зависимости от напряжения, что способствует определенному вкладу тока I_{Kr} в реполяризацию желудочков. Линкерная область S5-поры hERG играет роль в инактивации тока hERG. Мутации преимущественно связаны со сдвигом пика инактивации в зависимости от напряжения, увеличением тока I_{Kr} , что приводит к уменьшению длительности интервала QT, электрофизиологически являющегося субстратом как для фибрилляции/трепетания предсердий, так и для желудочковой тахикардии/фибрилляции желудочков;

2) SQT2 вызван мутациями в гене *KCNQ1*, продукт которого совместно с *KCNE1* образует функциональные белки, влияя на ток I_{Ks} . Мутации в гене приводят к быстрой активации или замедленной инактивации калиевых каналов, которые часто являются причиной ускоренной реполяризации желудочков;

3) SQT3 – результат мутаций в гене *KCNJ2*, кодирующего белок Kir2.1, усиление функции которого влияет на длительности конечной части реполяризации потенциала действия;

4) SQT4 и SQT5 включают мутации генов *CACNA1C* и *CACNB2b*, кодирующих $\alpha 1C$ - и $\beta 2$ -субъединицы потенциал-зависимых кальциевых каналов L-типа, обеспечивающие ток I_{Ca} . Мутации в *CACNA1C* были идентифицированы как укорачивающие потенциал действия за счет замедления движения $\alpha 1C$ -субъединицы к мембране. Мутация в *CACNB2b* резко снижает I_{CaL} , не влияя на скорость движения субъединицы. Обе мутации, уменьшая внутренние токи I_{Ca} , вызывают трансмуральную и эпикардальную дисперсию реполяризации, что приводит к комбинированному SQTs с синдромом Бругада;

5) SQT6 вызван мутацией в гене *CACNA2D1*, кодирующей $\alpha 2\delta 1$ -субъединицу потенциал-зависимых кальциевых каналов L-типа. Предложенный механизм снижения I_{CaL} -токов через $Ca_v 1.2$ оказался сомнительным, поскольку у генотип-положительных родственников не удалось зафиксировать укорочение интервала QT;

6) SQT7 связывают с мутациями в гене *SCN5A*, который кодирует α -субъединицу натриевых каналов, влияя на поздний ток натрия, потеря функции которого может повлиять на процессы и деполяризации и реполяризации. Мутация *R689H* увеличивает поздний ток натрия, что вызывает сомнения о ее изолированном влиянии на SQT-фенотип;

Кроме того, обнаружены 2 дополнительных вероятно патогенных варианта SQTs:

– первый вариант связывают с мутациями в гене *SCN5A*, который кодирует α -субъединицу натриевых каналов, влияя на поздний ток натрия, потеря функции которого может повлиять на процессы и деполяризации и реполяризации. Мутация *R689H* увеличивает поздний ток натрия, что вызывает сомнения о ее изолированном влиянии на SQT-фенотип;

– второй вариант связан с мутациями в гене *SLC4A3*, который кодирует белок AE3, способствующий транспортировке ионов Cl^- – в кардиомиоциты в обмен на транспорт HCO_3^- . По мнению ряда авторов, p. (Arg370His) в гене следует отнести к вероятно патогенному варианту, который приводит к уменьшению обмена, увеличению pH, что индуцирует укорочению длительности интервала QT [23, 37–39].

Проведение ряда генетических исследований, включая исследования «случай – контроль» с применением метода полимеразной цепной реакции, исследования с помощью методов секвенирования нового поколения, геномные ассоциативные исследования, позволили выявить и изучить большое количество полиморфизмов известных генов, оказывающих влияние на вариабельность интервала QT, тем самым показывая их значимость в стратификации риска внезапной аритмогенной смерти.

В ходе метаанализа С. Newton-Cheh и соавт. с участием 13 685 лиц европейского происхождения из трех проспективных когортных исследований, Фремингемского исследования сердца (FHS, $n = 7\ 650$), Роттердамского исследования (RS, $n = 4\ 606$) и исследования здоровья сердечно-сосудистой системы (CHS, $n = 1\ 429$) обнаружена ассоциация SNP известных генов *NOS1AP* (rs12143842, rs12029454, rs16857031), *KCNQ1* (rs2074238, rs12576239), *KCNE1* (rs1805128), *KCNH2* (rs4725982, rs2968864) и *SCN5A* (rs12053903), которые участвуют в процессе реполяризации кардиомиоцитов, с длительностью интервала QT. Ассоциации в пяти новых локусах включали 16q21 вблизи *NDRG4* и *GINS3*, 6q22 вблизи *PLN* (rs11756438), 1p36 – *RNF207*, 16p13 – *LITAF* и 17q12 – *LIG3* и *RIFFL*. В совокупности 14 независимых вариантов в 10 локусах объясняли 5,4–6,5% вариаций интервала QT [40].

Продолжая поиск патогенных вариантов в отдельных когортах, на основе Новозеландского реестра кардиологических наследственных заболеваний у 273 пациента с LQTS выявлено четыре из 29 SNP, связанных с повышенным риском сердечных событий, *NOS1AP* (rs12143842, rs16847548) и *KCNQ1* (rs0798, rs8234). Пациенты, гомозиготные по аллелю риска rs12143842, имели повышенный риск внезапной сердечной смерти (отношение шансов (ОШ) = 10,15; 95%-й доверительный интервал (ДИ) 2,38–43,34; $p = 0,045$). Несколько других SNP показали тенденции к ассоциации с длиной QTc и клиническими событиями [41].

В недавно проведенном GWAS исследовании «случай – контроль» отдельно для европейской (1 238 случаев против 8 219 контрольных) и японской популяций (418 случаев против 1 617 контрольных) обнаружено три статистически значимых полиморфизма: rs12143842 (ОШ = 1,32; 95%-й ДИ 1,21–1,42; $p = 1,09 \times 10^{-11}$), rs179405 (ОШ = 1,38; 95%-й ДИ 1,23–1,54; $p = 1,92 \times 10^{-8}$) в интроне *KCNQ1*; rs17061696 (ОШ = 1,25; 95%-й ДИ 1,15–1,35; $p = 4,33 \times 10^{-8}$) в интроне *KLF12*. Все три локуса ранее были связаны с продолжительностью интервала QT, показателем реполяризации миокарда на электрокардиограмме, в общей популяции. Низкочастотный миссенс-вариант в *KCNE1*, p.Asp85Asn (rs1805128,

ОШ = 2,78; 95%-й ДИ 1,67–3,90; $p = 5,31 \times 10^{-7}$) достиг предполагаемого порога статистической значимости в европейской популяции и имел более выраженный эффект при полигенном наследовании «генетически неуловимых» вариантов LQTS (ОШ = 7,64; 95%-й ДИ 3,66–15,95; $p = 5,99 \times 10^{-8}$) [34].

В 2007 г. в проведенном популяционном исследовании, выполненном на когорте 2 008 условно здоровых субъектов, 200 человек которой имели самый короткий и 200 человек самый длинный интервал QT, были проанализированы известные варианты генов *KCNH2*, *SCN5A*, *KCNQ1*, *KCNE1*, *KCNE2*. Минорный аллель «А» *SCN5A* IVS24 + 116 чаще встречался в группе испытуемых с самым коротким QTc, тогда как минорные аллели «G» *KCNQ1* rs757092 и «А» *KCNH2* rs3815459 чаще встречались в группе с самым длинным QTc. Не было значительных различий для *KCNE1* IVS2–128 G > A и *KCNE2* rs2234916 между двумя группами. Анализ генотипов показал двукратное увеличение риска удлинения QTc для носителей генотипа, сочетающего аллели «С» и «А» 2 SNP *KCNE1*, IVS2–129 C > T (rs2236609) и rs1805127 (G38S) соответственно [42]. Генотип AA и частота аллеля «А» rs1805124 гена *SCN5A* в работе S.F. Qureshi и соавт. были выше у пациентов с LQTS по сравнению с контрольной группой (ОШ = 2,43; 95%-й ДИ 1,23–4,79; $p = 0,01$), что указывает на его роль в этиологии LQTS [43]. В публикации N.A. Bihlmeier и соавт. приведено уже около 45 SNV, ассоциированных с реполяризацией желудочков, 10 из которых были неизвестны ранее [44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значительная часть случаев ВСС у молодых людей связана с первичными синдромами аритмии. Рассматривая электрическую нестабильность миокарда в качестве одной из главных причин развития жизнеугрожающих аритмий (желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков) и внезапной сердечной смерти, следует помнить о таких провоцирующих факторах, как ишемическая болезнь сердца, миокардит, клапанные пороки сердца, фармакологические влияния, кардиомиопатии и каналопатии. Известно, что увеличение или уменьшение длительности интервала QT, который отражает работу ионных каналов, процессы деполяризации и реполяризации миокарда желудочков, повышает риск ВСС.

Наряду с диагностикой и терапевтической стратегией, одной из задач генетического тестирования аритмических синдромов является улучшение прогнозирования риска нежелательных явлений у каждого отдельного пациента на основе его собственного генотипа. Следовательно, изучение взаимосвязи

молекулярно-генетических маркеров с длительностью интервала QT обеспечивает лучшее понимание патофизиологических механизмов, верный выбор тактики ведения, профилактики и лечения пациента, уменьшая вероятность ВСС. Прогностическая ценность генетического тестирования наиболее высока для LQTS, для которого установлен ген-специфический профиль риска, и в меньшей степени определена при других каналопатиях. Большой объем генетических данных может стать многообещающим подходом для количественной оценки риска ВСС, особенно в молодом возрасте, чему способствует дальнейшее изучение данной проблемы.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Zaman S., Goldberger J.J., Kovoor P. Sudden death risk-stratification in 2018–2019: the old and the new. *Heart, Lung and Circ.* 2019;28(1):57–64. DOI: 10.1016/j.hlc.2018.08.027.
- Wong C.X., Brown A., Lau D.H., Chugh S.S., Albert C.M., Kalman J.M. et al. Epidemiology of sudden cardiac death: global and regional perspectives. *Heart, Lung and Circ.* 2019;28(1):6–14. DOI: 10.1016/j.hlc.2018.08.026.
- Бойцов С.А., Никулина Н.Н., Якушин С.С., Акинина С.А., Фурменко Г.И. Внезапная сердечная смерть у больных ишемической болезнью сердца по результатам Российского многоцентрового эпидемиологического исследования заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС (РЕЗОНАНС). *Российский кардиологический журнал.* 2011;2(5):9–64.
- Линчак Р.М., Недбайкин А.М., Семенцова Е.В., Юсова И.А., Струкова В.В. Частота и структура внезапной сердечной смертности трудоспособного населения Брянской области. Данные регистра ГЕРМИНА (регистр внезапной сердечной смертности трудоспособного населения Брянской области). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2016;12(1):45–50.
- Adabag A.S., Luepker R.V., Roger V.L., Gersh B.J. Sudden cardiac death: epidemiology and risk factors. *Nat. Rev. Cardiol.* 2010;7(4):216–225. DOI: 10.1038/nrcardio.2010.3.
- Zheng Z.J., Croft J.B., Giles W.H., Mensah G.A. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation.* 2001;104:2158–2163. DOI: 10.1161/hc4301.098254.
- Ghobrial J., Heckbert S.R., Bartz T.M., Lovasi G., Wallace E., Lemaitre R.N. et al. Ethnic differences in sudden cardiac arrest resuscitation. *Heart.* 2016;102(17):1363–1370. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-308384.
- Вайханская Т.Г., Фролов А.В., Мельникова О.П., Воробьев А.П., Гуль Л.М., Севрук Т.В. и др. Риск-стратификация пациентов с кардиомиопатией с учетом предикторов электрической нестабильности миокарда. *Кардиология в Беларуси.* 2013;5(30):59–73.
- Hayashi M., Shimizu W., Albert C.M. The Spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death. *Circ. Res.* 2015;116(12):1887–1906. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304521.
- Kuriachan V.P., Sumner G.L., Mitchell L.B. Sudden cardiac death. *Curr. Probl. Cardiol.* 2015;40(4):133–200. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2015.01.002.
- Gray B., Ackerman M.J., Semsarian C., Behr E.R. Evaluation after sudden death in the young: a global approach. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2019;12(8):e007453. DOI: 10.1161/CIRCEP.119.007453.
- Jayaraman R., Reinier K., Nair S., Aro A.L., Uy-Evanado A., Rusinaru C. et al. Risk factors of sudden cardiac death in the young: multiple-year community-wide assessment. *Circulation.* 2018;137(15):1561–1570. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031262.
- Chen L.Y., Sotoodehnia N., Bůžková P., Lopez F.L., Yee L.M., Heckbert S.R. et al. Atrial Fibrillation and the Risk of Sudden Cardiac Death: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study and Cardiovascular Health Study (CHS). *JAMA Intern. Med.* 2013;173(1):29–35. DOI: 10.1001/2013.jamainternmed.744.
- Deo R., Norby F.L., Katz R., Sotoodehnia N., Adabag S., DeFilippi C.R. et al. Development and validation of a sudden cardiac death prediction model for the general population. *Circulation.* 2016;134(11):806–816. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023042.
- Gami A.S., Olson E.J., Shen W.K., Wright R.S., Ballman K.V., Hodge D.O. et al. Obstructive Sleep Apnea and the Risk of Sudden Cardiac Death: A Longitudinal Study of 10,701 Adults. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;62(7):610–616. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.04.080.
- Friedlander Y., Siscovick D.S., Weinmann S., Austin M.A., Psaty B.M., Lemaitre R.N. et al. Family history as a risk factor for primary cardiac arrest. *Circulation.* 1998;97(2):155–160. DOI: 10.1161/01.cir.97.2.155.
- Bai R., Napolitano C., Bloise R., Monteforte N., Priori S.G. Yield of genetic screening in inherited cardiac channelopathies: how to prioritize access to genetic testing. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2009;2(1):6–15. DOI: 10.1161/CIRCEP.108.782888.
- Ackerman M.J., Priori S.G., Willems S., Berul C., Brugada R., Calkins H. et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm.* 2011;8(8):1308–1339. DOI: 10.1016/j.hrthm.2011.05.020.
- Crotti L., Marcou C.A., Tester D.J., Castelletti S., Giudicessi J.R., Torchio M. et al. Spectrum and prevalence of mutations involving BrS1- through BrS12-susceptibility genes in a cohort of unrelated patients referred for Brugada syndrome genetic testing: implications for genetic testing. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012;60(15):1410–1408. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.04.037.
- Van Driest S.L., Ommen S.R., Tajik A.J., Gersh B.J., Ackerman M.J. Yield of genetic testing in hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin. Proc.* 2005;80(6):739–744. DOI: 10.1016/S0025-6196(11)61527-9.
- Giudicessi J.R., Noseworthy P.A., Ackerman M.J. The QT interval. *Circulation.* 2019;139:2711–2713. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039598.
- Arking D.E., Pulit S.L., Crotti L., van der Harst P., Munroe P.B., Koopmann T.T. et al. Genetic association study of QT interval highlights role for calcium signaling pathways in myocardial repolarization. *Nat. Genet.* 2014;46(8):826–836. DOI: 10.1038/ng.3014.

23. Garcia-Elias A., Benito B. Ion channel disorders and sudden cardiac death. *J. Mol. Sci.* 2018;19(3):692. DOI: 10.3390/ijms19030692.
24. Schwartz P.J., Crotti L., Insolia R. Long QT syndrome: from genetics to management. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2012;5(4):868–877. DOI: 10.1161/CIRCEP.111.962019.
25. Vandenberk B., Vandael E., Robyns T., Vandenberghe J., Garweg C., Foulon V. et al. Which QT correction formulae to use for QT monitoring? *J. Am. Heart Assoc.* 2016;5(6):e003264. DOI: 10.1161/JAHA.116.003264.
26. Smulyan H. QT interval: Bazett's Correction corrected. *J. Electrocardiol.* 2018;51(6):1009–1010. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2018.08.013.
27. Neira V., Enriquez A., Simpson C., Baranchuk A. Update on long QT syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2019;30(12):3068–3078. DOI: 10.1111/jce.14227.
28. Marschall C., Moscu-Gregor A., Klein H.G. Variant panorama in 1,385 index patients and sensitivity of expanded next-generation sequencing panels in arrhythmogenic disorders. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2019;S292–298. DOI: 10.21037/cdt.2019.06.06.
29. Wallace E., Howard L., Liu M., O'Brien T., Ward D., Shen S. et al. Long QT syndrome: genetics and future perspective. *Pediatr. Cardiol.* 2019;40(7):1419–1430. DOI: 10.1007/s00246-019-02151-x.
30. Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A., Blom N., Borggrefe M., Camm J. et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur. Heart J.* 2015;36(41):2793–2867. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv316.
31. Schwartz P.J., Ackerman M.J., George A.L. Jr., Wilde A.A.M. Impact of genetics on the clinical management of channelopathies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;62(3):169–180. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.04.044.
32. Ohno S., Ozawa J., Fukuyama M., Makiyama T., Horie M. An NGS-based genotyping in LQTS; minor genes are no longer minor. *J. Hum. Genet.* 2020;65(12):1083–1091. DOI: 10.1038/s10038-020-0805-z.
33. Mizusawa Y., Horie M., Wilde A.A. Genetic and clinical advances in congenital long QT syndrome. *Circ. J.* 2014;78(12):2827–2833. DOI: 10.1253/circj.CJ-14-0905.
34. Lahrouchi N., Tadros R., Crotti L., Mizusawa Y., Postema P.G., Beekman L. et al. Transethnic Genome-Wide Association Study Provides Insights in the Genetic Architecture and Heritability of Long QT Syndrome. *Circulation.* 2020;142(4):324–338. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045956.
35. Giudicessi J.R., Wilde A.A.M., Ackerman M.J. The genetic architecture of long QT syndrome: A critical reappraisal. *Trends Cardiovasc. Med.* 2018;(7):453–464. DOI: 10.1016/j.tcm.2018.03.003.
36. Bjerregaard P. Diagnosis and management of short QT syndrome. *Heart Rhythm.* 2018;15(8):1261–1267. DOI: 10.1016/j.hrthm.2018.02.034.
37. Campuzano O., Fernandez-Falgueras A., Lemus X., Sarquella-Brugada G., Cesar S., Coll M. et al. Short QT syndrome: a comprehensive genetic interpretation and clinical translation of rare variants. *J. Clin. Med.* 2019;8(7):1035. DOI: 10.3390/jcm8071035.
38. Perike S., McCauley M.D. Molecular insights into short QT syndrome. *J. Innov. Card. Rhythm Manag.* 2018;9(3):3065–3070. DOI: 10.19102/icrm.2018.090302.
39. Hancox J.C., Whittaker D.G., Du C., Stuart A.G., Zhang H. Emerging therapeutic targets in the short QT syndrome. *Expert. Opin. Ther. Targets.* 2018;22(5):439–451. DOI: 10.1080/14728222.2018.1470621.
40. Newton-Cheh C., Eijgelsheim M., Rice K.M., de Bakker P.I., Yin X., Estrada K. et al. Common variants at ten loci influence myocardial repolarization: the QTGEN consortium. *Nat. Genet.* 2009;41(4):399–406. DOI: 10.1038/ng.364
41. Earle N., Yeo Han D., Pilbrow A., Crawford J., Smith W., Shelling A.N. et al. Single nucleotide polymorphisms in arrhythmia genes modify the risk of cardiac events and sudden death in long QT syndrome. *Heart Rhythm.* 2014;11(1):76–82. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.10.005.
42. Gouas L., Nicaud V., Chaouch S., Berthet M., Forhan A., Tichet J. et al. Confirmation of associations between ion channel gene SNPs and QTc interval duration in healthy subjects. *Eur. J. Hum. Genet.* 2007;15(9):974–979. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201866.
43. Qureshi S.F., Ali A., John P., Jadhav A.P., Venkateshwari A., Rao H. et al. Mutational analysis of SCN5A gene in long QT syndrome. *Meta Gene.* 2015;6:26–35. DOI: 10.1016/j.mgene.2015.07.010
44. Bihlmeyer N.A., Brody J.A., Smith A.V., Warren H.R., Lin H., Isaacs A. et al. ExomeChip-Wide analysis of 95 626 individuals identifies 10 novel loci associated with QT and JT intervals. *Circ. Genom. Precis. Med.* 2018;11(1):e001758. DOI: 10.1161/CIRCGEN.117.001758.

Информация об авторах

Нестерец Алина Михайловна – мл. науч. сотрудник, сектор изучения моногенных форм распространенных заболеваний, ФИЦ ИЦиГ СО РАН; аспирант, НИИТПМ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, alinvaleeva1994@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-1432-0473>

Максимов Владимир Николаевич – д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН; профессор, кафедра медицинской генетики и биологии, НГМУ, г. Новосибирск, Medik11@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7165-4496>

✉ **Нестерец Алина Михайловна**, alinvaleeva1994@gmail.com

Поступила в редакцию 20.01.2021;
одобрена после рецензирования 05.02.2021;
принята к публикации 25.05.2021

УДК 618.173-092:616.71-007.234]-02:616.1
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-144-151>

Патогенетические механизмы формирования постклимактерического остеопороза и их взаимосвязь с сердечно-сосудистой патологией

Порядин Г.В.¹, Захватов А.Н.², Самарина Д.В.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, Республика Мордовия, 430005, г. Саранск, ул. Большевикская, 68

РЕЗЮМЕ

Инволюционные гормональные процессы, характерные для постклимактерического периода, сопровождаются расстройствами, ухудшающими качество жизни женской половины населения и приводящими к повышению риска развития метаболических заболеваний скелета и сердечно-сосудистой системы. С позиции современной медицины крайне важным является понимание патогенеза постклимактерического остеопороза (ПКО) в ассоциации с сердечно-сосудистыми заболеваниями, занимающими лидирующие позиции в структуре смертности населения.

Данный обзор посвящен определению ключевых аспектов патогенеза формирования ПКО и выявлению их взаимосвязей с сердечно-сосудистой патологией. Проведена оценка эпидемиологических данных, с разных позиций рассмотрены основные механизмы развития ПКО и сосудистой патологии, описана основополагающая роль гормонального дефицита, дисрегуляторных расстройств иммунной системы, нарушений поляризации макрофагов, проанализированы данные, доказывающие сопряженность звеньев патогенеза изучаемых патологических процессов.

Собранные в обзоре сведения позволят сформировать единый подход к снижению растущей распространенности сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений остеопороза среди женщин постклимактерического периода и будут способствовать разработке новых научных направлений в профилактике заболеваний.

Ключевые слова: остеопороз, постменопауза, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, эстроген, макрофаги

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.

Для цитирования: Порядин Г.В., Захватов А.Н., Самарина Д.В. Патогенетические механизмы формирования постклимактерического остеопороза и их взаимосвязь с сердечно-сосудистой патологией. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(1):144–151. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-144-151>.

Pathogenetic mechanisms of postmenopausal osteoporosis formation and their relationship with cardiovascular pathology

Poryadin G.V.¹, Zakhvatov A.N.², Samarina D.V.²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University
1, Ostrovityanova Str., Moscow, 117997, Russian Federation

² Ogarev Mordovia State University
68, Bolshevistskaya Str., Saransk, 430005, Republic of Mordovia, Russian Federation

ABSTRACT

Involitional hormonal processes characteristic of the postmenopause are accompanied by disorders that deteriorate the quality of life in the female population and lead to an increased risk of developing metabolic diseases of the bones and cardiovascular system. In modern medicine, it is extremely important to understand the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis (PMO) in association with cardiovascular diseases, which are the main causes of mortality in the population.

This review is devoted to determining the key aspects of the pathogenesis of PMO and identifying their relationships with cardiovascular pathology. Epidemiological data are assessed, the main mechanisms of PMO and vascular pathology development are considered, the fundamental role of hormone deficiency, immune dysregulation disorders, and disorders of macrophage polarization is described, and data on the association between the pathogenesis links of the studied pathological processes are analyzed.

The obtained data will form a unified approach to reducing the growing prevalence of cardiovascular diseases and complications of PMO and contribute to the development of new research areas in disease prevention.

Keywords: osteoporosis, postmenopause, cardiovascular diseases, atherosclerosis, estrogen, macrophages

Conflict of interests. 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., Samarina D.V. Pathogenetic mechanisms of postmenopausal osteoporosis formation and their relationship with cardiovascular pathology. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(1):144–151. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-144-151>.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время наблюдаемая тенденция к увеличению продолжительности жизни в развитых странах ведет к повышению числа женщин постклимактерического периода и нарастанию частоты связанных с ним заболеваний. К наиболее часто встречающимся осложнениям в постменопаузе относят остеопороз и сердечно-сосудистые заболевания [1, 2].

Под постклимактерическим остеопорозом (ПКО) понимают широко распространенное системное метаболическое заболевание скелета, характеризующееся прогрессирующей потерей костной ткани в результате наступления естественной или индуцированной менопаузы [3, 4].

ПКО относится к первому типу первичного остеопороза, а его доля среди всех форм данной группы

составляет 85% [1]. Социальная значимость данного заболевания определяется его последствиями – переломами позвонков и трубчатых костей, что является одной из основных причин инвалидности пожилого населения [5]. В то время как большинство женщин возраста пременопаузы имеют нормальные показатели минеральной плотности костной ткани (МПК), к 70 годам у 27–60% диагностируется остеопения, при этом у 70% женщин формируются остеопоротические изменения на уровне бедра и поясничного отдела позвоночника [6]. По статистике, почти половина женщин в результате переломов оказываются нетрудоспособными, а около 20% из них становятся инвалидами [7].

Наиболее часто возникающий перелом шейки бедра является серьезным осложнением остеопороза, а связанные с ним высокие показатели смертности варьируют в течение первого года после перелома от 12

до 40%. Риск летальных исходов возрастает и за счет большой вероятности возникновения компрессионного перелома позвоночника, так как именно трабекулярная костная ткань наиболее подвержена повреждениям [3, 8]. Проведенный анализ динамики частоты переломов выявил статистически значимое увеличение показателей за последние годы. Согласно прогнозу, к 2050 г. ожидается рост числа остеопоротических переломов шейки бедренной кости в 2 раза [9].

Многофакторный характер заболевания, наличие сложных патогенетических механизмов с лежащим в основе гормональным дефицитом и влияние на работу других систем организма позволяют рассматривать остеопороз как мультидисциплинарную проблему. Наряду с выраженными остеопоротическими изменениями и связанными с ними переломами для женщин постклимактерического периода характерно также прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Рядом авторов [7, 10–12] доказано, что частота кардиоваскулярных заболеваний значительно возрастает у людей, страдающих остеопорозом. Во всем мире распространенность ССЗ у женщин в постменопаузе превышает распространенность ССЗ у женщин в пременопаузе и мужчин того же возраста [13].

Одной из известных причин этого явления является остеолит, приводящий к повышению уровня ионов кальция в сосудистом русле и дальнейшему отложению их на внутренней стенке сосудов. Кальцификация сосудистой стенки в конечном итоге ведет к развитию ишемической болезни сердца, острому нарушению мозгового кровообращения и другим сердечно-сосудистым заболеваниям [12].

Однако данные факторы риска не в полной мере отражают более тяжелое течение сердечно-сосудистых патологий этой группы [14]. Поэтому с позиции современной медицины разностороннее понимание патофизиологических механизмов взаимосвязи постклимактерического остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний является, безусловно, важной задачей, поскольку позволит не только улучшить диагностику серьезных патологий и повлиять на дальнейшее прогрессирование заболеваний с формированием общих групп риска, но и станет стимулом для открытия новых направлений в их лечении.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ДИСРЕГУЛЯЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В РАЗВИТИИ ПКО

Постклимактерический остеопороз считается многофакторным заболеванием. Вместе с этим большая часть исследований указывает на принципиальную роль гипоэстрогемии в процессе утраты костной массы женщинами в постменопаузу. Действие

эстрогенов в этом случае описывается либо как прямое – за счет влияния на специфические эстрогенные рецепторы путем регуляции транскрипции генов-мишеней, либо как опосредованное – через изменение выработки стимуляторов и блокаторов процессов ремоделирования костной ткани [15]. И в сравнении с репродуктивным периодом, когда адекватная секреция эстрогенов поддерживает минеральный гомеостаз, обеспечивает формирование пика костной массы и поддержание МПК в последующем, наступление менопаузы характеризуется значительными сдвигами в гормональной регуляции метаболизма костной ткани [3, 15].

Безусловно, механизмы, лежащие в основе потери костной массы, связанной с дефицитом эстрогенов, являются значительно более сложными и не ограничиваются моделью прямых регулирующих воздействий данных гормонов на костную ткань [15]. Недавние исследования остеоиммунологии доказали роль дисрегуляции иммунной системы в инициации различных воспалительных заболеваний костной ткани, включая остеопороз. Клетки иммунной и костной систем имеют много общих молекул, таких как факторы транскрипции, сигнальные факторы, цитокины или хемокины, а остеокласт на клеточном уровне может рассматриваться как прототип остеоиммунной клетки [16]. Поэтому так называемый иммунопороз был наглядно раскрыт с позиции влияния Т-хелперов 1 (Th1), Т-хелперов 2 (Th2), Т-хелперов 17 (Th17), Т-регуляторных клеток и других клеток иммунной системы [17].

Также было установлено, что женщины с развившемся на фоне постменопаузы остеопорозом имеют определенные нарушения иммунного статуса по сравнению со здоровыми женщинами аналогичного возраста, и их показатели активности Т-клеток превышают нормальные значения. Сейчас это связывают с отсутствием блокирующего влияния эстрогена на продукцию проостеокластогенных цитокинов (фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-1 бета (IL-1 β), IL-6) [18]. Таким образом, наличие у женщин ПКО сочетается с повышением концентраций IL-1- β , IL-6, IL-8, IL-17A, лиганда рецептора – активатора ядерного транскрипционного фактора каппа-би (RANKL) и снижением уровней IL-4 и IL-10 [15]. Причем в норме подавление гормонами секреции проостеокластогенных цитокинов осуществляется как за счет прямого влияния на Т-клетки, так и опосредованного действия путем угнетения IL-7 и стимуляции трансформирующего фактора роста бета (TGF- β) [18]. Эстрогены способны непосредственно индуцировать апоптоз резорбирующих кость остеокластов, при этом размер пула нерезор-

бирующих кость преостеокластов также понижается эстрогенами [19].

В общей сложности процессы дифференцировки остеокластов при ПКО стимулируются с помощью двух регулирующих факторов:

1. Цитокиновая лиганд-рецепторная система RANKL/RANK/OPG. Известно, что при состоянии, характерном для ПКО, наблюдается повышенная продукция RANKL, необходимого для дальнейшего соединения с рецептором – активатором ядерного транскрипционного фактора каппа-би (RANK) и его активацией. Последующее повышение экспрессии ядерного фактора каппа-би (NF-κB) активирует ядерный фактор Т-лимфоцитов (NFATc1), который, в свою очередь, является белком-инициатором резорбции костной ткани и способствует прогрессирующему разрушению костей [20, 21].

2. Макрофагально-колониестимулирующий фактор (M-CSF), вырабатываемый остеобластами. Он стимулирует внутриклеточную тирозинкиназу, в результате чего происходит последующая пролиферация и дифференцировка клеток-предшественников остеокластов – моноцитов, макрофагов, преостеокластов [21].

Особый интерес среди клеток-предшественниц представляют макрофаги – гетерогенная популяция клеток, проявляющая уникальную пластичность в изменяющихся условиях среды [20, 22, 23]. Последние десятилетия исследование функциональных особенностей различных фенотипов макрофагов привлекало многих ученых, и на данный момент имеются достоверные данные, доказывающие роль этих клеток в патогенезе остеопороза [4, 17].

Так, известно, что у женщин, достигших возраста постменопаузы и имеющих низкий уровень эстрогенов, возникает дисбаланс между провоспалительным M1 и противовоспалительным M2 фенотипом, ведущий к изменению поляризации макрофагов. Смещение соотношения фенотипов макрофагов и возникающее несоответствие между количеством остеокластов и их предшественников негативно сказываются на состоянии костной ткани и способствуют развитию и прогрессированию остеопороза [4, 19, 23].

Именно эстрогены координируют баланс между макрофагами и остеокластами, определяя течение постклимактерического остеопороза [21], о чем свидетельствует ряд проведенных исследований. Так, на модели экспериментального остеопороза после овариэктомии у мышей были выделены из бедренной кости макрофаги костного мозга с последующей индуцированной поляризацией макрофагов M1 посредством липополисахарида (ЛПС)/интерферона гамма (IFNγ), M2 – IL-4/IL-13 соответственно. После стимуляции фенотипов M1 и M2 RANKL обнаружено, что именно фенотип M2 преимущественно дифференцировался в функциональный остеокласт, а не M1, что приводило к изменению соотношения M1/M2 [19]. Проведение подобного исследования, но в условиях нормализованного гормонального фона с использованием 17β-эстрадиола (E2), показало, что восстановление уровня эстрогенов предотвращало остеокластогенез из макрофагов M2, и соотношение фенотипов оставалось обычным. Влияние гормонального фона на баланс между макрофагами и остеокластами наглядно представлено на рис 1.

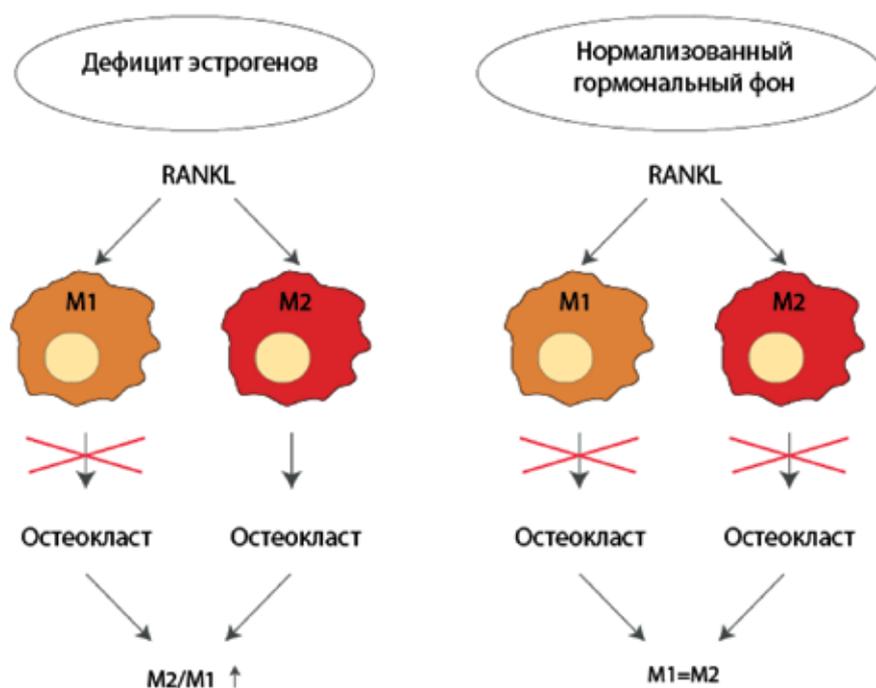


Рис. 1. Влияние гормонального фона на баланс между макрофагами и остеокластами: M1, M2 – фенотипы макрофагов (здесь и на рис. 2); M2/M1 – смещение соотношения макрофагов в сторону M2 фенотипа

Данные факты объясняются тем, что эстроген защищает макрофаг M2 от стимуляции RANKL за счет избирательного действия через α -эстрогеновый рецептор (ER α) и последующую блокировку ядерной транслокации NF- κ B p65 [19, 20]. Подобный терапевтический эффект при лечении остеопоротических овариэктомических мышей способен воспроизводить селективный агонист α -эстрогеновых рецепторов – PPT (4, 4', 4'' - (4-пропил-[1H]-пирозол-1, 3, 5-триил) трисфенол).

Таким образом, на фоне дефицита эстрогенов остеокластогенез макрофагов M2 фенотипа приводит к изменению соотношения M1/M2 и способствует прогрессированию постклимактерического остеопороза.

МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОСВЯЗИ ПКО И КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Период постменопаузы опасен не только прогрессирующей потерей костной массы, но и повышением вероятности возникновения сердечно-сосудистой патологии. И, к сожалению, довольно часто эти процессы взаимно отягощают друг друга, ухудшая качество жизни больных и вызывая развитие серьезных осложнений [7, 10]. На сегодняшний день существуют данные ряда авторов, подтверждающие наличие взаимосвязи между заболеваниями сосудов и костной ткани, что прослеживается как в присутствии схожих звеньев патогенеза, так и в наблюдениях, проводимых в ходе экспериментальных и клинических исследований [24, 25].

