



ISSN 2410- 5155 (Online), ISSN 2311- 4495 (Print)

Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 4, №2 / 2017

Фундаментальная медицина
Сердечно-сосудистые заболевания
Эндокринология
Нейронауки
Педиатрия и детская хирургия
Неонатология
Лучевая диагностика
Акушерство и гинекология
Онкология
Гематология

Главный редактор
Академик РАН
Е.В. Шляхто





ISSN 2410-5155 (Online), ISSN 2311-4495 (Print)

Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 4 №2 / 2017

Фундаментальная медицина
Сердечно-сосудистые заболевания
Эндокринология
Нейронауки
Педиатрия и детская хирургия
Неонатология
Лучевая диагностика
Акушерство и гинекология
Онкология
Гематология

Главный редактор
Академик РАН
Е.В. Шляхто

**Северо-Западный федеральный медицинский
исследовательский центр им. В. А. Алмазова
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

ISSN 2311-4495 (печатная версия)
ISSN 2410-5155 (электронная версия)



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Е. В. Шляхто

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

А. О. Конради

М. М. Галагудза

ТЕХНИЧЕСКИЙ РЕДАКТОР

Н. А. Смолина

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

С. В. Анисимов (Санкт-Петербург)
Е. И. Баранова (Санкт-Петербург)
Е. Р. Баранцевич (Санкт-Петербург)
Т. В. Вавилова (Санкт-Петербург)
А. В. Васильев (Москва)
М. Л. Гордеев (Санкт-Петербург)
Е. Н. Гринёва (Санкт-Петербург)
А. А. Жлоба (Санкт-Петербург)
А. Ю. Зарицкий (Санкт-Петербург)
Э. Э. Звартау (Санкт-Петербург)
Д. О. Иванов (Санкт-Петербург)

М. А. Карпенко (Санкт-Петербург)
Э. В. Комличенко (Санкт-Петербург)
А. А. Костарева (Санкт-Петербург)
Д. С. Лебедев (Санкт-Петербург)
Ю. Б. Лишманов (Томск)
О. М. Моисеева (Санкт-Петербург)
А. О. Недошивин (Санкт-Петербург)
И. Л. Никитина (Санкт-Петербург)
Е. В. Пармон (Санкт-Петербург)
Д. В. Рыжкова (Санкт-Петербург)

ЧЛЕНЫ МЕЖДУНАРОДНОГО РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА

Ж. Бакс (Нидерланды)
Р. Феррари (Италия)
Р. Хельманн (Германия)
Г. Ханссон (Швеция)
Д. Керр (США)
Ж. Массард (Франция)
Б. Ольшанский (США)
М. Орлов (США)
Т. Сейерсен (Швеция)
Г. Сёберг (Швеция)
О. Содер (Швеция)
Т. Сили-Торок (Нидерланды)
Я. Вааге (Норвегия)
Э. К. Айламазян (Санкт-Петербург)
В. Н. Анисимов (Санкт-Петербург)
В. Г. Баиров (Санкт-Петербург)
В. С. Баранов (Санкт-Петербург)
О. А. Беркович (Санкт-Петербург)
Л. А. Бокерия (Москва)
В. Н. Васильев (Санкт-Петербург)
Т. Д. Власов (Санкт-Петербург)
А. Я. Гудкова (Санкт-Петербург)
Е. З. Голухова (Москва)
И. В. Гурьева (Москва)
А. С. Галявич (Казань)
С. Л. Дземешкевич (Москва)
Д. В. Дупляков (Самара)
И. Е. Зазерская (Санкт-Петербург)
Е. В. Заклязьминская (Москва)
А. М. Караськов (Новосибирск)
Р. С. Карпов (Томск)
В. М. Кутузов (Санкт-Петербург)
В. В. Ломиворотов (Новосибирск)
Ю. М. Лопатин (Волгоград)
В. А. Мазурок (Санкт-Петербург)
А. С. Максимов (Санкт-Петербург)
Л. Н. Маслов (Томск)
А. Л. Маслянский
(Санкт-Петербург)
Г. А. Мельниченко (Москва)
В. М. Моисеенко
(Санкт-Петербург)
И. А. Наркевич (Санкт-Петербург)
И. В. Поддубный (Москва)
Е. А. Покушалов (Новосибирск)
В. П. Пузырёв (Томск)
В. А. Ткачук (Москва)
С. В. Сидоркевич
(Санкт-Петербург)
Г. Н. Салогуб (Санкт-Петербург)
В. В. Фадеев (Москва)
В. А. Цырлин (Санкт-Петербург)

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете РФ по печати.
Свидетельство о рег. ПИ № ФС77-56793 от 29.01.2014 г.
Журнал включен в Российский индекс научного цитирования

Периодичность — 6 выпусков в год
Тираж — 1100 экземпляров

Тематическая рассылка по специалистам.

Корректор — Л. А. Исаенкова
Верстка — Л. П. Попова

18+

Издательство «ФОНД АЛМАЗОВА»

Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Телефон издательства: +7(812)702-37-16

Подача рукописей и переписка с авторами, размещение рекламы и подписка —
e-mail: bulletin@almazovcentre.ru

Подписка по каталогу агентства «Роспечать»: подписной индекс 57996

Архив номеров: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=20396
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=50986

Все права защищены. © 2016.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных
в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов

**V. A. Almazov Federal North-West
Medical Research Centre
Ministry of Health of the Russian Federation**

ISSN 2311-4495 (printed)

ISSN 2410-5155 (online)

**EDITOR-IN-CHIEF**

E. Shlyakheto

VICE -EDITORS

A. Konradi

M. Galagudza

TECHNICAL EDITOR

N. Smolina

EDITORIAL BOARD

S. Anisimov (Saint-Petersburg)
E. Baranova (Saint-Petersburg)
E. Barancevich (Saint-Petersburg)
T. Vavilova (Saint-Petersburg)
A. Vasiliev (Moscow)
M. Gordeev (Saint-Petersburg)
E. Grineva (Saint-Petersburg)
A. Zhloba (Saint-Petersburg)
A. Zaritskiy (Saint-Petersburg)
E. Zvartau (Saint-Petersburg)
D. Ivanov (Saint-Petersburg)

M. Karpenko (Saint-Petersburg)
E. Komlichenko (Saint-Petersburg)
A. Kostareva (Saint-Petersburg)
D. Lebedev (Saint-Petersburg)
Yu. Lishmanov (Tomsk)
O. Moiseeva (St. Petersburg)
A. Nedoshivin (Saint-Petersburg)
I. Nikitina (Saint-Petersburg)
E. Parmon (Saint-Petersburg)
D. Ryzhkova (Saint-Petersburg)