В частности, дефицит эстрогенов, лежащий в основе ПКО, также является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин после угасания их репродуктивной функции. Причем влияние половых гормонов на ССЗ разнообразно: они регулируют механизмы вазодилатации, взаимосвязь гипоксии и ангиогенеза, формирование и развитие диастолической дисфункции левого желудочка, играют немаловажную роль в регуляции кальциевого гомеостаза, а также принимают участие в координации процессов сокращения и релаксации кардиомиоцитов [2, 13].

Упомянутый ранее как фактор, предотвращающий остеокластогенез из макрофагов M2 и нормализующий соотношение фенотипов при остеопорозе – 17 β -эстрадиол (E2), участвует также и в процессах вазодилатации. Это происходит преимущественно за счет регуляции синтеза оксида азота путем связывания с рецепторами эстрогенов, которые присутствуют в эндотелиальных клетках [21, 26].

К общим факторам, участвующим в регуляции процессов минерализации костной ткани и сосудов,

относится цитокиновая система RANKL/RANK/OPG, оказывающая влияние как на этапы костного ремоделирования, так и на развитие кальциноза артерий [27]. Здесь особого внимания заслуживает остеопротегерин (OPG) – важный секретируемый белок семейства факторов некроза опухоли, который регулирует костную плотность путем ингибирования дифференцировки и активации остеокластов, а также влияет на развитие кальцификации артерий. Он, связываясь со своим лигандом (OPGL), подавляет взаимодействие между RANK и OPGL на остеокластах и их предшественниках, выступая в роли секретируемого ингибитора сигнального пути RANK [11]. Исследования на мышах, связанные с проведением целенаправленной делеции гена остеопротегерина, показали значимое снижение общей плотности костной ткани и высокую частоту переломов, а также уменьшение случаев кальцификации аорты и почечных артерий. Данные статистики подтверждают взаимосвязь между высокой степенью кальциноза аорты и выраженным снижением МПК, а также, что риск кальциноза сонных артерий у женщин с остеопорозом примерно в 4 раза превышает таковой при нормальном показателе МПК шейки бедра [24, 27].

Одним из значимых факторов патогенеза, влияющих на развитие ССЗ, являются нарушения процессов поляризации макрофагов. Наиболее изучена в настоящее время роль фенотипов макрофагов в развитии атеросклеротического поражения сосудов [11, 13, 22]. Как и в случае с регуляцией остеокластогенеза, фенотипы M1 и M2 действуют прямо противоположно друг другу, способствуя изменению общего соотношения макрофагов и прогрессированию поражения или, наоборот, восстановлению тканей сосудов.

Однако в данном случае активация каждого фенотипа тесно связана именно с изменением процессов метаболизма, происходящих при атеросклерозе. Так, для провоспалительных макрофагов M1 характерен анаболический тип метаболизма, поэтому они регулируют в основном гликолиз или пентозофосфатный путь. Противовоспалительный фенотип M2, в свою очередь, связан с окислительным фосфорилированием и окислением жирных кислот. Поэтому такие факторы, как гиперлипидемия, гипоксия и гипергликемия, способны изменять поляризацию макрофагов в сторону гликолитического M1-фенотипа и смещать исходное равновесие, способствуя прогрессированию атеросклероза [22].

Локализация фенотипов также подтверждает двойственную роль макрофагов. К примеру, окрашивание маркеров фенотипа M1 в основном ограничено одной из самых нестабильных областей внутри

бляшки, в то время как маркеры фенотипа M2 чаще присутствуют в сосудистой адвентиции или областях стабильных бляшек. M1-макрофаги более распространены в очагах инфаркта, чем M2-макрофаги [11]. Эти данные подтверждают, что фенотип M1, яв-

ляющийся, по мнению многих авторов, проатерогенным, характеризует прогрессирующие поражения, в то время как регрессирующие бляшки обогащаются антиатерогенным фенотипом M2, способствующим восстановлению тканей сосудистой стенки (рис. 2).

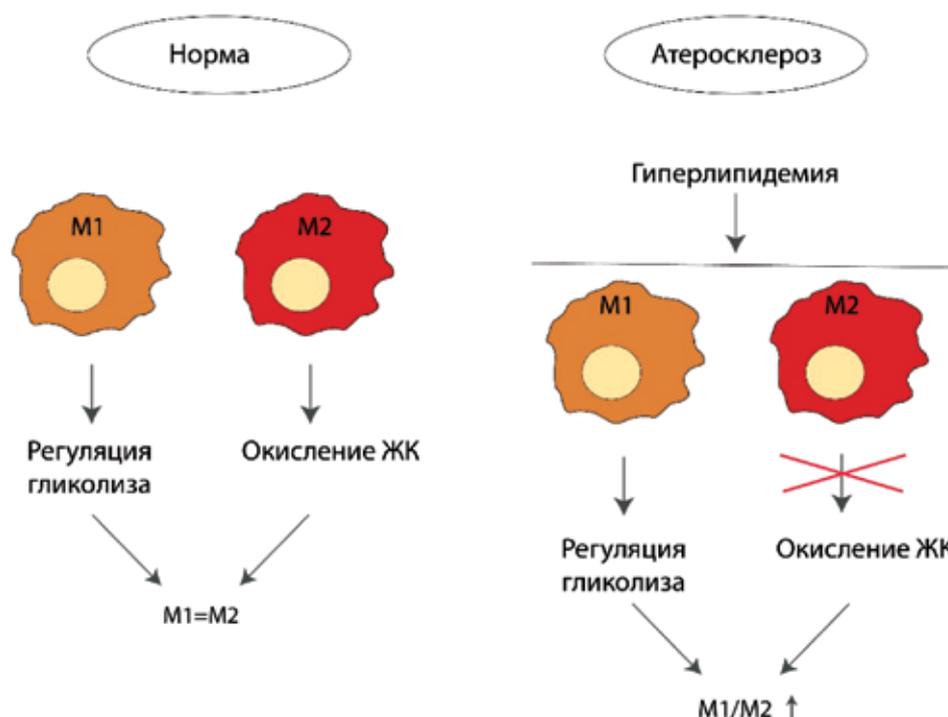


Рис. 2. Роль фенотипов макрофагов в развитии атеросклеротического поражения сосудов. ЖК – жирные кислоты; M1/M2 – смещение соотношения макрофагов в сторону фенотипа M1

Помимо общих звеньев патогенеза формирования сосудистых поражений и процессов редукции костной ткани, эти патологические состояния носят реципрокный характер в отношении корректирующей терапии. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что бисфосфонаты, которые используются в лечении остеопороза в качестве ингибиторов костной резорбции, оказывают позитивное влияние на сосудистую стенку и даже снижают степень кальцификации сосудов [11]. С целью предотвращения или снижения прогрессирования субклинического атеросклероза и сосудистой кальцификации были исследованы и другие группы препаратов, применяемые в терапии остеопороза, – антирезорбтивные препараты (моноклональные антитела к RANKL, селективные модуляторы эстрогенных рецепторов), костно-анаболическая терапия (терапаратид). Однако на сегодняшний день таких исследований не так много, что является стимулом для разработки и внедрения в клиническую практику новых патогенетически обоснованных методов лечения рассматриваемых коморбидных заболеваний [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Механизмы формирования постклимактерического остеопороза как результата влияния гормонального дисбаланса на костную ткань чрезвычайно сложны. Гипоэстрогения является основным пусковым фактором в нарушении процессов ремоделирования костной массы и способна прямо или опосредованно запускать процессы костной резорбции. В поддержании дегенеративных процессов и прогрессировании заболевания определенную роль играют метаболические нарушения и дисрегуляторные расстройства иммунной системы. Изменение иммунного статуса происходит во многом из-за отсутствия блокирующего влияния эстрогенов на регулирующие факторы системы RANKL/RANK/OPG, воздействующей на активацию NFATc1 и M-CSF и отвечающей за пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественников остеокластов.

Нарушение поляризации макрофагов в условиях дефицита эстрогенов связано с отсутствием блокирующего действия гормона на эстрогеновые рецеп-

торы. В подобной среде активация остеокластогенеза M2 фенотипа приводит к усилению процессов костной резорбции, что лежит в основе остеопоротических изменений. Кроме того, проведенный анализ позволил установить наличие тесной корреляции между ПКО и кардиоваскулярной патологией с позиции влияния гормонального фактора, белков костного происхождения, цитокинов и поляризации макрофагов. Так, остеопротегерин, выступающий в роли секретируемого ингибитора сигнального пути RANKL, ответствен за изменение общей плотности костной ткани, а также за развитие кальцификации крупных сосудов, и влияние его на связь снижения МПК и повышение риска кальциноза подтверждено статистическими данными.

Также показано, что вследствие нарушения процессов поляризации макрофаги претерпевают структурные изменения в ходе развития как ПКО, так и кардиоваскулярных патологий. Только при атеросклерозе описываются фенотипы макрофагов с позиции метаболических сдвигов, как проатерогенный M1 и антиатерогенный M2, а при остеопорозе применимо более классическое деление на провоспалительный M1 и противовоспалительный M2 фенотип. При этом в ходе анализа собранных данных было выяснено, что для ПКО характерно смещение соотношения M1/M2 именно в сторону M2 фенотипа, а для атеросклероза – преимущественно в сторону M1 фенотипа. Однако наблюдаемая закономерность в аспекте взаимосвязи кардиоваскулярной патологии и остеопороза изучена недостаточно.

Таким образом, необходимо дальнейшее изучение этих и других звеньев патогенеза рассмотренных заболеваний как по отдельности, так и во взаимосвязи друг с другом, поскольку детальное понимание описанных и возможных новых механизмов может внести большой вклад не только в разработку стратегий снижения растущей распространенности кардиоваскулярных патологий и осложнений остеопороза среди женщин постклимактерического периода, но и будет способствовать формированию единого подхода к профилактике этих заболеваний.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Габдрахманова И.В., Зубова О.Ю. Остеопороз у женщин постклимактерического периода. *Вестник РГМУ*. 2014;2:31.
2. Сережина Е.К., Обрезан А.Г. Влияние половозрастных гормональных изменений на формирование и развитие сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(6):161–168. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3710.
3. Постникова С.Л. Особенности постменопаузального остеопороза. *Лечебное дело*. 2004;4:41–45.
4. Yang D.H., Yang M.Y. the role of macrophage in the pathogenesis of osteoporosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(9):2093. DOI: 10.3390/ijms20092093.
5. Синяченко О.В., Климовицкий Ф.В., Морозюк Д.М., Еромолаева М.В., Ливенцова Е.В. Клинико-патогенетические особенности сниженной костной массы у постменопаузальных женщин. *Биль суглоби хребет*. 2020;10(2):101–105. DOI: 10.22141/2224-1507.10.2.2020.206946.
6. Мазуренко Е.С., Малютин С.К., Щербак Л.В., Рагино Ю.И., Рымар О.Д. Факторы риска остеопоротических переломов дистального отдела предплечья у женщин в постменопаузе в популяции Новосибирска. *Практическая медицина*. 2018;9:174–179. DOI: 10.32000/2072-1757-2018-9-174-179.
7. Скрипникова И.А., Колчина М.А., Косматова О.В., Мягкова М.А., Драпкина О.М. Ассоциация сердечно-сосудистого риска и риска переломов у женщин без клинических проявлений атеросклероза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):43–48. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2724.
8. Исайкин А.И., Исайкина О.Ю., Шадыжева Т.И., Шор Ю.М., Качановский М.С. Боль в спине и остеопороз. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3):63–68. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3-63-68.
9. Байрамов А.А., Маевский Е.И., Зеленер А.О., Каронова Т.Л., Шабанов П.Д., Глушенко В.В. Процессы костного ремоделирования на этапах коррекции экспериментально индуцированного остеопороза. *Вестник НовГУ*. 2020;1(117):23–29. DOI: 10.34680/2076-8052.2020.1(117).23-29.
10. Колчина М.А., Косматова О.В., Новиков В.Е., Скрипникова И.А. Ранние маркеры сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом, и остеопоротических переломов у женщины в постменопаузе (клинический случай). *Клиницист*. 2019;3–4:53–58. DOI: 10.17650/1818-8338-2019-13-3-4-53-58.
11. Xu H., Jiang J., Chen W., Li W., Chen Z. Vascular macrophages in atherosclerosis. *J. Immunol. Res.* 2019;2019:4354786. DOI: 10.1155/2019/4354786.
12. Hu X., Ma S., Yang C., Wang W., Chen L. Relationship between senile osteoporosis and cardiovascular and cerebrovascular diseases. *Exp. Ther. Med.* 2019;17(6):4417–4420. DOI: 10.3892/etm.2019.7518.
13. Jiao L., Machuki J.O., Wu Q., Shi M., Fu L., Adekunle A.O. et al. Estrogen and calcium handling proteins: new discoveries and mechanisms in cardiovascular diseases. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2020;318(4):H820–829. DOI: 10.1152/ajpheart.00734.2019.
14. Evans M.A., Sano S., Walsh K. Cardiovascular disease, aging, and clonal hematopoiesis. *Annu. Rev. Pathol.* 2020;15:419–438. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032544.
15. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Игнатенко Г.А. Сывороточные уровни цитокинов при постменопаузальном остеопорозе. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2018;8(1):36–42.
16. Föger-Samwald U., Dovjak P., Azizi-Semrad U., Kersch-Schindl K., Pietschmann P. *Osteoporosis: pathophysiology and therapeutic options*. *EXCLI J.* 2020;19:1017–1037. DOI: 10.17179/excli2020-2591.

17. Srivastava R.K., Dar H.Y., Mishra P.K. immunoporosis: immunology of osteoporosis-role of T cells. *Front Immunol.* 2018;9:657. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00657.
18. Поворознюк В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А. Иммунологические аспекты постменопаузального остеопороза. *Бюллетень сибирской медицины.* 2013;3(11):21–26.
19. Dou C., Ding N., Zhao C., Hou T., Kang F., Cao Z. et al. Estrogen deficiency – mediated M2 macrophage osteoclastogenesis contributes to M1/M2 ratio alteration in ovariectomized osteoporotic mice. *J. Bone Miner. Res.* 2018;33(5):899–908. DOI: 10.1002/jbmr.3364.
20. Li Z., Zhu X., Xu R., Wang Y., Hu R., Xu W. Deacylcynapicrin Inhibits RANKL –induced osteoclastogenesis by inhibiting NF- κ B and MAPK and promoting M2 polarization of macrophages. *Front Pharmacol.* 2019;10:599. DOI: 10.3389/fphar.2019.00599.
21. Nevzati E., Shafighi M., Bakhtian K.D. et al. Estrogen induces nitric oxide production via nitric oxide synthase activation in endothelial cells. Neurovascular events after subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochirurgica Supplement.* 2015;120:141–145. DOI: 10.1007/978-3-319-04981-6_24.
22. Душкин М.И. Макрофаг многоликий и вездесущий. *Наука из первых рук.* 2012;5(47):26–33.
23. Chen Y., Jiang W., Yong H., He M., Yang Y., Deng Z. et al. Macrophages in osteoarthritis: pathophysiology and therapeutics. *Am. J. Transl. Res.* 2020;12(1):261–268. PMID: 32051751; PMCID: PMC7013211.
24. Алдангарова Г.А., Жаймырзаева Г.А., Мусабекова Ж.Б., Абзалиев К.Б. Особенности сердечно-сосудистой системы женщины в период гормональной перестройки. *Вестник хирургии Казахстана.* 2018;57(4):8–15.
25. Скрипникова И.А., Косматова О.В., Колчина М.А., Мякова М.А., Алиханова Н.А. Атеросклероз и остеопороз. Общие мишени для влияния сердечно-сосудистых и антиостеопорозных препаратов (часть II). Влияние антиостеопорозных препаратов на состояние сосудистой стенки. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2019;15(3):359–367. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-3-359-367.
26. Fandino J., Marbacher S., Fathi A.-R. et al. Neurovascular events after subarachnoid hemorrhage. *Cham: Springer International Publishing;* 2015:141–145. ISBN 978-3-319-04981-6.
27. Бочкарева Е.В., Бутина Е.К., Савин А.С., Драпкина О.М. Кальциноз артерий молочной железы и остеопороз у женщины в постменопаузе (клинический случай и мнение по проблеме). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020;19(4):94–98. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2574.

Информация 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, <http://orcid.org/0000-0003-2010-3296>

Захватов Алексей Николаевич – д-р мед. наук, профессор, кафедра общей хирургии имени профессора Н.И. Алясова, МГУ им. Н.П. Огарёва, г. Саранск, zachvatan78@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1433-0337>

Самарина Дарья Владимировна – студентка, МГУ им. Н.П. Огарёва, г. Саранск, SamarinaD@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7259-8473>

✉ **Захватов Алексей Николаевич**, zachvatan78@mail.ru

Поступила в редакцию 08.02.2021;
одобрена после рецензирования 17.02.2021;
принята к публикации 25.05.2021

УДК 616.132.2-089.86-037:616.12-005.4-03
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-152-161>

Коморбидность ишемической болезни сердца и ее значение в прогнозировании результатов аортокоронарного шунтирования

Рублев В.Ю.¹, Гельцер Б.И.¹, Сергеев Е.А.¹, Котельников В.Н.¹, Карпов Р.С.²

¹Дальневосточный федеральный университет (ДВФУ)
Россия, 690091, г. Владивосток, ул. Суханова, 8

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

РЕЗЮМЕ

Представлен анализ научной литературы по проблеме коморбидности ишемической болезни сердца (ИБС) и оценке ее влияния на результаты аортокоронарного шунтирования (АКШ). Показано, что наиболее частыми вариантами коморбидной патологии у больных ИБС являются артериальная гипертензия (АГ), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), метаболический синдром (МС) и сахарный диабет (СД). Сердечно-сосудистая коморбидность помимо АГ проявляется также фибрилляцией предсердий, острой церебральной ишемией, атеросклерозом сонных артерий и артерий нижних конечностей, хронической сердечной недостаточностью.

Респираторная коморбидность, представленная ХОБЛ, увеличивает риск послеоперационных осложнений АКШ в 2 раза, а 10-летняя выживаемость этих больных снижается до 30%. У больных ИБС с МС риск послеоперационной летальности увеличивается в 1,4 раза, а 5-летняя выживаемость снижается в 3 раза. СД существенно ухудшает долгосрочную выживаемость больных после АКШ и является независимым предиктором острых сердечно-сосудистых событий в отдаленный период после реваскуляризации. Наличие различных вариантов коморбидности у больных ИБС требует персонализированного подхода к управлению рисками неблагоприятных исходов АКШ и внедрения в клиническую практику современных технологий искусственного интеллекта, повышающих точность прогнозирования.

Ключевые слова: коморбидность, ишемическая болезнь сердца, аортокоронарное шунтирование, прогнозирование

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

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ в рамках научных проектов № 18-29-03131, № 19-29-01077.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ДВФУ (протокол № 12 от 15.11.2017).

Для цитирования: Рублев В.Ю., Гельцер Б.И., Сергеев Е.А., Котельников В.Н., Карпов Р.С. Коморбидность ишемической болезни сердца и ее значение в прогнозировании результатов аортокоронарного шунтирования. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(1):152–161. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-152-161>.

✉ Котельников Владимир Николаевич, 671235@mail.ru

Comorbidity of coronary artery disease and its significance in predicting the results of coronary artery bypass grafting

Rublev V.Yu.¹, Geltser B.I.¹, Sergeev E.A.¹, Kotelnikov V.N.¹, Karpov R.S.²

¹ Far Eastern Federal University (FEFU)

6, Sukhanova Str., Vladivostok, 690091, Russian Federation

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

ABSTRACT

The review presents an analysis of the scientific literature on comorbidity of coronary artery disease (CAD) and assessment of its impact on the results of coronary artery bypass grafting (CABG). Arterial hypertension (AH), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), metabolic syndrome (MS), and diabetes mellitus (DM) have been shown to be the most common comorbidities in CAD patients. Clinical manifestations of cardiovascular comorbidities also include atrial fibrillation, acute cerebral ischemia, atherosclerosis of carotid and lower limb arteries, and chronic heart failure.

Concomitant COPD doubles the risk of postoperative complications after CABG and reduces the 10-year survival rate in patients to 30%. In CAD patients with MS, the risk of postoperative mortality increases by 1.4 times, and the 5-year survival rate decreases by 3 times. Diabetes significantly worsens the long-term survival of patients after CABG and is an independent predictor of acute cardiovascular events after revascularization in the long term. The presence of various comorbidities in CAD patients requires a personalized approach to managing the risks of adverse outcomes after CABG and introduction of modern artificial intelligence (AI) technologies into clinical practice, which significantly increase the accuracy of prognosis.

Keywords: comorbidity, coronary artery disease, coronary artery bypass grafting, prognosis

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 RFBR grants No. 19-29-01077 and No. 18-29-03131.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local Ethics Committee at Far Eastern Federal University (Protocol No. 12 of 15.11.2017).

For citation: Rublev V.Yu., Geltser B.I., Sergeev E.A., Kotelnikov V.N., Karpov R.S. Comorbidity of coronary artery disease and its significance in predicting the results of coronary artery bypass grafting. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(1):152–161. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-152-161>.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время под коморбидностью понимают сосуществование двух или более заболеваний вне зависимости от активности каждого из них, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени у одного пациента [1]. Доказана ее связь с неблагоприятными исходами заболеваний, увеличением рисков нежелательных эффектов от лекарственной терапии и значительным ростом экономических затрат на лечение. К основным причинам роста коморбидных состояний относят увеличение продолжительности

жизни населения в развитых странах. Так, более 50% людей старше 60 лет имеют не менее трех заболеваний, а доля больных в старших возрастных группах с пятью и более коморбидными патологиями постоянно возрастает [2]. Коморбидность ишемической болезни сердца (ИБС) с другими формами патологий существенно ухудшает ее клиническое течение, снижает эффективность терапии и прогноз выживаемости после реваскуляризации миокарда. Именно поэтому проблеме коморбидности у данной категории больных уделяется особое внимание [3].

В настоящее время аортокоронарное шунтирование (АКШ) является одним из самых распространенных видов хирургического лечения ИБС, в результате которого восстанавливается коронарный кровоток, увеличивается качество и продолжительность жизни пациентов. Оценка его отдаленных результатов является предметом многочисленных исследований. Так, накопленный клинический опыт свидетельствует о том, что операция АКШ не предотвращает в полном объеме прогрессирующей или рецидивирующей ишемии миокарда. Доказано, в частности, что через 2–3 года после АКШ рецидив стенокардии развивается у 3,5–7,2% больных, а к 5-му году их число возрастает до 17–36% [4].

Частота и сроки возникновения рецидива стенокардии обусловлены клиническими особенностями ИБС до реваскуляризации миокарда, операционными факторами риска, наличием или отсутствием постинфарктного кардиосклероза, распространенностью и локализацией стенозирующего поражения коронарных артерий (КА), наличием и активностью коморбидной патологии [5–9]. В многоцентровом исследовании общества торакальных хирургов США были установлены факторы, чаще всего являющиеся причиной повторной госпитализации больных после АКШ. К ним относились: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (отношение шансов (ОШ) 1,81), цереброваскулярные заболевания (ОШ 1,56), сахарный диабет (СД) (ОШ 1,44) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (ОШ 2,21).

Показано, что через 1 год после АКШ среди пациентов старших возрастных групп с коморбидностью чаще сохраняются поведенческие факторы риска, влияющие на их качество жизни и исход заболевания (табакокурение, нерегулярный прием лекарств, несоблюдение диеты, малоподвижный образ жизни и др.) [10, 11]. По результатам национального исследования в Исландии было установлено, что 5-летняя выживаемость больных после АКШ составила 89,9%, а наиболее значимыми предикторами смертности были коморбидные состояния: ХОБЛ, хроническая почечная недостаточность и СД [12]. В другом исследовании было установлено, что достоверными предикторами отдаленной смертности (через 7 лет после АКШ) являются цереброваскулярные заболевания, значимые стенозы периферических артерий, ХОБЛ, ХСН и желудочковые аритмии [13].

По данным регистра Российского кардиохирургического центра, 10-летняя выживаемость больных после АКШ составила 76,4%, а к достоверно влияющим на выживаемость факторам относились сопутствующие заболевания: СД, ХОБЛ и ишемический

инсульт (ИИ) [14]. В ряде исследований было показано, что отрицательный прогноз АКШ связан также с наличием аневризмы левого желудочка (ЛЖ), низкой фракции выброса (ФВ), малым диаметром КА и использованием венозных трансплантатов [4, 8, 12, 14]. Количество и «качество» сопутствующей патологии у больных с ИБС ассоциируются с определенными гендерными различиями: у женщин чаще встречаются артериальная гипертензия (АГ), СД, патология щитовидной железы, бронхиальная астма, варикозная болезнь, а у мужчин – АГ, стенозы артерий нижних конечностей, ХОБЛ и мочекаменная болезнь.

Отмечено, что наличие коморбидности у пациентов с ИБС, планируемых на АКШ, является правилом, а не исключением, что требует оптимальной стратегии персонализированной терапии сочетанных заболеваний в рамках предоперационной подготовки, а также соблюдения рекомендаций по их обследованию и лечению в послеоперационном периоде. Кроме того, понимание клинико-патологических особенностей различных вариантов коморбидности и общебиологических закономерностей «неслучайного» сочетания болезней – синтропии – должно обеспечить более высокую эффективность управления рисками неблагоприятных исходов хирургической реваскуляризации миокарда. Особую актуальность в этих случаях приобретает междисциплинарное взаимодействие специалистов, в том числе в области информационных технологий, позволяющее оценить более широкий спектр предикторов, характеризующих прогноз послеоперационного периода и отдаленных последствий АКШ. Вместе с тем проблема коморбидности ИБС с учетом ее «типологической» специфики, включающей сердечно-сосудистый, респираторный, метаболический и другие клинические варианты, до конца не решена и требует дальнейшего изучения.

КОМОРБИДНОСТЬ ИБС И ДРУГИХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Патология коронарных, цереброваскулярных и периферических артерий развивается, как правило, параллельно, что обусловлено едиными патофизиологическими механизмами атеросклеротического поражения сосудистого русла. Так, например, сочетание атеросклеротической окклюзии сонных артерий и КА имеет место у 74,7–92,4% пациентов. К наиболее частым клиническим вариантам ассоциативной сосудистой коморбидности ИБС относят АГ, которую, по данным разных источников, диагностируют у 64–81,2% этих больных [15–17]. При этом в возрасте до 50 лет она фиксируется у 45% из них, а

после 70 лет – у 85%. Комбинация этих патологий приводит к возрастанию ригидности ЛЖ за счет его гипертрофии, что ухудшает клинические перспективы больных после реваскуляризации миокарда [18]. По данным 3-летнего наблюдения, при отсутствии лечения АГ частота гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) у больных ИБС возрастала от 57 до 77%, а число случаев диастолической и систолической дисфункции обоих желудочков сердца резко увеличивалось [19].

В других исследованиях ГЛЖ регистрировалась от 11,8 до 59% больных ИБС. Клиническое значение ГЛЖ состоит, прежде всего, в том, что она является независимым и сильным предиктором сердечно-сосудистой смертности: ее наличие увеличивает риск смерти больных ИБС в 2 раза [18]. При коморбидности ИБС и АГ увеличение массы миокарда ЛЖ имеет большее прогностическое значение в отношении смертности, чем степень повышения артериального давления (АД) и другие факторы риска, за исключением возраста, причем наихудший прогноз имеет место у пациентов с концентрической ГЛЖ [19]. Это обусловлено тем, что при ГЛЖ сокращается количество резистивных микрососудов на единицу ткани миокарда, ускоряется ремоделирование коронарного русла, снижается его вазодилатационный потенциал и увеличивается интракардиальное сосудистое сопротивление. Кроме того, эти изменения способствуют развитию периваскулярного фиброза, что также ограничивает коронарный резерв и увеличивает потребность миокарда в кислороде.

Сочетание АГ, ГЛЖ и ИБС значительно увеличивает жесткость КА и ухудшает прогноз обоих заболеваний [20]. Вместе с тем было показано, что у больных ИБС с ГЛЖ комбинация АКШ и хирургической реконструкции ЛЖ для уменьшения его объема не приводили к снижению выраженности кардиальных симптомов, переносимости физических нагрузок, частоты госпитализаций и смертности [21]. У пациентов с ИБС, ассоциированной с АГ, при неэффективном контроле АД через 3–5 лет после АКШ достоверно чаще, чем у лиц с эффективным контролем диагностируют рецидивы стенокардии, прогрессирует коронарный атеросклероз и стенозирование шунтов. Эти изменения были тесно взаимосвязаны с уровнем и индексом времени среднесуточного систолического и диастолического АД, недостаточной степенью его ночного снижения.

Частое сочетание ИБС, АГ и атеросклероза сонных артерий определяет высокий риск развития у данной категории больных ИИ. Так, ИБС была диагностирована у 74% больных с ИИ [22]. В других исследованиях сочетание ИБС и ИИ фиксировалось в 30–60% случаев [23]. Согласно данным различных

авторов, гемодинамически значимые стенозы сонных артерий обнаруживаются у 2,8–17% больных, оперированных по поводу АКШ. Показано, что у 28–40% больных после каротидной эндартерэктомии диагностируется сопутствующее поражение КА [24]. У больных с транзиторной ишемической атакой или ИИ в анамнезе риск развития повторной острой церебральной ишемии в периоперационном периоде возрастает до 8,5%. При этом риск смерти у пациентов после одномоментной АКШ и эндартерэктомии составляет 10–12% [23, 24].

Пароксизмы ФП развиваются в послеоперационном периоде у 30–50% пациентов, перенесших АКШ в условиях искусственного кровообращения (ИК) и несколько реже при выполнении АКШ на работающем сердце, что увеличивает риск развития эмболических осложнений в 4 раза и 3 раза – риск сердечной смерти [25]. Более высокая частота возникновения ФП ассоциируется с пожилым возрастом, мужским полом, пролонгированной искусственной вентиляцией легких, мультифокальным атеросклерозом, ХОБЛ, дилатацией левого предсердия, клапанными поражениями, эпизодами ФП до операции, СД и ожирением.

Патогенетические особенности послеоперационной ФП обусловлены наличием новых триггеров, связанных с кардиохирургическим вмешательством и ИК: нарушением ионного состава крови, травматическим отеком предсердий, активацией системы комплимента и экспрессией провоспалительных цитокинов, усилением симпатической активности, окислительным стрессом, перикардиальным выпотом. Установлено также, что наличие даже единичного пароксизма ФП в послеоперационном периоде является независимым фактором риска развития ее постоянной формы (ОР 4,99). Длительно существующая коморбидность ИБС и ФП в дооперационном периоде усугубляет ишемическое повреждение миокарда и ухудшает гемодинамический статус больных. Эпизоды ФП до АКШ резко увеличивают риск внезапной смерти в послеоперационном периоде (9 против 2%), развития терминальной стадии ХСН (18 против 7%) и ишемических цереброваскулярных событий (7 против 2%) [26]. Для предотвращения этих осложнений разработаны различные варианты одномоментного хирургического лечения пароксизмальных и персистирующих форм ФП во время операции АКШ, что способствует восстановлению и стабилизации синусового ритма у значительного количества больных, улучшению структурно-функциональных и электрофизиологических характеристик миокарда [27].

Хроническая ишемия нижних конечностей сочетается с ИБС у 37–78% больных [28]. Комбинация атеросклеротического повреждения артерий нижних

конечностей, ветвей дуги аорты и брюшного отдела аорты встречается практически у половины пациентов с ИБС [24]. Для таких пациентов риск ИИ и ИМ в раннем послеоперационном периоде после АКШ достигает 12% (против 3,8% в общей популяции) [22, 23]. В зависимости от количества поврежденных артериальных бассейнов риск послеоперационных сосудистых событий возрастает от 1,64 до 10,5 раз по сравнению с изолированным атеросклерозом КА. Определены независимые предикторы общей и кардиоваскулярной смертности после АКШ в группе пациентов с мультифокальным атеросклерозом, к которым относят наличие клинических проявлений ишемии нижних конечностей (ОШ 3,6) и снижение лодыжечно-плечевого индекса без клинических проявлений (ОШ 2,4). Трехлетняя сердечно-сосудистая смертность после АКШ у пациентов с мультифокальным атеросклерозом составляет 18,5 против 11,2% в общей популяции больных ИБС [29].

В европейском эпидемиологическом исследовании ХСН III–IV ФК выявлялась у 5 и 0,6% больных ИБС соответственно [30]. Доказано, что хроническое нарушение коронарного кровообращения приводит к структурным изменениям кардиомиоцитов и снижению сократимости миокарда за счет формирования ишемической кардиомиопатии. Ограничение сократительной функции ЛЖ способствует развитию артериальной гипоксемии, повышает потребность миокарда в кислороде и ухудшает клиническое течение ИБС. Установлено, что для больных с ИБС в сочетании с ХСН хирургическая реваскуляризация миокарда предпочтительнее, чем чрескожное коронарное вмешательство. По данным метаанализа, у пациентов с ФВЛЖ $\leq 35\%$ после АКШ операционная смертность составляет 50%, а 5-летняя выживаемость – 73% [13, 24]. У больных с нормальной ФВ этот показатель равен 2%, а 5-летняя выживаемость – 83,8%. Таким образом, к наиболее частым и «опасным» проявлениям сердечно-сосудистой коморбидности у больных ИБС следует отнести АГ с ГЛЖ, ХСН, ФП, атеросклеротические стенозы сонных и периферических артерий, инциденты острой церебральной ишемии. Результативность АКШ в этих случаях зависит от эффективности риск-стратификации больных в дооперационном периоде, а также индивидуально ориентированных программ их подготовки к операции и послеоперационной реабилитации.

КОМОРБИДНОСТЬ ИБС И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

По данным ряда исследований, распространенность ХОБЛ в России составляет в общей популяции 15,3%, а среди лиц с респираторными симптомами –

21,8%. При этом летальность от данного заболевания занимает 4-е место в мире. ХОБЛ относят к мультисистемным заболеваниям, важнейшим экстрапульмональным проявлением которого является поражение сердечно-сосудистой системы. Крупные эпидемиологические исследования демонстрируют, что ведущей причиной летальности больных ХОБЛ является сердечно-сосудистая патология, которая фиксируется не менее чем у 50% этих больных [31]. Показано, что снижение объема форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФВ_1$) на каждые 10% увеличивает риск сердечно-сосудистой летальности на 28%, а нефатальных коронарных событий – на 20% [32].

Ключевыми механизмами сердечно-сосудистой коморбидности при ХОБЛ являются хроническое системное воспаление, артериальная гипоксемия и тканевая гипоксия, оксидативный стресс и деградация внеклеточного матрикса, которые ускоряют атерогенез, участвуют в патогенезе нарушений интракардиальной, центральной и легочной гемодинамики, сократительной функции миокарда. Ряд авторов указывают на определенные трудности диагностики ИБС у больных ХОБЛ в связи с тем, что в клинической симптоматике коморбидной патологии доминирует не коронарный синдром, а признаки диспноэ, обусловленные дыхательной недостаточностью [33, 34].

Одним из факторов, способствующих атипичному течению ИБС у больных ХОБЛ, является хроническая артериальная гипоксемия, которая повышает порог болевой чувствительности. Этим объясняют, в частности, что у больных ХОБЛ чаще встречаются безболевого формы ишемии миокарда, которые фиксируются у 66,7–84,4% пациентов. По результатам ряда исследований, у больных с сочетанной патологией атипичная локализация боли в груди фиксируется гораздо чаще, чем при изолированной ИБС [35, 36].

У больных ИБС на фоне ХОБЛ наблюдается и более тяжелое течение стенокардии и ХСН. Кроме того, у пациентов с сочетанной патологией выраженность бронхиальной обструкции существенно выше, чем у больных с изолированной ХОБЛ. К основным механизмам взаимного отягощения этих заболеваний относят увеличение легочного шунта, как за счет дисбаланса вентиляционно-перфузионных отношений, характерного для ХОБЛ, так и альвеолярного шунта на фоне левожелудочковой недостаточности и диффузионных нарушений, связанных с ишемической кардиомиопатией. Следует отметить, что прогрессирование ИБС и ХОБЛ при их сочетании определяется общностью некоторых звеньев их патогенеза. В частности, формирование вторичной

легочной АГ увеличивает нагрузку на правые отделы сердца и левое предсердие, ограничивая коронарный резерв, что усиливает ишемию миокарда обоих желудочков и способствует прогрессированию коронарной и легочно-сердечной недостаточности [37].