MEMBERS**OF THE INTERNATIONAL
EDITORIAL BOARD**

J. Bax (Netherlands)
R. Ferrari (Italy)
R. Hehlmann (Germany)
G. Hansson (Sweden)
K. David (USA)
G. Massard (France)
B. Olshansky (USA)
M. Orlov (USA)
T. Sejersen (Sweden)
G. Sjöberg (Sweden)
O. Söder (Sweden)
T. Szili-Torok (Netherlands)
J. Vaage (Norway)
E. Aylamazyan (Saint-Petersburg)
V. Anisimov (Saint-Petersburg)
V. Bairov (Saint-Petersburg)
V. Baranov (Saint-Petersburg)
O. Berkovich (Saint-Petersburg)
L. Bokeria (Moscow)
V. Vasiliev (Saint-Petersburg)
T. Vlasov (Saint-Petersburg)
A. Gudkova (Saint-Petersburg)
E. Golukhova (Moscow)
I. Gurieva (Moscow)
A. Galyavich (Kazan)
S. Dzemeshevich (Moscow)
D. Duplyakov (Samara)
I. Zazerskaya (Saint-Petersburg)
E. Zaklyazminkaya (Moscow)
A. Karaskov (Novosibirsk)
R. Karpov (Tomsk)
V. Kutuzov (Saint-Petersburg)
V. Lomivorotov (Novosibirsk)
Yu. Lopatin (Volgograd)
V. Mazurok (Saint-Petersburg)
A. Maksimov (Saint-Petersburg)
L. Maslov (Tomsk)
A. Maslyanskiy (Saint-Petersburg)
G. Melnichenko (Moscow)
V. Moiseenko (Saint-Petersburg)
I. Narkevich (Saint-Petersburg)
I. Poddubniy (Moscow)
E. Pokushalov (Novosibirsk)
V. Puzyrev (Tomsk)
V. Tkachuk (Moscow)
S. Sidorkevich (Saint-Petersburg)
G. Sologub (Saint-Petersburg)
V. Fadeev (Moscow)
V. Tsyrlin (Saint-Petersburg)

Journal is registered in State Committee for Publishing of the Russian Federation.
Certificate of registration. ПИ № ФС77-56793 on 29.01.2014
The Journal is included in the Russian Citation Index

Periodicity — 6 issues per year
Edition 1100 copies

Distribution to specialists.

Proofreader — L. A. Isaenkova
Make-up — L. P. Popova

18+

Publisher «ALMAZOV FOUNDATION »

Address: 197341, Saint-Petersburg, Akkuratova str. 2

Tel.: +7(812)702-37-16

Manuscript submission and correspondence with authors,
advertising and subscription —
e-mail: bulleten@almazovcentre.ru

Subscription on catalogue of Rospechat agency: index 57996

Archive: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=20396
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=50986

All rights reserved. © 2016.

Full or partial reproduction of materials printed in journal is allowed by the written permission of publisher.

Editors accept no responsibility for the content of advertising materials.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENT

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

CARDIOVASCULAR MEDICINE

6 Сыровнев В.А., Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н.
СТИМУЛЯЦИЯ БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА В КАРДИОЛОГИИ

6 V. Syrovnev, D. Lebedev, E. Mikhaylov
VAGUS NERVE STIMULATION IN CARDIOLOGY

17 Татаринова А.А., Трешкур Т.В., Рыньгач Е.А.
СХЕМА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА СО СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ЖЕЛУДОЧКОВЫМИ АРИТМИЯМИ «ВЫСОКИХ ГРАДАЦИЙ» ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩЕГО КАРДИОЛОГА

17 A. Tatarinova, T. Treshkur, E. Ryngach
ALGORITHM OF THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH STABLE CORONARY ARTERY DISEASE AND VENTRICULAR ARRHYTHMIAS

ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

METABOLIC DISEASES

29 Шпаков А.О.
ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ТИРЕОИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

29 A. Shpakov
RELATIONSHIP BETWEEN THYROID DISEASES AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

ПЕДИАТРИЯ

PEDIATRICS

40 Ямпольская Е.Н., Труфанов Г.Е.
УЛЬТРАЗВУКОВОЙ МЕТОД ВИЗУАЛИЗАЦИИ ЛЕГКИХ У НОВОРОЖДЕННЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

40 E. Yampolskaya, G. Trufanov
THE ULTRASONIC IMAGING METHOD OF THE LUNGS IN NEWBORNS (REVIEW)

ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ONCOLOGICAL DISEASE

46 Курмуков И.А., Кашия Ш.Р., Обухова О.А., Пронина А.М., Юнаев Г.С.
ПЕРВИЧНАЯ ДИАГНОСТИКА СЕПСИСА У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПО ПОВОДУ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ: СРАВНЕНИЕ КРИТЕРИЕВ SIRS И SOFA

46 I. Kurmukov, Sh. Kashiya, O. Obukhova, A. Pronina, G. Yunaev
PRIMARY DIAGNOSIS OF SEPSIS IN PATIENTS RECEIVING MEDICINAL TREATMENT FOR ONCOLOGICAL DISEASE: COMPARISON OF SIRS AND SOFA CRITERIA

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENT

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

EXPERIMENTAL STUDIES

52 Александров И.В., Егорова Е.И.,
Васина Е.Ю., Новиков В.К., Матыко П.Г.,
Галагудза М.М.
**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
НА ЖИВОТНЫХ В ЭПОХУ
ТРАНСЛЯЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ.
КАКИМИ ИМ БЫТЬ?**

71 Артеева Н.В., Берникова О.Г.,
Седова К.А., Азаров Я.Э.
**ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ
МАРКЕРЫ УДЛИНЕНИЯ ПОТЕНЦИАЛОВ
ДЕЙСТВИЯ КАРДИОМИОЦИТОВ
В ПОГРАНИЧНОЙ ЗОНЕ ИШЕМИИ
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ И МОДЕЛЬНОЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ)**

78 Каплиева И.В., Франциянц Е.М.,
Трепитаки Л.К., Черярина Н.Д.
**ПРОФИЛЬ ПОЛОВЫХ СТЕРОИДОВ НА
ПОЗДНИХ ЭТАПАХ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ
САРКОМЫ 45 В ПЕЧЕНЬ У САМЦОВ КРЫС**

52 I. Aleksandrov, E. Egorova, E. Vasina,
V. Novikov, P. Matyko, M. Galagudza
**ANIMAL EXPERIMENTS IN THE ERA OF
TRANSLATIONAL MEDICINE.
WHAT WOULD THEY BE?**

71 N. Artyeva, O. Bernikova, K. Sedova,
Ja. Azarov
**ELECTROCARDIOGRAPHIC MARKERS OF
CARDIOMYOCYTES' ACTION POTENTIALS
LENGTHENING IN THE BORDER ZONE OF
ISCHEMIA (EXPERIMENTAL AND MODEL
STUDY)**

78 I. Kaplieva, E. Frantsiyants, L. Trepitaki,
N. Cheryarina.
**PROFILE OF SEX HORMONES, PROLACTIN
AND SSH AT LATE STAGES OF LIVER
METASTASIS FROM SARCOMA 45 IN MALE
RATS**

СТИМУЛЯЦИЯ БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА В КАРДИОЛОГИИ

Сыровнев В.А., Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский
центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург,
Россия

Контактная информация:

Сыровнев Владимир Александрович
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: vsyrovnev@gmail.com

*Статья поступила в редакцию 26.01.2017
и принята к печати 09.05.2017.*

Резюме

В статье проводится обзор ключевых исследований по стимуляции блуждающего нерва в области кардиологии.

Стимуляция блуждающего нерва влияет на нейронные цепи внутренних и наружных сердечных сплетений, усиливает парасимпатическое влияние. Благодаря такому воздействию в различных экспериментальных и клинических исследованиях достигался положительный терапевтический эффект в лечении наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда.

Было показано, что стимуляция блуждающего нерва приводит к уменьшению количества эпизодов фибрилляции предсердий, снижает риск возникновения фибрилляции желудочков и обладает протективным эффектом в отношении желудочковых тахикардий. В настоящее время проводятся клинические исследования по стимуляции блуждающего нерва, промежуточные результаты которых отражены в статье.

Ключевые слова: стимуляция блуждающего нерва; нейромодуляция; хроническая сердечная недостаточность; фибрилляция предсердий; инфаркт миокарда; желудочковые нарушения ритма.

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2017; 4 (2): 6–16.

VAGUS NERVE STIMULATION IN CARDIOLOGY

Syrovnev V.A., Lebedev D.S., Mikhaylov E.N.

Federal Almazov North-West Medical Research Centre,
Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Vladimir A. Syrovnev
Federal Almazov North-West Medical
Research Centre
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341
E-mail: vsyrovnev@gmail.com

Received 26 January 2017;
accepted 09 May 2017.

Abstract

This article reviews key experimental and clinical studies that have taken place in the field of cardiology.

Vagus nerve stimulation affects neuronal chains of extrinsic and intrinsic cardiac plexuses that enhance the parasympathetic influence. The positive therapeutic effect in the treatment of supraventricular and ventricular rhythm disorders, chronic cardiac failure and myocardial infarction has been achieved in different experimental and clinical trials.

It has been shown that vagus nerve stimulation reduces atrial fibrillation relapse, lowers the risk of ventricular fibrillation and reduces the risk of ventricular tachycardias. After successful pre-clinical studies in congestive heart failure treatment with vagus nerve stimulation, this method started to be investigated in multicenter trials. Their early results are given in the article.

Key words: vagus nerve stimulation; neuromodulation; heart failure; atrial fibrillation; myocardial infarction; ventricular rhythm disorders

For citation: Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2017; 4 (2): 6–16.

Список сокращений: БН — блуждающий нерв, СБН — стимуляция блуждающего нерва, РЧА — радиочастотная абляция, УЛВ — устья легочных вен, ФЖ — фибрилляция желудочков, ИМ — инфаркт миокарда, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NYHA — New York Heart Association, СОАС — синдрома обструктивного апноэ сна.

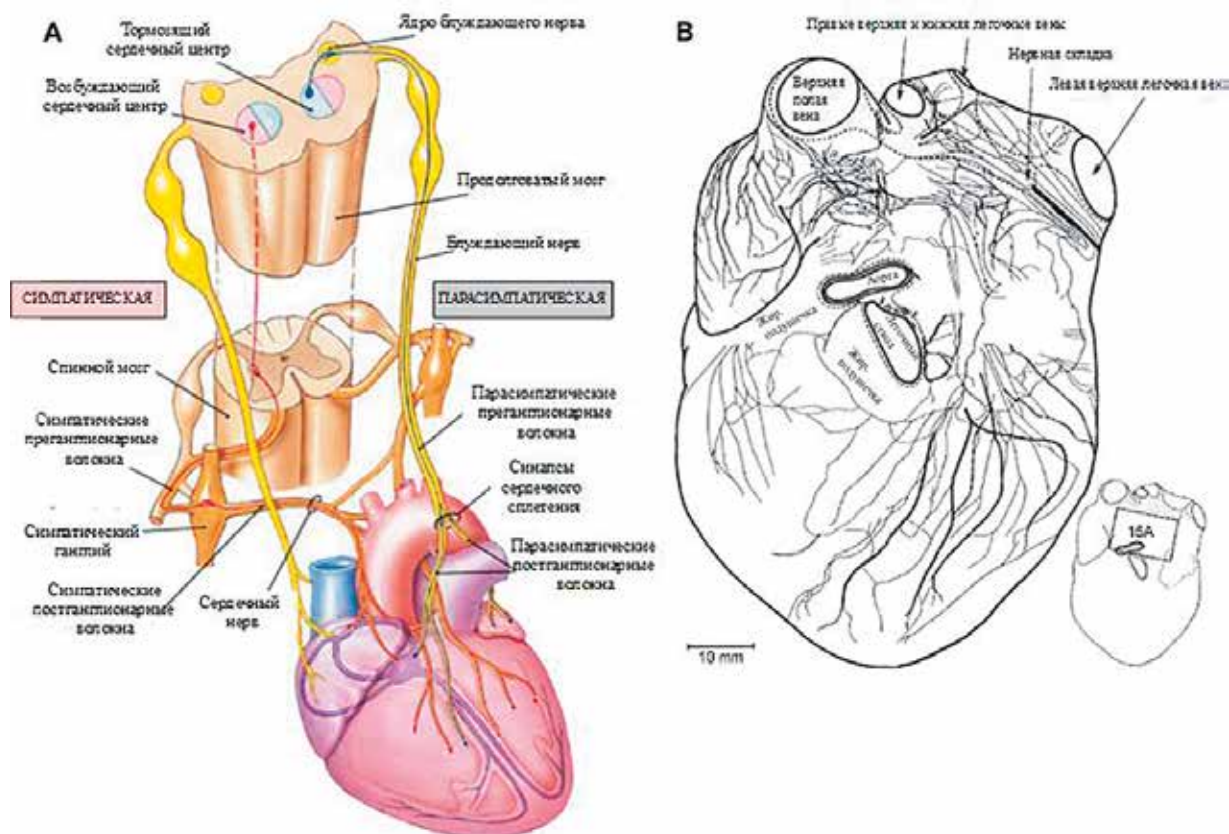
Введение

Стимуляция блуждающего нерва (СБН) является одним из методов нейромодуляции, который внедрён в клиническую практику как метод лечения эпилепсии и депрессии. Нейромодуляция представляет собой метод прямого лекарственного или электрического воздействия на определенные участки нервной системы: спинного мозга [1] и периферических нервов.

Вегетативная нервная система играет важную роль в клиническом течении и тяжести прояв-

лений широкого диапазона заболеваний, в том числе артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, нарушениях ритма, сердечной недостаточности, рефлекторных обмороков [2]. Лекарственные препараты с преимущественным воздействием на вегетативную нервную активность (например, бета- и альфа-адреноблокаторы, большинство антиаритмических препаратов, а также блокаторы рецепторов ангиотензина) являются первой линией терапии для многих из этих заболеваний. Однако ограничения применения препаратов, например, бета-блокаторов, могут быть связаны с гипотензией и брадикардией, а также другими факторами. При этом показано, что не только повышение симпатической нервной активности, но и снижение парасимпатической активности ассоциировано с повышением риска смертности [3]. Так, у пациентов с дисфункцией левого желудочка изменения парасимпатического контроля сердечного ритма становятся очевидными на очень ранней стадии развития

Рисунок 1.



заболевания [4]. В то же время в медикаментозном арсенале кардиолога нет средств, целенаправленно активирующих парасимпатическую нервную активность. В связи с этим методы электрической активации парасимпатического тонуса (СБН) являются актуальными, а в последнее время, благодаря быстрому технологическому прогрессу в инвазивных методиках, получили значительное развитие.