Полагают, что тяжелое течение ХОБЛ нивелирует «классические» клинико-функциональные проявления ИБС [33]. В этих ситуациях необходим более тщательный мониторинг за качеством физиологических функций в динамике заболевания. Кроме того, по данным разных источников, частота установленного диагноза ХОБЛ у больных ИБС, направляемых на АКШ, очень вариабельна и составляет от 6,7 до 14% [36]. Однако проведение спирографии всем больным перед АКШ позволяет диагностировать обструктивные нарушения легочной вентиляции более чем у трети из них. Таким образом, в реальной клинической практике проблема распространенности респираторно-кардиальной коморбидности у больных ИБС является недооцененной ввиду гиподиагностики ХОБЛ. Доказано, что шкала оценки SYNTAX II является полезным инструментом для оптимизации выбора метода хирургической реваскуляризации и предсказания 4-летних результатов выживаемости у пациентов со сложными вариантами ИБС, к которым относят ее сочетание с ХОБЛ. Ее использование показало, что шансы осложнений в течении госпитального периода у больных с кардиореспираторной коморбидностью повышаются в 2 раза [35]. В других исследованиях установлено увеличение риска смертности пациентов с ХОБЛ после АКШ в 1,4–1,8 раза по сравнению с группой контроля (27,2 против 14,5%) [34]. Согласно результатам испанского регистра, 10-летняя выживаемость больных с коморбидностью ИБС и ХОБЛ после АКШ составляет 30% [33].

В ряде исследований указывается на предиктивную роль отдельных показателей вентиляционной функции легких в оценке ранних и отдаленных последствий АКШ у больных ХОБЛ. Показано, в частности, что $ОФВ_1$ относится к информативным предикторам 5-летней выживаемости больных ХОБЛ, перенесших АКШ [33]. Согласно другим данным, значение $ОФВ_1$ менее 60% от должных величин является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении послеоперационных респираторных осложнений и отдаленных результатов реваскуляризации [36].

Показано также предиктивное значение форсированной жизненной емкости легких в оценке риска развития нозокомиальных пневмоний, ателектазов, инфекций послеоперационной раны, увеличения длительности ИВЛ после операции, реинтубации. Одним из факторов, усугубляющих дыхательную не-

достаточность и риск кардиоваскулярных осложнений в послеоперационном периоде у больных ХОБЛ, является дисфункция дыхательных мышц, своевременная диагностика и коррекция которой на этапе предоперационной подготовки позволяет снизить риск послеоперационных осложнений. Показано, что преабилитация больных ХОБЛ с использованием дыхательных тренажеров и современных средств бронхолитической терапии существенно улучшает прогноз послеоперационного периода и темпы восстановления респираторных функций [33].

КОМОРБИДНОСТЬ ИБС И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Метаболический синдром (МС) определяется как комплекс эндокринно-метаболических нарушений, ассоциированных с инсулинорезистентностью. Детальное исследование механизмов развития МС имеет важное клиническое значение, поскольку синдром обратим и поддается терапевтическому контролю. В «классическом» варианте МС характеризуется абдоминальным ожирением, дислипидемией, нарушением метаболизма углеводов и АГ, что в совокупности определяет его высокий атерогенный потенциал. Так, частота развития ИБС у лиц с МС повышается в 2,9–4,2 раза, а смертность – в 2,6–3 раза. Наличие МС после АКШ фиксировалось у 55,4% женщин и 41,3% мужчин [38]. У пациентов с МС почти в 4 раза возрастает частота развития жизненно опасных сердечно-сосудистых заболеваний [39].

Доказано значение отдельных компонентов МС и их сочетаний в развитии коронарного атеросклероза, ГЛЖ, диастолической дисфункции ЛЖ, ФП и других вариантов сердечно-сосудистой коморбидности [39, 40]. По данным отдельных исследований, полный кластер МС формируется в течение не менее 10 лет, а его многокомпонентные варианты отличаются коморбидностью тяжелой степени [41, 42].

Развитие острых сердечно-сосудистых событий после проведения АКШ в группе больных с МС достоверно выше, а ряд авторов свидетельствует о существенном увеличении смертности у этих больных (2,4 против 0,9) [42]. Согласно данным Американского общества торакальных хирургов, наличие МС увеличивает риск послеоперационной летальности в 1,4 раза [43]. При МС в 2,5 раза увеличивается риск развития инфекционных осложнений со стороны органов дыхания и послеоперационной раны, а тщательная коррекция углеводного обмена на периоперационном этапе сокращает его в 2 раза. В другом исследовании подтверждена достоверная связь МС с развитием после АКШ раневых инфекционных и легочных осложнений (ОШ 6,64), сердечных аритмий

(ОШ 5,47), увеличением случаев пролонгированной интубации (ОШ 5,47) и почти с 3-кратным повышением риска послеоперационной смертности по сравнению с группой контроля (3,1 против 1,1%) [42, 43]. У больных ИБС с МС поражение КА обычно более диффузное и дистальное, что в ряде случаев ограничивает проведение эндоваскулярной реваскуляризации. Этим объясняется преимущество АКШ с использованием артериальных шунтов по сравнению с чрескожным коронарным вмешательством в этой группе пациентов. Хирургическая реваскуляризация миокарда у больных ИБС с МС старше 65 лет повышает их выживаемость в течение 10 лет почти на 50% [39].

Кроме того, показано, что при окклюзии КА в группе пациентов с МС степень развития коллатерального русла меньше, а течение атеросклероза более «агрессивное» с повышенным риском развития различных осложнений. Высокий риск неблагоприятных кардиальных событий, окклюзии шунта или нового поражения КА в течение 2–5 лет после АКШ коррелирует с уровнем триглицеридов и гликемией в крови. Было показано, что у больных МС с высоким уровнем триглицеридов и с повышенным (>8,6%) уровнем гликированного гемоглобина в предоперационном периоде смертность после АКШ увеличивается в 4 раза [44].

При сочетании ИБС и МС в отдаленном периоде реваскуляризации частота развития ХСН возрастает на 46%. Согласно данным шотландского регистра, после АКШ у пациентов с индексом массы тела (ИМТ) 27,5–30 кг/м² 5-летняя смертность была ниже на 41% по сравнению с больными, у которых ИМТ был более 30 кг/м² [12]. Эти данные подтверждают гипотезу об атерогенной и воспалительной активности висцеральной жировой ткани у пациентов с МС. Так, согласно результатам когортного 5-летнего исследования, больные с МС после АКШ, распределенные по наличию или отсутствию ожирения, значительно разнятся в показателях ранних послеоперационных осложнений (30,26 против 20,75%, ОШ 2,04) и 5-летней смертности (11,84 против 3,74%, ОШ 4,65) [45].

КОМОРБИДНОСТЬ ИБС И САХАРНОГО ДИАБЕТА

По данным Всемирной организации здравоохранения, число пациентов с СД среди населения неуклонно растет и составляет около 2,1%, а его вклад в общую смертность к 2030 г. будет около 3,3%. Согласно исследованию DECODE, распространенность СД увеличивается с возрастом, независимо от пола, а риск заболеваемости в течение жизни составляет 30–40%. Распространенность СД среди пациентов с ИБС, планируемых на хирургическое лечение, составляет около 35% [46, 47].

СД относят к ведущим патогенетическим факторам развития и прогрессирования заболеваний системы кровообращения, а риск сердечно-сосудистой смертности у пациентов с сочетанием ИБС и СД увеличивается в 2 раза в мужской популяции и 4 раза – в женской [48]. Показано, в частности, что смертность при остром коронарном синдроме у пациентов с СД в 2–3 раза выше, чем у больных с нормальным углеводным обменом [49]. При коморбидности ИБС и СД атеросклеротическое поражение КА более диффузное, с частым вовлечением эпикардального сегмента, повышенной склонностью к рестенозам и окклюзии шунтов [44].

В ряде исследований отмечено увеличение летальности во время АКШ в группе больных с СД (3 против 1%) [39, 42, 44]. В других работах показано, что непосредственные исходы АКШ при наличии у больных СД могут и не различаться по сравнению с пациентами без СД [45]. Так, согласно данным ретроспективного анализа 4 508 операций бимаммарного АКШ, наличие СД не повлияло на общую госпитальную смертность, однако ассоциировалось с раневой инфекцией и послеоперационным кровотечением. В схожем исследовании наличие СД не повышало риск сердечно-сосудистых осложнений, смертности и других госпитальных осложнений за исключением почечной дисфункции [50, 51]. Вместе с тем клинические перспективы отдаленных результатов АКШ у больных СД не так оптимистичны. Так, выживаемость пациентов после АКШ с СД и без него на протяжении 1, 5, 10 и 20 лет составила, соответственно: 94 против 94%, 80 против 84%, 56 против 66% и 20 против 32% [52].

СД существенно ухудшает долгосрочную выживаемость после хирургической реваскуляризации, являясь независимым предиктором острых сердечно-сосудистых событий [41, 48]. Причем у пациентов с СД 2-го типа, требующим инсулинотерапии, значительно чаще развивались ИИ, ИМ или летальный исход как в течение краткосрочного периода наблюдения (30 дней), так и в среднесрочном периоде (1 год) – ОШ 1,66 и 1,50 соответственно [53]. У пациентов с СД 1-го типа, согласно регистру SWEDENHEART, риск смерти после АКШ возрастал более чем в 2 раза по сравнению с общей группой больных (ОШ 2,04) [54].

Пятилетняя смертность после АКШ в группе пациентов с СД была в 6 раз выше по сравнению с контрольной группой (12,1 и 2,1% соответственно). В структуре 5-летней смертности у пациентов после АКШ с СД превалирует острая сердечная недостаточность, как правило, связанная с ИМ [52]. На долгосрочный прогноз влияет также наличие предиабета, выявленного на предоперационном этапе.

Так, после АКШ у таких пациентов риск острых сердечно-сосудистых событий достоверно выше (ОШ 1,40), что доказывает важность активного подхода к выявлению СД [50]. Шестилетние результаты выживаемости у пациентов с СД после АКШ, проведенного на работающем сердце, достоверно отличаются от результатов АКШ с ИК и составляют 69,9 и 54,7% соответственно [54].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные литературы свидетельствуют о том, что наличие определенных видов коморбидной патологии у больных ИБС является важнейшим прогностическим фактором, характеризующим продолжительность и качество жизни после АКШ. К наиболее частым и неблагоприятным вариантам сочетанной патологии следует отнести сердечно-сосудистую, респираторную и метаболическую коморбидность, клинические проявления которой оказывают существенное влияние на результативность хирургической реваскуляризации миокарда. Наличие коморбидной патологии у больных ИБС требует персонализированных подходов к пери- и послеоперационному ведению больных, а также разработки автоматизированных программ прогнозирования осложнений и отдаленных последствий хирургического лечения с учетом индивидуальных факторов риска. Кроме того, внедрение в клиническую практику современных технологий искусственного интеллекта позволят существенно повысить точность прогнозирования результатов АКШ и оптимизировать расходы на лечение.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Ширинский В.С., Ширинский И.В. Коморбидные заболевания – актуальная проблема клинической медицины. *Сибирский медицинский журнал*. 2014;29(1):7–12. DOI: 10.29001/2073-8552-2014-29-1-7-12.
2. Сумин А.Н., Корок Е.В., Щеглова А.В., Барабаш О.Л. Коморбидность у больных ишемической болезнью сердца: гендерные особенности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(5):622–629. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-622-629.
3. Бокерия Л.А., Аронов Д.М. и др. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. *КардиоСоматика*. 2016;7(3–4):5–71.
4. Чернявский А.М., Ефремова О.С., Рузматов Т.М., Эфендиев Е.У. Предикторы отдаленной летальности больных ишемической болезнью сердца с выраженной левожелудочковой дисфункцией. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2015;19(2):49–54. DOI: 10.21688/1681-3472-2015-2-49-54.
5. Zubarevich A., Kadyraliev B., Arutyunyan V. et al. On-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery for multi-vessel coronary revascularization. *J. Thorac. Dis.* 2020;12(10):5639–5646. DOI: 10.21037/jtd-20-1284.
6. Selcuk E., Cevirme D., Bugra O. Prognostic value of coronary dominance in patients undergoing elective coronary artery bypass surgery. *Braz. J. Cardiovasc. Surg.* 2020;35(4):452–458. DOI: 10.21470/1678-9741-2019-0079.
7. Liu M.-J., Chen Ch.-F., Gao X.-F., Liu X.-H., Xu Y.-Zh. In-hospital outcomes of chronic total occlusion percutaneous coronary intervention in patients with and without prior coronary artery bypass graft: A systematic review and meta analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99(23):e19977. DOI: 10.1097/MD.00000000000019977.
8. Antonopoulos A.S., Odutayo A., Oikonomou E.K., Trivella M., Petrou M., Collins G.S. et al. Development of a risk score for early saphenous vein graft failure: An individual patient data meta-analysis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2020;160(1):116–127.e4. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2019.07.086.
9. Барбараш О.Л., Помешкина С.А., Кондрикова Н.В., Трубникова О.В. Проблемы внедрения программ реабилитации после коронарного шунтирования в России. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2017;10(4):8–12. DOI: 10.17116/kardio20171048-12.
10. Lancey R., Kurlansky P., Argenziano M. et al. Uniform standards do not apply to readmission following coronary artery bypass surgery: A multi-institutional study. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2015;149(3):850–857.e1. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2014.08.059.
11. D'Agostino R.S., Jacobs J.P., Bedhwar V., Fernandez F.G., Paone G., Wormuth D.W. et al. The society of thoracic surgeons adult cardiac surgery database: 2018 update on outcomes and quality. *Ann. Thorac. Surg.* 2018;105(1):15–23. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2017.10.035.
12. Johannesdottir H., Arnadottir L.O., Adalsteinsson J.A. et al. Favourable long-term outcome after coronary artery bypass grafting in a nationwide cohort. *Scandin. Cardiovasc. J.* 2017;51(6):327–333. DOI: 10.1080/14017431.2017.1364418.
13. Wu C., Camacho F.T., Zhao S., Wechsler A.S., Culliford A.T., Lahey S.G. et al. Long-term mortality of coronary artery bypass graft surgery and stenting with drug-eluting stents. *Ann. Thorac. Surg.* 2013;95(4):1297–1305. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.11.073.
14. Эфрос Л.А., Самородская И.В. Выживаемость и трудоспособность у мужчин после коронарного шунтирования (анализ данных регистра). *Клиническая медицина*. 2013;91(5):27–31.
15. Оганов Р.Г. Сосудистая коморбидность: общие подходы к профилактике и лечению. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;11(1):4–7.
16. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Гусева Т.Ф. Вариабельность артериального давления при артериальной гипертензии в сочетании с ишемической болезнью сердца: прогностическая значимость и возможности коррекции в реальной клинической практике. *Артериальная гипертензия*. 2018;24(2):246–256. DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-2-246-256.
17. Чазова И.Е. Артериальная гипертония в свете современных рекомендаций. *Терапевтический архив*. 2018;90(9):4–7. DOI: 10.26442/terarkh20189094-7.

18. Комиссарова С.М., Захарова Е.Ю., Севрук Т.В., Устинова И.Б., Красько О.В. Прогностическое значение глобальной продольной деформации у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. *Российский кардиологический журнал*. 2018;154(2):7–12. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-2-7-12.
19. Luan L., Hao H., Li S. A review of studies of quality of life for chinese-speaking patients with ischemic heart disease. *Value in Health Regional Issues*. 2018;15:82–90. DOI: 10.1016/j.vhri.2017.08.013.
20. Сасонко М.Л., Атьков О.Ю., Гурфинкель Ю.И. Взаимосвязь между гипертрофией миокарда левого желудочка и ремоделированием микроциркуляторного русла у пациентов с артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2014;20(5):433–441. DOI: 10.18705/1607-419X-2014-20-5-433-441.
21. Бокерия Л.А., Никонов С.Ф., Банделиани Н.Г., Чеишвили З.М., Крымов К.В. Эффективность и влияние многофакторного подхода к лечению больных ишемической болезнью сердца после изолированного коронарного шунтирования и его сочетания с геометрической реконструкцией левого желудочка на качество жизни и потребность в госпитализациях (результаты 12-месячного рандомизированного клинического исследования). *Анналы аритмологии*. 2012.8(4):43–54.
22. Филимонова П.А., Волкова Л.И., Алашеев А.М. и др. Внутрибольничный инсульт у пациентов после кардиохирургических операций и инвазивных вмешательств на сердце. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(4):38–45. DOI: 10.14412/2074-2711-2017-4-38-45.
23. Чичкова М.А., Козлова О.С., Орлов Ф.В. Особенности сочетания инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения. *Астраханский медицинский журнал*. 2016;11(1):55–63.
24. Naylor A.R., Ricco J.-B., de Borst G.J. et al. Editor's Choice – management of atherosclerotic carotid and vertebral artery disease: 2017 clinical practice guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2017;55(1):3–81. DOI: 10.1016/j.ejvs.2017.06.021.
25. Konstantino Y., Yovel D.Z., Friger M.D., Sahar G., Knyazer B., Amit J. Postoperative atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery predicts long-term atrial fibrillation and stroke. *IMAJ*. 2016;18(12):744–748.
26. Butt J.H., Xian Y., Peterson E.D., Olsen P.S., Rorth R., Gundlund A. et al. Long-term thromboembolic risk in patients with postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery and patients with nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA Cardiol.* 2018;3(5):417–424. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.0405.
27. Искендеров Б.Г., Рахмитуллов А.Ф. Динамика структурно-функциональных и электрофизиологических показателей сердца у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий после аортокоронарного шунтирования в сочетании с радиочастотной аблацией устьев легочных вен. *Российский кардиологический журнал*. 2014;12:19–24. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-12-19-24.
28. Сумин А.Н., Косова М.А., Медведева Ю.Д., Щеглова А.В., Макаров С.А., Артамонова Г.В. и др. Амбулаторное наблюдение больных атеросклерозом сосудов нижних конечностей с позиций кардиолога. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(12):58–63. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-12-9-15.
29. Hannan E.L., Zhong Y., Wu Ch., Jacobs A.K., Stamato N.J., Sharma S. et al. Comparison of 3-year outcomes for coronary artery bypass graft surgery and drug-eluting stents: does sex matter? *Ann. Thorac. Surg.* 2015;100(6):2227–2236. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2015.05.103.
30. Townsend N., Wilson L., Bhatnagar P., Wickramasinghe K., Rayner M., Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur. Heart J.* 2016;37(42):3232–3245. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw334.
31. Гельцер Б.И., Курпатов И.Г., Котельников В.Н., Заяц Ю.В. Хроническая обструктивная болезнь легких и цереброваскулярные заболевания: структурно-функциональные и клинические аспекты коморбидности. *Терапевтический архив*. 2018;90(3):81–88. DOI: 10.26442/terarkh201890381-88.
32. Лопухова В.А. Анализ структуры заболеваемости взрослого населения Курской области при госпитализации по поводу сердечно-сосудистой патологии. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2017;6(2):233–237.
33. Campo G., Pavaresi R., Malagu M., Mascetti S., Biscaglia S., Ceconi C. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease comorbidity: overview of mechanisms and clinical management. *Cardiovascular Drugs Therapy*. 2015;29(2):147–157. DOI: 10.1007/s10557-014-6569-y.
34. Didenko D., Rasputina L., Mostovoy Y., Cherepi N. Comorbidity in patients with IHD – the prevalence of COPD. *Eur. Respir. J.* 2016;48:PA1119. DOI: 10.1183/13993003.congress-2016.PA1119.
35. Kurniawan E., Ding F.H., Zhang Q., Yang Kh.-H., Hu J., Shen W.-F. et al. Predictive value of SYNTAX score II for clinical outcomes in octogenarian undergoing percutaneous coronary intervention. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2016;13(9):733–739. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.09.014.
36. Меликулов А.А., Мерзляков В.Ю., Ключников И.В., Мамедова С.К., Байчурин Р.К., Ахмедова М.Ф. Непосредственные результаты коронарного шунтирования у больных с высоким хирургическим риском старше 70 лет при многососудистом поражении коронарных артерий. *Креативная кардиология*. 2017;11(3):212–221. DOI: 10.24022/1997-3187-2017-11-3-212-221.
37. De Miguel-Diez J., Jiménez-García R., Hernández-Barreira V., Carrasco-Garrido P., Bueno H., Puente-Maestu L. et al. Time trends in coronary revascularization procedures among people with COPD: analysis of the Spanish national hospital discharge data (2001–2011). *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2015;10:2285–2294. DOI: 10.2147/COPD.S92614.
38. Ахмеджанов Н.М., Бутрова С.А., Дедов И.И. и др. Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации: определение, диагностические критерии, первичная профилактика и лечение. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2010;9(5):4–11.

39. Garvey T.W., Mechanick J.I., Bret E.M., Garber A.G., Hurlley D.L., Jastreboff A.M. et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for comprehensive medical care of patients with obesity. *Endocrine Practice*. 2016;22(3):1–203. DOI: 10.4158/EP161365.GL.
40. Дружилов М.А., Бетелева Ю.Е., Хейн И.В., Кузнецова Т.Ю. Толщина «экстра-медиа» сонных артерий как новый маркер периваскулярной висцеральной жировой ткани: акцент на ассоциацию с параметрами сосудистого ремоделирования. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(4):25–29. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-4-25-29.
41. Чугунова Ю.В., Чумакова Г.А., Ермолин П.А., Баранов А.С. Влияние висцерального ожирения на когнитивные функции у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(4):19–24. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-4-19-24.
42. Raza S., Sabik J.F., Ainkaran P., Blaskstone E.H. Coronary artery bypass grafting in diabetics: a growing healthcare cost crisis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2015;150(2):304–302.e2. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2015.03.041.
43. Tennyson C., Lee R., Attia R. Is there a role for HbA1c in predicting mortality and morbidity outcomes after coronary artery bypassgraft surgery? *Interac. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2014;17(6):1000–1008. DOI: 10.1093/icvts/ivt351.
44. Ryden L., Grant P.J., Berne C. et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur. Heart J.* 2013;34(39):3035–3087. DOI: 10.1093/eurheartj/eh10.
45. Угурчиева П.О., Дидигова Р.Т., Угурчиева З.О., Мамедов Н.М. Пятилетний прогноз пациентов с ишемической болезнью сердца и другими соматическими заболеваниями: данные многоцентрового ингушского исследования. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(3):17–22. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-3-17-22.
46. Roffi M., Patrono C., Collet J.P. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2016;37(3):67–315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320.
47. O'Donoghue M.L., Vaidya A., Afsal R. et al. An invasive or conservative strategy in patients with diabetes mellitus and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JACC*. 2012;60(2):106–111. DOI:10.1016/j.jacc.2012.02.059.
48. Пузырев В.П. Генетические основы коморбидности у человека. *Генетика*. 2015;51(4):191–502. DOI: 10.7868/S0016675815040098.
49. Moursi I., Fakharany K.A. Prognosis of diabetic coronary artery bypass graft surgery patients. *Journal of the Egyptian Society of Cardio-Thoracic Surgery*. 2017;25(4):294–300. DOI: 10.1016/j.jescts.2017.08.007.
50. Gatti G., Dell'Angela L., Maschietto L. et al. The impact of diabetes on early outcomes after routine bilateral internal thoracic artery grafting. *Heart Lung and Circulation*. 2016;25(8):862–869. DOI: 10.1016/j.hlc.2016.02.009.
51. Munnee K., Bundhun P.K., Quan H. et al. Comparing the clinical outcomes between insulin-treated and non-insulin-treated patients with type 2 diabetes mellitus after coronary artery bypass surgery: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(10):e3006. DOI: 10.1097/MD.0000000000003006.
52. Dalen M., Ivert T., Holzmann M.J. et al. Coronary Artery Bypass Grafting in Patients 50 Years or Younger A Swedish Nationwide Cohort Study. *Circulation*. 2015;131(20):1748–1754. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014335.
53. Holzmann M.J., Rathman B., Eliasson B. et al. Long-term prognosis in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus after coronary artery bypass grafting. *JACC*. 2015;65(16):1644–1652. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.02.052.
54. Сигаев И.Ю., Керен М.А., Ярбеков Р.Р. и др. Аортокоронарное шунтирование на работающем сердце у больных сахарным диабетом: ближайшие и отдаленные результаты. *Анналы хирургии*. 2016;21(1-2):99–105. DOI: 10.18821/1560-9502-2016-21-1-99-105.

Информация об авторах

Рублев Владислав Юрьевич – аспирант, Школа биомедицины, ДВФУ, г. Владивосток.

Гельцер Борис Израилевич – д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, директор Департамента клинической медицины, Школа биомедицины, ДВФУ, г. Владивосток, <http://orcid.org/0000-0002-9250-557X>

Сергеев Евгений Александрович – врач анестезиолог-реаниматолог, аспирант, Школа биомедицины, ДВФУ, г. Владивосток, <https://orcid.org/0000-0002-2176-7070>

Котельников Владимир Николаевич – д-р мед. наук, профессор, Департамент клинической медицины, Школа биомедицины, ДВФУ, г. Владивосток, <https://orcid.org/0000-0001-5830-1322>

Карпов Ростислав Сергеевич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, научный руководитель НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, <https://orcid.org/0000-0002-7011-4316>

✉ **Котельников Владимир Николаевич**, 671235@mail.ru

Поступила в редакцию 26.01.2021;
одобрена после рецензирования 17.02.2021;
принята к публикации 25.05.2021

УДК 616.1/9-002.2-084

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-162-170>

Проблема полиморбидности в современной терапевтической клинике

Севостьянова Е.В., Николаев Ю.А., Поляков В.Я.

*Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины (ФИЦ ФТМ)
Россия, 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2*

РЕЗЮМЕ

Представлен обзор современных исследований, посвященных проблеме полиморбидности, ее определению, частоте встречаемости, распространенности, медико-социальным последствиям, факторам, предрасполагающим к ее формированию и подходам к диагностике, терапии и реабилитации. Согласно современным представлениям, полиморбидность представляет собой наличие двух и (или) более хронических заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой и (или) совпадающих по времени у одного пациента.

В настоящее время полиморбидность приобретает масштабы эпидемии, затрагивая лиц различного возраста и пола, с различными нозологиями. В литературе описаны множественные неблагоприятные медицинские и социальные последствия полиморбидности: повышение показателей госпитализации, инвалидизации и смертности, снижение функциональных возможностей и качества жизни пациентов, увеличение объема, сроков и стоимости оказания медицинской помощи. В настоящее время активно исследуются вопросы единства терминологии, идентификации полиморбидности, проводится изучение структуры и клинических проявлений сочетанной патологии. Появляются отдельные работы по изучению возможных факторов, способствующих формированию полиморбидности, разрабатываются подходы к ведению больных в условиях множественной сочетанной патологии. Более детальное изучение механизмов формирования полиморбидности, исследование общих патогенетических звеньев сочетанных заболеваний позволит разработать более эффективные стратегии диагностики, лечения и реабилитации полиморбидных пациентов.

Ключевые слова: полиморбидность, коморбидность, мультиморбидность, сочетанная патология

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.

Для цитирования: Севостьянова Е.В., Николаев Ю.А., Поляков В.Я. Проблема полиморбидности в современной терапевтической клинике. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(1):162–170. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-162-170>.

The problem of multimorbidity in a modern therapeutic clinic

Sevostyanova E.V., Nikolaev Yu.A., Polyakov V.Ya.

*Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine
2, Timakova Str., Novosibirsk, 630117, Russian Federation*

ABSTRACT

A review of modern studies on the problem of multimorbidity, its definition, frequency of occurrence, prevalence, medical and social consequences, factors predisposing to its formation, and approaches to diagnosis, therapy, and rehabilitation is presented. According to modern understanding, multimorbidity is the presence

✉ Севостьянова Евгения Викторовна, luck.nsk@rambler.ru

of two and / or more chronic diseases that are pathogenetically interconnected and / or coincide in time in one patient.

Currently, multimorbidity is becoming an epidemic, affecting people of different ages and gender and with various diseases. The literature describes multiple adverse medical and social consequences of multimorbidity, such as increased rates of hospitalization, disability, and mortality, decreased functional capabilities and quality of life in patients, as well as increased volume, timing, and cost of medical care. Today, issues of the unified terminology, identification of multimorbidity, and the structure and clinical manifestations of associated pathology are being studied. There are single works on the study of possible factors contributing to the formation of multimorbidity. Approaches to management of patients in conditions of multimorbidity are being developed. A more detailed study of the mechanisms of multimorbidity formation and common pathogenetic links of associated diseases will make it possible to develop more effective strategies for the diagnosis, treatment and rehabilitation of multimorbid patients.

Keywords: multimorbidity, comorbidity, associated pathology

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 state that they received no funding for the study.

For citation: Sevostyanova E.V., Nikolaev Yu.A., Polyakov V.Ya. The problem of multimorbidity in a modern therapeutic clinic. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(1):162–170. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-162-170>.

ВВЕДЕНИЕ

Серьезной медико-социальной и организационно-экономической проблемой в последние десятилетия становятся широкое распространение и рост сочетанной патологии, которая рассматривается в рамках понятия полиморбидности (ПМ) [1–5].

Сочетание нозологий необходимо учитывать для проведения целенаправленной профилактики, адекватного лечения и прогнозирования осложнений. Вместе с тем необходимо отметить, что на сегодняшний день большинство исследований носят, преимущественно, мононозологический характер и большинство руководств разработано для отдельных заболеваний. Это представляет собой наибольшие трудности при ведении больных с полиморбидной патологией и не позволяет в полной мере проанализировать факторы риска, прогнозы развития сочетанных заболеваний, эффективно решать вопросы их профилактики и лечения. Недостаток знаний в данной области приводит к дефектам в организации медицинской помощи. Так, анализ 10 исследований, проведенных в семи странах (Бельгии, Англии, Германии, Ирландии, Шотландии, Нидерландах и США), показал, что наибольшие сложности при лечении больных с полиморбидностью возникают в результате дезорганизации и фрагментации медицинской помощи, неадекватностью руководств и доказательной медицины [6].

Для решения данной проблемы необходимо тщательное всестороннее изучение полиморбидности, ее структуры, клинических проявлений, факторов

риска и особенностей ее формирования. В данном обзоре представлены современные сведения по определению и идентификации, частоте встречаемости полиморбидности, ее медицинским и социально-экономическим последствиям. Также рассмотрены научные работы по изучению возможных механизмов и факторов, способствующих формированию полиморбидности, и имеющиеся на настоящее время подходы к ведению и лечению полиморбидных пациентов.

ПОНЯТИЕ, ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛИМОРБИДНОСТИ

В настоящее время полиморбидность определяется как наличие двух и (или) более хронических заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой и (или) совпадающих по времени у одного пациента вне зависимости от активности каждого из них [3, 7–11]. Термин «полиморбидность» имеет множество синонимов: коморбидность, мультиморбидность, мультифакторные, сочетанные, ассоциированные заболевания, полипатия и др. До сих пор не существует золотого стандарта в определениях [9, 10]. Наиболее часто в русскоязычной литературе употребляют термины «полиморбидность» и «коморбидность», в зарубежной литературе – «мультиморбидность» и «коморбидность».

Коморбидность чаще всего определяется как сосуществование 2 и (или) более заболеваний у одного пациента, патогенетически и генетически взаимосвязанных между собой [12, 13]. Коморбидность может протекать по типу синтропии – поражения органов

под влиянием общих патогенетических факторов или интерференции – возникновения одного заболевания под влиянием другого [14]. Под заболеваниями или нарушениями, которые коморбидны конкретному заболеванию, понимаются такие нарушения, которые встречаются при этом заболевании наиболее часто и имеют с ним некоторые совместные этиологические или патогенетические механизмы [3].

По мнению отдельных авторов, термин «коморбидность» обычно предполагает взаимодействие нескольких заболеваний, одно из которых является основным [15, 16]. В то же время полиморбидность рассматривается и как наличие двух или более заболеваний, которые могут и не находиться в причинно-следственной связи. Следовательно, полиморбидность – это более широкое понятие, ориентированное на весь комплекс заболеваний пациента, а не на одно «основное» заболевание [15, 16].

Полагают, что взаимосвязь нескольких заболеваний может быть представлена различными вариантами. Так, одно заболевание может быть причиной другого заболевания. При ином варианте сочетанные заболевания могут иметь общие факторы риска или общие механизмы патогенеза. Еще один вариант предполагает, что множественные заболевания могут не иметь причинно-следственной связи или имеют только слабую ассоциацию [17]. Кроме того, одно заболевание может быть вызвано ятрогенными факторами, возникшими в связи с другим заболеванием [18].

Выделяют транссистемную, транснозологическую и хронологическую полиморбидность. Первые два варианта представляют собой сосуществование у одного пациента двух и (или) более синдромов или заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой, а последний вариант требует их временного совпадения [19].

В последние годы возникло также понятие «ассоциативная полиморбидность». Речь идет о неслучайном возникновении определенного комплекса заболеваний, которые развиваются вместе значительно чаще, чем можно было бы ожидать от чистой случайности [20]. М. van den Akker (1998) [21] и А. Prados-Torres (2014) [20] положили начало кластерной теории полиморбидности, согласно которой ряд заболеваний имеет тенденцию появляться в кластерах.

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОПРЕДЕЛЕНИЮ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОЛИМОРБИДНОСТИ

Выделяют две основные группы показателей полиморбидности. Первая группа измерений состоит из простого подсчета из различных списков хронических заболеваний. Вторая группа измерений вводит «взве-

шивание» для включенных хронических заболеваний, таким образом создавая «взвешенный индекс» полиморбидности [22].

По данным обзорной статьи V. de Groot и соавт. (2003), существует 13 методов для балльной оценки полиморбидности [23]. Данные систематического обзора A.L. Huntley и соавт. (2012) [24] охватывают 17 методов оценки ПМ, из них наиболее часто используемой методикой является оценка индексов CDS (Chronic Disease Score), Charlson Index, CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) и DUSOI (Duke Severity of Illness). Индекс Чарлсона основан на тщательно разработанном списке определенных диагнозов. Система CIRS суммарно оценивает состояние каждой системы и дает возможность оценивать «ранжированное» влияние коморбидных состояний на конкретные органы и системы организма. Шкала DUSOI оценивает тяжесть состояния больных по четырем шкалам (симптомы болезни, осложнения, прогноз без лечения, возможность излечения) [25].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ПОЛИМОРБИДНОСТИ

Эпидемиологические исследования последних лет убедительно показывают высокую распространенность полиморбидности по всему миру, связанную, в том числе, со старением населения и увеличением ожидаемой продолжительности жизни [1, 2, 5, 26]. Глобальные оценки распространенности полиморбидности среди разных возрастных групп варьируют от 14 до 90% [26]. Такое большое различие в величине вряд ли может быть связано только с реальной разницей между популяциями, но также может быть ассоциировано с разными методологическими критериями ее определения. Так, по данным С. Violan и соавт. [1], распространенность полиморбидности варьирует от 13 до 95% в зависимости от изученной популяции и способа сбора и регистрации данных о заболеваемости.

По данным С. Buffel du Vaure и соавт. [27], 55% пациентов с хроническими заболеваниями являются полиморбидными. По данным А.Л. Вёрткина и соавт. [19], частота коморбидности у больных с декомпенсацией хронических заболеваний (средний возраст $67,8 \pm 11,6$ года) составляет 94,2%. Наиболее часто в работе врача встречаются комбинации из двух и трех нозологий, но в 2,7% случаев у одного пациента сочетаются до 6–8 болезней одновременно.

В последние десятилетия отмечается существенный рост частоты встречаемости ПМ в терапевтической клинике [3, 4, 28, 29]. Так, проведенный авторами настоящего обзора анализ данных мониторинга встречаемости полиморбидной патологии у больных

терапевтической клиники г. Новосибирска показал возрастание степени транснологической полиморбидности (среднее количество нозологических форм) с 4–6 у одного больного в 2003–2005 гг. до 11–14 в 2015–2017 гг. [30]. Динамика транссистемной полиморбидности (среднее количество пораженных систем) показала возрастание среднего количества задействованных в патологический процесс систем организма у одного больного с 2–4 в 2003–2005 гг. до 5–6 в текущей временной период [30].

МЕДИЦИНСКИЕ И СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ПОЛИМОРБИДНОСТИ

Вопросы эффективной профилактики, лечения и долговременного наблюдения пациентов с множественными хроническими сочетанными заболеваниями представляют собой серьезнейшую проблему, стоящую перед здравоохранением и обществом [31, 32]. Полиморбидность приводит к неблагоприятным медицинским и социально-экономическим последствиям: повышению показателей госпитализации, инвалидизации и смертности, ухудшению прогноза заболеваний, снижению функциональных возможностей и качества жизни пациентов, увеличению объема, сроков и стоимости оказания медицинской помощи [3, 7, 8, 12, 33].

У больных с сочетанными заболеваниями усложняются диагностика, выбор тактики и средств лечения либо при следовании стандартам обязательной медицинской помощи у пациентов этой категории не достигаются целевые результаты [34]. Все это приводит к снижению эффективности лечения, уменьшению приверженности пациента терапии, полипрагмазии [32, 33, 35, 36]. Взаимовлияние сочетанных заболеваний изменяет классическую клиническую картину, характер течения заболеваний, увеличивает количество осложнений и их тяжесть, ухудшает качество жизни и жизненный прогноз [33, 36–38]. Среди больных с полиморбидной патологией отмечаются более высокие показатели госпитализации и осложнений, существенное ухудшение прогноза заболеваемости, сниженные функциональные возможности и качество жизни, наиболее высокие показатели смертности [35–37, 39–44].