В этой статье мы представляем обзор основных исследований по влиянию СБН на работу сердца и лечение ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы.

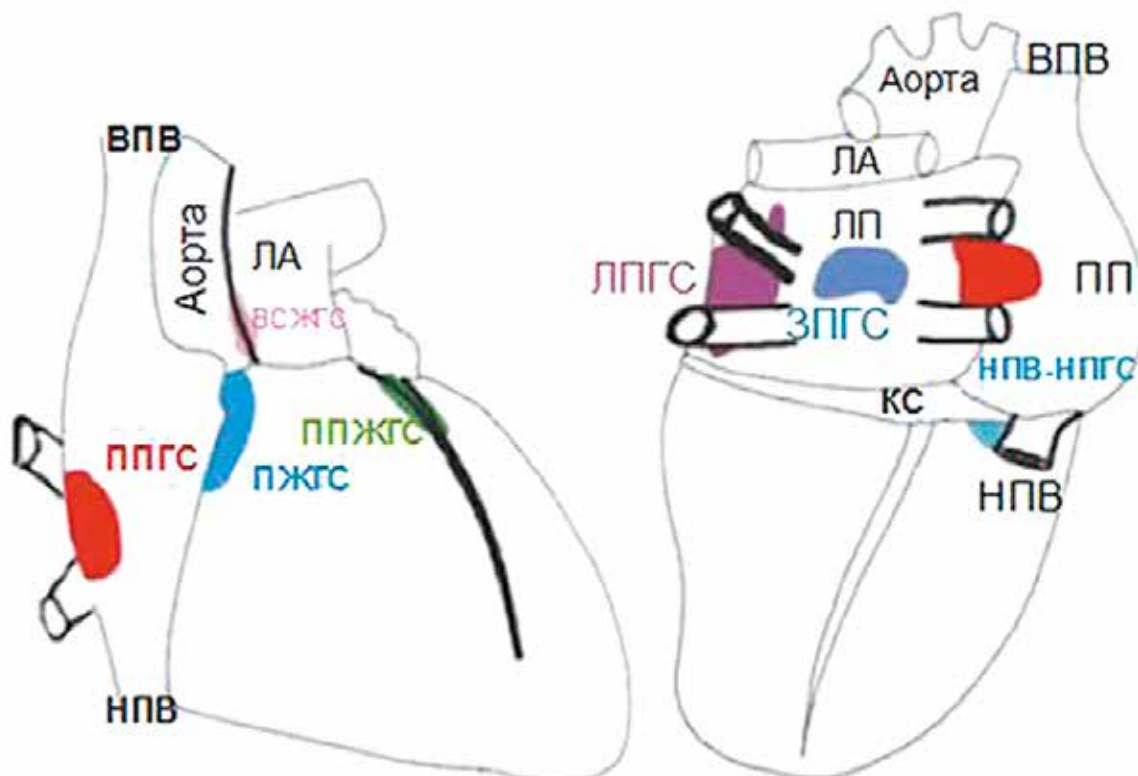
Анатомия вегетативной нервной системы сердца

Блуждающий нерв (БН) является основным путем регуляции сердечной деятельности из центральной нервной системы. Он содержит двигательные, чувствительные и парасимпатические волокна. Блуждающий нерв выходит из черепной ямки через яремное отверстие вместе с языкоглоточным и добавочным нервами. В области яремного отверстия БН утолщается за счёт верхнего узла, а немного ниже имеется ещё один, нижний нервный узел. От нижнего узла БН отходят менингеальная, ушная (к наружному слуховому ходу, козелку) и соединительные ветви. Симпатические волокна поступают в БН по соединительным вет-

вям от ганглиев симпатического ствола: верхнего, нижнего шейных и звездчатого. В шейном отделе от БН отходят верхние шейные сердечные ветви в количестве 2-3, которые, соединяясь с ветвями симпатического ствола, образуют сердечное сплетение, и нижние шейные сердечные ветви в большем количестве, которые также участвуют в образовании сердечного сплетения. В грудном отделе от БН отходят грудные сердечные ветви, которые оплетают ворота легких и также участвуют в образовании сердечного сплетения [5]. Через эти сплетения сердце подвергается симпатическому и парасимпатическому воздействию (рис. 1 А, В).

В состав БН входят афферентные и эфферентные волокна. Афферентные нервы висцеральной чувствительности располагаются в нижнем узле БН и передают информацию от рецепторов каротидного синуса и внутренних органов через продолговатый мозг к ядру одиночного пути. Афферентные волокна общей чувствительности начинаются от рецепторов слухового прохода и совместно с аксонами тройничного нерва заканчиваются в ядрах спинного, продолговатого мозга и чувствительной зоны коры. Аксоны заднего ядра БН образуют парасимпатические эфферентные волокна, которые снабжают внутренние органы грудной и брюшной полостей [5].

Рисунок 2.



Экстракардиальная нервная система

Регулирующим центром экстракардиального сплетения является продолговатый мозг. Симпатические нервы берут начало из верхних 4-5 сегментов грудной части спинного мозга и их постганглионарные волокна формируют верхний, средний шейные и звездчатый ганглии. Из этих ганглиев выходят сердечные нервы, которые соединяются с сердечными ветвями блуждающего нерва и образуют сердечное сплетение. Сердечное сплетение, которое разделено на поверхностное и глубокое сердечные сплетения, затем дает также ветви коронарного и предсердного сплетений. Симпатические нервы распространены на поверхностном эпикардиальном слое практически по всей поверхности и проникают в миокард вдоль коронарных артерий (рис. 1В). Они располагаются главным образом вокруг сосудов и между кардиомиоцитами. Сердечные ветви блуждающего нерва, которые являются преганглионарными, образуют синаптическую связь с клетками ганглиев и в ганглионарных сплетениях (интракардиальная нервная система) [6].

Интракардиальная нервная система

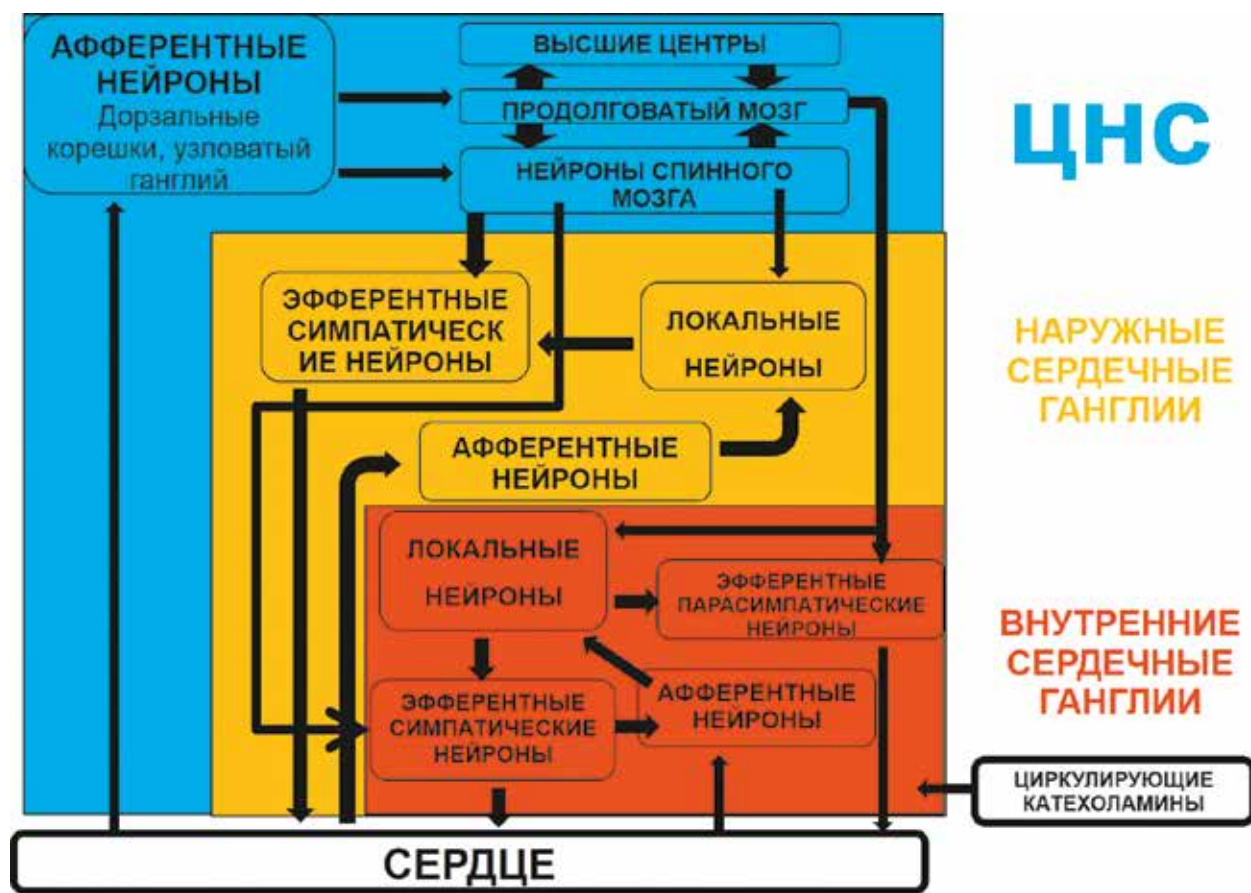
В дополнение к экстракардиальной нервной системе, существует интракардиальная, которая состоит из чувствительных, вставочных и вегетативных нейронов, которые связаны с экстракардиальной си-

стемой. Нервы интракардиальной системы располагаются преимущественно в ганглионарных сплетениях внутри эпикардиальных жировых подушечек. Среди этих ганглионарных сплетений, правопредсердное ганглионарное сплетение иннервирует синусовый узел, тогда как нижнее каво-предсердное ганглионарное сплетение снабжает атриовентрикулярный узел. Другие богато иннервируемые области расположены вокруг, в месте соединения легочных вен и левого предсердия. Расположение ганглионарных сплетений указано на рисунке 2.

Физиология нервной системы сердца

Активация симпатических ганглиев по эфферентным нейронам приводит к усилению дромотропного, хронотропного и инотропного эффектов, и конечный диастолический объем снижается. Во время активации постганглионарных парасимпатических эфферентных нейронов происходит обратный эффект, со снижением дромо-, хроно- и инотропного эффектов. [7] Однако в исследованиях Randell et al. [8], Armour et al. [9], указывается на существование межганглионарных взаимодействий. Таким образом, прямое антагонистическое влияние на сердце симпатической (СНС) и парасимпатической нервных систем (ПНС) — это упрощенная картина их взаимодействия [10]. На рисунке 3 отображена схема взаимодействия этих систем. Блуждающий нерв участвует во всех

Рисунок 3.



уровнях взаимодействия и обеспечивает поддержание активности интракардиального сплетения.

На основе функционально-анатомических особенностей БН, его стимуляция — это воздействие на нейронные цепи внутренних и наружных сердечных сплетений, усиливающее парасимпатическое влияние.

Воздействие на работу нервной системы сердца и нарушения ритма сердца — от эксперимента к практике

Группой исследователей во главе с Masahiro Ogawa et al. [11] было показано, что у собак с индуцированной ХСН наблюдалось изменение в активности СНС и ПСНС: увеличение активности звездчатого ганглия, на фоне повышения активности БН. Причем при высокоамплитудных пароксизмах активности звездчатого ганглия возникали эпизоды предсердной тахикардии, с последующим снижением активности синусового узла (overdrive suppression); ночью, во время снижения активности СНС отмечались паузы за счет повышения базальной активности БН.

Группа учёных во главе с Alex Y. Tan [12] провела исследование симпатовагальной активности и её влияние на индукцию предсердных тахикар-

мий. Оказалось, что в группе собак, у которой проводилась симпатовагальная денервация, индукция устойчивой ФП и других наджелудочковых тахикармий занимала вдвое больше времени, по сравнению с группой интактных собак. Также была проведена работа, в которой после подавления активности звездчатого ганглия путем СБН отмечалось снижение частоты пароксизмальных предсердных тахикармий у исследуемых собак [13].

На основании этих данных можно предположить, что усиление симпатовагальной активности приводит к наджелудочковым тахикармиям. Это может быть связано с укорочением потенциала действия, что может приводить к возбуждению по типу повторного входа и развития ранней постдеполяризации в позднюю 3-ю фазу, путем диастолического увеличения внутриклеточного кальция [14,15].

Zhang Y. et al. [16] в своем исследовании на собаках показали, что при высокочастотной стимуляции наружной (через СБН) и внутренней (через ганглионарное сплетение сердца) нервных систем сердца можно достичь учащения индукции ФП. Sharifov et al. [17] в опыте на собаках показали, что индукция ФП вызываемая ацетилхолином, облегчается введением изопроterenолом. Также в статье Inoue H. et al. [18] рассматривается синергическое

действие на электрофизиологические свойства сердца при одновременной активации СНС и БН.

Экстра- и интракардиальные нервные системы также регулируют частоту желудочковых сокращений при персистирующей ФП. Блуждающие нервы не влияют напрямую на атриовентрикулярную проводимость, они работают через нижекавальное-предсердное ганглионарное сплетение уменьшая ЧСС при ФП, что продемонстрировали Park HW et al. [19]. Ещё в 1990 году было показано, что электростимуляция холинергических эфферентных постганглионарных нейронов при предсердных тахикардиях с частым желудочковым ритмом приводит к атриовентрикулярной блокаде [20].

Однако СБН может также приводить к подавлению ФП. Так, Shuyan Li et al. [21] продемонстрировали, что стимуляция БН в течение 3 часов низковольтным высокочастотным током ниже порога, который вызывал замедления ритма сердца, снижает способность вызывать ФП. Причем после пересечения обоих блуждающих нервов эффект сохранялся, но в меньшей степени, что может говорить об участии как эфферентных, так и афферентных волокон БН (рис.3).

Результаты приведенных выше исследований показали, что изменение парасимпатической и симпатической активности в автономной нервной системе влияет на индукцию предсердных тахикардий и может быть методом их лечения.