Полиморбидность ассоциируется с повышением риска смертности [36, 39, 41–43]. Систематический обзор и метаанализ 26 статей показал достоверную связь между полиморбидностью и смертностью. Число заболеваний также положительно связано с риском смерти [36]. Так, риск смерти у пациентов с двумя заболеваниями равен 5–10%, тогда как с пятью и более заболеваниями возрастает до 70–80% [21, 45].

Полиморбидная патология является тяжелым бременем для экономики страны. При наличии ПМ значительно повышаются затраты на диагностику и лечение заболеваний [39, 46, 47]. Так, 75% бюджета США на медицину тратится на больных со множественной сочетанной патологией, а выплаты по медицинской страховке у пациентов с одним заболеванием составляют 211 долларов, с четырьмя и более – в сотни раз больше (13 973 долларов) [33]. В Российских национальных клинических рекомендациях «Коморбидная патология в клинической практике» [46] подчеркивается влияние роста распространенности полиморбидности на обнищание отдельных семей из-за катастрофических расходов на медицинскую помощь и высокой их доли из собственных средств.

ФАКТОРЫ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ ПОЛИМОРБИДНОСТИ

Для разработки эффективных подходов к профилактике, лечению и реабилитации заболеваний в условиях полиморбидности необходимо выявление общих факторов риска и патогенетических механизмов формирования сочетанной патологии. Большую часть полиморбидной патологии в терапевтической клинике составляют хронические соматические заболевания. Выделяются общие этиологические факторы и факторы риска, которые обуславливают общность некоторых звеньев патогенеза хронической соматической патологии [48]. На формирование и частоту встречаемости сочетанных хронических заболеваний влияют многие факторы риска, включая пол, возраст, социальные условия, место проживания и др. [8, 17, 28, 35, 49, 50].

Во многих работах показана связь полиморбидности с возрастом; исследователи акцентируют внимание на существенном повышении полиморбидности с увеличением возраста [1, 8, 28, 32, 50–53]. По данным М. van den Akker и соавт. [54], полиморбидность увеличивается с 10% у пациентов в возрасте, не превышающем 19 лет, до 78% у лиц 80 и старше. По данным М. Fortin и соавт. [45], полиморбидность встречается до 69% у больных молодого возраста, до 93% среди лиц средних лет и до 98% – у пациентов старшей возрастной группы. При этом среднее количество хронических заболеваний варьирует от 2,8 у молодых пациентов до 6,4 у лиц пожилого и старческого возраста.

Л.Б. Лазебник и соавт. [48] проанализировали число заболеваний у больных терапевтических отделений геронтологического стационара в зависимости от возраста. Авторами получены следующие данные: число заболеваний на одного пациента в возрасте 60–65 лет составляет $5,2 \pm 1,7$; 66–70 лет – $5,4 \pm 1,4$; 71–75 лет – $7,6 \pm 1,7$; 76–80 – $5,8 \pm 1,6$; 81–

85 лет – $5,8 \pm 1,8$; 86–90 – $4,4 \pm 1,6$; у долгожителей 91–95 лет – $3,2 \pm 0,5$. По данным А. Marengoni и соавт. [7], распространенность полиморбидности у лиц старшего возраста варьирует от 55 до 98%. По данным С. Violan и соавт. [1], у пациентов 18 лет и старше распространенность полиморбидности составляет 12,9, а у пациентов старше 65 лет доходит до 95,1%.

Отмечено, что начало заболеваний, формирующих полиморбидность, и их хронизация приходится преимущественно на средний возраст, но результат их суммарного накопления, т. е. период яркой демонстрации, начинает проявляться именно в пожилом возрасте [51]. Отдельные авторы выдвигают гипотезу, согласно которой в основе формирования полиморбидности и старения лежат одни и те же механизмы и полиморбидность можно рассматривать как маркер ускоренного старения [55]. Растет число фактических данных о гендерных различиях в распространенности полиморбидности. В большинстве исследований показано, что большая частота и выраженность полиморбидности связаны с женским полом [1, 2, 7, 8, 28, 56, 57].

На формирование полиморбидности существенно влияет социально-экономическое положение человека [28]. В связи с этим в последнее время особое внимание стал привлекать так называемый социальный градиент или социально-экономические факторы риска, к которым относят уровень реальных доходов, структуру и стандарты потребления, обеспеченность жильем и благоустроенность быта, степень развития культуры, социальный статус человека, уровень его образования, профессиональную принадлежность и многие другие [58]. Одним из значимых социальных факторов является профессиональный статус, который в значительной мере и формирует индивидуальное здоровье населения [3].

По данным метаанализа исследований, проведенного по базам данных в Medline и Embase, низкий по сравнению с высоким уровнем образования был связан с повышением вероятности полиморбидности на 64%. Увеличение депривации было последовательно связано с увеличением риска полиморбидности, в то время как данные о доходах были неоднозначными [59]. В других исследованиях также было показано, что распространенность и выраженность полиморбидности связаны с более низким социально-экономическим статусом, социально-экономической депривацией [1, 2, 60–63], с более низким уровнем образования [2, 7]. L.T. Mounce и соавт. [64] отмечают, что индивидуальные особенности образа жизни, включая ожирение, малоподвижный образ жизни, курение и избыточное употребление алкоголя; психосоциальные причины (негативные жизненные события,

внешний локус контроля и ограниченные социальные контакты); психическое здоровье (депрессия и длительное лечение некоторыми препаратами) также являются факторами, способствующими формированию полиморбидности.

Наибольший интерес для практической медицины представляют модифицируемые гемодинамические и метаболические факторы риска хронических неинфекционных заболеваний, к которым относятся: повышенное артериальное давление, ожирение, дислипидемия, гипергликемия, гиперурикемия и др. Однако их роль в формировании множественной сочетанной патологии является гораздо менее изученной. В последние годы появляются работы, указывающие на возможную связь формирования полиморбидности с дисбалансом метаболических показателей [30, 46, 65], с поведенческими факторами риска (курением, злоупотреблением алкоголя, низкой физической активностью, избыточной массой тела) [1, 60].

В наших предыдущих исследованиях была показана прямая связь формирования и развития полиморбидности с некоторыми из основных факторов риска хронических неинфекционных заболеваний: артериальной гипертензией, гипергликемией, дислипидемией, гиперурикемией, ожирением [30]. Известно, что данные метаболические и гемодинамические факторы риска хронических неинфекционных заболеваний, которые одновременно являются и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, тесно связаны между собой в рамках метаболического синдрома [66]. Литературные данные свидетельствуют о том, что метаболический синдром значительно повышает риск развития множественных заболеваний, прежде всего, заболеваний сердечно-сосудистой, эндокринной систем, системы органов пищеварения, а также опорно-двигательного аппарата, что может послужить патогенетической основой формирования полиморбидности [46, 67, 68].

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПРИ ПОЛИМОРБИДНОСТИ

Существующие проблемы и неблагоприятные тенденции, связанные с ПМ, обусловили необходимость создания руководств и национальных рекомендаций по ведению больных с полиморбидностью.

Американским гериатрическим обществом (American Geriatrics Society) была разработана концепция индивидуального подхода к пожилому пациенту с полиморбидностью. Основные принципы концепции включали в себя определение ключевой роли ценностей и приоритетов пациента; выстраивание отношений между врачом и пациентом, обеспе-

чивающим совместное принятие решений; координированный подход к междисциплинарной помощи [69]. Особое внимание в данном документе уделено оптимизации режимов лечения. Рекомендовано избегать полипрагмазии у пациентов с ПМ, сокращать количество лекарств, особенно препаратов высокого риска, систематически пересматривать список медикаментов для устранения тех, в которых люди больше не нуждаются, осуществлять выбор препаратов с минимальным лекарственным взаимодействием [69].

В 2016 г. вышли рекомендации Национального института здоровья и клинического совершенствования Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) «Мультиморбидность: клиническая оценка и тактика ведения» [70]. Рекомендации NICE по тактике ведения пациентов с полиморбидностью основаны на других рекомендациях, предназначенных для обеспечения оптимальной тактики ведения пациентов с отдельными заболеваниями или состояниями (т. е. для пациентов без полиморбидности), которые требуют регулярного приема медикаментов. Основным принципом данных рекомендаций являются персонализированная оценка и разработка индивидуального плана курации, целью – улучшить качество жизни пациента, уменьшив нагрузку лечением и незапланированную или несогласованную помощь.

В соответствии с этими рекомендациями при назначении полиморбидным пациентам исследований и лечения рекомендовано тщательно «взвесить» все риски и преимущества методов, рекомендованных для диагностики и лечения отдельных заболеваний и состояний на индивидуальной основе, обсудить риски и преимущества с пациентом, учитывая его предпочтения. При анализе ожидаемых позитивных и негативных эффектов методов лечения (в том числе лекарственных препаратов) рекомендовано использовать базы данных эффективности методов лечения. Отмечена необходимость анализа всех лекарственных препаратов и нефармакологических методов лечения, которые уже получает пациент; оценки того, какие из них могут быть отменены и какие новые методы лечения целесообразно назначить. Отдельно рекомендуется учитывать вероятность незначительной потенциальной пользы некоторых методов лечения, направленных на улучшение прогноза в отдаленном периоде, у пациентов с ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни или «хрупкостью» (немоцностью).

В вышедших в последующем Рекомендациях по тактике ведения пациентов с полиморбидностью (консенсус JA-CHRODIS, 2017) на основании экспертных обсуждений были сформулированы 16 ком-

понентов (принципов) оказания медицинской помощи пациентам с полиморбидностью [71]. В данном документе подробно проработаны тактические и организационные вопросы ведения больных с полиморбидной патологией. Особенное внимание уделено необходимости проведения регулярной комплексной оценки состояния пациента, а также междисциплинарной, скоординированной работы команды специалистов.

По инициативе академика РАН профессора Р.Г. Оганова, Рабочей группой были разработаны отечественные клинические рекомендации «Коморбидная патология в клинической практике» (2017) [46], «Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения» (2019) [13]. В данных рекомендациях изложены подходы к диагностике и лечению полиморбидных пациентов. В связи с тем, что в основе ПМ в современной клинической практике лежат хронические заболевания, в качестве эффективного терапевтического подхода при ПМ предложено воздействие на общие факторы риска хронических неинфекционных заболеваний. Среди модифицируемых факторов риска наибольшее число ассоциаций с полипатиями отмечают для поведенческих факторов риска и ожирения. Кроме того, на примерах наиболее распространенных сочетаний заболеваний рекомендовано проводить тщательный анализ медикаментозной терапии основного заболевания с учетом сопутствующего заболевания (выбор медикаментов, не оказывающих отрицательного влияния на течение коморбидного заболевания) [13, 46].

В связи с необходимостью минимизировать и оптимизировать терапию полиморбидных состояний (на примере расстройств органов желудочно-кишечного тракта) была разработана концепция мультитаргетной (многоцелевой) терапии таких нарушений. В соответствии с данной концепцией при сочетанных заболеваниях целесообразно применять лекарственные средства, воздействующие на общие звенья патогенеза сочетанных заболеваний и приводящих к позитивным изменениям в течении всех компонентов коморбидной патологии [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современной терапевтической клинике отмечается существенный рост полиморбидной патологии, значительно влияющей на течение и исход многих заболеваний и имеющей большое медико-социальное значение, что определяет необходимость детального изучения факторов риска и особенностей ее формирования. В силу распространенности и социально-

экономических последствий полиморбидности данная проблема представляет собой вызов службам здравоохранения в XXI в. Учеными и специалистами все больше акцентируется внимание на необходимости разработки эффективных стратегий ведения пациентов с полиморбидной патологией, установления приоритетов в лечении с целью повышения качества жизни, сокращения нежелательных вмешательств, последствий полипрагмазии, а также создания сети профессионалов здравоохранения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Violan C., Foguet-Boreu Q., Flores-Mateo G., Salisbury Ch., Blom J., Freitag M. et al. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: a systematic review of observational studies. *PLoS One*. 2014;9(7):102149. DOI: 10.1371/journal.pone.0102149.
2. Roberts K.C., Rao D., Bennett T.L., Loukine L., Jayaraman G.C. Prevalence and patterns of chronic disease multimorbidity and associated determinants in Canada. *Health Promot. Chronic. Dis. Prev. Can.* 2015;35(6):87–94. DOI: 10.24095/hpcdp.35.6.01.
3. Белялов Ф.И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016:544.
4. Николаев Ю.А., Севостьянова Е.В., Митрофанов И.М., Поляков В.Я., Долгова Н.А. Особенности полиморбидности у пациентов терапевтической клиники кардиологического и гастроэнтерологического профиля. *Терапевтический архив*. 2016;(1):40–45. DOI: 10.17116/terarkh201688140-45.
5. Ahmadi B., Alimohammadian M., Yaseri M., Majidi A., Boreiri M., Islami F. et al. Multimorbidity: Epidemiology and risk actors in the Golestan Cohort Study, Iran: A Cross-Sectional Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(7):e2756. DOI: 10.1097/MD.0000000000002756.
6. Sinnott C., Mc Hugh S., Browne J., Bradley S. GPs' perspectives on the management of patients with multimorbidity: systematic review and synthesis of qualitative research. *BMJ Open*. 2013;3(9):e003610. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-003610.
7. Marengoni A., Angleman S., Melis R., Mangialasche F., Karp A., Garmen A. et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res. Rev.* 2011;10(4):430–439. DOI: 10.1016/j.arr.2011.03.003.
8. Barnett K., Mercer S.W., Norbury M., Watt G., Wyke S., Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012;380(9836):37–43. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60240-2.
9. Lefèvre T., d'Ivernois J.F., De Andrade V., Crozet C., Lombrail P., Gagnayre R. What do we mean by multimorbidity? An analysis of the literature on multimorbidity measures, associated factors, and impact on health services organization. *Rev. Epidemiol. Sante Publique*. 2014;62(5):305–314. DOI: 10.1016/j.respe.2014.09.002.
10. Wittenberg R. The challenge of measuring multi-morbidity and its costs. *Isr. J. Health Policy Res.* 2015;4:1. DOI: 10.1186/2045-4015-4-1.
11. Turner A., Mulla A., Booth A., Aldridge S., Stevens S., Batty F. et al. An evidence synthesis of the international knowledge base for new care models to inform and mobilise knowledge for multispecialty community providers (MCPs). *Systematic Reviews*. 2016;5(1):167. DOI: 10.1186/s13643-016-0346-x.
12. Оганов Р.Г., Драпкина О.М. Полиморбидность: закономерности формирования и принципы сочетания нескольких заболеваний у одного пациента. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(4):4–9.
13. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Клинические рекомендации, 2019. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(1):5–66. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
14. Белоусов Ю.В. Коморбидность при заболеваниях пищеварительной системы. *Здоровье ребенка*. 2012;36(1):134–136.
15. Тарловская Е.И. Проблема полиморбидности – вызов современной медицине. *Терапия*. 2017;2(12):4–14.
16. Тарловская Е.И. Коморбидность и полиморбидность – современная трактовка и насущные задачи, стоящие перед терапевтическим сообществом. *Кардиология*. 2018;58(9S):29–38. DOI: 10.18087/cardio.2562.
17. McPhail S.M., Schippers M., Marshall A.L., Waite M., Kuipers P. Perceived barriers and facilitators to increasing physical activity among people with musculoskeletal disorders: a qualitative investigation to inform intervention development. *Clin. Interv. Aging*. 2014;9:2113–2122. DOI: 10.2147/cia.s72731.
18. Le Reste J.Y., Nabbe P., Manceau B., Lygidakis C., Doerr C., Lingner H. et al. The European General Practice Research Network presents a comprehensive definition of multimorbidity in family medicine and long term care, following a systematic review of relevant literature. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2013;14(5):319–325. DOI: 10.1016/j.jamda.2013.01.001.
19. Вёрткин А.Л. Коморбидный пациент. Руководство для практических врачей. М.: Эксмо, 2015:101.
20. Prados-Torres A., Calderon-Larranaga A., Hanco-Saavedra J., Poblador-Plou B., van den Akker M. Multimorbidity patterns: a systematic review. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2014;67(3):254–266. DOI: 10.1016 / j. jclinepi. 2013.09.021.
21. Van den Akker M., Buntinx F., Metsemakers J.F.M., Roos S., Knotnerner J.A. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. *J. Clin. Epidemiol.* 1998;51(5):367–375. DOI: 10.1016/S0895-4356(97)00306-5.
22. Nicholson K., Almirall J., Fortin M. The measurement of multimorbidity. *Health Psychol.* 2019;38(9):783–790. DOI: 10.1037/hea0000739.
23. De Groot V., Beckerman H., Lankhorst G., Bouter L. How to measure comorbidity a critical review of available methods. *Clin. Epidemiol.* 2003;56(3):221–229. DOI: 10.1016/s0895-4356(02)00585-1.
24. Huntley A.L., Johnson R., Purdy S., Valderas J.M., Salisbury C. Measures of multimorbidity and morbidity burden for use in primary care and community settings: a systematic review and guide. *Annals of Family Medicine*. 2012;10(2):134–141. DOI: 10.1370/afm.1363.

25. Самородская И.В., Никифорова М.А. Терминология и методы оценки влияния коморбидности на прогноз и исходы лечения. *Бюллетень научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН*. 2013;14(4):18–26.
26. Noe G., Koyanagi A., Chatterji S., Tyrovolas S., Olaya B., Leonardi M. et al. Global Multimorbidity Patterns: A Cross-Sectional, Population-Based, Multi-Country Study. *The Journals of Gerontology*. 2016;71(2):205–214. DOI:10.1093/gerona/glv128.
27. Buffel du Vaure C., Ravaud P., Baron G., Barnes C., Gilberg S., Boutron I. Potential workload in applying clinical practice guidelines for patients with chronic conditions and multimorbidity: a systematic analysis. *BMJ Open*. 2016;6(3):e010119. DOI: 0.1136/bmjopen-2015-010119.
28. Schäfer I., Hansen H., Schön G., Höfels S., Altiner A., Dahlhaus A. et al. The influence of age, gender and socio-economic status on multimorbidity patterns in primary care. First results from the multicare cohort study. *BMC Health Serv. Res.* 2012;12:89. DOI: 10.1186/1472-6963-12-89.
29. Николаев Ю.А., Митрофанов И.М., Поспелова Т.И., Долгова Н.А., Поляков В.Я. Особенности полиморбидности в современной клинике внутренних болезней. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2014;34(2):44–49.
30. Севостьянова Е.В., Николаев Ю.А., Митрофанов И.М., Поляков В.Я., Долгова Н.А. Роль факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в развитии полиморбидной патологии. *Клиническая медицина*. 2017;95(8):735–741. DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-8-735-741.
31. Onder G., Palmer K., Navickas R., Jurevičienė E., Mammarella F., Strandzheva M. Time to face the challenge of multimorbidity. A European perspective from the joint action on chronic diseases and promoting healthy ageing across the life cycle (JA-CHRODIS). *Eur. J. Intern. Med.* 2015;26(3):157–159. DOI: 10.1016/j.ejim.2015.02.020.
32. Екушева Е.В. Пожилой пациент с коморбидной патологией в практике кардиолога. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2018;11:26–29.
33. Fortin M., Stewart M., Poitras M.E., Almirall J., Maddocks H. A systematic review of prevalence studies on multimorbidity: toward a more uniform methodology. *Ann. Fam. Med.* 2012;10(2):142–151. DOI: 10.1370/afm.1337.
34. Quinodoz A., Déruaz-Luyet A., N’Goran A.A., Herzig L. Prioritization strategies in the care of multimorbid patients in family medicine. *Rev. Med. Suisse*. 2016;12(518):928–931.
35. Smith S.M., Soubhi H., Fortin M., Hudon C., O’Dowd T. Managing patients with multimorbidity: systematic review of interventions in primary care and community settings. *BMJ*. 2012; 345:5205. DOI: 10.1136/bmj.e5205.
36. Nunes B.P., Flores T.R., Mielke G.I., Thumé E., Facchini L.A. Multimorbidity and mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2016;67:130–138. DOI: 10.1016/j.archger.2016.07.008.
37. Zygmontowicz M., Owczarek A., Elibol A., Chudek J. Comorbidities and the quality of life in hypertensive patients. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2012;122(7-8):333–340.
38. Exner A., Kleinstäuber M., Maier W., Fuchs A., Petersen J.J., Schäfer I. et al. Cross-cultural validation of the German version of the Four-Dimensional Symptom Questionnaire (4DSQ) in multimorbid elderly people. *Qual. Life Res.* 2018;27(10):2691–2697. DOI: 10.1007/s11136-018-1924-2.
39. Вёрткин А.Л., Ховасова Н.О. Коморбидность – новая патология. Технологии ее профилактики и лечения. *Архив внутренней медицины*. 2013;4:68–72.
40. Quiñones A.R., Markwardt S., Botosaneanu A. Multimorbidity combinations and disability in older adults. *J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci.* 2016;71(6):823–830. DOI: 10.1093/gerona/glw035.
41. Martín-Lesende I., Viviane-Wunderling P., Pinar T., Borghesi F., Aguirre T., Recio M. et al. Mortality in a cohort of complex patients with chronic illnesses and multimorbidity: a descriptive longitudinal study. *BMC Palliat Care*. 2016;15:42. DOI: 10.1186/s12904-016-0111-x.
42. Willadsen T.G., Siersma V., Nicolaisdóttir D.R., Køster-Rasmussen R., Jarbøl D.E., Reventlow S. et al. Multimorbidity and mortality: A 15-year longitudinal registry-based nationwide Danish population study. *J. Comorb.* 2018.;8(1):2235042X18804063. DOI: 10.1177/2235042X18804063.
43. Wei M.Y., Mukamal K.J. Multimorbidity, mortality, and long-term physical functioning in 3 prospective cohorts of community-dwelling adults. *Am. J. Epidemiol.* 2018;187(1):103–112. DOI: 10.1093/aje/kwx198.
44. Ларина В.Н., Барт Б.Я., Карпенко Д.Г., Старостин И.В., Ларин В.Г., Кульбачинская О.М. Полиморбидность и ее связь с неблагоприятным течением хронической сердечной недостаточности у амбулаторных больных в возрасте 60 лет и старше. *Кардиология*. 2020;59(12):25–36. DOI: 10.18087/cardio.n431.
45. Fortin M., Bravo G., Hudon C., Vanasse A., Lapointe L. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice. *Ann. Fam. Med.* 2005;3(3):223–228. DOI: 10.1370/afm.272.
46. Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Болдуева С.А. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации, 2017. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(6):5–56. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-6-5-56.
47. Мальчикова С.В., Максимчук-Колобова Н.С., Казаковцева М.В. Влияние полиморбидности у пожилых больных с фибрилляцией предсердий на «стоимость болезни». *Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2019;12(3):191–199. DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.3.191-199.
48. Лазебник Л.Б. Полиморбидность и старение. *Новости медицины и фармации*. 2007;(1):205.
49. Митрофанов И.М., Николаев Ю.А., Долгова Н.А., Поспелова Т.И. Региональные особенности полиморбидности в современной клинике внутренних болезней. *Клиническая медицина*. 2013;6:26–29.
50. Sloane P.D., Oudenhoven M.D., Broyles I., McNabney M. Challenges to cost-effective care of older adults with multiple chronic conditions: perspectives of Program of All-Inclusive Care for the Elderly medical directors. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2014;62(3):564–565. DOI: 10.1111/jgs.12708.

51. Арьев А.Л., Овсянникова Н.А., Арьева Г.Т., Дзахова С.Д., Хавинсон В.Х. Полиморбидность в гериатрии. *Практическая онкология*. 2015;16(3):83–90.
52. Scherer M., Hansen H., Gensichen J., Mergenthal K., Riedel-Heller S., Weyerer S. et al. Association between multimorbidity patterns and chronic pain in elderly primary care patients: a cross-sectional observational study. *BMC FAM Pract.* 2016;17:68. DOI: 10.1186/s12875-016-0468-1.
53. Liu J., Ma J., Wang J., Zeng D.D., Song H., Wang L. Comorbidity Analysis According to Sex and Age in Hypertension Patients in China. *Int. J. Med. Sci.* 2016;13(2):99–107. DOI: 10.7150/ijms.13456.
54. Van den Akker M., Buntinx F., Roos S., Knottnerus J.A. Problems in determining occurrence rates of multimorbidity. *J. Clin. Epidemiol.* 2001;54(7):675–679. DOI: 10.1016/s0895-4356(00)00358-9.
55. Fabbri E., Zoli M., Gonzalez-Freire M., Salive M.E., Studenski S.A., Ferrucci L. Aging and Multimorbidity: New Tasks, Priorities, and Frontiers for Integrated Gerontological and Clinical Research. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2015;16(8):640–647. DOI: 10.1016/j.jamda.2015.03.013.
56. Lochner K.A., Cox C.S. Prevalence of multiple chronic conditions among medicare beneficiaries, United States, 2010. *Prev. Chronic. Dis.* 2013;10:61. DOI: 10.5888/pcd10.120137.
57. Violán C., Roso-Llorach A., Foguet-Boreu Q., Guisado-Clavero M., Pons-Vigués M., Pujol-Ribera E. et al. Multimorbidity patterns with K-means nonhierarchical cluster analysis. *BMC Fam. Pract.* 2018;19(1):108. DOI: 10.1186/s12875-018-0790-x.
58. Николаев Ю.А., Селятицкая В.Г., Митрофанов И.М., Кейль В.Р. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и их зависимость от уровня образования у работников алмазодобывающей промышленности Якутии. *Профилактическая медицина*. 2011;14(2): 57–62.
59. Pathirana T.I., Jackson C.A. Socioeconomic status and multimorbidity: a systematic review and meta-analysis. *Aust. N. Z. J. Public. Health.* 2018;42(2):186–194. DOI: 10.1111/1753-6405.12762.
60. Katikreddi S.V., Skivington K., Leyland A.H., Hunt K., Mercer S.W. The contribution of risk factors to socioeconomic inequalities in multimorbidity across the lifecourse: a longitudinal analysis of the Twenty-07 cohort. *BMC Med.* 2017;15(1):152. DOI: 10.1186/s12916-017-0913-6.
61. Schiotez M.L., Stockmarr A., Host D., Glumer C., Frolich A. Social disparities in the prevalence of multimorbidity – a register-based population study. *BMC Public Health.* 2017;17(1):422. DOI: 10.1186/s12889-017-4314-8.
62. Ki M., Lee Y.H., Kim Y.S., Shin J.Y., Lim J., Nazroo J. Socioeconomic inequalities in health in the context of multimorbidity: a Korean panel study. *PLoS One.* 2017;12(3):0173770. DOI: 10.1371/journal.pone.0173770.
63. Mercer S.W., Zhou Y., Humphris G.M., McConnachie A., Bakhshi A., Bikker A. et al. Multimorbidity and socioeconomic deprivation in primary care consultations. *Ann. Fam. Med.* 2018;16(2):127–131. DOI: 10.1370/afm.2202.
64. Mounce L.T., Campbell J.L., Henley W.E., Tejerina A., Porter I., Valderas J.M. Predicting incident multimorbidity. *Ann. Fam. Med.* 2018;16(4):322–329. DOI: 10.1370/afm.2271.
65. Schöttker B., Saum K.U., Jansen E.H., Holleczeck B., Brenner H. Associations of metabolic, inflammatory and oxidative stress markers with total morbidity and multi-morbidity in a large cohort of older German adults. *Age Ageing.* 2016; 45(1):127–135. DOI: 10.1093/ageing/afv159.
66. Sao R., Aronow W.S. Association of non-alcoholic fatty liver disease with cardiovascular disease and subclinical atherosclerosis. *Arch. Med. Sci.* 2018;14(6):1233–1244. DOI: 10.5114/aoms.2017.68821.
67. Михеева О.М., Комиссаренко И.А. Метаболический синдром как проблема полиморбидности. *Эффективная фармакотерапия. Кардиология и ангиология*. 2013;3(43):12–18.
68. Ефремов Л.И., Комиссаренко И.А. Метаболический континуум и полиморбидность в гериатрии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014;106(6):4–7.
69. Boyd C.M., McNabney M.K., Brandt N., Correa-de-Araujo R., Daniel M., Epplin J. et al. Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity: an approach for clinicians: American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2012; 60(10):E1–E25. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2012.04188.x.
70. Clinical Guidelines. Multimorbidity: assessment, prioritisation and management of care for people with commonly occurring multimorbidity. London (UK): National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2016:23.
71. Multimorbidity care model: Recommendations from the consensus meeting of the Joint Action on Chronic Diseases and Promoting Healthy Ageing across the Life Cycle (JACHRODIS). *Health Policy.* 2018;122(1):4–11. DOI: 10.1016/j.healthpol.2017.09.006.

Информация об авторах

Севостьянова Евгения Викторовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория патогенеза соматических заболеваний, ФИЦ ФТМ, г. Новосибирск, luck.nsk@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1132-3801>

Николаев Юрий Алексеевич – д-р мед. наук, гл. науч. сотрудник, руководитель лаборатории патогенеза соматических заболеваний, ФИЦ ФТМ, г. Новосибирск, nicol@centercem.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1690-6080>

Поляков Владимир Яковлевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория патогенеза соматических заболеваний, ФИЦ ФТМ, г. Новосибирск, vpolyakov15@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9606-2331>

✉ Севостьянова Евгения Викторовна, luck.nsk@rambler.ru

Поступила в редакцию 30.11.2020;
одобрена после рецензирования 05.02.2021;
принята к публикации 25.05.2021.

УДК 616-006.6-085.277.3:577.12
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-171-182>

Динамические изменения опухолевого микроокружения под влиянием эстрадиола как диагностический критерий и мишень лекарственной терапии рака

Стукань А.И.^{1,2}, Горяинова А.Ю.^{1,2}, Мещеряков А.А.³, Порханов В.А.^{2,4},
Мурашко Р.А.^{1,2}, Шаров С.В.^{1,2}, Бодня В.Н.^{2,4}

¹ Клинический онкологический диспансер (КОД) № 1
Россия, 350040, г. Краснодар, ул. Димитрова, 146

² Кубанский государственный медицинский университет (КубГМУ)
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4

³ Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) онкологии им. Н.Н. Блохина
Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23

⁴ Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 (НИИ – ККБ № 1) им. проф. С.В. Очаповского
Россия, 350086, г. Краснодар, ул. 1 Мая, 167

РЕЗЮМЕ

Активация сигнального пути эстрогенового рецептора-альфа (ЭР-α) является значимым фактором в инициации канцерогенеза при различных типах опухолей ввиду геномных и негеномных эффектов эстрадиола в опухолевых клетках. Тем не менее данные об экспрессии ЭР-α и ароматазы на стромальных и иммунных клетках в микроокружении опухоли (МО) говорят о дополнительном механизме, с помощью которого эстрогены повышают злокачественность опухоли. Появляется все больше доказательств того, что МО способно влиять на опухолевый иммунитет, повышая иммунный ответ или снижая иммунореактивность.

Доказано немаловажное значение роли эстрогена и ЭР-сигнального пути в реакции микроокружения опухоли при раке различных локализаций, не только классических гормонально-зависимых опухолей. Однако клиническая эффективность блокирования влияния эстрогена на рост опухолевых клеток доказана в основном при раке женской репродуктивной системы. При этом весьма интересны данные о значимой роли микроокружения опухоли в развитии резистентности к эндокринотерапии рака молочной железы.

Несмотря на возможности стандартной терапии, более углубленное изучение роли различных компонентов МО в эволюции опухоли, создании ниши микрометастазов, а также в ответе на терапию может привести к появлению новых стратегий лечения рака. Также необходимо изучить возможности преодоления иммуносупрессивного влияния сигнального пути рецептора эстрогена на МО с целью увеличения показателей выживаемости больных гормонально-зависимыми опухолями, в частности раком молочной железы.

Ключевые слова: экспрессия рецептора эстрогена, микроокружение опухоли, опухоль-ассоциированные фибробласты, Т-лимфоциты, опухоль-ассоциированные макрофаги

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.

✉ Стукань Анастасия Игоревна, e-mail: jolie86@bk.ru

Для цитирования: Стукань А.И., Горяинова А.Ю., Мещеряков А.А., Порханов В.А., Мурашко Р.А., Шаров С.В., Бодня В.Н. Динамические изменения опухолевого микроокружения под влиянием эстрадиола как диагностический критерий и мишень лекарственной терапии рака. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(1):171–182. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-171-182>.

Dynamic changes in the tumor microenvironment under the effect of estradiol as a diagnostic tool and target for targeted cancer therapy

Stukan A.I.^{1,2}, Goryainova A.Yu.^{1,2}, Meshcheryakov A.A.³, Porkhanov V.A.^{2,4}, Murashko R.A.^{1,2}, Sharov S.V.^{1,2}, Bodnya V.N.^{2,4}

¹ *Clinical Oncology Dispensary No. 1*
146, Dimitrova Str., Krasnodar, 350040, Russian Federation

² *Kuban State Medical University*
4, Mitrofana Sedina Str., Krasnodar, 350063, Russian Federation

³ *N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center*
23, Kashirskoye Highway, Moscow, 115478, Russian Federation

⁴ *Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1*
167, 1 Maya Str., Krasnodar, 350086, Russian Federation

ABSTRACT

Activation of the estrogen receptor- α (ER- α) signaling pathway is a significant factor in the initiation of carcinogenesis in various types of tumors due to the genomic and non-genomic effects of estradiol in cancer cells. However, data on the expression of ER- α and aromatase on stromal and immune cells in the tumor microenvironment (TME) point to an additional mechanism by which estrogens increase tumor malignancy. There is growing evidence that TME can affect tumor immunity by increasing the immune response or reducing immunoreactivity.

The important role of estrogen and the estrogen receptor signaling pathway in the response of the tumor microenvironment in cancer of various localizations, not only classical hormone-dependent cancers, has been proven. However, the clinical effectiveness of blocking the effect of estrogen on tumor growth has been primarily shown in cancer of the female reproductive system. At the same time, data on the significant role of TME in the development of endocrinotherapy resistance in breast cancer treatment are of great interest.

Despite the possibilities of standard therapy, a more in-depth study on the role of various TME components in cancer evolution, creation of a micrometastatic niche, as well as in the response to therapy may result in development of new strategies for cancer treatment. It is also necessary to study the possibilities of overcoming the immunosuppressive effect of the estrogen receptor signaling pathway on TME in order to increase the survival rates in patients with hormone-dependent cancers, particularly, breast cancer.

Keywords: estrogen receptor expression, tumor microenvironment, review, tumor-associated fibroblasts, T-lymphocytes, tumor-associated macrophages

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: Stukan A.I., Goryainova A.Yu., Meshcheryakov A.A., Porkhanov V.A., Murashko R.A., Sharov S.V., Bodnya V.N. Dynamic changes in the tumor microenvironment under the effect of estradiol as a diagnostic tool and target for targeted cancer therapy. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(1):171–182. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-171-182>.

ВВЕДЕНИЕ

Эстрогеновый рецептор альфа (ЭР- α) является транскрипционным фактором, регулирующим клеточную пролиферацию, миграцию и выживание клеток. В молочной железе ЭР- α контролирует процессы развития и играет ключевую роль в опухолевом росте, активируясь 17- β -эстрадиолом (E2). Механизм активации сигнального пути эстрогена основан на димеризации ЭР, расположенных в ядре, при взаимодействии со стероидом. В ядре димеризованные ЭР связываются с эстроген-чувствительными элементами в промоторных регионах генов-мишеней, регулируя их транскрипцию [1].

В контексте изучения классических гормонально зависимых опухолей в настоящее время как прогностический и предиктивный маркер экспрессия ЭР оценивается только на опухолевых клетках. Соответственно, и эффективность блокирования ЭР-зависимого сигнального механизма анализируется с позиций снижения пролиферативной активности пула злокачественных клеток. Так, для эстроген-положительного рака молочной железы (РМЖ) эндокринотерапия является наиболее эффективным способом лечения. Однако его эффективность ограничена первичной и приобретенной резистентностью опухоли. Безусловно, резистентность может быть связана потерей экспрессии ЭР, которая наблюдается у 15–20% больных при прогрессировании заболевания. Однако мутации и амплификации ЭР считаются редким явлением в первичной опухоли и выявляются только в 0,5 и в 2,6% случаев люминальных подтипов РМЖ соответственно. Но уже в метастатических очагах мутации ЭР, в частности в лиганд-связывающем домене рецептора, отмечены примерно в 20% случаев [2].