Один из таких методов — это активация блуждающего нерва низковольтным высокочастотным током [22]. Другой — радиочастотная абляция (РЧА) ганглионарных сплетений сердца (ГСС) [23].

Примером метода СБН служит исследование Stavros Stavrakis et al. [22], в котором путем стимуляции козелка в течение часа с частотой 20 Гц (вольтажом на 50% меньшим, чем тот который замедляет ЧСС) у пациентов с пароксизмальной формой ФП достигали повышение эффективного рефрактерного периода предсердий, уменьшение длительности индуцированной ФП на 7 минут, по сравнению с контрольной группой, увеличение длины цикла ФП на 30 мс; уменьшение системного уровня ФНО-α (фактор некроза опухоли). Также увеличилось число попыток, необходимых для индукции ФП в исследуемой группе. Таким образом, изменение активности БН приводит к изменению триггерной и автономной активности в предсердиях.

В клиническом исследовании Po S.S. et al. [24] путем стимуляции предсердий и места слияния предсердий с легочными венами (20 Гц, 10-150 В, 1-10 мс) были обнаружены интегративные центры автономной нервной системы сердца, которые играют важную роль в поддержании ФП: верхнее

левое, нижнее левое, нижнее правое, переднее правое ганглионарные сплетения. При изолированной РЧА интегративных центров у 83 пациентов наблюдалось снижение спонтанной активности в легочных венах с 54 до 12 пациентов ($p < 0,01$). После РЧА ганглионарных интегративных центров в сочетании с традиционной РЧА устьев легочных вен (УЛВ), проведенной на 83 пациентах, было отмечено отсутствие рецидивов симптомной ФП или предсердных тахикардий в течение 12 месяцев у 80% пациентов и у 86% за 22 месяцев в сравнении с традиционной изоляцией УЛВ.

В работе Zhou Q. et al. [23] был проведен мета-анализ исследований, в которых сравнивались подходы в лечении ФП: РЧА ганглионарных сплетений сердца, радиочастотная изоляция УЛВ, и сочетанная РЧА ГСС с радиочастотной изоляцией УЛВ. Анализ показал, что сочетанная операция снижает уровень рецидивов ФП в долгосрочной перспективе — более 12 месяцев, однако изолированная абляция ГСС имеет гораздо меньший эффект, чем изоляция УЛВ.

Учитывая небольшой объем исследований по СБН и обнадеживающие результаты приведенных выше исследований, СБН представляется перспективным методом для исследований и лечения наджелудочковых аритмий.

Стимуляция блуждающего нерва и желудочковые нарушения ритма

Другой важный эффект СБН — подавление фибрилляции желудочков (ФЖ), был также исследован в ряде экспериментов на животных.

Группа исследователей во главе с Thunsiri K. [25] показали, что СБН в течение 15 и 20 секунд с частотой в 20 Гц повышает порог индукции фибрилляции желудочков, что увеличивает эффективность дефибрилляции сердца и снижает необходимую энергию для ее купирования. Такой эффект был отмечен и в других исследованиях [26, 27, 28]. Положительный эффект СБН по снижению рецидивов ФЖ был изучен Vanoli E., De Ferrari G. M. et al. [29]: собакам с зарубцевавшимся ИМ (инфарктом миокарда) проводили тредмил-тест, чем провоцировали ФЖ. Разделив на контрольную группу и группу СБН, через 3 дня повторяли тредмил-тест. По результатам исследования группа со СБН имела снижение частоты возникновения ФЖ при тредмил-тесте: 3 (10%) из 30 собак, тогда как в контрольной группе ФЖ возникала у 22 собак (92%) из 24 ($p < 0,001$).

Ещё одно исследование, в котором определяли влияние БН и симпатической активности на развитие патологических желудочковых событий, было

проведено Takahashi N et al. [30]. В нем у кроликов после индукции полиморфной желудочковой тахикардии (ПЖТ), за счет СБН удавалось подавить патологическую желудочковую активность (восстановление синусового ритма у 10 из 14 кроликов с ПЖТ). Однако, СБН не подавляла мономорфные желудочковые тахикардии. В исследовании Kieran et al. [31] отмечено, что протективный эффект при СБН против ФЖ ассоциирован с высвобождением NO в желудочках, которое сохраняется даже после блокады мускариновых рецепторов. Это подтверждает сведения о том, что существует прямое NO-опосредованное влияние на желудочки сердца, которое реализуется через постганглионарные волокна активируемые за счет СБН.

В работе Пискловой А.В. с соавт. показано положительное влияние активации БН методом аурикулярной чрескожной стимуляции на лечение желудочковой экстрасистолы у 48 пациентов с документированной ИБС, при этом анамнез инфаркта миокарда был почти у 90% пациентов [32]. Отмечено, что наиболее выраженное снижение количества желудочковых аритмий в отдаленном периоде (6 месяцев) было выявлено у пациентов с умеренной симпатикотонией.

Результаты этих работ показывают актуальность дальнейших исследований по СБН для подавления патологической желудочковой активности сердца.

Инфаркт миокарда и хроническая сердечная недостаточность

СБН была также исследована как метод лечения сердечной недостаточности после инфаркта миокарда (ИМ).

Wang Z. et al [33] в своем исследовании продемонстрировали, что низковольтная стимуляция козелка (НВСК) по 4 часа в день в течение 90 дней у собак с вызванным ИМ значительно уменьшает размеры дилатированных левого предсердия (ЛП) и левого желудочка (ЛЖ), ассоциирована с улучшением сократимости ЛЖ и диастолической функции, уменьшает объем области ИМ приблизительно на 50% по сравнению с контрольной группой с ИМ, но без стимуляции козелка. НВСК была связана с уменьшением фиброза сердца и значительно снижала экспрессию белков коллагена I, коллагена III, трансформирующего ростового фактора $\beta 1$, и матриксную металлопротеиназу 9 в тканях ЛЖ. Уровни С-РБ (С-реактивного белка), норадреналина, N-концевого про-В-типа-натрийуретического пептида были значительно ниже в исследуемой группе, по сравнению с контрольной, начиная с 7-го дня исследования. Однако следует отметить, что такие показатели, как сердечный выброс

и ударный объем, не имели статистически значимых различий между исследуемыми группами.

Группа исследователей во главе с Sabbah H.N. [34] на собаках провели сравнение лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) бета-блокаторами отдельно и в комбинации со СБН. Комбинированная терапия статистически значительно улучшает насосную функцию сердца — увеличение фракции выброса (ФВ) на $9.8 \pm 0.6\%$ vs. $5.5 \pm 1.2\%$ ($p < 0,01$).

Другие исследования по СБН у животных с индуцированной ХСН [33, 34, 35, 36, 37, 38] дали обнадеживающие результаты: улучшение ремоделирования и насосной функции сердца, уменьшение желудочковых и наджелудочковых аритмий, замедление прогрессирования сердечной недостаточности, а также увеличение выживаемости при ХСН, и определили направления для дальнейших клинических исследований.