Установлено, что возникновение резистентности также может провоцировать динамические изменения в микроокружении опухоли. Накоплено немало данных о значимой роли компонентов микроокружения опухоли (МО) в ответе на терапию, возникновении резистентности и прогрессировании злокачественного процесса. Взаимодействие между опухоль-ассоциированными фибробластами (ОАФ), адипоцитами, иммунными клетками, эндотелиальными клетками, перидцитами, экстрацеллюлярным матриксом и растворимыми факторами приводит к эволюции опухоли и прогрессированию заболевания. По этой причине в настоящее время пристальное внимание уделяется именно роли микроокружения опухоли в прогрессии злокачественного процесса и в ответе опухолевой стромы на лекарственную терапию при различных опухолях [3–6]. Механизмы резистентности, не зависящие от опухолевых клеток,

изучены на мышинных моделях РМЖ. При этом обнаружено, что эстрадиол способствует росту опухолевых клеток без экспрессии ЭР- α за счет активации стромальных эстрогеновых рецепторов [7].

СТРОМАЛЬНЫЕ КОМПОНЕНТЫ ОПУХОЛИ КАК НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ УЧАСТНИКИ В РЕАЛИЗАЦИИ ЭФФЕКТОВ ЭР-СИГНАЛЬНОГО МЕХАНИЗМА

Опухоль-ассоциированные фибробласты

Опухоль-ассоциированные фибробласты являются наиболее многочисленными клетками опухолевой стромы. Они выступают паракринным источником хемокинов, растворимых факторов-активаторов сигнальных путей, вовлеченных в выживание раковой клетки, инвазивность и метастазирование [8]. При РМЖ на ОАФ обнаружена экспрессия ЭР, и под влиянием эстрадиола они секретируют факторы роста, ангиогенеза, иммунорегулирующие и проинвазивные растворимые факторы. Установлено, что растворимые факторы кондиционированной среды ОАФ индуцируют резистентность к тамоксифену на моделях мышей при ЭР-положительных раках. Это может быть следствием секреции ОАФ факторов роста, протеаз и активации сигнального пути интегрина $\beta 1$ на фоне эндокринотерапии [9].

Несмотря на схожий уровень экспрессии ЭР на нормальных фибробластах и ОАФ, E2-чувствительные гены и LRH-1 (liver receptor homolog-1) гиперактивны именно в ОАФ [8]. *LRH-1* является таргетным геном для E2 и регулятором транскрипции гена ароматазы (*CYP19A1*) [10]. Ароматаза коэкспрессирована на клетках РМЖ совместно с LRH-1, что свидетельствует о паракринном механизме синтеза E2 и роли МО в эстроген-опосредованном онкогенезе при РМЖ. Эндометриальные ОАФ также экспрессируют ЭР и могут промотировать опухолевую пролиферацию при сокультивировании с человеческими эндометриальными раковыми клетками. Они индуцируют *in vitro* пролиферацию опухолевых клеток частично путем активации PI3K- и MAPK-сигнальных взаимодействий, которые при РМЖ и РЛ регулируются ЭР-зависимым сигналом [1].

При изучении человеческих ОАФ, культивированных совместно с клеточными линиями РМЖ MCF-7, идентифицированы две субпопуляции ОАФ на основании различной экспрессии CD146 в опухоли РМЖ. ОАФ без экспрессии CD146 ингибируют экспрессию ЭР на клеточных линиях MCF-7, уменьшают чувствительность к эстрогену и повышают резистентность к тамоксифену. Присутствие CD146+ ОАФ стимулировало экспрессию ЭР, поддерживало

эстроген-зависимую пролиферацию и чувствительность к тамоксифену. Кондиционированная среда CD146+ ОАФ возвращала чувствительность к тамоксифену резистентных к нему клеток РМЖ. Профиль экспрессии генов больных РМЖ с наличием CD146+ ОАФ коррелировал со снижением частоты клинического ответа и худшим прогнозом [11].

М.М. Morgan и соавт. при совместном культивировании клеток линии MCF-7 с человеческими фибробластами молочной железы в трехмерной модели показали повышение активации ЭР-сигнального механизма в присутствии 17- β -эстрадиола. Добавление фибробластов увеличивало скорость пролиферации и вызывало эстроген-индуцированную гиперплазию, что объяснялось отменой апоптоза при сокультивировании [12]. По другим данным, кожные фибробласты и костномозговые мезенхимальные стволовые клетки также влияли на регуляцию ЭР-сигнального пути в клетках линий MCF-7 и T47D [10, 13]. В первом случае авторы показали, что ОАФ вызывает резистентность к тамоксифену путем увеличения митохондриальной активности в клетках РМЖ. Во втором случае к снижению активности сигнального пути ЭР в клетках MCF-7 и T47D приводит паракринный стромальный сигнальный механизм. Механизмом резистентности к эндокринотерапии выступает трансфер экзосом из стромальных клеток в клетки РМЖ. Трансфер микровезикул, содержащих микроРНК OncomiR-221 из ОАФ, в клетку РМЖ индуцирует экспансию раковых стволовых клеток с повышенной способностью к самообновлению и резистентностью к эндокринной терапии. Ранее было показано, что тамоксифен приводит к повышению количества раковых стволовых клеток РСК при РМЖ на мышинных, человеческих моделях РМЖ и в первичной опухоли пациента.

Немаловажным остается вопрос различного происхождения люминального и базальноподобного типа опухолей РМЖ. Предполагается высокая степень пластичности между этими типами опухолей. Превращение люминального или базальноподобного рака друг в друга под влиянием микроокружения продемонстрировано *in vitro*, что говорит о родстве прогениторной клетки [14]. Важными факторами, модулирующими молекулярный тип опухоли и ответ на антиэстрогенную терапию, являются рецепторы PDGF и их лиганды. Установлено, что тромбоцитарный фактор роста (PDGF-CC) является независимым прогностическим маркером плохой выживаемости при РМЖ.

На примере ксенографтов трижды негативного РМЖ клеточных линий MDA-MB-231, ортотопически инокулированных в иммунодефицитную мышь,

показано повышение экспрессии ЭР- α при снижении активности или ингибировании с наличием ответа на тамоксифен. Рецепторы PDGFR- α и PDGFR- β экспрессированы на ОАФ всех анализируемых опухолей, что свидетельствует о паракринном типе сигнального механизма PDGF-CC от эпителия к строме. ОАФ в ответ на активацию сигнального каскада PDGF-CC секретируют молекулы HGF, IGFBP3 и STC1, индуцирующие образование люминального фенотипа РМЖ [15, 16]. Таким образом, ОАФ действуют как детерминанты молекулярного подтипа РМЖ и представляют собой перспективную мишень терапии, которая модулирует опухолевый эпителиальный компонент [15].

Миелоидные стромальные клетки

Миелоидные стромальные клетки (MDSC) являются важным компонентом МО, влияя на иммунную толерогенность и промотируя развитие опухоли [17]. Экспрессия ЭР- α также выявлена на MDSCs опухоли, костного мозга и периферической крови при раке яичников. На мышинной модели E2-зависимого РЯ овариэктомия приводила к увеличению общей выживаемости. При этом E2 вызывал опухолевую прогрессию и снижал эффект овариэктомии. Этот эффект наблюдался лишь при нормальном иммунном статусе. Однако у иммунодефицитной мыши не было преимущества от проведения овариэктомии ввиду отсутствия инфильтрации опухоли Т-клетками.

Таким образом, установлено, что противоопухолевый эффект устранения влияния E2 реализуется путем модуляции приобретенного иммунитета. При назначении E2 снижалось количество Т-хелперов и Т-цитотоксических лимфоцитов, но повышалось количество MDSCs в селезенке и опухолевой нише. При этом иммуносупрессивная активность гранулоцитарных MDSCs была повышена. На мышинной модели рака яичников при воздействии E2 в перитонеальной полости повышалась активация STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) – сигнального механизма, регулятора дифференцировки и развития миелоидных клеток, путем транскрипционной регуляции JAK2 и SRC. Похожие данные были получены на мышинной модели рака легкого и РМЖ. В условиях стимуляции E2 опухолевый рост прекращался при влиянии на MDSC при воздействии антител к Gr1 [18].

Экстрацеллюлярный матрикс

Значимым компонентом опухолевой ткани является экстрацеллюлярный матрикс (ЭЦМ), который играет важную роль в опухолевой прогрессии и резистентности к терапии при различных типах рака, включая РМЖ. Установлено, что опухоль представ-

ляет собой незаживающую рану, поскольку микроокружение хозяина получает сигналы к репарации ткани путем образования фиброзной ткани. Прогрессирование РМЖ сопровождается изменениями в строении и появлении ригидности. В нормальной молочной железе базальная мембрана отчетливо отделяет эпителиальный компонент от стромы. Главными составляющими базальной мембраны являются ламинин, коллаген 4-го типа, фибронектин и энтактин, которые продуцируются эпителием, эндотелием и стромальными клетками. Интерстициальный ЭЦМ состоит из фибрилл коллагена, фибронектина, гликопротеинов и протеогликанов [19].

Биохимические характеристики матрикса позволяют модулировать клеточный ответ на различные растворимые факторы – гормоны, полипептидные ростовые факторы и хемокины. При малигнизации ткань молочной железы приобретает жесткость, что обусловлено изменением биохимических свойств матрикса. Ремоделирование ЭЦМ включает непрерывный синтез протеинов матрикса, их соединение, взаимодействие и расщепление протеазами. Это приводит к накоплению жесткости ЭЦМ, которая является следствием повышенного отложения коллагена, как результат экспрессии фермента лизил-оксидазы (LOX), и параллельной ориентации нитей коллагена [1]. Реорганизация коллагена в тонкие, линейно ориентированные нити коррелирует с опухолевой прогрессией и клиническим исходом, а повышенная жесткость ЭЦМ может также быть причиной образования определенных типов рака [20].

В работе M.P. Jansen и соавт. была показана ассоциация кластера генов ЭЦМ с прогрессией ЭР-положительных опухолей больных РМЖ, принимающих тамоксифен. Авторы проанализировали 112 ЭР-положительных опухолей больных местнораспространенным РМЖ и выявили типы ответов на терапию тамоксифеном. Отмечены различия в экспрессии 91-го гена между чувствительными к тамоксифену и резистентными опухолями. Гиперэкспрессия генов ЭЦМ – *TIMP3*, *FNI* (fibronectin 1), *LOX*, *COL1A1* (collagen type 1 alpha 1 chain), *SPARC* и *TNC* (tenascin C) – во всех случаях была ассоциирована с прогрессированием [21].

Другое исследование было сфокусировано на этих шести генах и изучило 1 286 опухолевых образцов. Уровень экспрессии мРНК был ассоциирован с эволюцией заболевания. Результаты показали, что высокий уровень экспрессии *FNI*, *LOX* и *SPARC* ассоциирован с низкими показателями безметастатической выживаемости больных, получивших адъювантную системную терапию [22]. В исследованиях отмечено, что фибронектин связан с прогрессирова-

нием заболевания при РМЖ. На клеточных культурах РМЖ фибронектин приводил к резистентности к эндокринотерапии путем связывания с интегрином b1. Обнаружено, что при контакте с фибронектином активность ЭР-α не снижается после 1 ч воздействия эстрадиолом. Эстрадиол индуцирует эндцитоз в клетках РМЖ, а ЭР-α клеточной мембраны в виде эндосом направляется к ядру. Ингибирование эндцитоза фармакологически или с помощью генной терапии приводило к ингибированию транскрипционной активности ЭР.

Таким образом, в присутствии фибронектина ЭР-α подвергается эндцитозу и возвращается обратно на поверхность клетки интегрином b1. В этих условиях нет колокализации ЭР-α с лизосомальным компонентом, поэтому очевидно, что взаимодействие интегрин b1 с фибронектином определяет судьбу ЭР и ответ на тамоксифен. Таким образом, ЭЦМ напрямую регулирует влияние сигнального механизма эстрогена на клетки РМЖ [23].

ВЛИЯНИЕ ЭР-СИГНАЛЬНОГО МЕХАНИЗМА НА ВОСПАЛИТЕЛЬНУЮ РЕАКЦИЮ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ КОМПОНЕНТ МИКРООКРУЖЕНИЯ ОПУХОЛИ

Многочисленные исследования подтвердили значимую роль хронического воспаления в опухолевом прогрессировании. Известно, что МО продуцирует цитокины, активирующие протуморогенные пути пролиферации, приводящие к иммунному уклонению и метастазированию. Провоспалительный цитокин интерлейкина (IL) 6 увеличивает опухолевой рост и инвазивность ЭР-положительного РМЖ. Локальные ОАФ выступают паракринными источниками IL-6, запуская активацию STAT3 и пролиферацию ЭР-положительных опухолевых клеток *in vitro* и *in vivo* [24].

Цитокин фактора некроза опухоли (TNF) регулирует экспрессию генов, ассоциированных с метастатическим фенотипом ЭР-положительного РМЖ, повышает экспрессию ароматазы в культивируемых человеческих стромальных жировых клетках. Также выявлена ассоциация между транскрипцией ароматазы и цитокинами TNF и IL-6 при РМЖ. Подобная корреляция наблюдалась между ароматазой и циклооксигеназой 2 (ЦОГ-2). ЦОГ-2 влияет на синтез простагландина E2 (PGE2), который вызывает повышение транскрипции ароматазы путем увеличения концентрации циклического аденозинмонофосфата при РМЖ [25].

Между экспрессией ЭР, TNF и NF-κB были выявлены значимые корреляции при РМЖ. Сигнальный путь NF-κB участвует в инициации опу-

холевого роста и воспаления. Активация NF-κB наблюдается при некоторых типах рака и ассоциирована с профилем цитокинов IL-6 и TNF. Связывание ДНК с NF-κB и активатором протеина-1 ассоциировано с резистентностью к антиэстрогенам на клеточных линиях ЭР-позитивного РМЖ и в образцах ткани [26]. Более того, воздействие E2 на мышиную модель рака легких, индуцированного табаком, увеличивало воспалительную реакцию через повышенную активацию сигнального пути NF-κB и экспрессию VEGF и IL-17A. Комбинация ингибитора ароматазы и нестероидных противовоспалительных средств максимально предотвращала канцерогенез легких у мышей, снижая активность STAT3- и MAPK-сигнальных путей, уровень циркулирующего IL-6 и экспрессии IL-17A. Таким образом, очевидна взаимосвязь сигнального пути E2 с регуляторами туморогенного воспаления. Это открывает перспективные стратегии лекарственной терапии рака путем дополнительного ингибирования сигнала E2 [27].

Известно, что инволюция ткани молочных желез после беременности и ожирение являются серьезными факторами риска, ассоциированными с воспалительным микроокружением опухоли и инициацией РМЖ. В случае беременности и последующей инволюции молочных желез после прекращения лактации повышается риск развития рака в течение 10 лет. Высокий риск РМЖ и плохой прогноз этого типа рака связаны с медиаторами воспаления, активными в процессе инволюции. Тем не менее статус экспрессии ЭР при этом не остается предметом дискуссий. В одних исследованиях установлена низкая частота встречаемости ЭР-позитивной опухоли при этом типе рака. Другие данные говорят о снижении рецепторов эстрогена и прогестерона ввиду высокой концентрации эстрогенов [28].

Известно, что в постменопаузальном периоде у женщин ожирение связано с повышенным риском развития ЭР-позитивного РМЖ, рака эндометрия, а также ассоциировано с резистентностью к тамоксифену. В результате повышается риск рецидива заболевания на фоне эндокринотерапии [29]. Это можно объяснить тем, что характерной чертой воспаления является привлечение макрофагов в жировую ткань. Адипоциты и макрофаги запускают активацию провоспалительного транскрипционного фактора NF-κB. Степень инфильтрации макрофагами также ассоциирована с развитием резистентности к тамоксифену. Данные исследований предполагают, что опухоль-ассоциированные макрофаги (ОАМ) защищают раковые клетки от противоопухолевого иммунного ответа [30].

Опухоль-ассоциированные макрофаги

Макрофаги, изолированные от человека и мыши, способны супрессировать Т-клеточный ответ *in vitro*, а удаление макрофагов ведет к повышению количества CD8+ Т-клеток на модели РМЖ при воздействии химиотерапии. При анализе циркулирующих M2-подобных моноцитов у больных РМЖ показано, что они были повышены в этой популяции в сравнении со здоровыми добровольцами и пациентами с доброкачественными очагами. Другое исследование выявило связь между экспрессией CD204 на ОАМ и клинико-патогистологическими характеристиками у пациентов с инвазивным РМЖ [1, 31]. В исследовании с участием 108 больных люминальными подтипами РМЖ высокий уровень экспрессии CD204 был ассоциирован с уменьшением безрецидивной выживаемости и выживаемости без отдаленных событий [32].

Иммунный ответ с участием макрофагов является тканеспецифичным и зависит от поляризации различными цитокинами локального МО. Поляризованные M1-макрофаги продуцируют провоспалительные цитокины, включая интерферон (INF), IL-12 и TNF для запуска иммунной реакции опухоли и антигенной презентации. Макрофаги M2-фенотипа продуцируют цитокины 2-го типа – IL-4, IL-5, IL-6 и IL-10, которые промотируют опухолевый рост и вызывают уклонение от иммунного надзора. Опухоль-ассоциированные макрофаги представлены M2-фенотипом, являясь перспективной мишенью лекарственной терапии. Инфильтрация ОАМ наблюдается в большом количестве при различных типах рака и сопряжена с плохим прогнозом [1, 33]. При ЭР-позитивном раке пременопаузальные пациенты демонстрируют повышение количества ОАМ в сравнении с постменопаузальными женщинами. В то время как инфильтрация ОАМ была ассоциирована с плохим прогнозом при ЭР-позитивном и негативном РМЖ, повышение количества ОАМ с их пролиферацией более часто выявляется в гормон-негативных опухолях [34]. Тем не менее поляризация M1 в сравнении с M2 не отмечена в этих исследованиях. Также иммуногистохимический анализ образцов РМЖ выявил экспрессию ароматазы в ОАМ, свидетельствуя о локальной продукции E2 в МО и повышенной пролиферации раковых клеток ЭР-позитивных опухолей.

Существуют данные о том, что E2 способен индуцировать поляризацию M2 макрофагов и инфильтрацию ОАМ. На мышиную модель ЭР-позитивного рака E2 увеличивал инфильтрацию ОАМ M2 фенотипа, а в группе контроля показана инфильтрация ОАМ с фенотипом M1. Также E2 увеличивал секрецию M2-поляризованными ОАМ VEGF, повышал экспрессию VEGFR и содержание макрофагов в лег-

ких мышцы при реализации канцерогенеза, ассоциированного с табаком [35–37].

Изучение опухолевого роста серозной карциномы яичника high grade, индуцированного E на мышинной модели, выявило, что E2 не только усиливал рост опухоли, но и повышал инфильтрацию M2 ОАФ в сравнении с нелеченой мышью, которой выполнялась овариэктомия [33]. Известно, что эндометриальные ОАМ с фенотипом M2 влияют на активацию ЭР посредством эпигенетической регуляции и секрецией IL-17A, увеличивая E2-ассоциированную пролиферацию раковых эндометриальных клеток [38].

Таким образом, выявлена потенциальная позитивная обратная связь между эстрогеновым сигнальным путем и инфильтрацией M2 ОАФ в определенных типах рака. Влияние на эти связи может иметь терапевтическое значение. Недавние исследования на ксенографтах рака легкого подтвердили подобное влияние фитоэстрогена ресвератрола, подобно селективным модуляторам рецептора эстрогена (SERM). Прием ресвератрола уменьшает опухолевый рост путем ингибирования поляризации M2 ОАМ и снижает активацию сигнального пути STAT3 [39].

Опухоль-инфильтрирующие CD4+/CD8+ Т-лимфоциты, NK-клетки

Состав лимфоцитов МО значительно различается в зависимости от типа рака. При этом они промотируют опухолевую прогрессию или активируют противоопухолевый иммунитет в зависимости от вида первичной опухоли. Поляризация CD4+ Т-клеток является способом уклонения от иммунного надзора. Th1-опосредованный клеточный ответ ассоциирован с опухолевой супрессией и гиперактивацией INF и IL-12. Клеточный ответ по типу Th2 основан на продукции IL-4 и реализует протуморогенный эффект. В исследованиях отмечено, что повышенный уровень E2 индуцирует ответ Th2-типа и увеличивает продукцию IL-4. Также выявлено увеличение инфильтрации ЭР-негативных опухолей РМЖ иммунными Th1-клетками, В-клетками и Т-цитотоксическими лимфоцитами в сравнении с ЭР-позитивными опухолями.

Таким образом, отмечена обратная зависимость между активностью сигнального пути ЭР-α и иммунной инфильтрацией. Также подтверждено, что повышение количества опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов, в частности CD8+ Т-клеток, в ЭР-негативных опухолях значимо увеличивает общую выживаемость [40]. Анализ экспрессии генов ЭР-позитивных раков показал, что лечение ингибитором ароматазы летрозолом увеличивало инфильтрацию опухоли В-клетками и Т-хелперами как в раннем, так и позднем периоде лечения [41].

Одним из путей инициации апоптоза Т-цитотоксическими лимфоцитами и NK-клетками для борьбы с патогенами и опухолевыми клетками является экзоцитоз гранул [25]. Т-цитотоксические клетки, экспрессирующие CD8, играют важную роль эффектора в приобретенном иммунитете. Клетки, экспрессирующие чужеродный антиген в ассоциации с главным комплексом гистосовместимости MCH I, распознаются Т-цитотоксическими лимфоцитами через специфичное взаимодействие между Т-клеточным рецептором и презентруемым антигеном. Это взаимодействие приводит к тому, что активированные Т-клетки высвобождают белки перфорин и гранзим В, происходит лизис клеточной мембраны и клеточная гибель. Эти механизмы могут действовать на злокачественные клетки ввиду презентирования атипичных антигенов.

X. Jiang и соавт. культивировали ЭР-позитивные клетки гепатоцеллюлярной карциномы совместно с E2, при этом увеличивалась экспрессия ингибитора гранзима В, ингибитора протеиназ-9 (PI-9). Этот механизм защищал клетки против NK и цитотоксического апоптоза [42]. E2-индуцированная экспрессия PI-9 также была выявлена в культуре ЭР-позитивных клеток РМЖ MCF7, что ослабляло влияние NK-клеток. Устранение блокирования PI-9 нивелировало протективный эффект E2 от NK-опосредованного апоптоза. Таким образом, E2 усиливает иммуносупрессию через ингибирование NK и клеточной гибели, опосредованной цитотоксическими Т-лимфоцитами [43].

По данным анализа 12 439 опухолевых образцов, 8 775 из которых были ЭР-позитивными, показано, что наличие внутриопухолевых CD8+ Т-клеток было ассоциировано со снижением риска смерти от РМЖ на 27% [44]. Анализ экспрессии уровня PD-L1 выявил, что в случае с ЭР-позитивными опухолями 20% больных показывают положительную экспрессию маркера в сравнении с 58% больными тройным негативным фенотипом РМЖ [45, 46].

Регуляторные Т-клетки

Активация Т-клеток и их дифференцировка являются обязательным событием в реализации приобретенного иммунитета. Т-регуляторные (T-reg) клетки, экспрессирующие FoxP3, вовлечены в супрессию противоопухолевого иммунного ответа, секретируя иммуносупрессивные цитокины и ингибируя экспансию Т-клеток [47]. Физиологические дозы E2 у иммунодефицитных мышей после овариэктомии увеличивали количество CD4+CD25+ T-reg и повышали экспрессию FoxP3 во многих тканях. При этом ЭР-позитивные CD4+CD25–негативные клет-

ки после воздействия E2 приобретали способность к экспрессии CD25. Трансформированные эстрадиолом CD4+CD25+ Т-клетки приобретали иммуносупрессивный фенотип Т-регуляторных лимфоцитов, ингибировали пролиферацию Т-клеток *in vitro*. Также установлено, что экспрессия FoxP3 мышинными Tregs, стимулированная эстрадиолом, критически важна для их функционирования. А повышение количества FoxP3+ Treg у больных является предиктором плохого прогноза при различных видах рака [25, 48].

Данные метаанализа свидетельствуют о том, что инфильтрация FoxP3+ Treg значимо коррелирует не только с низкими показателями общей выживаемости в ЭР-позитивном РМЖ, но и с лучшими показателями выживаемости ЭР-негативных больных РМЖ [49]. При назначении летрозолоа больным ЭР-позитивным РМЖ показано значимое уменьшение FoxP3+ Treg после терапии [1]. Также влияние E2 стимулирует *in vitro* экспрессию PD-1 лиганда (PD-L1) на ЭР-позитивных эндометриальных клетках и клетках РМЖ через активацию PI3K-сигнального пути. Взаимодействие между клетками с экспрессией PD-L1 и PD-1 позитивными Т-клетками ингибирует привлечение цитотоксических Т-клеток, что приводит к уклонению от иммунного надзора. Данные о гиперактивации эстрадиолом E2 как PD-L1, так и PD-1 предполагают критическое влияние сигнального пути E2 на PD-1/PD-L1-сигнальный механизм [50, 51].

Воздействие на эстрогеновый сигнальный путь в микроокружении как способ повышения иммунореактивности опухоли

Несмотря на то, что иммунотерапия является эффективной терапевтической стратегией в отношении рака, часто иммуносупрессивное микроокружение снижает возможности реализации ее действия. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (CTLA4) и PD-1/PD-L1 являются в настоящее время наиболее обсуждаемыми лекарственными агентами. Однако частота ответа на лечение остается около 20–35% с различной продолжительностью ответа в зависимости от стадии, типа опухоли, экспрессии PD-L1 [25, 52]. Также на фоне лечения может возникнуть резистентность к терапии и прогрессирование заболевания [31, 32]. Выявлено, что нарушение механизмов репарации ДНК, увеличение соматической мутационной нагрузки и неоантигенной презентации коррелируют с опухолевой гетерогенностью и лучшими клиническими исходами [1, 53]. Механизмы, приводящие к уклонению от иммунного надзора, включают нарушение способности к антигенной

презентации и снижение неоантигенной презентации МНС-1 [54, 55].

Необходимо отметить, что описанные механизмы могут послужить потенциальным диагностическим маркером ответа на терапию ингибиторами иммунных контрольных точек и терапевтической мишенью для повышения эффективности терапии РМЖ. Несмотря на данные о клиническом эффекте анти-PD-1/PD-L1-терапии метастатического тройного негативного фенотипа РМЖ, описано, что частота объективного ответа не превышает 12%, а длительность клинического ответа более 24 нед наблюдается в 20% случаев [45, 56]. Вероятно, биологическим объяснением столь неутешительных результатов может выступать иммуносупрессивное микроокружение опухоли.

К примеру, в случае с ЭР-позитивным раком при анализе 61 образца первичной опухоли РМЖ С.А. Egelston и соавт. обнаружили, что CD8+Т-лимфоциты, инфильтрирующие опухоль, имеют ослабленную способность к продукции эффекторных цитокинов и дегрануляции, несмотря на экспрессию PD-1. Кроме этого, показана способность CD8+ Т-лимфоцитов, обработанных биспецифичными антителами CD3:CD19, влиять на клетки РМЖ так же эффективно, как моноуклеары периферической крови [57].

В исследованиях на клеточных линиях ЭР-а выступает негативным регулятором транскрипции гена *PD-L1*. Более того, данные TCGA при анализе образцов РМЖ продемонстрировали, что уровень мРНК *PD-L1* в ЭР-позитивных опухолях был значительно ниже, чем в ЭР-негативных [58]. Существуют также данные, свидетельствующие о позитивном влиянии блокирования ЭР-сигнального механизма на повышение иммунореактивности опухолевого микроокружения. Например, при раке легкого антиэстроген фульвестрант повышает чувствительность опухоли к иммуноопосредованному лизису [59]. Фульвестрант является идеальным кандидатом для комбинации с анти-PD-1/PD-L1 агентами благодаря доказанной безопасности и отсутствию перекрестной токсичности. Эта стратегия, возможно, позволит улучшить непосредственные и отдаленные результаты иммунотерапии рака [60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные литературы свидетельствуют о важной роли влияния эстрадиола и активации ЭР-сигнального механизма на микроокружение опухоли, что провоцирует иммуносупрессию и прогрессирование опухолевого процесса. Эти особенности выявлены при раке различных локализаций и не ограничиваются опухолями женской репродуктивной системы.

Тем не менее в клинической практике изучение влияния эстрогена и антиэстрогенной терапии на МО наибольшую ценность представляет при классических гормонально зависимых опухолях.

Перспективны результаты исследований, где показано, что антиэстрогенная терапия имеет потенциал обратимого влияния на иммуносупрессивное МО, ввиду чего демонстрирует выраженный ответ в гормонально зависимых опухолях. Однако выявлена значимая роль МО в возникновении резистентности к эндокринотерапии, в частности при люминальном раке молочной железы. Эти данные в дальнейшем приведут к расширению панели предиктивных и прогностических молекулярных маркеров злокачественных заболеваний с обязательным определением потенциальных мишеней лекарственной терапии в опухолевом микроокружении.

Связь иммунного ответа опухоли и ЭР-сигнального механизма микроокружения опухоли также открывает перспективы повышения эффективности иммуноонкологических препаратов и преодоления гормонорезистентности. С учетом возможностей активации иммунного ответа в случае использования комбинации антиэстрогенов совместно с иммуноонкологическими препаратами существует необходимость стандартизации метода детекции экспрессии ЭР и ароматазы в микроокружении опухоли. Кроме этого, в исследованиях необходимо концентрировать внимание на половых различиях, демографических данных, включая менопаузальный статус, индекс массы тела с указанием степени ожирения для уточнения степени вовлеченности E2 в иммунный статус опухоли.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Diaz Bessone M.I., Gattas M.J., Laporte T., Tanaka M., Simian M. The tumor microenvironment as a regulator of endocrine resistance in breast cancer. *Frontiers in Endocrinology*. 2019;10:547. DOI: 0.3389/fendo.2019.00547.
- Jeselsohn R., De Angelis C., Brown M., Schiff R. The evolving role of the estrogen receptor mutations in endocrine therapy-resistant breast cancer. *Current Oncology Reports*. 2017;19(5):35. DOI: 10.1007/s11912-017-0591-8.
- Hui L., Chen Y. Tumor microenvironment: sanctuary of the devil. *Cancer Letters*. 2015;368(1):7–13. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.07.039.
- Wu T., Dai Y. Tumor microenvironment and therapeutic response. *Cancer Letters*. 2017;387:61–68. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.01.043.
- Maman S., Witz I.P. A history of exploring cancer in context. *Nature Reviews Cancer*. 2018;18(6):359–376. DOI: 10.1038/s41568-018-0006-7.
- Kim J. Pericytes in breast cancer. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2019;1147:93–107. DOI: 10.1007/978-3-030-16908-4_3.
- Pequeux C., Raymond-Letron I., Blacher S., Boudou F., Adlanmerini M., Fouque M.J. et al. Stromal estrogen receptor- α promotes tumor growth by normalizing an increased angiogenesis. *Cancer Research*. 2012;72(12):3010–3019. DOI: 10.1158/0008-5472.can-11-3768.
- Knower K.C., Chand A.L., Eriksson N., Takagi K., Miki Y., Sasano H. et al. Distinct nuclear receptor expression in stroma adjacent to breast tumors. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2013;142(1):211–223. DOI: 10.1007/s10549-013-2716-6.
- Pontiggia O., Sampayo R., Raffo D., Motter A., Xu R., Bissell M.J. The tumor microenvironment modulates tamoxifen resistance in breast cancer: a role for soluble stromal factors and fibronectin through beta1 integrin. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2012;133(2):459–471. DOI: 10.1007/s10549-011-1766-x.
- Chand A.L., Herridge K.A., Howard T.L., Simpson E.R., Clyne C.D. Tissue-specific regulation of aromatase promoter ii by the orphan nuclear receptor lrh-1 in breast adipose stromal fibroblasts. *Steroids*. 2011;76(8):741–744. DOI:10.1016/j.steroids.2011.02.024.
- Brechbuhl H.M., Finlay-Schultz J., Yamamoto T.M., Gillen A.E., Citty D.M., Tan A.C. Fibroblast subtypes regulate responsiveness of luminal breast cancer to estrogen. *Clinical Cancer Research*. 2017;23(7):1710–1721. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2851.
- Morgan M.M., Livingston M.K., Warrick J.W., Stanek E.M., Alarid E.T., Beebe D.J. et al. Mammary fibroblasts reduce apoptosis and speed estrogen-induced hyperplasia in an organotypic MCF7-derived duct model. *Scientific Reports*. 2018;8(1):7139. DOI: 10.1038/s41598-018-25461-1.
- Huang J., Woods P., Normolle D., Goff J.P., Benos P.V., Stehle C.J. et al. Downregulation of estrogen receptor and modulation of growth of breast cancer cell lines mediated by paracrine stromal cell signals. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2017;161(2):229–243. DOI: 10.1007/s10549-016-4052-0.
- Sflomos G., Dormoy V., Metsalu T., Jeitziner R., Battista L., Scabia V. A preclinical model for α -positive breast cancer points to the epithelial microenvironment as determinant of luminal phenotype and hormone response. *Cancer Cell*. 2016;29(3):407–422. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.02.002.
- Roswall P., Bocci M., Bartoschek M., Li H., Kristiansen G., Jansson S. et al. Microenvironmental control of breast cancer subtype elicited through paracrine platelet-derived growth factor-CC signaling. *Nature Medicine*. 2018;24(4):463–473. DOI: 10.1038/nm.4494.
- Jansson S., Aaltonen K., Bendahl P.O., Falck A.K., Karlsson M., Pietras K. et al. The PDGF pathway in breast cancer is linked to tumour aggressiveness, triple-negative subtype and early recurrence. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2018;169(2):231–241. DOI: 10.1007/s10549-018-4664-7.
- Umansky V., Blattner C., Gebhardt C., Utikal J. The role of myeloid-derived suppressor cells (MDSC) in cancer progression. *Vaccines*. 2016;4(4):36. DOI: 10.3390/vaccines4040036.
- Svoronos N., Perales-Puchalt A., Allegrezza M.J., Rutkowski M.R., Payne K.K., Tesone A.J. et al. Tumor cell-independent estrogen signaling drives disease progression through mobilization of myeloid-derived suppressor cells. *Cancer Discovery*. 2017;7(1):72–85. DOI: 10.1158/2159-8290.cd-16-050.2