Гипотеза о том, что СБН при ХСН может иметь положительный эффект, была выдвинута после исследования барорефлекторной чувствительности у пациентов с ХСН средней и тяжелой степенями. Оказалось, что у таких пациентов барорефлекс снижен, что говорит о преобладании симпатического влияния на сердце [39].

Увеличение тонуса симпатической нервной системы и снижение тонуса парасимпатической является независимым предиктором высокой смертности при СН [40, 41]. Положительный эффект повышения тонуса парасимпатической нервной системы при ХСН был подтвержден в представленных доклинических исследованиях.

Первое пилотное исследование по СБН у пациентов с ХСН было проведено Schwartz P. et al. [42]. В него было включено 8 пациентов с ХСН 3 ф.к. по NYHA (New York Heart Association), двое из которых с сахарным диабетом, осложненным нейропатией (в связи с этим они были исключены из расчета насосной функции сердца). На фоне СБН у пациентов с длительной историей тяжелой ХСН было достигнуто статистически значимое снижение конечного систолического объема с 208 ± 71 мл до 190 ± 83 мл ($P = 0,03$), снижение класса ХСН по NYHA.

Во второй фазе этого исследования [43, 44], куда было включено ещё 24 пациента с ХСН II-IV ф.к. по NYHA, а наблюдение увеличено до 1 года, были отмечены статистически значимые улучшения класса ХСН по NYHA ($P < 0,001$), теста с 6-минутной ходьбой (с 411 ± 76 м до 471 ± 111 м), фракции выброса левого желудочка (с $22 \pm 7\%$ до $29 \pm 8\%$) и систолического объема ЛЖ ($P = 0,02$). Эти изменения сохранялись на протяжении 1 года наблюдения. Однако у этого исследования есть недостатки: в исследо-

вании не было контрольной группы, результаты Миннесотского опросника качества жизни больных с сердечной недостаточностью (далее Миннесотский опросник) нельзя однозначно интерпретировать, учитывая антидепрессивный эффект СБН показанный в других исследованиях [45, 46]. Аналогичные результаты по СБН у пациентов с ХСН были получены в работе Павлюковой Е.Н. и др. [47]. В этом плацебо-контролируемом исследовании было выявлено, что путем проведения трёхнедельного курса стимуляции ушной ветви БН в исследуемой группе (63 пациента) значительно снизился КСО ($p<0,05$), что сопровождалось увеличением ФВ; увеличилось расстояние при прохождении теста с 6-минутной ходьбой ($p<0,05$); улучшилась сократимость миокарда в продольном направлении в группе, в которой снижалась ЧСС при СБН ($p=0,006$).

Три многоцентровых исследования по СБН было проведено у пациентов с ХСН [48, 49, 50, 51]: ANTHEM-HF, NECTAR-HF, INOVATE-HF, в них было включено 60, 96 и 707 пациентов, соответственно. В исследовании ANTHEM-HF [48, 49], кроме основного ожидаемого эффекта от СБН, изучалось также различие в стимуляции правого и левого БН. Пациенты были рандомизированы по двум равным группам. Отличий в стимуляции правого и левого БН обнаружено не было. Наблюдение пациентов осуществлялось через 6 и 12 месяцев. Было показано, что СБН приводит к статистически значимому улучшению фракции выброса (ФВ) (на 4,5%, $P<0,05$) и класса ХСН по NYHA, этот эффект сохранялся на протяжении всех 12 месяцев наблюдения.

Однако в исследовании NECTAR-HF [50] (нейрокардиальная терапия сердечной недостаточности) 44 результата 6-месячного наблюдения, опубликованного в 2014 году, позволяет сделать выводы о том, что СБН не приводит к улучшению состояния при ХСН, несмотря на обнадеживающие результаты доклинических испытаний. В исследование было включено 96 пациентов с ХСН из 24 центров Восточной Европы и его длительность составила 6 месяцев. Все пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию. Устройство для СБН было имплантировано всем пациентам, но стимуляция правого блуждающего нерва была включена у 63 пациентов.

Через 6 месяцев обе группы, с включенной и выключенной СБН, имели соизмеримые изменения в показателях: конечный систолический размер левого желудочка, объем переносимой нагрузки, уровень NT-proBNP (N-концевой пропептид мозгового натрийуретического гормона).

Было показано значимое улучшение качества жизни при СБН по Миннесотскому опроснику

($p=0,049$), короткой форме 36 опросника общественного здравоохранения (SF-36) ($p=0,02$), физикальному и ментальному опроснику ($\phi=0,24$).

Следует отметить следующие моменты, которые могли повлиять на отрицательный результат исследования NECTAR-HF:

1. Недостаточные данные о технике стимуляции.
2. При стимуляции большей амплитуды достигается лучший эффект, но у пациентов появляется дискомфорт.
3. Шестимесячный период мог оказаться слишком коротким для развития достаточного эффекта от СБН.
4. Пациенты, которые получали стимуляцию, часто ощущали ее, что делает исследование не слепым.

Самое крупное из мультицентровых исследований INOVATE-HF [51] было проведено с участием 707 пациентов с ХСН III ф.к. по NYHA, ФВ<40% из 85 центров. Наблюдение проводилось в течение, в среднем, 16 месяцев. Пациенты были разделены на две группы — с активной стимуляцией БН и контрольную на оптимальной медикаментозной терапии. Контрольной точкой исследования являлась смерть пациента от любой причины либо ухудшение течения сердечной недостаточности. Результаты показали, что контрольной точки достигли 132 из 436 пациентов со СБН и 70 из 271 в контрольной группе (30.3% vs. 25.8%; $p=0,37$). В течение исследования установленная годовая смертность составила 9.3% и 7.1%, соответственно ($p=0,19$). Качество жизни и класс СН по NYHA, тест с 6-минутной ходьбой имели положительный эффект от СБН ($p<0,05$), однако индекс конечного систолического объема левого желудочка не имел отличий в группах ($p=0,49$). Учитывая критерии сравнения, был сделан вывод о том, что СБН не снижает смертность или события, связанные с прогрессированием ХСН.

Следует отметить, что эффект от СБН может варьировать в зависимости от режимов стимуляции, различие в исходах исследований ANTHEM-HF, NECTAR-HF, INOVATE-HF может быть связано с различием частоты стимуляции: 10 Гц, 20 Гц и 20 Гц соответственно, а также и с разной силой тока, применяемом при стимуляции. С учетом аналогии принципа действия фармакотерапии при ХСН и СБН, эффект последней может нивелироваться. Результаты исследований имеют общую тенденцию, и для достижения оптимального результата требуется дальнейший подбор режимов стимуляции, как и выявление оптимальных показаний к СБН. С учетом того, что ХСН часто сопровождается

ется нарушениями ритма и порядка 20% больных погибает именно от желудочковых аритмий, описанный выше эффект СБН по подавлению рецидивов аритмий может также иметь благоприятную роль у пациентов с ХСН.