19. Kaushik S., Pickup M.W., Weaver V.M. From transformation to metastasis: deconstructing the extracellular matrix in breast cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2016;35(4):655–667. DOI: 10.1007/s10555-016-9650-0.
20. Acerbi I., Cassereau L., Dean I., Shi Q., Au A., Park C. Human breast cancer invasion and aggression correlates with ECM stiffening and immune cell infiltration. *Integrative Biology*. 2015;7(10):1120–1134. DOI: 10.1039/c5ib00040h.
21. Jansen M.P., Foekens J.A., van Staveren I.L., Dirkszwaiger-Kiel M.M., Ritstier K., Look M.P. Molecular classification of tamoxifen-resistant breast carcinomas by gene expression profiling. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(4):732–740. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.145.
22. Helleman J., Jansen M.P., Ruijgrok-Ritstier K., van Staveren I.L., Look M.P., Meijervan Gelder M.E. Association of an extracellular matrix gene cluster with breast cancer prognosis and endocrine therapy response. *Clinical Cancer Research*. 2008;14(17):5555–5564. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0555.
23. Sampayo R.G., Toscani A.M., Rubashkin M.G., Thi K., Masullo L.A., Violi I.L. et al. Fibronectin rescues estrogen receptor alpha from lysosomal degradation in breast cancer cells. *Journal of Cell Biology*. 2018;217(8):2777–2798. DOI: 10.1083/jcb.201703037.
24. Studebaker A.W., Storci G., Werbeck J.L., Sansone P., Sasser A.K., Tavolari S. et al. Fibroblasts isolated from common sites of breast cancer metastasis enhance cancer cell growth rates and invasiveness in an interleukin-6-dependent manner. *Cancer Research*. 2008;68(21):9087–9095. DOI: 10.1158/0008-5472.can-08-0400.
25. Rothenberger N.J., Somasundaram A., Stabile L.P. The role of the estrogen pathway in the tumor microenvironment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(2):611. DOI: 10.3390/ijms19020611.
26. Zhou X.L., Fan W., Yang G., Yu M.X. The clinical significance of PR, ER, NF-kappa b, and TNF-alpha in breast cancer. *Disease Markers*. 2014;2014:1–7. DOI: 10.1155/2014/494581.
27. Stabile L.P., Farooqui M., Kanterewicz B., Abberbock S., Kurland B.F., Diergaarde B., Siegfried M. Preclinical evidence for combined use of aromatase inhibitors and NSAIDs as preventive agents of tobacco-induced lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2018;13(3):399–412. DOI:10.1016/j.jtho.2017.11.126.
28. Bure L.A., Azoulay L., Benjamin A., Abenhaim H.A. Pregnancy-associated breast cancer: a review for the obstetrical care provider. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2011;33(4):330–337. DOI: 10.1016/S1701-2163(16)34850-2.
29. Sestak I., Distler W., Forbes J.F., Dowsett M., Howell A., Cuzick J. Effect of body mass index on recurrences in tamoxifen and anastrozole treated women: an exploratory analysis from the ATAC trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(21):3411–3415. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.2021.
30. Xuan Q.J., Wang J.X., Nanding A., Wang Z.P., Liu H., Lian X. Tumor-associated macrophages are correlated with tamoxifen resistance in the postmenopausal breast cancer patients. *Pathology & Oncology Research*. 2014;20(3):619–624. DOI: 10.1007/s12253-013-9740-z.
31. Zhang B., Cao M., He Y., Liu Y., Zhang G., Yang C. Increased circulating M2-like monocytes in patients with breast cancer. *Tumour Biology*. 2017;39(6):1010428317711571. DOI: 10.1177/1010428317711571.
32. Miyasato Y., Shiota T., Ohnishi K., Pan C., Yano H., Horlad H. et al. High density of CD204-positive macrophages predicts worse clinical prognosis in patients with breast cancer. *Cancer Science*. 2017;108(8):1693–1700. DOI: 10.1111/cas.13287.
33. Ciucci A., Zannoni G.F., Buttarelli M., Lisi L., Travaglia D., Martinelli E., Scambia G. et al. Multiple direct and indirect mechanisms drive estrogen-induced tumor growth in high grade serous ovarian cancers. *Oncotarget*. 2016;7(7):8155–8171. DOI: 10.18632/oncotarget.6943.
34. Gwak J.M., Jang M.H., Kim D.I., Seo A.N., Park S.Y. Prognostic value of tumor-associated macrophages according to histologic locations and hormone receptor status in breast cancer. *PLoS One*. 2015;10(4):e0125728. DOI: 10.1371/journal.pone.0125728.
35. Svensson S., Abrahamsson A., Rodriguez G.V., Olsson A.K., Jensen L., Cao Y. et al. CCL2 and CCL5 are novel therapeutic targets for estrogen-dependent breast cancer. *Clinical Cancer Research*. 2015;21(16):3794–3805. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-15-0204.
36. Okizaki S., Ito Y., Hosono K., Oba K., Ohkubo H., Kojo K. et al. Vascular endothelial growth factor receptor type 1 signaling prevents delayed wound healing in diabetes by attenuating the production of IL-1 β by recruited macrophages. *The American Journal of Pathology*. 2016;186(6):1481–1498. DOI: 10.1016/j.ajpath.2016.02.014.
37. Majima M. Vascular endothelial growth factor receptor type 1 signaling prevents delayed wound healing in diabetes by attenuating the production of il-1 beta by recruited macrophages. *The American Journal of Pathology*. 2016;186(6):1481–1498. DOI: 10.1016/j.ajpath.2016.02.014.
38. Ning C., Xie B., Zhang L., Li C., Shan W., Yang B. et al. Infiltrating macrophages induce ERalpha expression through an IL17a-mediated epigenetic mechanism to sensitize endometrial cancer cells to estrogen. *Cancer Research*. 2016;76(6):1354–1366. DOI: 10.1158/0008-5472.can-15-1260.
39. Sun L., Chen B., Jiang R., Li J., Wang B. Resveratrol inhibits lung cancer growth by suppressing m2-like polarization of tumor associated macrophages. *Cellular Immunology*. 2017;311:86–93. DOI: 10.1016/j.cellimm.2016.11.002.
40. Segovia-Mendoza M., Morales-Montor J. immune tumor microenvironment in breast cancer and the participation of estrogen and its receptors in cancer physiopathology. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:348. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00348.
41. Dannenfelser R., Nome M., Tahiri A., Ursini-Siegel J., Volan H.K., Haakensen V.D. et al. Data-driven analysis of immune infiltrate in a large cohort of breast cancer and its association with disease progression, cancer activity, and genomic complexity. *Oncotarget*. 2017;8(34):57121–57133. DOI: 10.18632/oncotarget.19078.
42. Jiang X., Orr B.A., Kranz D.M., Shapiro D.J. Estrogen induction of the granzyme B inhibitor, proteinase inhibitor

- 9, protects cells against apoptosis mediated by cytotoxic T lymphocytes and natural killer cells. *Endocrinology*. 2006;147(3):1419–1426. DOI: 10.1210/en.2005-0996.
43. Jiang X., Ellison S.J., Alarid E.T., Shapiro D.J. Interplay between the levels of estrogen and estrogen receptor controls the level of the granzyme inhibitor, proteinase inhibitor 9 and susceptibility to immune surveillance by natural killer cells. *Oncogene*. 2007;26(28):4106–4114. DOI: 10.1038/sj.onc.1210197.
 44. Ali H.R., Provenzano E., Dawson S.J., Blows F.M., Liu B., Shah M. Association between CD8+ T-cell infiltration and breast cancer survival in 12,439 patients. *Annals of Oncology*. 2014;25(8):1536–1543. DOI: 10.1093/annonc/mdu191.
 45. Rugo H.S., Delord J.P., Im S.A., Ott P.A., Piha-Paul S.A., Bedard P.L. Safety and antitumor activity of pembrolizumab in patients with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2- negative advanced breast cancer. *Clinical Cancer Research*. 2018;24(12):2804–2811. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3452.
 46. Nanda R., Chow L.Q., Dees E.C., Berger R., Gupta S., Geva R. Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer: phase Ib KEYNOTE-012 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(21):2460–2467. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.8931.
 47. Tanaka A., Sakaguchi S. Regulatory T cells in cancer immunotherapy. *Cell Research*. 2017;27(1):109–118. DOI:10.1038/cr.2016.151.
 48. Chaudhary B., Elkord E. Regulatory t cells in the tumor microenvironment and cancer progression: Role and therapeutic targeting. *Vaccines*. 2016;4(3):28. DOI: 10.3390/vaccines4030028.
 49. Shang B., Liu Y., Jiang S.J., Liu Y. Prognostic value of tumor-infiltrating FoxP3+ regulatory T cells in cancers: A systematic review and meta-analysis. *Science Reports*. 2015;5:15179. DOI: 10.1038/srep15179.
 50. Yang L., Huang F., Mei J., Wang X., Zhang Q., Wang H. et al. Posttranscriptional control of PD-L1 expression by 17 beta-estradiol via pi3k/akt signaling pathway in er alpha-positive cancer cell lines. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2017;27(2):196–205. DOI: 10.1097/igc.0000000000000875.
 51. Jiang Y., Li Y., Zhu B. T-cell exhaustion in the tumor microenvironment. *Cell Death & Disease*. 2015;6(6):e1792–1792. DOI: 10.1038/cddis.2015.162.
 52. Patel S.P., Kurzrock R. Pd-L1 expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2015;1(4):847–856. DOI: 10.1158/1535-7163.mct-14-0983.
 53. Green A.R., Aleskandarany M.A., Ali R., Hodgson E.G., Atabani S., De Souza K. et al. Clinical impact of tumor DNA repair expression and T-cell infiltration in breast cancers. *Cancer Immunology Research*. 2017;5(4):292–299. DOI: 10.1158/2326-6066.cir-16-0195.
 54. McGranahan N., Rosenthal R., Hiley C.T., Rowan A.J., Watkins T.B.K., Wilson G.A. et al. Abstract LB-A03: Allele specific HLA loss and immune escape in lung cancer evolution. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2018;17(Suppl.1):Abstract nr LB-A03. DOI: 10.1158/1535-7163.TARG-17-LB-A03.
 55. Marty R., Kaabinejadian S., Rossell D., Slifker M.J., van de Haar J., Engin H.B. et al. MHC-I genotype restricts the oncogenic mutational landscape. *Cell*. 2017;171(6):1272–1283. DOI: 10.1016/j.cell.2017.09.050.
 56. Dirix L.Y., Takacs I., Jerusalem G., Nikolinakos P., Arkenau H.T., Forero-Torres A. et al. Avelumab, an anti-PD-L1 antibody, in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: a phase Ib JAVELIN Solid Tumor study. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2018;167(3):671–686. DOI: 10.1007/s10549-017-4537-5.
 57. Egelston C.A., Avalos C., Tu T.Y., Simons D.L., Jimenez G., Jung J.Y. Human breast tumor-infiltrating CD8(+) T cells retain polyfunctionality despite PD-1 expression. *Nature Communications*. 2018;9(1):4297. DOI: 10.1038/s41467-018-06653-9.
 58. Liu L., Shen Y., Zhu X., Lv R., Li S., Zhang Z. et al. ERα is a negative regulator of PD-L1 gene transcription in breast cancer. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2018;505(1):157–161. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.09.005.
 59. Hamilton D.H., Griner L.M., Keller J.M., Hu X., Southall N., Marugan J. et al. Targeting estrogen receptor signaling with fulvestrant enhances immune and chemotherapy-mediated cytotoxicity of human lung cancer. *Clinical Cancer Research*. 2016;22(24):6204–6216. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-15-3059.
 60. Welte T., Zhang X.H., Rosen J.M. Repurposing antiestrogens for tumor immunotherapy. *Cancer Discovery*. 2017;7(1):17–19. DOI: 10.1158/2159-8290.cd-16-1308.

Вклад авторов

Стукань А.И. – разработка концепции и дизайна, написание текста, перевод. Горяинова А.Ю. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных. Мещеряков А.А. – проверка критически важного интеллектуального содержания. Порханов В.А., Шаров С.В. – окончательное утверждение для публикации рукописи. Мурашко Р.А. – анализ и интерпретация данных. Бодня В.Н. – обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания.

Информация об авторах

Стукань Анастасия Игоревна – канд. мед. наук, врач-онколог, онкологическое отделение № 9, КОД № 1, г. Краснодар, jolier86@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0698-7710>

Горяинова Алла Юрьевна – зав. координационным отделом лекарственного обеспечения, КОД № 1, г. Краснодар, <https://orcid.org/0000-0001-7127-7945>

Мещеряков Андрей Альбертович – д-р мед. наук, зав. отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 3, зам. директора НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, г. Москва, <https://orcid.org/0000-00021-60098450-653X>

Порханов Владимир Алексеевич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, зав. кафедрой онкологии с курсом торакальной хирургии, КубГМУ; гл. врач, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского, г. Краснодар, <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>

Мурашко Роман Алексеевич – канд. мед. наук, гл. врач, КОД № 1, г. Краснодар, <https://orcid.org/0000-0001-8084-8770>

Шаров Сергей Викторович – канд. мед. наук, зам. гл. врача по лекарственному обеспечению, КОД № 1, г. Краснодар, <https://orcid.org/0000-0002-8715-2992>

Бодня Вадим Николаевич – д-р мед. наук, онколог, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского, г. Краснодар, <https://orcid.org/0000-0003-3169-9558>

(✉) **Стукань Анастасия Игоревна**, e-mail: jolie86@bk.ru

Поступила в редакцию 11.11.2020;
одобрена после рецензирования 26.01.2021;
принята к публикации 25.05.2021

УДК 616.12-036.886-08-039.71:616.12-008.46-089.843
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-183-196>

Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы в профилактике внезапной сердечной смерти: современные рекомендации по применению и реальная клиническая практика (обзор литературы)

Талибуллин И.В., Лебедева Н.Б.

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

РЕЗЮМЕ

После завершения основных крупномасштабных рандомизированных клинических исследований около 20 лет назад, имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД) являются основой профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС), особенно у пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка. За прошедшее время эволюционировали как сами устройства, так и методы лечения сердечной недостаточности. Новые медицинские реалии требуют пересмотра существующих подходов к определению риска ВСС, показаний для ее профилактики с помощью ИКД, индивидуализации выбора и программирования устройства, а также объективизации проблем, ограничивающих широкое применение метода в реальной клинической практике.

В обзоре рассматриваются существующая доказательная база использования ИКД и позиции современных клинических рекомендаций, проблемы, возникающие после установки ИКД и пути их решения, а также вопросы применения ИКД в реальной клинической практике.

Ключевые слова: имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы, внезапная сердечная смерть, профилактика, клиническая практика

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.

Для цитирования: Талибуллин И.В., Лебедева Н.Б. Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы в профилактике внезапной сердечной смерти: современные рекомендации по применению и реальная клиническая практика (обзор литературы). *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(1):183–196. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-183-196>.

Implantable cardioverter-defibrillators in sudden cardiac death prevention: guidelines and clinical practice (literature review)

Talibullin I.V., Lebedeva N.B.

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

ABSTRACT

Implantable cardioverter-defibrillators (ICDs) are considered to be the most beneficial in preventing sudden cardiac death (SCD), especially in patients with reduced left ventricular ejection fraction (LVEF). However, major large-scale randomized clinical trials on ICD effectiveness were conducted 20 years ago and do not reflect current realities. Modern ICDs and methods for treating heart failure have drastically improved. New clinical reality

✉ Талибуллин Ильяс Вильямович, iljas-doc@rambler.ru

requires reconsideration of approaches to determining the risk of SCD and indications for ICD, personalization of device selection and programming, and identification of barriers that prevent ubiquitous use of the method in real clinical practice.

The article reviews the available evidence base on the use of ICDs, current clinical guidelines, complications following the device implantation, and any difficulties associated with ICD application in routine clinical practice.

Keywords: implantable cardioverter-defibrillators, sudden cardiac death, prevention, clinical practice

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: Talibullin I.V., Lebedeva N.B. Implantable cardioverter-defibrillators in sudden cardiac death prevention: guidelines and clinical practice (literature review). *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(1):183–196. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-183-196>.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день в большинстве экономически развитых стран внезапная сердечная смерть (ВСС) является частой непосредственной причиной смерти, в том числе среди молодых, трудоспособных лиц и, по последним данным, составляет 15–20% всех смертей [1]. Известно, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) является наиболее распространенной патологией, лежащей в основе ВСС, за которой следуют кардиомиопатии, наследственные аритмические синдромы и клапанные пороки сердца [2, 3].

В течение последних трех десятилетий снижение частоты ВСС было не таким значимым, как в случае других причин смерти при ИБС, кроме того, растет доля неишемической ВСС, особенно среди молодого населения [4]. Хотя показатели эффективности догоспитальных реанимационных мероприятий в целом улучшаются во всем мире, большинство людей, у которых развивается внезапная остановка сердца, погибают, что и обуславливает высокую актуальность совершенствования методов профилактики ВСС [1]. На сегодняшний день золотым стандартом как первичной, так и вторичной профилактики ВСС являются имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД), поскольку более чем в 80% случаев причиной внезапной остановки кровообращения являются желудочковые нарушения ритма (ЖНР) – желудочковая тахикардия (ЖТ) или фибрилляция желудочков (ФЖ) [4].

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИМПЛАНТИРУЕМЫХ КАРДИОВЕРТЕРОВ-ДЕФИБРИЛЛЯТОРОВ И ПОЗИЦИИ СОВРЕМЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы применяются в клинической практике с 1980 г.

Впервые они были установлены лицам, пережившим остановку сердца вследствие подтвержденной ФЖ [4]. Современные рекомендации по применению ИКД для вторичной профилактики ВСС основаны на данных рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых преимущества ИКД были показаны в сравнении с антиаритмической терапией, в том числе амиодароном (Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH), Canadian implantable defibrillator study (CIDS), Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study (AVID)) [5–7]. Общее количество пациентов, включенных в эти РКИ, составило 1 963, средний срок наблюдения – 3 года. Все три исследования были завершены до 2005 г. и, соответственно, не отражают современных клинических реалий, связанных в первую очередь с изменениями в терапии ИБС и сердечной недостаточности (СН).

Согласно данным метаанализа S.J. Connolly и соавт., применение ИКД для вторичной профилактики ВСС в целом приводило к снижению риска ВСС на 50%, общей смерти – на 28% [7]. Следует отметить, что польза от применения ИКД в качестве метода вторичной профилактики ВСС наблюдалась преимущественно у пациентов с выраженной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), однако все существующие рекомендации определяют показания к вторичной профилактике ВСС при наличии ФЖ/гемодинамически значимой ЖТ в анамнезе независимо от фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ).

Существующие клинические рекомендации Всероссийского научного общества аритмологов (ВНОА) по применению электрокардиостимуляторов, имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов, устройств для сердечной ресинхронизирующей терапии и имплантируемых кардиомониторов определяют шесть пунктов показаний для имплантации ИКД с целью вторичной профилактики:

1) документированная ФЖ или ЖТ с выраженными изменениями гемодинамики;

2) обмороки неясного генеза, которые клинически соответствуют гемодинамически значимой ЖТ или ФЖ, индуцированными во время электрофизиологического исследования (ЭФИ);

3) неустойчивая ЖТ вследствие перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) при ФВ ЛЖ менее 40% и индуцируемой устойчивой ЖТ или ФЖ во время ЭФИ;

4) устойчивая ЖТ при ФВ ЛЖ менее 45% вне зависимости от возможности выполнения катетерной абляции и результатов процедуры;

5) повторные эпизоды устойчивой постинфарктной ЖТ при нормальной ФВ ЛЖ;

6) рецидивирующие устойчивые некоронарогенные ЖТ, при невозможности их радикального устранения [8].

Подчеркивается необходимость соблюдения следующих условий: нет преходящих причин развития ЖНР, прошло 48 ч от развития ИМ, пациент получает оптимальную медикаментозную терапию, прогнозируемая продолжительность жизни пациента с относительно хорошим функциональным статусом превышает 1 год [8]. Первый пункт рекомендаций базируется на данных трех основных РКИ (CASH, CIDS, AVID) [5–7] и, соответственно, имеет класс показаний IA. Второй пункт основан на результатах канадского исследования CIDS [6], одним из критериев включения в которое были устойчивые ЖТ, сопровождавшиеся синкопами, третий – на результатах исследования A.E. Vuxton и соавт. по профилактике ВСС у пациентов с ИБС [9].

В это исследование было включено 704 пациента с перенесенным ИМ, ФВ ЛЖ менее 40% и индуцируемой бессимптомной ЖТ, у которых ИКД-терапия приводила к существенному снижению риска ВСС по сравнению со стандартной терапией (отношение шансов (ОШ) 0,24; 95%-й доверительный интервал (ДИ) 0,13–0,45; $p < 0,001$). Остальные пункты представленных рекомендаций основаны на мнении экспертов. Не случайно Европейское общество кардиологов (ESC) и Американская ассоциация сердца (AHA) в своих рекомендациях более жестко и обоснованно подходят к определению показаний для ИКД-терапии в качестве вторичной профилактики [10, 11].

Так, рекомендации ESC (2015 г.) содержат только два показания для вторичной профилактики ВСС с помощью ИКД: пациентам с документированной ФЖ или гемодинамически значимой ЖТ при отсутствии обратимых причин аритмии (за исключением первых 48 ч от начала ИМ, IA) и, возможно, пациентам с рецидивирующими устойчивыми ЖТ (за ис-

ключением первых 48 ч от начала ИМ). Во всех этих случаях пациенты должны находиться на длительной оптимальной медикаментозной терапии и иметь ожидаемую продолжительность жизни с хорошим функциональным статусом более 1 года [10].

Таким образом, для ИКД-терапии в качестве вторичной профилактики ВСС существует только одно четко регламентированное показание класса IA, которое основано на результатах РКИ 10–15-летней давности, а все остальные рекомендации опираются в основном на мнение экспертов, что в очередной раз подтверждает существующие пробелы в доказательной базе [10–12]. Последующие РКИ были сосредоточены на изучении эффективности ИКД у пациентов с высоким риском ВСС в качестве метода первичной профилактики при условии отсутствия других заболеваний, ограничивающих продолжительность жизни до 1–2 лет.

В отношении первичной профилактики рекомендации базируются на данных трех относительно недавних исследований (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT II), Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) и Multicenter Unsustained Tachycardia Trial (MUSTT)), показавших преимущества ИКД в виде увеличения продолжительности жизни в среднем на 2–6 лет у пациентов с низкой ФВ ЛЖ и симптомной СН по сравнению с амиодароном, который не улучшал прогноз [13–15]. Таким образом, несмотря на отсутствие данных о влиянии ИКД на течение СН и сердечно-сосудистую (не внезапную) смертность, для имплантации ИКД с целью первичной профилактики в настоящее время рассматривается группа с низкой ФВ ЛЖ [10–12].

Хорошо известно, что пациенты с ИБС подвержены повышенному риску ВСС вследствие ЖНР, особенно при наличии низкой ФВ ЛЖ. Два РКИ включали пациентов с клинически стабильной ИБС, предшествующим ИМ и низкой ФВ ЛЖ. Первое из них – MADIT II, включившее пациентов с NYHA I–III класса и ФВ ЛЖ $\leq 30\%$, в котором в течение 20 мес наблюдения смертность от всех причин составила 14,2% в группе ИКД против 19,8% в контрольной группе, с относительным снижением риска на 31% [13]. Второе – SCD-HeFT, включившее пациентов с ХСН NYHA II–III класса с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, в котором через 5 лет наблюдения абсолютное снижение риска смерти в группе с ИКД составило 7%, с относительным снижением риска на 23% [14].

В исследовании MUSTT всем включенным пациентам выполнялся ЭФИ-тест на индукцию устойчивой ЖТ; 353 пациента с индуцируемыми ЖТ были рандомизированы на группы с антиаритмической те-

рапией и плацебо. По результатам 5-летнего наблюдения отмечено достоверное снижение ВСС и общей смертности в группе антиаритмической терапии по сравнению с контролем. Однако при детальном анализе было выявлено, что статистически значимое снижение смертности распространялось только на пациентов с ИКД [15].

Клинические испытания не показали положительного эффекта от ИКД в том случае, когда устройство имплантируется в раннем постинфарктном периоде или во время кардиохирургических операций [16, 17]. Результаты метаанализа всех РКИ у пациентов с ИБС (исключая исследования, в котором устройство было имплантировано во время операции или кардиохирургии) свидетельствуют о статистически значительном снижении риска смерти от всех причин с помощью ИКД на 24% в сравнении с не-ИКД-терапией в этой группе [18]. Таким образом, кардиологи Европы, США и России имеют идентичные рекомендации по первичной профилактике с помощью ИКД для пациентов с ИБС, СН NYHA класса II–III, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ после как минимум трехмесячной оптимальной медикаментозной терапии и не раньше, чем через 40 сут после ИМ, если ожидаемая продолжительность жизни превышает 1 год [10–12].

Доказательная база, лежащая в основе рекомендаций для применения ИКД при неишемической СН, не такая впечатляющая, как при СН ишемического генеза, и основана на результатах исследований Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) [19], SCD-HeFT [14], Cardiomyopathy Trial (CAT) [20], Amiodarone Versus Implantable Cardioverter-Defibrillator: Randomized Trial in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy and Asymptomatic Nonsustained Ventricular Tachycardia (AMIOVIRT) [21] и крупного метаанализа A.S. Desai и соавт. с общим количеством пациентов 1 854 [22]. Данные исследования DEFINITE, включившие 458 пациентов с неишемической СН, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ и неустойчивой ЖТ по Холтеру, через 29 мес наблюдения показали статистически значимое снижение уровня ВСС, но не смертности от всех причин [19].

В упоминаемом выше исследовании SCD-HeFT почти у половины пациентов была неишемическая причина СН [14]. В исследованиях CAT и AMIOVIRT не было выявлено статистически значимых различий по выживаемости в группах ИКД-терапии и контроля [20, 21]. Однако метаанализ M.J. Shun-Shin и соавт., объединивший все упомянутые исследования, показал снижение общей смертности в группе пациентов с ИКД по сравнению с контролем (ОШ 0,69; 95%-й ДИ 0,55–0,87; $p = 0,002$) [18].

В широко обсуждаемом последнем исследовании DANISH (Defibrillator implantation in patients with non-ischemic systolic heart failure) у 1 116 современных пациентов с неишемической СН, ФВ ЛЖ менее 35% и NYHA II–IV при наблюдении в среднем в течение 67,6 мес не было выявлено влияния ИКД-терапии на общую смертность, которая в группе ИКД составила 4,4 случая на 100 человеко-лет против 5,0 на 100 человеко-лет в контрольной группе, различия недостоверны. Однако случаев ВСС в группе с ИКД было в 2 раза меньше. Основной причиной СН явилась идиопатическая кардиомиопатия (76% случаев). Также в этом РКИ было показано, что польза от ИКД снижается с возрастом и нивелируется среди пациентов 68 лет и старше [23]. Важно отметить, что по сравнению с DEFINITE и SCD-HeFT, в исследовании DANISH 96% пациентов получали блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), 92% – бета-блокаторы, более половины – антагонисты альдостерона, дозы препаратов титровались до целевых уровней и 58% пациентов обеих групп получали кардиоресинхронизирующую терапию (КРТ) по поводу СН, что могло повлиять на его результаты [14, 19, 23].

Несмотря на результаты DANISH, метаанализ L. Shen и соавт. показал, что применение ИКД в первичной профилактике у пациентов с неишемической СН связано со статистически значимой пользой в отношении выживаемости, которая в конечном итоге идентична наблюдаемой у пациентов с ишемической сердечной недостаточностью [24]. Существующие рекомендации ESC, АНА, Национальные и Всероссийские клинические рекомендации определяют показания к ИКД для первичной профилактики у пациентов с неишемической СН, если она соответствует критериям ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ и ФК NYHA II–III после 3 мес оптимальной медикаментозной терапии и с ожидаемой продолжительностью жизни более 1 года [10–12].

Существует ряд редких, в основном генетически обусловленных нозологий, ассоциированных с высоким риском ВСС, к которым относятся гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП), аритмогенная дисплазия правого желудочка (АДПЖ), синдром Бругада, синдром удлиненного интервала QT (LQTS) и некоторые другие. Отдельных РКИ по изучению эффективности ИКД-терапии в профилактике ВСС в этих группах не существует. На сегодняшний день ГКМП является основной причиной ВСС среди молодых людей [25].

Согласно рекомендациям ВНОА, ИКД-терапия при ГКМП показана в случае пятилетнего риска ВСС 6% и более (IIa, B) или при предполагаемой пользе ИКД в отдаленной перспективе (IIb, B) [8]. Данные

рекомендации основаны на результатах двух ретроспективных когортных наблюдательных исследований, которые продемонстрировали высокую сердечно-сосудистую смертность, частые необоснованные срабатывания и осложнения ИКД-терапии у пациентов с ГКМП [26, 27]. В качестве модели расчетного 5-летнего риска в настоящее время используется модель HCM Risk-SCD, в которой установлена нелинейная связь между риском ВСС и максимальной толщиной стенки левого желудочка, а эффективность этой предсказательной модели постоянно совершенствуется [27]. В последних Национальных рекомендациях по предупреждению риска и профилактике ВСС (2018 г.) имплантация ИКД при ГКМП показана для пациентов с прогнозируемым 5-летним риском внезапной смерти $\geq 4\%$, рассчитанной по модели HCM Risk-SCD (класс показаний IB), а также для пациентов, имеющих хотя бы один основной фактор риска (IIa, B) [25].

Аритмогенная дисплазия правого желудочка является показанием для ИКД-терапии в случае необходимости вторичной профилактики ВСС, при наличии выраженной дисфункции одного или обоих желудочков (класс показаний IB), а также при наличии больших факторов риска (необъяснимые обмороки, умеренная дисфункция желудочков, эпизоды неустойчивой ЖТ (IIa, B)) [8]. Основой для этих рекомендаций послужили данные метаанализа A.F. Schinkel, включившего 24 небольших исследования, всего 610 пациентов (средний возраст 40,4 года; 42% женщины) с АДПЖ и ИКД-терапией для первичной или вторичной профилактики ВСС, который показал снижение риска общей и сердечной смерти в группе с ИКД [28]. Следует отметить, что имплантация ИКД в этой группе сопряжена с более высокой частотой дисфункции системы и перфорации миокарда [25].

Число пациентов с LQTS в настоящее время растет [29]. P.J. Schwartz и соавт. в проспективном анализе 233 пациентов с ИКД по поводу LQTS (в 41% случае с целью вторичной профилактики) показали, что в течение 4,6 лет 28% пациентов получили обоснованные шоки, у 25% наблюдались осложнения, связанные с устройством [29]. Предикторами обоснованных срабатываний ИКД явились возраст до 20 лет, остановка сердца в анамнезе, QT более 500 мс. При отсутствии этих факторов обоснованные шоки не регистрировались. Авторы сделали вывод о необходимости уточнения критериев для имплантации ИКД и рассмотрении других существующих терапевтических возможностей [29].

Согласно рекомендациям ВНОА, при LQTS имплантация ИКД показана после остановки сердца

(класс IB), при наличии обмороков или неустойчивой ЖТ на фоне приема бета-блокаторов (IIa, B), при известных случаях ВСС в семье (IIb, C) [8]. Исследование C. Jons и соавт. подтверждает высокий риск ВСС и необходимость имплантации ИКД при наличии обмороков на фоне приема бета-блокаторов, особенно у женщин и детей [30]. Учитывая тот факт, что развитие синдрома связано с мутациями в 13 генах, каждая из которых сопряжена с различным риском ВСС, в последних Национальных рекомендациях четко структурированы показания к генетическому тестированию [25]. При синдроме LQT3 ИКД-терапия рекомендована с целью первичной профилактики, при синдромах LQT1, LQT2, LQT5 и LQT6 и эпизоде сердечного ареста в анамнезе – с целью вторичной профилактики (IB) [25].

Синдром Бругада в Российской Федерации встречается в 1–3 случаев на 10 тыс. населения [31] и требует ИКД-терапии при наличии предикторов неблагоприятного исхода, к которым относятся мужской пол, синкопы или внезапная смерть в семейном анамнезе, спонтанный подъем сегмента ST в отведениях V1–V3 в комбинации с обмороком, спонтанные изменения сегмента ST и первый ЭКГ-тип синдрома (элевация сегмента ST 2 мм и более, переходящая в отрицательный зубец T) [8, 25]. Данных, касающихся рутинного применения генотипирования для оценки риска ВСС при синдроме Бругада, в настоящее время нет.

Фракция выброса левого желудочка остается единственным параметром, для которого подтверждена стойкая связь с риском ВСС в популяции пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [1, 2]. Таким образом, этот показатель, наряду с функциональным классом СН по NYHA, более 10 лет используется для определения показаний к ИКД с целью первичной профилактики ВСС. Однако именно в лечении и профилактике прогрессирующего СН с низкой ФВ ЛЖ (СНнФВ) в последние десятилетия произошел прорыв, связанный как медикаментозной концепцией полной нейрогуморальной блокады с применением блокаторов РААС, бета-блокаторов, появлением новой группы препаратов – ангиотензин-рецептор-неприлизин-ингибиторов, так и с расширением возможностей КРТ и коронарной реваскуляризации. В этой связи в рекомендациях АНА (2017) при определении показаний к имплантации ИКД внесен дополнительный критерий переоценки показаний по крайней мере через 90 сут, если проводится реваскуляризация миокарда [11].

В настоящее время очевидно, что прогноз у пациентов с СНнФВ существенно улучшился, что обусловлено большей выживаемостью и меньшим

риском ВСС, чем это было 10–20 лет назад. Так, при анализе базы данных более 40 тыс. пациентов с СНнФВ, включенных в последние 12 РКИ, не связанные с ИКД, отмечено значительное снижение частоты ВСС – на 44%, что сравнимо с ИКД-терапией [24]. Важно, что наблюдаемое уменьшение случаев ВСС было параллельно назначению оптимальной медикаментозной терапии. Кроме того, результаты анализа более 4 тыс. пациентов из исследований MADIT показали значительное снижение вклада ЖТ в общую смертность при ИКД-терапии за последние два десятилетия.

Так, вклад ЖТ в причины смерти снизился с 21% в MADIT-II (проведено в 1997–2001 гг.) до 14% в MADIT-RIT (проведено в 2009–2011 гг.), что опять же позволяет предположить существенный вклад оптимизации медикаментозной терапии СН в наблюдаемое сокращение доли ЖНР, ВСС и повышение выживаемости [32]. В пользу этого вывода свидетельствуют результаты недавнего РКИ по эффективности первичной профилактической имплантации ИКД у пациентов с неишемической СН, которое не показало влияния ИКД на общую смертность в этой группе, DANISH [23].

Таким образом, перечисленные данные в настоящее время определяют необходимость проведения новых крупномасштабных РКИ по оценке эффективности ИКД в условиях современной клинической практики, уточнению показаний к их применению, поиску новых маркеров и предикторов ВСС.

ПРОБЛЕМЫ, ВОЗНИКАЮЩИЕ ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ КАРДИОВЕРТЕРА-ДЕФИБРИЛЛЯТОРА И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ

Применение ИКД может быть сопряжено с осложнениями как раннего, так и позднего послеоперационного периода, из которых наибольший интерес, в связи с частотой возникновения, представляют инфекционные осложнения, необоснованные шоки и отказы ИКД. Обновленная информация о частоте ИКД-связанных инфекций в США, по данным популяционного обзора за 2016 г., показывает, что из 191 610 имплантаций было выявлено 8 060 инфекций (4,2%), больничная смертность у этих пациентов составила 4,7%, а у большинства пациентов (68,9%) с инфекциями, связанными с ИКД, выявлялось три и более сопутствующих патологии [33]. Российские небольшие обсервационные исследования показывают намного меньшую частоту инфекционных осложнений – 0,5–2,5%, что свидетельствует в пользу относительной безопасности метода [34, 35].

Проблеме неадекватных срабатываний ИКД в современной аритмологии уделяется достаточно много

внимания [4, 12, 35, 36]. Накапливается все больше данных о том, что ИКД-шоки приводят к повреждению миокарда, прогрессированию дисфункции ЛЖ и росту риска смерти в 1,9–5,6 раза [24, 35, 36]. Кроме того, частые срабатывания ИКД способствуют ухудшению качества жизни, развитию социальной дезадаптации, тревоги и депрессии, которые сами по себе ухудшают течение основного заболевания. По существующим данным, в течение года после установки ИКД у 22–66% пациентов выявляются симптомы депрессии, 31–83% пациентов беспокоит тревога [37, 38], а частота шоков ИКД тесно коррелирует с частотой психических нарушений [39]. Согласно последним исследованиям, тревога и депрессия у пациентов с ИКД имеют двунаправленную связь с жесткими конечными точками – госпитализацией и смертью [40]. Таким образом, в настоящее время когорта пациентов с хронической СН и ИКД рассматривается в качестве наиболее тяжелой по выраженности психосоциального дистресса и социальной дезадаптации.

Как показывает анализ данных литературы, помочь в предупреждении необоснованных шоков и, тем самым, снизить частоту срабатываний ИКД может соблюдение актуальных рекомендаций по программированию устройства, которые изложены в обновлении Консенсуса экспертов HRS/EHRA/APHRS/LAHRS 2019 г. [41]. Суть их заключается в пролонгировании времени детекции аритмии, что позволит повысить вероятность срабатывания режима антитахикардальной стимуляции (АТС), а не шока, а также в программировании ИКД по стандарту производителя, а не по произвольному выбору врача. В трех РКИ, Reduction in appropriate therapy and mortality through ICD programming (MADIT-RIT), Avoid Delivering TherAPIes for Non-sustained Arrhythmias in ICD PatiEnts III (ADVANCE II) и Programming implantable cardioverter-defibrillators in patients with primary prevention indication to prolong time to first shock (PROVIDE), изучались стратегии пролонгирования интервала обнаружения тахикардии по сравнению с традиционными более короткими интервалами детекции [42–44].

Все три исследования продемонстрировали, что длительные интервалы детекции были связаны с уменьшением частоты шоков. Кроме того, MADIT-RIT и PROVIDE показали улучшенную выживаемость в группах, рандомизированных для пролонгированной детекции [42, 44]. По данным Т. Ananwattanasuk и соавт., при сравнении двух групп пациентов с ИКД – с программированием, согласно рекомендациям, и произвольным программированием по выбору врача – в первой группе часто-

та как любой ИКД-терапии, так и ИКД-шоков была существенно меньше [45]. Также результаты этой работы продемонстрировали, что только одной трети пациентов в реальной клинической практике программирование ИКД производится в соответствии с существующими рекомендациями [45].

Необоснованные срабатывания ИКД могут быть связаны с неадекватным восприятием Т-волны, предсердных аритмий, R-зубцов, миопотенциалов, электромагнитных шумов и помех вследствие избыточной чувствительности или разрушения электрода [46, 47]. Другой причиной неадекватных шоков, более распространенной, являются нарушения детекции и распознавание наджелудочковых тахикардий как желудочковых или же нанесение разряда тогда, когда аритмию можно было бы купировать АТС [46, 47].

Для решения этой проблемы в современных ИКД используются автоматические алгоритмы дифференциальной диагностики аритмий, которые позволяют существенно снизить частоту срабатываний ИКД и адекватно распознавать наджелудочковые и желудочковые аритмии, Т-волну, шумы и помехи, вследствие чего несоблюдение рекомендаций производителя ИКД при его программировании может приводить к учащению количества необоснованных разрядов [48]. Один из алгоритмов, реализованный компанией Medtronic Inc. представляет собой АТС во время набора заряда после детекции в зоне ФЖ. Безопасность и эффективность такого алгоритма подтверждены в ряде исследований, и в них же было показано, что большинство эпизодов, распознаваемых как ФЖ, являлись ЖТ и купировались АТС [49, 50].

В настоящее время похожие алгоритмы дифференциальной диагностики аритмий используются во всех современных устройствах. Дальнейшие исследования показали, что их использование позволяет существенно снизить количество необоснованных шоков [42, 51]. Важно, что устройства разных фирм-производителей существенно различаются в подходах к программированию. Это исключает использование единого протокола и отражено в обновлении Консенсуса экспертов HRS/EHRA/APHRS/LAHRS [41]. Одна из последних разработок, технология SmartShock, принадлежит компании Medtronic Inc и включает шесть уникальных алгоритмов, высокая эффективность которых в снижении количества необоснованных шоков была доказана в исследовании PainFree SST (PainFree SmartShock Technology) [52].

Еще одним перспективным направлением, направленным на уменьшение вероятности повышения порога стимуляции и снижения амплитуды желудочкового сигнала, что позволяет продлить срок службы ИКД и минимизировать нарушения детекции, явля-

ется разработка новых подходов в технике имплантации ИКД, основанных на результатах перфузионной скintiграфии миокарда у пациентов с ИБС [53]. Наряду с соблюдением актуальных рекомендаций по программированию устройств, использованию современных моделей ИКД, эффективной перспективой в снижении количества необоснованных шоков представляется поиск предикторов, которые позволят выделить группу повышенного риска частых неадекватных шоков. Здесь следует более взвешенно подходить к определению показаний к имплантации ИКД, его программированию и последующему наблюдению.

Значительный вклад в улучшение эффективности динамического наблюдения после имплантации ИКД, в том числе и в снижение количества необоснованных шоков путем своевременного перепрограммирования устройства, вносит система удаленной телеметрии (УТ) и удаленного мониторинга (УМ), которой оснащены все современные ИКД. Данные многочисленных исследований систем разных производителей подтвердили эффективность УТ и УМ (ALTITUDE (Long-term outcome after ICD and CRT implantation and influence of remote device follow-up), TRUST (Lumos-T Safely Reduces Routine Office Device Follow-Up), ECOST (Effectiveness and Cost of ICD follow-up Schedule with Telecardiology)) [54–56].

Так, данные крупномасштабного РКИ ALTITUDE (2006–2009 гг.), посвященного анализу преимуществ удаленного мониторинга (69 556 пациентов) перед традиционным наблюдением (116 222 пациентов) после установки ИКД или КРТ, показали, что имплантация данных устройств связана с существенными преимуществами по выживаемости в течение первого года – 92 и 88% соответственно, при этом именно дистанционное наблюдение ассоциируется с высокой эффективностью ИКД и КРТ у пациентов обеих групп ($p < 0,0001$) [54]. Сочетание УТ и беспроводного УМ позволяет осуществлять почти непрерывный мониторинг, обеспечивая ежедневный самоконтроль имплантированного устройства и уведомление врача в случаях обнаружения выходящих за пределы нормы параметров, что невозможно в случае использования только системы УТ. Результаты исследования TRUST убедительно показали, что сочетание УТ и УМ более эффективно, чем рутинные визиты в клинику, и обеспечивает удержание пациентов под наблюдением врачей [55]. В исследовании ECOST случаи применения ИКД-терапии были определены в качестве вторичной конечной точки [56]. Результаты, полученные в группе УМ, во многом объясняются упреждающими врачебными действиями, которые были предприняты после по-

лучения раннего оповещения через систему УМ. В группе УМ всего 14,5% от общего числа шоков были необоснованными, тогда как в контрольной группе число необоснованных шоков было значимо выше и составило 43% ($p < 0,001$) [56].

Еще одной проблемой использования ИКД является тот факт, что, несмотря на подтвержденную в 80% успешность ИКД-терапии, смертность при ее применении продолжает оставаться высокой. Это мотивирует исследователей заниматься дальнейшим поиском приводящих к ней закономерностей и механизмов. Так, по данным посмертной телеметрии 90 случаев ВСС у пациентов с ИКД, 26% пациентов умерли от некупированной ЖТ или ФЖ, 29% – от развившейся в процессе срабатывания устройства электромеханической диссоциации, 16% – от первичной электромеханической диссоциации, 13% – от постоянно-возвратной ЖТ или ФЖ, 7% – от ЖТ или ФЖ после деактивации ИКД [57].

По данным E. Cronin и соавт., ИКД срабатывают при патологической аритмогенной активности только у 33% пациентов в рамках первичной профилактики ВСС и у 47% пациентов с показаниями для вторичной профилактики ВСС, что требует продолжения модернизации алгоритмов программирования, дифференцирования жизнеугрожающих аритмий от других видов нарушений ритма, кардиальных, экстракардиальных и внешних помех, а также наблюдения и выделения групп максимального риска ВСС на фоне ИКД [58]. Согласно современным клиническим рекомендациям, любое неверное срабатывание или отсутствие ответа ИКД при зарегистрированной злокачественной аритмии должно побуждать врачей к поиску решений, направленных на предотвращение ВСС, рационализацию срабатываний устройств и верификацию популяции риска [10–12].

Для этого было разработано несколько систем риск-стратификации в группе пациентов с ИКД, однако в большинстве своем они и ориентированы на определение риска смерти от любых причин у больных как с низкой, так и с сохранной ФВ ЛЖ и не получили широкого распространения в клинической практике. В исследовании LONCAT (Long-term follow-up of the Leiden out-of-hospital cardiac arrest study), включавшем 456 больных ИБС с ИКД для вторичной профилактики ВСС, показано дополнительное неблагоприятное прогностическое значение ширины комплекса QRS [59]. D.B. Kramer и соавт. продемонстрировали высокий риск смерти у 2 717 пациентов с ИКД при наличии уровня креатинина крови более 200 мг/л, ФВ ЛЖ менее 20% и мультифокального атеросклероза [60].

Г.А. Громыко и соавт. была предложена отечественная авторская система балльной риск-стратификации на примере постинфарктных больных, включавшая в себя признаки мультифокального атеросклероза, наличие полной блокады правой ножки пучка Гиса, дилатации ЛЖ, стеноза передней межжелудочковой артерии, значения расчетного процента рубцовой ткани в ЛЖ. Важной особенностью этой балльной системы являлась оценка связи прогноза с тяжестью течения основного и сопутствующих заболеваний [61]. Таким образом, дальнейшая рутинная валидация и совершенствование существующих инструментов оценки риска неэффективной работы ИКД – еще один перспективный путь научного поиска в снижении фактических медико-социальных потерь у пациентов с ИКД.

ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИМПЛАНТИРУЕМЫХ КАРДИОВЕРТЕРОВ- ДЕФИБРИЛЛЯТОРОВ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Проблема применения ИКД в реальной клинической практике имеет несколько аспектов. Во-первых, во многих странах, в том числе и в России, существует явный разрыв между официальными рекомендациями и их клиническим применением. При этом в мире среди всех причин смерти, наступившей вне медицинских учреждений, доля ВСС достигает 39,4% [62]. В нашей стране отдельной статистики по ВСС не существует. Согласно последним расчетным данным, в России внезапно от сердечных причин ежегодно умирает 200–250 тыс. человек, а по результатам исследования РЕЗОНАНС (Российское многоцентровое эпидемиологическое исследование заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС), частота ВСС составляет для мужчин 156, для женщин – 72 случая на 100 тыс. населения в год, при этом не исключается, что истинная частота ВСС может быть выше [63].

Для сравнения, в США ежегодный показатель ВСС составляет 100–200 на 100 тыс. населения [64]. Соответственно, доля пациентов, которым имплантирован ИКД, ничтожно мала и не соответствует существующим потребностям. Например, согласно анализу уровня обеспеченности одного из регионов России хирургическими и интервенционными вмешательствами при нарушениях сердечного ритма, он ниже среднеевропейского в 2 раза, а в других регионах показатели вообще остаются одними из самых низких в мире [65].

Так, на 2013 г. только в 66 клиниках России проводилась имплантация ИКД. Общее число импланти-

рованных ИКД составило 1 926 в год, а средний расчетный показатель – 0,05 ИКД на 100 тыс. населения, самый высокий – 0,06 на 100 тыс. в Центральном федеральном округе, самый низкий – 0,01 на 100 тыс. – в Северо-Кавказском федеральном округе [65]. По последним данным, подавляющее большинство пациентов с ИКД в мире, 90%, сосредоточено в группе первичной профилактики, но даже в тех странах, где этот метод получил наибольшее распространение, ИКД покрывают всего 40–60% потребности [44]. Широкое применение ИКД ограничено по ряду причин, и не только в виду высокой стоимости устройства, но и из-за низкой информированности врачей о данном методе профилактики ВСС, недоверии к методу, отсутствию стандартов отбора пациентов и последующего наблюдения. Соответственно, у врачей амбулаторного звена нет необходимых знаний об особенностях ведения и опыта работы с пациентами с ИКД, в том числе и в связи с их малочисленностью.

Отсюда вытекает вторая проблема, связанная с наблюдением пациентов с ИКД. Стандарт амбулаторного наблюдения после установки устройства подразумевает комплексный кардиологический контроль, своевременное динамическое эхокардиографическое и электрокардиографическое исследование, поддержание комплаентности к медикаментозному лечению основного заболевания (в том числе к антиаритмической терапии), динамическое наблюдение хирурга-аритмолога с выполнением специализированного аритмологического контроля ИКД программатором (планового и после срабатывания устройства) [8].

Потребность во внеплановом контроле ИКД продолжает длительно существовать в виду возникновение у 25% пациентов необоснованных шоковых разрядов, приводящих к преждевременному истощению батареи устройства, а также из-за возможной дисфункции аппарата или повреждения его электрода, избыточной или недостаточной чувствительности, нарушений порога стимуляции [66]. Однако часто пациенты с имплантированными устройствами, в том числе ИКД, не получают рекомендованного постоянного амбулаторного наблюдения, что признавало, в частности, и Сообщество сердечного ритма (HSR) [67]. Для России эта проблема особенно актуальна. Появление автоматического беспроводного УМ имело решающее значение для изменения парадигмы амбулаторного наблюдения и сформировало основу для новых рекомендаций, согласно которым всем пациентам с ИКД должны обеспечиваться УТ и УМ, что позволяет сократить количество очных посещений, обосновать потребность в госпитализации

при многократных срабатываниях и в принципе целесообразно для оценки качества работы устройства и сроков службы его батареи [67–69].

Однако, как показывают сведения из реальной клинической практики, данные УТ ни разу не анализировались в течение первого года после имплантации у 25% пациентов [69]. Наряду с тем, что система УМ позволяет оптимизировать наблюдение за пациентом с ИКД, она не дает возможность перепрограммировать ИКД удаленно и имеет ряд нерешенных вопросов, в первую очередь связанных с отсутствием стандартов и клинических руководств по использованию в России [68]. Несмотря на то, что УТ и УМ признаны экономически выгодными методами наблюдения и позволяют увеличить количество прикрепленных пациентов, во многих странах ни клиники, ни практикующие врачи не получают денежную компенсацию за проведение УТ и УМ, а данный вид помощи не финансируется системами здравоохранения, что создает сложности в организации кабинетов УТ и УМ [57, 68, 69].

Значительной проблемой представляется также различная эффективность ИКД по данным РКИ, зарубежных и российских исследований. Так, российские данные по изучению частоты мотивированных шоков у пациентов ИКД свидетельствуют о меньшей частоте срабатываний по сравнению с РКИ, что косвенно может указывать на недостатки отбора пациентов для имплантации устройства [35, 37]. Например, по данным А.Ш. Ревитшвили, у 49% пациентов в течение 5 лет не было зафиксировано ни одного случая обоснованной ИКД-терапии, в то же время частота необоснованных шоков составила 39%, а в 1/3 случаев необоснованной была сама имплантация ИКД [35]. Данные литературы свидетельствуют о более высокой сердечно-сосудистой смертности среди пациентов с ИКД, как в группе первичной, так и вторичной профилактики в России по сравнению с зарубежными результатами – 18,8 и 16% против 12,7 и 14% соответственно [35, 70]. По результатам М.А. Камалиева и соавт., выживаемость пациентов с ИКД в течение года составила 83,3%, что уступает зарубежным данным о годовой выживаемости пациентов после имплантации ИКД от 92 до 98% [71].

Таким образом, исследования по ИКД-терапии, проведенные в России, свидетельствуют о недостаточной выживаемости этой категории пациентов по сравнению с зарубежными данными как в течение года после установки ИКД, так и в отдаленном периоде наблюдения, и эта разница требует объяснения. Существующие различия могут быть связаны как с объективными причинами, такими как уровень развития здравоохранения и доступность медпомощи

в различных субъектах Российской Федерации, так и субъективными: несоответствие критериев отбора пациентов современным рекомендациям, несоблюдение рекомендаций по программированию ИКД, удаленному мониторингу устройства, особенностями амбулаторного ведения и низкой приверженностью к медикаментозной терапии. Однако эти предположения требуют подтверждения путем анализа когорты пациентов с имплантированными ИКД в условиях реальной клинической практики каждого региона РФ.

Кроме того, важно осуществлять психосоциальную реабилитацию пациентов, чему в нашей стране также не уделяется должного внимания. Развитие депрессии и ухудшение качества жизни пациента после установки ИКД, помимо всего прочего, могут привести к потере контакта с врачом, что негативно сказывается на выживаемости [40]. Показано, что как избыточная информация об устройстве, особенно от других пациентов, так и отсутствие информации являются основными источниками беспокойства, тревоги и депрессии [41]. Учитывая эти данные, может быть полезным проведение обучающих школ для пациентов-кандидатов на имплантацию ИКД, индивидуального и группового психологического консультирования, рационально-разъяснительной терапии. Текущие рекомендации подчеркивают необходимость оценки и лечения психосоциального дистресса у пациентов с ИКД [10–12, 25]. Традиционные вмешательства, такие как группы самопомощи, индивидуальная и групповая терапия, уже доказали свою эффективность в этой когорте больных [72].

Тем не менее подобные варианты лечения, включая психотерапию, недоступны для пациентов с ограниченной подвижностью или по финансовым причинам [39, 72]. Как показали результаты ряда исследований, решить эту проблему способны система веб-трансляции и индивидуальные телефонные консультации [73, 74]. Учитывая независимую от времени и места доступность и низкую стоимость, веб-вмешательства выступают в качестве многообещающего решения, в том числе и для пожилых пациентов [40]. Предполагается, что интернет-консультация может быть такой же эффективной, как и терапия лицом к лицу, и появляется все больше доказательств перспективности подобного подхода у пациентов с ИКД [40, 73, 74].

Таким образом, практический пересмотр стратегий амбулаторного ведения пациентов с ИКД в России может включать в себя: активный мониторинг устройств путем широкого внедрения систем УТ и УМ, оптимизацию медикаментозной терапии и повышение комплаентности, использование современ-

ных методов программирования ИКД, повышение информированности пациентов (школы, телефонные звонки, ведение дневника самоконтроля), консультативную и психологическую поддержку, в том числе с применением интернет-технологий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние два десятилетия был достигнут значительный прогресс в применении ИКД для профилактики ВСС, в результате чего в настоящее время существуют различные варианты выбора устройств в различных популяциях [75]. Будущие усилия должны быть сосредоточены на усовершенствовании методов отбора пациентов с высоким риском ВСС, что требует проведения крупномасштабных РКИ на фоне современной оптимальной медикаментозной терапии. Необходима разработка новых комплексных подходов к стратификации риска ВСС, которые будут опираться на комбинированную оценку клинических факторов риска на основе ЭКГ, данных визуализирующих методов исследования, биомаркеров, генетических детерминант, в том числе для пациентов с промежуточной и сохранной ФВ ЛЖ.

Очевидно, что применение ИКД имеет высокую практическую востребованность, однако объективно сегодня в России есть ряд сдерживающих факторов. Это не только высокая стоимость устройства, но и недоверие специалистов к возможностям первичной профилактики, обусловленным мнением об ИКД как источнике опасности и снижения качества жизни пациента, отсутствием практических инструментов рискметрии ВСС, недостаточным опытом ведения больных с ИКД в первичном амбулаторном звене [75, 76].

Объективизация проблем, существующих при использовании ИКД в профилактике ВСС, необходима для поиска решений среди медицинских работников и разработчиков аппаратов. Одним из путей оптимизации является создание баз регистрового наблюдения пациентов с ИКД, что может иметь решающее значение для разработки экономически эффективных профилактических стратегий и сокращения разрыва между научными данными и ресурсами систем здравоохранения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Hayashi M., Shimizu W., Albert C.M. The spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death. *Circ. Res.* 2015;116(12):1887–1906. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304521.
2. Wong C.X., Brown A., Lau D.H., Chugh S.S., Albert C.M., Kalman J.M. et al. Epidemiology of sudden cardiac death: global and regional perspectives. *Heart, Lung and Circ.* 2019;28(1):6–14. DOI:10.1016/j.hlc.2018.08.026.

3. Гарганеева А.А., Округин С.А., Борель К.Н., Ефимова Е.В. Догоспитальная летальность от острого инфаркта миокарда и возможные пути ее снижения. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2012;(2):28–33. DOI: 10.17802/2306-1278-2012-2-28-33.
4. Link M.S. Sudden cardiac death in the young: epidemiology and overview. *Congenit. Heart Dis*. 2017;12(5):597–599. DOI: 10.1111/chd.12494.
5. Kuck K.H., Cappato R., Siebels J.R., Rupel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation*. 2000;102(7):748–754. DOI: 10.1161/01.CIR.102.7.748.
6. Connolly S.J., Gent M., Roberts R.S., Dorian P., Roy D., Sheldon R.S. et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation*. 2000;101(11):1297–1302. DOI: 10.1161/01.cir.101.11.1297.
7. Connolly S.J., Hallstrom A.P., Cappato R., Schron E.B., Kuck K.H., Zipes D.P. et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur. Heart J*. 2000;21:2071–2078. DOI: 10.1053/euhj.2000.2476.
8. Ревишвили А.Ш., Шлякто Е.В., Попов С.В., Покушалов Е.А., Школьникова М.А., Сулимов В.А. и др. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции. URL: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/vnoa.pdf>
9. Buxton A.E., Lee K.L., Fisher J.D. Josephson M.E., Prytowsky E.N., Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N. Engl. J. Med*. 1999;341(25):1882–1890. DOI: 10.1056/NEJM199912163412503.
10. Priori S.G., Blomstrom-Lundqvist C., Mazzanti A., Blom N., Borggrefe M., Camm J. et al. ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: association for European Pediatric and Congenital Cardiology (AEPCC). *Eur. Heart J*. 2015;36(41):2793–2867. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv316.
11. Al-Khatib S.M., Stevenson W.G., Ackerman M.J., Bryant W.J., Callans D.J., Curtis A.B. et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Circulation*. 2018;138(13):272–391. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000549.
12. Ревишвили А.Ш., Неминуцкий Н.М., Голицын С.П. Всероссийские клинические рекомендации по контролю над риском внезапной остановки сердца и внезапной сердечной смерти, профилактике и оказанию первой помощи. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018:56.
13. Moss A.J., Zareba W., Hall W.J., Klein H., Wilber D.J., Cannon D.S. et al. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N. Engl. J. Med*. 2002;346(12):877–883. DOI: 10.1056/NEJMoa013474.
14. Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B., Poole J.E., Packer D.L., Boineau R. et al. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N. Engl. J. Med*. 2005;352(3):225–237. DOI: 10.1056/NEJMoa043399.
15. Buxton A.E., Lee K.L., Hafley G.E., Pires L.A., Fisher J.D., Gold M.R. et al. MUSTT Investigators. Limitations of Ejection Fraction for Prediction of Sudden Death Risk in Patients With Coronary Artery Disease. Lessons From the MUSTT Study. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2007;50(12):1150–1157. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.04.095.
16. Hohnloser S.H., Kuck K.H., Dorian P., Roberts R.S., Hampton J.R., Hatala R. et al. DINAMIT Investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med*. 2004;351(24):2481–2488. DOI: 10.1056/NEJMoa041489.
17. Steinbeck G., Andresen D., Seidl K., Brachmann J., Hoffmann E., Wojciechowski D. et al. IRIS Investigators. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med*. 2009;361(15):1427–1436. DOI: 10.1056/NEJMoa0901889.
18. Shun-Shin M.J., Zheng S.L., Cole G.D., Howard J.P., Whinnett Z.I., Francis D.P. Implantable cardioverter defibrillators for primary prevention of death in left ventricular dysfunction with and without ischaemic heart disease: a meta-analysis of 8567 patients in the 11 trials. *Eur. Heart J*. 2017;38(22):1738–1746. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx028.
19. Hoch D., Goldberger J., Shalaby A., Sanders W.E., Schaeckter A., Levine J.H. Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med*. 2004;350(21):2151–2158. DOI: 10.1056/NEJMoa033088.
20. Bänsch D., Antz M., Boczor S., Volkmer M., Tebbenjohanns J., Seidl K. et al. Primary Prevention of Sudden Cardiac Death in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy The Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation*. 2002;105(12):1453–1458. DOI: 10.1161/01.cir.0000012350.99718.ad.
21. Strickberger S.A., Hummel J.D., Bartlett T.G., Frumin H.I., Schuger C.D., Beau S.L. et al. AMIOVIRT Investigators. Amiodarone Versus Implantable Cardioverter-Defibrillator: Randomized Trial in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy and Asymptomatic Nonsustained Ventricular Tachycardia – AMIOVIRT. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2003;41(10):1707–1712. DOI: 10.1016/s0735-1097(03)00297-3.
22. Desai A.S., Fang J.C., Maisel W.H., Baughman K.L. Implantable Defibrillators for the Prevention of Mortality in Patients With Nonischemic Cardiomyopathy A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *JAMA*. 2004;292(23):2874–2879. DOI: 10.1001/jama.292.23.2874.
23. Kober L., Thune J.J., Nielsen J.C., Haarbo J., Videbæk L., Korup E. et al. DANISH Investigators. Defibrillator implan-

- tation in patients with non-ischemic systolic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2016;375(13):1221–1230. DOI: 10.1056/NEJMoa1608029.
24. Shen L., Jhund P.S., Petrie M.C., Claggett B.L., Barlera S., Cleland J.G.F. et al. Declining risk of sudden death in heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2017;377(1):41–51. DOI: 10.1056/NEJMoa1609758.
 25. Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. 2-е изд. М.: МедПРАКТИКА-М, 2018:247. ISBN 978-5-98803-397-4.
 26. O'Mahony C., Lambiase P.D., Quarta G. et al. The long-term survival and the risks and benefits of implantable cardioverter defibrillators in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart.* 2012;98(2):116–125. DOI: 10.1136/hrt.2010.217182.
 27. O'Mahony C., Jichi F., Pavlou M., Monserrat L., Anastasakis A., Rapezzi C. et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur. Heart J.* 2014;35(30):2010–2020. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz439.
 28. Schinkel A.F. Implantable cardioverter-defibrillators in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: patient outcomes, incidence of appropriate and inappropriate interventions, and complications. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2013;6 (3):562–568. DOI: 10.1161/CIRCEP.113.000392.
 29. Schwartz P.J., Spazzolini C., Priori S.G., Crotti L., Vicentini A., Landolina M. et al. Who are the long-QT syndrome patients who receive an implantable cardioverter-defibrillator and what happens to them?: data from the European Long-QT Syndrome Implantable Cardioverter-Defibrillator (LQTS ICD) Registry. *Circulation.* 2010;122(13):1272–1282. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.950147.
 30. Jons C., Moss A.J., Goldenberg I., Liu J., McNitt S., Zareba W. et al. Risk of fatal arrhythmic events in long QT syndrome patients after syncope. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;55(8):783–788. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.11.042.
 31. Блинова В.В., Богданова Т.М., Ильин А.А., Нагоева М.Р. Синдром Бругада – предиктор внезапной сердечной смерти. *Современные проблемы науки и образования.* 2019;2:141.
 32. Chernomordik F., Jons C., Klein H.U., Kutuyifa V., Nof E., Zareba W. et al. Death with an implantable cardioverter-defibrillator: a MADIT-II substudy. *Europace.* 2019;21(12):1843–1850. DOI: 10.1093/europace/euz263.
 33. Rennert-May E., Chew D., Lu S., Chu A., Kuriachan V., Somayaji R. Epidemiology of cardiac implantable electronic device infections in the United States: a population based cohort study. *Heart Rhythm.* 2020;17(7):1125–1131. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.02.012.
 34. Илов Н.Н., Пальникова О.В., Нечепуренко А.А. Пациенты с высоким риском внезапной сердечной смерти: жизнь после имплантации кардиовертера-дефибриллятора (одноцентровое наблюдательное исследование). *Клиническая и экспериментальная хирургия.* 2018;6(3): 98–106. DOI: 10.24411/2308-1198-2018-13011.
 35. Ревизивили А.Ш., Неминуший Н.М. Терапия имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов на современном этапе: совершенствование и стандартизация метода. *Вестник аритмологии.* 2017;87:33–41.
 36. Рычков А.Ю., Кузнецов В.А., Дерягина Е.Л., Хорькова Н.Ю. Частота мотивированных срабатываний имплантированных кардиовертеров-дефибрилляторов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Вестник аритмологии.* 2015;81:10–14.
 37. Thylen I., Moser D.K., Stromberg A., Dekker R.A., Chung M.L. Concerns about implantable cardioverter-defibrillator shocks mediate the relationship between actual shocks and psychological distress. *Europace.* 2016;18(6):828–835. DOI: 10.1093/europace/euv220.
 38. Van Den Broek K.C., Habibovic M., Pedersen S.S. Emotional distress in partners of patients with an implantable cardioverter defibrillator: a systematic review and recommendations for future research. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2010;33(12):1442–1450. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2010.02885.x.
 39. Sears S.F., Ford J. Seeking innovation in the delivery of psychosocial care for ICD patients. *European Heart Journal.* 2020;41(11):1212–1214. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz167.
 40. Lemon J., Edelman S., Kirkness A. Avoidance behaviors in patients with implantable cardioverter defibrillators. *Heart Lung.* 2004;33(3):176–182. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2004.02.005.
 41. Stiles M.K., Fauchier L., Morillo C.A., Wilkoff B.L. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHRS focused update to 2015 expert consensus statement on optimal implantable cardioverter-defibrillator programming and testing. *Heart Rhythm.* 2020;17(1):220–228. DOI: 10.1016/j.hrthm.2019.02.034.
 42. Moss A.J., Schuger C., Beck C.A., Brown M.W., Cannom D.S., Daubert J.P. et al. MADIT-RIT Trial Investigators. Reduction in appropriate therapy and mortality through ICD programming. *N. Engl. J. Med.* 2012;367(24):2275–2283. DOI: 10.1056/NEJMoa1211107.
 43. Gasparini M., Proclemer A., Klersy C., Kloppe A., Lunati M., Ferrer J.B. et al. Effect of long-detection interval vs standard-detection interval for implantable cardioverter-defibrillators on antitachycardia pacing and shock delivery: the ADVANCE III randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;309(18):1903–1911. DOI: 10.1001/jama.2013.4598.
 44. Saeed M., Hanna I., Robotis D., Styperek R., Polosajian L., Khan A. et al. Programming implantable cardioverter-defibrillators in patients with primary prevention indication to prolong time to first shock: results from the PROVIDE study. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2014;25(1):52–59. DOI: 10.1111/jce.12273.
 45. Ananwattanasuk T., Tanawuttivat T., Chokesuwattanaskul R., Lathkar-Pradhan S., Barham W., Oral H. et al. Programming implantable cardioverter defibrillator in primary prevention: guideline concordance and outcomes. *Heart Rhythm.* 2020;17(7):1101–1106. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.02.004.
 46. Powell B.D., Asirvatham S.J., Perschbacher D.L., Jones P.W., Cha Y.M., Cesario D.A. et al. Noise, artifact and oversensing related inappropriate ICD shock evaluation: ALTITUDE noise study. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2012;35(7):863–869. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2012.03407.x.
 47. Borne R.T., Varosy P.D., Masoudi F.A. Implantable cardioverter-defibrillator shocks. *Epidemiology, Outcomes, and Ther-*

- apeutic Approaches *JAMA Intern. Med.* 2013;173(10):859–865. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.428.
48. Gold M.R., Ahmad S., Browne K., Berg L., Thackeray B.L., Berger R. Prospective comparison of discrimination algorithms to prevent inappropriate ICD therapy: Primary results of the Rhythm ID Going Head to Head Trial. *Heart Rhythm.* 2012;9(3):370–377. DOI: 10.1016/j.hrthm.2011.10.004.
 49. Schoels W., Steinhaus D., Johnson W.B., O'hara G., Schwab J.O., Jenniskens I. et al. En Trust Clinical Study Investigators. Optimizing implantable cardioverter-defibrillator treatment of rapid ventricular tachycardia: Antitachycardia pacing therapy during charging. *Heart Rhythm.* 2007;4(7):879–885. DOI: 10.1016/j.hrthm.2007.03.008.
 50. Koneru J.N., Swerdlow C.D., Wood M.A., Ellenbogen K.A. Minimizing inappropriate or «Unnecessary» implantable cardioverter-defibrillator shocks appropriate programming. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2011;4(5):778–790. DOI: 10.1161/CIRCEP.110.961243.
 51. Wilkoff B.L., Williamson B.D., Stern R.S., Moore S.L., Lu F., Lee S.W. et al. Holloman and PREPARE Study Investigators Strategic Programming of Detection and Therapy Parameters in Implantable Cardioverter-Defibrillators Reduces Shocks in Primary Prevention Patients Results From the PREPARE (Primary Prevention Parameters Evaluation) Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;52(7):541–550. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.05.011.
 52. Auricchio A., Schloss E.J., Kurita T. et al. Low inappropriate shock rates in patients with single and dual/triple chamber ICDs using a novel suite of detection algorithms: PainFree SST Trial Primary Results. *Heart Rhythm.* 2015;12(5):926–936. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.01.017.
 53. Атабеков Т.А., Баталов Р.Е., Криволапов С.Н., Сазонова С.И., Хлынин М.С., Левингас А.Д. и др. Новый подход в технике имплантации кардиовертера-дефибриллятора у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал.* 2019;(3):32–38. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-3-32-38.
 54. Saxon L.A., Hayes D.L., Gilliam F.R., Heidenreich P.A., Day J., Seth M. et al. Long-term outcome after ICD and CRT implantation and influence of remote device follow-up: the ALTITUDE survival study. *Circulation.* 2010;122(23):2359–2367. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.960633.
 55. Varma N., Epstein A., Irimpen A., Schweikert R., Love C. TRUST Investigators. Efficacy and safety of automatic remote monitoring for ICD follow-up: the TRUST trial. *Circulation.* 2010;122(4):325–332. DOI: 10.1161/circulationaha.110.937409.
 56. Guédon-Moreau L., Lacroix D., Sadoul N., Clémenty J., Kouakam C., Hermida J.S. et al. ECOST Investigators. Costs of remote monitoring vs. ambulatory follow-ups of implanted cardioverter defibrillators in the randomized ECOST study. *Europace.* 2014;16 (8):1181–1188. DOI: 10.1093/europace/euu012.
 57. Mitchell L.B., Pineda E.A., Titus J.L., Bartosch P.M., Benditt D.G. Sudden death in patients with implantable cardioverter defibrillators: the importance of post-shock electromechanical dissociation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002;39(8):1323–1328. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)01784-9.
 58. Cronin E., Jones P., Seth M., Varma N. Right ventricular pacing increases risk of appropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks asymmetrically. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2017;10(10):1–7. DOI: 10.1161/CIRCEP.116.004711.
 59. Borleffs C.J.W., van Erven L., Schotman M., Boersma E., Kiès P., Borger A.E. et al. Recurrence of ventricular arrhythmias in ischaemic secondary prevention implantable cardioverter defibrillator recipients: long-term follow-up of the Leiden out-of-hospital cardiac arrest study (LOHCAT). *European Heart Journal.* 2009;30(13):1621–1626. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp234.
 60. Kramer D.B., Friedman P.A., Kallinen L.M., Morrison T.B., Crusan D.J., Hodge D.O. et al. Development and validation of a risk score to predict early mortality in recipients of implantable cardioverter-defibrillators. *Heart Rhythm.* 2012;9(1):42–46. DOI: 10.1016/j.hrthm.2011.08.031.
 61. Громько Г.А., Казаков А.И., Четвериков С.Ю., Диденко М.В., Пасенов Г.С., Яшин С.М. Использование анализа QRS для определения риска желудочковых аритмий у пациентов с ишемической болезнью сердца и имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами. *Вестник аритмологии.* 2013;72:14–18.
 62. Mendis S., Pushka P., Norrving B. et al. World Health Organization, World Heart Federation. Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. World Health Organization, Geneva, 2011. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44701>
 63. Якушин С.С., Бойцов С.А., Фурменко Г.И., Никулина Н.Н., Акинина С.А. Внезапная сердечная смерть у больных ишемической болезнью сердца по результатам Российского многоцентрового эпидемиологического исследования заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС (РЕЗОНАНС). *Российский кардиологический журнал.* 2011;2:59–64. DOI: 10.15829/1560-4071-2011-2.
 64. Myerburg R.J. Sudden cardiac death: exploring the limits of our knowledge. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2001;12(3):369–381. DOI: 10.1046/j.1540-8167.2001.00369.x.
 65. Богачевская С.А., Богачевский А.Н. Развитие хирургической и интервенционной аритмологии в России за 10 лет. Особенности функционирования службы в Дальневосточном регионе. *Социальные аспекты здоровья населения (электронный журнал).* 2017;1. DOI: 10.21045/2071-5021-2017-53-1-1.
 66. Beau S., Greer S., Ellis C.R., Keeney J., Asopa S., Arnold E. et al. Performance of an ICD algorithm to detect lead noise and reduce inappropriate shocks. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2016;45(2):225–232. DOI: 10.1007/s10840-015-0081-6.
 67. Wilkoff B.L., Auricchio A., Brugada J., Cowie M., Ellenbogen K.A., Gillis A.M. et al. Heart Rhythm Society (HRS), European Heart Rhythm Association (EHRA), American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), European Society of Cardiology (ESC), Heart Failure Association of ESC (HFA), Heart Failure Society of America (HFSa). HRS/EHRA Expert Consensus on the Monitoring of Cardiovascular Implantable Electronic Devices (CIEDs): description of techniques, indications, personnel, frequency and ethical considerations: developed in partnership with the Heart

- Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA); and in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the European Society of Cardiology (ESC), the Heart Failure Association of ESC (HFA), and the Heart Failure Society of America (HFSA). Endorsed by the Heart Rhythm Society, the European Heart Rhythm Association (a registered branch of the ESC), the American College of Cardiology, the American Heart Association. *Heart Rhythm*. 2008;10(6):707–725. DOI: 10.1093/europace/eun122.
68. Дроздов И.В., Баранова А.В., Амирасланов А.Ю. Опыт использования системы удаленного мониторинга у пациентов с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами. *Вестник аритмологии*. 2015;82:38–42.
69. Al-Khatib S.M., Mi X., Wilkoff B.L., Qualls L.G., Frazier-Mills C., Setoguchi S. et al. Follow-up of patients with new cardiovascular implantable electronic devices: are experts' recommendations implemented in routine clinical practice? *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2013;6(1):108–116. DOI: 10.1161/circep.112.974337.
70. Looi K.L., Sidhu K., Cooper L., Dawson L., Slipper D., Gavin A. et al. Long-term outcomes of heart failure patients who received primary prevention implantable cardioverter-defibrillator: an observational study. *J. Arrhythm.* 2017;34(1):46–54. DOI: 10.1002/joa3.12027.
71. Камалиев М.А., Альмуханова А.Б., Бапаева М. Медицинская эффективность после имплантации кардиовертер-дефибриллятора. *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2018;3:283–284.
72. Maia A.C., Braga A.A., Soares-Filho G., Pereira V., Nardi A.E., Silva A.C. Efficacy of cognitive behavioral therapy in reducing psychiatric symptoms in patients with implantable cardioverter defibrillator: an integrative review. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2014;47(4):265–272. DOI: 10.1590/1414-431X20133418.
73. Andrews G., Basu A., Cuijpers P., Craske M.G., McEvoy P., English C.L., Newby J.M. Computer therapy for the anxiety and depression disorders is effective, acceptable and practical health care: an updated meta-analysis. *J. Anxiety Disord.* 2018;55:70–78. DOI: 10.1016/j.janxdis.2018.01.001.
74. Schulz S.M., Ritter O.R., Zniva P., Nordbeck C., Wacker M.J. Efficacy of a web-based intervention for improving psychosocial well-being in patients with implantable cardioverter-defibrillators: the randomized controlled ICD-FORUM trial. *European Heart Journal*. 2020;41(11):1203–1211. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz134.
75. Бокерия Л.А., Неминуший Н.М., Михайличенко С.И. Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы – специфическое средство профилактики внезапной сердечной смерти: развитие и стандартизация метода. *Неотложная кардиология*. 2018;2:22–34. DOI: 10.25679/EMERGCARDIOLOGY.2018.18.2.003.
76. Lampert R., Wang Y., Curtis J.P. Variation among hospitals in selection of higher-cost, higher-tech, implantable cardioverter-defibrillators: data from the National Cardiovascular Data Registry (NCDR) implantable cardioverter/defibrillators (ICD) registry. *Am. Heart J.* 2013;165(6):1015–1023. DOI: 10.1016/j.ahj.2012.12.003.

Информация об авторах

Талибуллин Ильяс Вильямович – аспирант, НИИ КПССЗ, г. Кемерово, iljas-doc@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5790-1158>

Лебедева Наталия Борисовна – д-р мед. наук, доцент, ст. науч. сотрудник, лаборатория реабилитации, НИИ КПССЗ, г. Кемерово, lebenb@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2769-3807>

✉ **Талибуллин Ильяс Вильямович**, iljas-doc@rambler.ru

Поступила в редакцию 29.06.2020;
одобрена после рецензирования 16.02.2021;
принята к публикации 25.05.2021

УДК 616.89-056.7-053.5:576.311.344:577.125.8
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-197-202>

Клинический случай X-сцепленной адренолейкодистрофии у мальчика 9 лет

Гирш Я.В., Якимова К.А.

Сургутский государственный университет (СурГУ)
Россия, 628412, г. Сургут, пр. Ленина, 1

РЕЗЮМЕ

X-сцепленная адренолейкодистрофия относится к пероксисомным болезням, характеризуется сочетанным поражением нервной системы и надпочечников, часто приводящим к летальному исходу. Это наследственное заболевание вызывает мутации гена *ABCD1*, определяющим неэффективность β -окисления жирных кислот, в результате снижения активности ацетил-КоА синтетазы их длинных цепей. Происходит накопление ацил-КоА-производных жирных кислот с нарушением физико-химических свойств клеточных мембран.

Нами описан клинический случай X-сцепленной адренолейкодистрофии у мальчика 9 лет с первичной манифестацией заболевания в возрасте 7 лет 10 мес по типу энтеровирусного энцефалита.

Необходима ранняя диагностика, пренатальный скрининг для проведения специфической терапии, замедления прогрессирования заболевания, продления жизни больному с редким наследственным диагнозом.

Ключевые слова: X-сцепленная адренолейкодистрофия, надпочечниковая недостаточность, глюкокортикоиды, минералокортикоиды, лейкоэнцефаломалиция

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. У родителей ребенка получено разрешение на публикацию анонимных данных.

Для цитирования: Гирш Я.В., Якимова К.А. Клинический случай X-сцепленной адренолейкодистрофии у мальчика 9 лет. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(1):197–202. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-197-202>.

A clinical case of X-linked adrenoleukodystrophy in a 9-year-old boy

Girsh Ya.V., Yakimova K.A.

Surgut State University (SurSU)
1, Lenina Av., Surgut, 628412, Russian Federation

ABSTRACT

X-linked adrenoleukodystrophy belongs to peroxisomal disorders characterized by combined damage to the nervous system and adrenal glands and often leading to death. This hereditary disease results in mutations in the *ABCD1* gene, leading to ineffective β -oxidation of fatty acids following a decrease in the activity of acetyl-CoA

✉ Гирш Яна Владимировна, yanaef@yandex.ru

synthetase of their long chains. Accumulation of acyl-CoA derivatives of fatty acids takes place, which affect the physicochemical properties of cell membranes.

We have described a clinical case of X-linked adrenoleukodystrophy in a 9-year-old boy with the primary manifestation of the disease at the age of 7 years and 10 months in form of enterovirus encephalitis.

Early diagnosis, prenatal screening of adrenoleukodystrophy for performing gene-specific therapy, slowing the progression of the disease, and prolonging the life of the patient with the diagnosis of a rare hereditary disease are required.

Keywords: X-linked adrenoleukodystrophy, adrenal insufficiency, glucocorticoids, mineralocorticoids, leukoencephalomalacia

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.

Conformity with the principles of ethics. Parents of the patient gave an informed consent to publication of anonymized data.

For citation: Girsh Ya.V., Yakimova K.A. A clinical case of X-linked adrenoleukodystrophy in a 9-year-old boy. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(1):197–202. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-197-202>.

ВВЕДЕНИЕ

Х-сцепленная аденолейкодистрофия (Х-АЛД) относится к группе наследственных болезней обмена, связанных с нарушением функции пероксисом. Аденолейкодистрофия (синонимы: болезнь Зиммерлинга – Крейтцфельда, Аддисона – Шильдера) была впервые описана немецкими невропатологами Эрнстом Зиммерлингом и Гансом-Герхардом Крейтцфельдом в 1923 г. Является не настолько редким заболеванием, как считалось ранее – встречается повсеместно, превосходя по распространенности другие пероксисомные болезни [1].

Возникновение заболевания связано с мутациями гена *ABCD1* на терминальном участке длинного плеча X-хромосомы (локус Xq28) [2]. Указанный ген кодирует синтез трансмембранного белка-переносчика, называемого аденолейкодистрофическим протеином (ALDP), который находится на специфических клеточных органеллах, участвующих в реакциях окисления, – пероксисомах – и отвечает за транспортировку и дальнейшее расщепление очень длинноцепочечных жирных кислот [1]. При структурном дефекте пероксисомного транспортного белка он становится функционально неспособным, что ведет к накоплению в тканях токсических соединений.

В настоящее время идентифицировано более 2 600 мутаций *ABCD1*, связанных с заменой нуклеотидов ДНК, потерей локусов [3]. Многие из них вызывают структурные изменения аденолейкодистрофического протеина. Аденолейкодистрофии

развиваются при наличии в генотипе одного рецессивного гена (у мужчин-гемизигот) или двух его разновидностей (у женщин-гетерозигот). Х-АЛД болеют чаще мальчики, у девочек заболевание протекает бессимптомно. Частота встречаемости аденолейкодистрофии: 1 : 17 000 живорожденных мальчиков [1, 3]. Заболевание проявляется двумя группами клинических симптомов: первичной надпочечниковой недостаточностью и демиелинизацией нервной системы. Данные нарушения обусловлены мутациями гена *ABCD1*, который кодирует трансмембранный белок ALDP, что приводит к неэффективности β-окисления жирных кислот в результате снижения активности ацетил-КоА-синтетазы их длинных цепей. Первичная надпочечниковая недостаточность клинически проявляется в виде гиперпигментации складок кожи и слизистых, рубцовых изменений, усталости, снижении веса, головокружения, повышенной тревожности, периодически возникающего чувства тошноты и рвоты. А для поражения нервной системы характерны следующие клинические проявления: аутистическое поведение, проблемы обучения, снижение памяти, дефицит внимания, судорожный синдром, слепота и глухота [4].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент С., 2011 года рождения, в марте 2020 г. впервые поступил в детское отделение городской клинической больницы на неврологическую койку с жалобами на слабость, вялость, сонливость и дезориентацию.

Анамнез жизни и заболевания. Мальчик от 2-й беременности, закончившейся родами путем кесарева сечения на сроке 39 нед по причине тазового предлежания. Первая беременность закончилась самопроизвольным выкидышем. Ребенок родился с весом 3 200 г и ростом 52 см, оценка по шкале Апгар 8–9 баллов. Течение периода раннего детства без особенностей. Привит по календарю. Из заболеваний: редкие респираторные инфекции, ветряная оспа. До 7-летнего возраста ребенка родители не предъявляли никаких жалоб к развитию мальчика. В возрасте 7 лет мама стала отмечать у сына периодическое недержание мочи. Со слов родителей, мальчик долго не ходил в туалет, затем не успевал дойти. Назначена терапия препаратом оксibuтинином при соблюдении водного режима. Достигнут положительный эффект.

В возрасте 7 лет 10 мес во время отдыха в лагере в г. Анапе (находился один) ребенок пожаловался на заложенность носа, однократную рвоту, слабость, подъем температуры тела до фебрильных значений. Был осмотрен врачом, изолирован в боксе, вызвана бригада скорой медицинской помощи. До приезда скорой была повторная рвота, развился пароксизм в виде кратковременной потери сознания, с заведением глаз, подергиванием рук и ног. Госпитализирован в стационар г. Краснодара с диагнозом «энтеровирусный энцефалит». В терапии получал карбамазепин (200 мг 3 раза/сут), достигнут положительный эффект.

В течение осени самочувствие ребенка страдало: сохранялась слабость, вялость, быстрая утомляемость. Периодически отмечались подъемы температуры тела до 37,2 °С. Рекомендовано обследование невролога, проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (16.12.2019). На МРТ впервые отмечена картина лейкоэнцефаломалиции с симметричными зонами поражения в обеих теменных, височных долях, задней трети тела и валика мозолистого тела, задних отделов базальных ганглиев, ножек среднего мозга, моста. Наблюдались по месту жительства у невролога и эпилептолога. Диагноз: «эпилепсия»? С учетом отсутствия эпилептических приступов карбамазепин отменен. Назначена аминокислотная терапия, которую пациент принимал до конца января 2020 г., в последующем отменена по рекомендации невролога.

28 марта 2020 г. сразу после пробуждения мальчик почувствовал недомогание. Отмечена однократная рвота, слабость, вялость, ребенок стал рассеянным, невнимательным, дезориентирован в пространстве. Отмечен пароксизм в виде замирания (не реагировал на мать), бегающих движений глазных яблок. Вызвана бригада скорой медицинской помощи. До приезда бригады развился пароксизм в

виде заведения глазных яблок вверх, подергивания правого угла рта, вытягивания правой руки и ноги. Реакция на окружающих отсутствовала. Введен диазепам. Ребенок был госпитализирован в стационар для комплексного обследования.

Объективные данные. При осмотре ребенка в приемном отделении: состояние средней степени тяжести, сознание нарушено, в пространстве и во времени ориентировался плохо, контакт был затруднен, на вопросы отвечал медленно, не всегда. Кожный покров смуглый, сухой. В области локтей, в подмышечных областях, в области ягодиц цвет кожи значительно темнее, до шоколадно-коричневого цвета. В правой лобной области пятно цвета «кофе с молоком», неправильной «географической» формы. В области верхних и нижних конечностей мелкие 1–5 мм пятна цвета «кофе с молоком» неправильной формы, 4 штуки. Оценка неврологического статуса не выявила изменения, кроме сниженного фона настроения. У мальчика фенотипические особенности: вьющиеся волосы, оттопыренные уши, глубоко посаженные глаза, широкие межзубные промежутки, долихостеномиелия.

При нахождении ребенка в стационаре выявлены: нарушение слуха и понимания обращенной речи, ухудшение почерка. В динамике ребенок стал хуже ориентироваться в пространстве, появилась неуверенность походки.

Проведены лабораторные и инструментальные исследования. В общем анализе крови скорость оседания эритроцитов – 13 мм/ч, остальные показатели без особенностей. В биохимическом анализе крови повышены: креатинфосфокиназа 377 Ед/л (0–247), лактатдегидрогеназа 426 Ед/л (0–378), уровень глюкозы в пределах нормы: 4,36 ммоль/л (3,3–5,9). Обращает на себя внимание низкий уровень кортизола: 01.04.2020 в 08:00 – 25 нмоль/л, в 22:00 – 31,5 нмоль/л; 08.04.2020 в 08:00 – 12,6 нмоль/л, в 22:00 – 3,2 нмоль/л (норма 83–580 нмоль/л). Уровень адренкортикотропного гормона повышен: 127 пг/мл (норма 0–46 пг/мл).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы: правая доля: 24 × 9 × 9 мм, V–0,9 см³, левая доля: 28 × 8,5 × 9 мм, V–1,0 см³. Контуры четкие, ровные. Очагов нет. Объем щитовидной железы – 1,9 см³. Заключение: гипоплазия щитовидной железы. Электроэнцефалография (ЭЭГ): четких признаков нарушения биоэлектрической активности головного мозга не выявлено. Очаговой, пароксизмальной и эпиактивности в данном исследовании не зарегистрировано. Умеренно выраженные общемозговые ирритативные изменения. На основании объективных данных и результатов лабораторных и инструментальных исследований был установлен диагноз:

«демиелинизирующая болезнь центральной нервной системы. Х-сцепленная аденолейкодистрофия».

Назначено лечение: вальпроевая кислота (депакин) 180 мг 3 раза/сут, метилпреднизолон 250 мг, тиамин 1 мл внутримышечно 1 раз/2 сут. Терапия проведена с положительным эффектом за счет улучшения состояния и купирования психотических состояний, приступов судорог и улучшения эмоционального фона ребенка. С заместительной целью назначен гидрокортизон (кортеф) внутрь 10 мг/сут в 3 приема (5 мг – утро, 2,5 мг – обед, 2,5 мг – вечер). Выписка пациента направлена в отделение медицинской генетики Российской детской клинической больницы ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ России, куда ребенок и госпитализирован в апреле 2020 г. На момент госпитализации выраженные жалобы: снижение зрения и слуха, нарушение координации движений, падения, не может писать (съезжают строчки), темные кожные покровы, периодическое недержание мочи.

Объективные данные. При поступлении состояние средней степени тяжести. Фенотипические особенности: смуглые кожные покровы, высокий лоб, широкая переносица, широко посаженные глаза, поперечная борозда на ладони, симптом двузубца. Кожные покровы смуглые, чистые от сыпи. Локтевые сгибы, колени гиперпигментированы. В области правого лба пятно гиперпигментации. Неврологический статус: недостаточность конвергенции справа. Косоглазие расходящееся, больше справа. Лицо с легкой асимметрией: несколько сглажена носогубная складка справа. Слух снижен. Глоточные рефлексы снижены, без четкой разницы сторон. Положительные аксиальные знаки. Походка атактико-полиневропатическая, на широкой опоре. Мышечный тонус – дистония, больше в руках, D > S. Ахилловы рефлексы снижены. Патологический рефлекс Бабинского вызывается с двух сторон. Координаторные пробы: за молоточком тянется с интенцией и небольшой асимметрией. Чувствительность оценить трудно (слух снижен). Команды практически не выполняет. Речь дизартрична, замедлена, фразовая. Складывается впечатление о нарушении психоречевого развития.

Результаты проведенных обследований. Гормональный профиль (29.04.2020): кортизол 82,92 нмоль/л (норма 83–580 нмоль/л), аденокортикотропный гормон (АКТГ) 476 пг/мл (норма 0–46 пг/мл). На фоне постоянного приема заместительной гормональной терапии в течение месяца уровень кортизола повысился, а уровень АКТГ остался на высоком уровне. Динамика изменения уровней электролитов крови: уровень иона натрия повысил-

ся с 118 до 138 ммоль/л (норма 135–148 ммоль/л); а уровень иона калия снизился с 4,5 до 3,3 ммоль/л (норма 3,5–5,3 ммоль/л).

Электрокардиограмма: дисметаболические нарушения в миокарде (зубец Т отриц 3, AVF), миокардиодистрофия. Электронейрография (27.04.2020): выявлен смешанный характер нарушений регуляции мышечного тонуса: надсегментарного характера, признаки демиелинизации периферических нервов *n. Peroneus*, *n. Tibialis*, *nn. Suralis*, *nn. Medianus*, S > D. Патологии мотонейронов на уровне шейного и пояснично-крестцового утолщения в настоящее время нет. На видео-ЭЭГ сна (28.04.2020): данных за наличие продолженной региональной, диффузной, генерализованной эпилептиформной активности нет (табл. 1).

Таблица 1

Динамика инструментальных исследований головного мозга*		
Компьютерная томография (август 2019)	МРТ (декабрь 2019)	МРТ (март 2020)
Признаки зон пониженной плотности валика мозолистого тела и области задних рогов боковых желудочков	Лейкоэнцефаломалиция с симметричными зонами поражения в обеих теменных, обеих височных долях, задней трети тела и валика мозолистого тела, задних отделов базальных ганглиев, ножек среднего мозга, моста (кортикоспинальных трактов)	Картина лейкоэнцефалопатии неясного генеза. Динамика от 12.2019 отсутствует

У мальчика наблюдался быстро прогрессирующий характер течения заболевания в виде нарастания неврологических симптомов: шаткости при ходьбе, снижения слуха и зрения, эпилептические приступы, интеллектуальные расстройства. Распространенный демиелинизирующий процесс при МРТ головного мозга (по шкале Льюис: 11 из 32 баллов), надпочечниковая недостаточность.

Основной диагноз: дегенеративное заболевание нервной системы из группы пероксисомных болезней (G31.8). Х-сцепленная аденолейкодистрофия, церебральная форма (E71.3). Симптоматическая эпилепсия. Атактический синдром. Коровые нарушения зрения и слуха. Хроническая первичная надпочечниковая недостаточность. Нарушение психо-речевого развития. **Сопутствующий:** миокардиодистрофия.

Назначено лечение: диетотерапия – низкожировая диета, масло Лоренцо, которое представляет собой смесь триглицеридов олеиновой и эруковой кислот в соотношении 4 : 1. Фармакотерапия – заместительная терапия глюкокортикоидами и минералокортикоидами: кортеф 5 мг (утро), 2,5 мг (обед), 2,5 мг (вечер), коргинеффа ¼ таблетки 2 раза/сут (утро, вечер); терапия вальпроевой кислотой 3 мл 3 раза/сут.

Проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в момент госпитализации в РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России нецелесообразно, учитывая быструю прогрессию течения заболевания у пациента.

После госпитализации в ФГБУ РДКБ ребенок поступил под наблюдение детского эндокринолога, невролога-педиатра. Назначенная гормональная терапия гидрокортизоном при выписке за летний период была повышена до 30 мг/сут с учетом прогрессирующего снижения уровня кортизола: 09.2020 – 0,7 нмоль/л; 10.2020 – 3,65 нмоль/л (норма 8,7–22,4 нмоль/л). Уровень адренокортикотропного гормона также остается на высоком уровне: 09.2020 – 458 пг/мл, 10.2020 – 390,8 пг/мл (норма 8–57 пг/мл).

В сентябре 2020 г. состояние ребенка значительно ухудшилось, что потребовало дальнейшего повышения дозы гидрокортизона до 40 мг/сут. В динамике уровень АКТГ снизился до 390,8 пг/мл, а уровень кортизола повысился до 3,65 нмоль/л. В биохимическом анализе крови – умеренно выраженные изменения всех показателей (табл. 2).

Таблица 2

Биохимический анализ крови		
Показатель	Октябрь 2020 г.	Норма
АСТ, ЕД/л	77,8	0–50
АЛТ, ЕД/л	54,8	0–50
Железо, мкмоль/л	5,8	9–21,5
Хлор, ммоль/л	90,58	98–107
Кальций, ммоль/л	2,04	2,2–2,7
Калий, ммоль/л	2,88	3,5–5,3
Натрий, ммоль/л	132,7	135–148
Холестерин общий, ммоль/л	6,79	3,3–5,2
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	49,75	86–315
Гамма-глутамилтранспептидаза, ЕД/л	23,86	3–22

Примечание. АСТ – аспартаминотрансфераза, АЛТ – аланин-аминотрансфераза.

ОБСУЖДЕНИЕ

Адренолейкодистрофия характеризуется выраженным фенотипическим полиморфизмом, что связано с различиями пенетрантности и экспрессивности аномального гена. Выделяют несколько форм заболевания, развитие которых определяется временем дебюта, основными проявлениями, скоростью нарастания симптоматики. В данном случае речь идет о церебральной форме, среди симптомов которой преобладают неврологические расстройства. По времени начала болезни – это детская форма, которая встречается чаще остальных (практически в 50% случаев) [5–7]. Пик манифестации детской формы приходится на возрастной период 5–10-е годы жизни [8].

В настоящем клиническом случае первые умеренно выраженные симптомы (энурез) появились у ребенка в возрасте 7 лет, а через 10 мес – яркая манифестация заболевания. Для церебральной адренолейкодистрофии характерно быстрое прогрессирование [9–11], что ярко представлено в настоящем клиническом случае – от момента манифестации болезни до тяжелого состояния пациента прошло 8 мес.

У большинства пациентов нервно-психические расстройства предшествуют признакам недостаточности надпочечников. В дебюте заболевания у ребенка диагностирован судорожный синдром, что потребовало проведения дифференциальной диагностики с эпилепсией. Ребенок поступил в неврологическое отделение с жалобами на нарушение слуха и понимания обращенной речи, ухудшение почерка, стал хуже ориентироваться в пространстве, появилась неуверенность походки. Изменение цвета кожных покровов в виде усиленной пигментации и «кофейных» пятен были впервые выявлены в стационаре, ранее родители и врачи не обращали внимание на указанные изменения. Проявления надпочечниковой недостаточности были подтверждены результатами гормонального профиля. Назначение заместительной терапии препаратом гидрокортизоном привело к улучшению показателей уровня гормонов без влияния на выраженность клинических проявлений. В динамике у мальчика усилились расстройства поведения, двигательной сферы, мышления, проявилась немотивированная агрессия.

Особое значение в терапии адренолейкодистрофии занимает пресимптоматическая коррекция. На этом этапе свою эффективность показала диетотерапия [12]. В данном клиническом случае использование диетотерапии не оправдано ввиду уже развернутой клинической картины заболевания. Использование заместительной терапии глюкокортикоидами и минералокортикоидами показано при явлениях гипокортицизма [13]. Однако эти препараты не оказывают патогенетического влияния на патологический процесс в центральной нервной системе [14]. Симптоматическое лечение миелопатии проводится с помощью нейрометаболических средств, миорелаксантов, витаминов.

Основным методом лечения на ранних стадиях адренолейкодистрофии в детском и подростковом возрасте является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, которая способна остановить прогрессирование демиелинизации [15, 16]. Дополнительными методами, не влияющими на механизмы развития патологии, являются методы физического воздействия: иглорефлексотерапия, трансвертебральная микрополяризация, массаж, ле-

чебная гимнастика, которые также используются на начальных стадиях болезни для снятия спастического симптома и ригидности мышц. Диагноз пациенту С. 9 лет был поставлен на стадии выраженной клинической симптоматики, поэтому эффективность назначенного лечения крайне низкая. Прогноз неблагоприятный.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время специфические методы профилактики и лечения аденолейкодистрофии отсутствуют. Разработаны рекомендации, направленные на предупреждение появления данной генетической патологии. Проводится пренатальная диагностика заболевания, скрининг. Лечение рекомендуется на ранней стадии заболевания – трансплантация костного мозга от донора больному человеку. Ранняя постановка диагноза аденолейкодистрофии и проведение комплекса терапевтических мероприятий значительно замедляют развитие и прогрессирование болезни, продлевая жизнь больного.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Новиков П.В., Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Воинова В.Ю. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению X-сцепленной аденолейкодистрофии. М., 2013. URL: medgen.ru/docs/adrenoleikodistrofiya.pdf
- Ульянова О.В., Куташов В.А., Брежнева Н.В. К вопросу о клинической картине и диагностике редких неврологических заболеваний. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2018;14(1):174–177.
- Еремина Е.Р. X-сцепленная аденолейкодистрофия: некоторые сведения о заболевании. *Вестник Бурятского государственного университета*. 2015;12:57–62.
- Шишкина Е.В., Бархатов М.В., Денисова Г.В., Носырев А.В., Базилевская Т.Н., Новикова И.В. и др. Пероксисомные болезни: трудности диагностики у ребенка в раннем периоде заболевания. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2019;3(8):48–51.
- Евтушенко С.К., Перепечаенко Ю.М., Фомичева Е.М. Орфанное заболевание – аденолейкомаиелоневропатия. *Архив клинической и экспериментальной медицины*. 2017;26(1):43–45.
- Кокорева С.П., Добрынина Г.В., Котлова В.Б. Семейный случай X-сцепленной аденолейкодистрофии. *Лечение и профилактика*. 2017;7(24):57–62.
- Петрухин А.С., Михайлова С.В., Захарова Е.Ю. Пероксисомные болезни. В кн.: Неврология. Национальное руководство; под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой, А.Б. Гехт. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2009:885–888.
- Еремина Е.Р., Назаренко Л.П. Клинический случай X-сцепленной аденолейкодистрофии. *Сибирский медицинский журнал* (Иркутск). 2015;135(4):100–104.
- Engelen M., Kemp S., de Visser M. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. *Orphanet Journal of rare Diseases*. 2012;7:51. DOI: 10.1186/1750-1172-7-51
- Afifi A., Menenes X., Reed L., Bell W. Atypical presentation of X-linked childhood adrenoleukodystrophy with an unusual magnetic resonance imaging pattern. *J. Child. Neurol.* 1996;11(6):497–499. DOI: 10.1177/088307389601100620
- Berger J., Gartner J. X-linked adrenoleukodystrophy: clinical, biochemical and pathogenic aspects. *Biochim. Biophys. Acta*. 2006;1763(12):1721–1732. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2006.07.010
- Coll M., Palau N., Camps C. X-linked adrenoleukodystrophy in Spain Identification of 26 novel mutations in the ABCD1 gene in 80 patients Improvement of genetic counseling in 162 relative females. *Clin. Genet*. 2005; 67(5):418–424. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2005.00423.x
- Contreras M., Mosser J., Mandel J.L. The protein coded by the X-adrenoleukodystrophy gene is a peroxisomal integral membrane protein. *FEBS Lett*. 1994;344(2–3):211–215. DOI: 10.1016/0014-5793(94)00400-5
- Jorge P., Quelhas D., Olivera P. et al. X-linked adrenoleukodystrophy in patients with idiopathic Addison disease. *Eur. J. Pediatr*. 1994;153(8):594–597. DOI: 10.1007/BF02190668
- Matsumoto T., Miyake N., Watanabe Y. et al. X-linked adrenoleukodystrophy with partial deletion of ALD due to fusion with the neighbor gene, PLXNB3. *Amer. J. Med. Genet*. 2005;138A:300–302. DOI: 10.1002/ajmg.a.30951
- Moser A., Moser K. The prenatal diagnosis of X-linked adrenoleukodystrophy. *Prenat. Diagn*. 1999;19(1):46–48. DOI: 10.1002/(sici)1097-0223(199901)19:1<46::aid-pd501>3.0.co;2-e

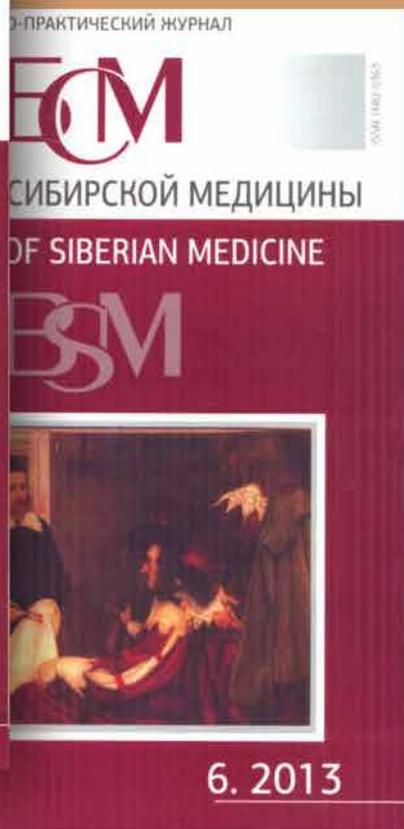
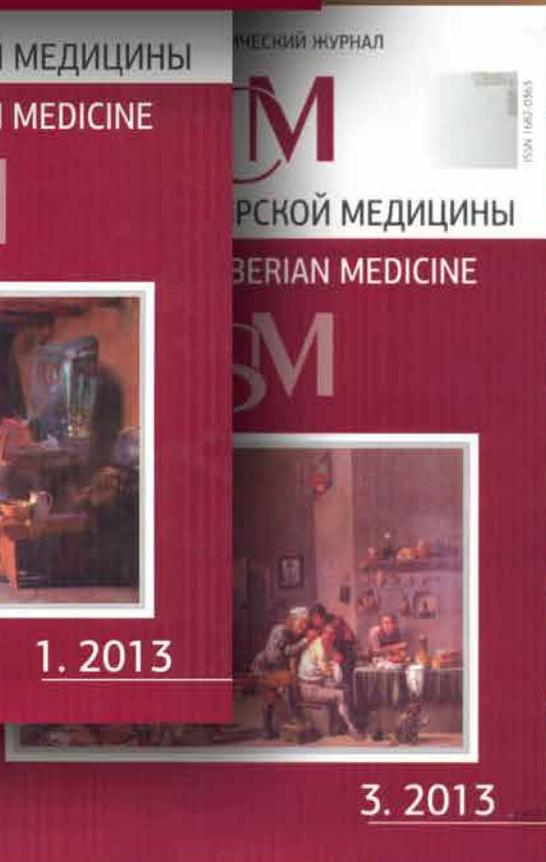
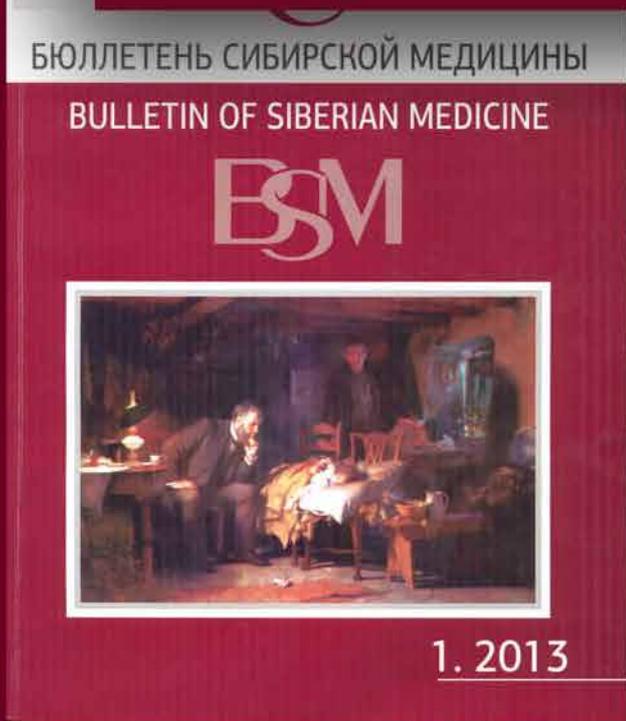
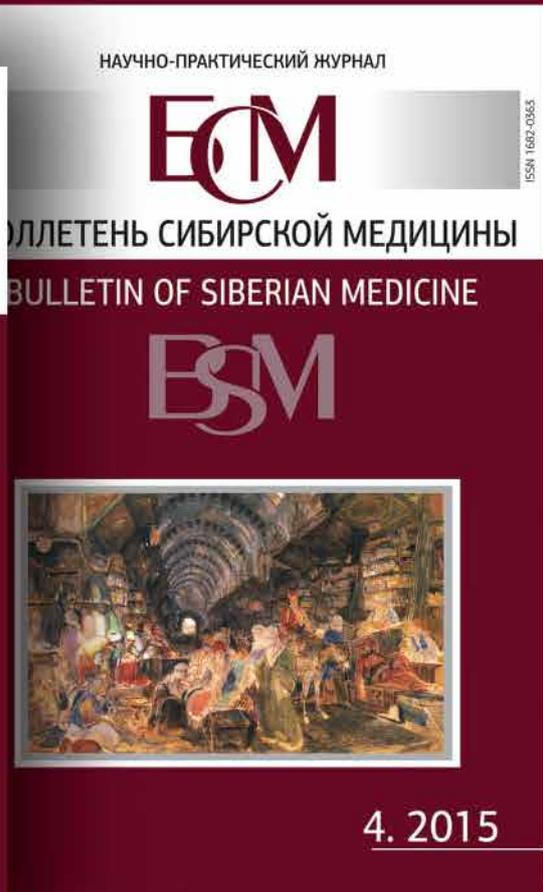
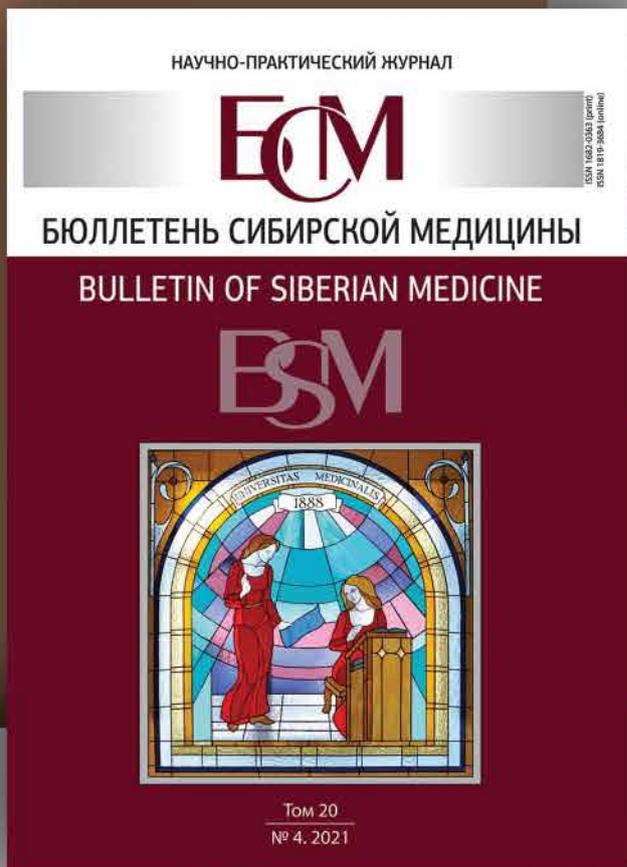
Информация об авторах

Гирш Яна Владимировна – д-р мед. наук, профессор, кафедра детских болезней, СурГУ, г. Сургут, yanaef@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0283-2428>

Якимова Карина Алексеевна – клинический ординатор, СурГУ, г. Сургут, yakimova.cool@mail.ru

✉ **Гирш Яна Владимировна**, yanaef@yandex.ru

Поступила в редакцию 06.02.2021;
одобрена после рецензирования 26.02.2021;
принята к публикации 25.05.2021



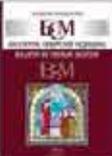
20 ЛЕТ ЖУРНАЛУ «БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ»

ISSN PRINT: 1682-0363 | ISSN ONLINE: 1819-3684 | Бюллетень сибирской медицины Bulletin of Siberian Medicine

БМ
Бюллетень сибирской медицины

Расширенный 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»

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 общности, 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 представляется материал по перспективным направлениям современной медицинской науки:

- молекулярная медицина,
- репродуктивная медицина и биомедицина,
- информационные технологии в биологии и медицине,
- инвазивные медицинские технологии,
- нейронауки и познание человека,
- фармакология и инновационная фармацевтика,
- ядерная медицина,
- 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» издается Сибирским государственным медицинским университетом с 2001 г. при поддержке ТРОО «Академия доказательной доказательной медицины».

Главный редактор – член корреспондент РАН О. И. Уралева
Журнал зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций.

Свидетельство ПИ № 77-7566 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 01.12.2013).

Индексация:

- ISI/ISI (RSCI; Science Index)
- КиберЛенинка
- DIRECTORY OF OPEN ACCESS JOURNALS
- WoS (ESCI) с 2016 года
- Scopus с 2018 года

Продолжая традицию первых медицинских журналов, на

 Отправить статью

Правила для авторов

Редакционная коллегия

Рецензирование

Этика публикаций

ПОПУЛЯРНЫЕ СТАТЬИ

Создание индивидуальной карты сайта пользователя после формирования научного рейтинга персонала
Том 26, № 1 (2021)



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Уралева О.И.

ОБЛАКО ТЕГОВ

адаптация критериев гелиотонизации
Бронхиальная астма: воспаление *детей*

 OPEN ACCESS

 LIBRARY.RU

 CYBERLENINKA

 ANPI

 CYBERLENINKA

 LIBRARY.RU

 LIBRARY.RU

 LIBRARY.RU

 Global

 Google

 360

 Web of Science

 NLM Catalog

 Open Access

 ResearchGate

 PGB

 NLM Catalog

 rnmj.ru

 ROAD

 Russian Science Citation Index

 Scopus

 ULRICH'S PERIODICALS DIRECTORY

 LIBRARY.RU

 WorldCat

 emanum.com