Синдром обструктивного апноэ сна и стимуляция блуждающего нерва

Синдром ночного апноэ и эпилепсия, широко распространенные заболевания, которые часто сочетаются и усугубляют взаимное течение (Hollinger P. et al.) [52]. В случае резистентной к медикаментозной терапии эпилепсии используют СБН, которая значительно снижает частоту рецидивов эпилептических приступов. Однако, в обсуждениях клинических отчетов было отмечено, что СБН влияет на прогрессирование синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) (Murray B.J. et al.) [53]. Для исследования влияния СБН на СОАС было проведено пилотное исследование Malow B.A. et al. [54], которое подтвердило негативное влияние СБН и необходимость коррекции режима стимуляции блуждающего нерва.

Эти данные говорят о возможных ограничениях в использовании СБН в рамках исследований и лечения ФП, так как СОАС часто сопутствует фибрилляции предсердий.

Заключение

Стимуляция блуждающего нерва, метод созданный для лечения эпилепсии, используется все шире и открывает новые горизонты для его применения в кардиологии. Продолжаются исследования по СБН при наджелудочковых и желудочковых аритмиях, хронической сердечной недостаточности. Возможно, что, в рамках нейромодуляции, СБН будет использована в лечении и таких заболеваний, как депрессия, ожирение, заболевания ЖКТ, болезни легких, которые могут осложнять течение кардиологической патологии.

Важно отметить, что СБН может использоваться в комплексном лечении, в сочетании с традиционными подходами медикаментозной терапии, что было продемонстрировано в ряде исследований [43].

Учитывая, что сама методика СБН отрабатывается эмпирическим путем, то возможно отсутствие результатов в лечении болезней по причине неадекватных параметров стимуляции.

Следует отметить, что технология прямой электрической СБН имеет ряд ограничений в клинической практике. Прежде всего, имплантация стимулирующего электрода и генератора импульсов (стимулятора) является хирургической процедурой. Для соединения электрода с корпусом стиму-

лятора необходимо создание подкожного туннеля, что ассоциировано с трудностями при необходимости ревизии или замены системы. При СБН могут возникать побочные явления: дискомфорт в месте стимуляции; нарушение дыхания во сне; гематома ложа и инфекционные осложнения при имплантации устройств стимуляции, которые накладывают ограничение на этот метод. К самым распространенным побочным эффектам СБН относятся осиплость голоса, болезненные ощущения или ощущение самой стимуляции, что ограничивает достижение возможного терапевтического эффекта.

В связи с этим может быть перспективным внедрение неинвазивных методов стимуляции, таких как чрескожная стимуляция нерва козелка уха (подкожная ветвь блуждающего нерва), стимуляция электромагнитным полем, либо методики чрессосудистой стимуляции. В настоящее время проводятся экспериментальные работы по изучению таких подходов.

Нарушение баланса в активности парасимпатической и симпатической частях нервной системы сердца лежит в основе многих заболеваний сердца, и СБН — это возможный путь к решению этой проблемы, она позволяет глубже изучить патогенез многих заболеваний (синдром обструктивного апноэ сна, эпилепсия, фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность, желудочковые нарушения ритма) и лучше понять взаимосвязь между ними.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Mikhaylov EN, Lebedev DS, Vander MA et al. Spinal cord electrical stimulation for heart failure. *Translyatsionnaya medicina=Translational Medicine*. 2015;2(5):104-112. In Russian [Михайлов Е.Н., Лебедев Д.С., Вандер М.А. и др. Электрическая стимуляция спинного мозга при хронической сердечной недостаточности. *Трансляционная медицина*. 2015;2(5):104-112.]
2. Benditt DG, Iskos D, Sakaguchi S. Autonomic Nervous System and Cardiac Arrhythmias. In *Electrophysiological Disorders of the Heart*. Elsevier Inc, 2005: 49-67.
3. Buch AN, Coote JH, Townend JN. Mortality, cardiac vagal control and physical training—what's the link?. *Experimental Physiology*. 2002; 87(4): 423-435.
4. Kinugawa T, Dibner-Dunlap ME. Altered vagal and sympathetic control of heart rate in left ventricular dysfunction and heart failure. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 1995; 268(2): R310-316.

5. Sinelnikov R, Sinelnikov J. Peripheral nervous system. In: Atlas of Human Anatomy, Vol. 4. 2nd ed. Moscow: Medicina, 1996: 133-139. In Russian [Синельников Р.Д., Синельников Я.Р. Периферическая нервная система. В кн. Атлас Анатомии Человека, том 4. М.: Медицина, 1996: 133-139].
6. Chen PS, Chen LS, Lin SF. Neural Activity and Atrial Tachyarrhythmias. In: Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside: Sixth Edition. Elsevier Inc, 2013.
7. Hall JE, Guyton AC. Rhythmical excitation of the heart. In: Hall JE. Guyton and Hall textbook of medical physiology. Elsevier Health Sciences, 2015.
8. Randall DC, Brown DR, McGuirt AS, et al. Interactions within the intrinsic cardiac nervous system contribute to chronotropic regulation. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. 2003; 285(5):R1066-75.
9. Armour JA, Collier K, Kember G, Ardell JL. Differential selectivity of cardiac neurons in separate intrathoracic autonomic ganglia. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. 1998;274(4):R939-49.
10. Ogawa M, Zhou S, Tan AY, et al. Left stellate ganglion and vagal nerve activity and cardiac arrhythmias in ambulatory dogs with pacing-induced congestive heart failure. Journal of the American College of Cardiology. 2007;50(4):335-343.
11. Tan AY, Zhou S, Ogawa M, Song J, Chu M, Li H, Fishbein MC, Lin SF, Chen LS, Chen PS. Neural mechanisms of paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal atrial tachycardia in ambulatory canines. Circulation. 2008;118(9):916-925.
12. Shen MJ, Shinohara T, Park HW, et al. Continuous Low-Level Vagus Nerve Stimulation Reduces Stellate Ganglion Nerve Activity and Paroxysmal Atrial Tachyarrhythmias in Ambulatory Canines Clinical Perspective. Circulation. 2011;123(20):2204-2212.
13. Burashnikov A, Antzelevitch C. Reinduction of atrial fibrillation immediately after termination of the arrhythmia is mediated by late phase 3 early afterdepolarization-induced triggered activity. Circulation. 2003;107(18):2355-2360.
14. Patterson E, Lazzara R, Szabo B, Liu H, Tang D, Li YH, Scherlag BJ, Po SS. Sodium-calcium exchange initiated by the Ca²⁺ transient: an arrhythmia trigger within pulmonary veins. Journal of the American College of Cardiology. 2006;47(6):1196-1206.
15. Zhang Y, Scherlag BJ, Lu Z, et al. Comparison of atrial fibrillation inducibility by electrical stimulation of either the extrinsic or the intrinsic autonomic nervous systems. Journal of interventional cardiac electrophysiology. 2009;24(1):5-10.
16. Sharifov OF, Fedorov VV, Beloshapko GG, et al. Roles of adrenergic and cholinergic stimulation in spontaneous atrial fibrillation in dogs. Journal of the American College of Cardiology. 2004;43(3):483-490.
17. Inoue H, Zipes DP. Changes in atrial and ventricular refractoriness and in atrioventricular nodal conduction produced by combinations of vagal and sympathetic stimulation that result in a constant spontaneous sinus cycle length. Circulation research. 1987; 60(6):942-951.
18. Park HW, Shen MJ, Han S et al. Neural Control of Ventricular Rate in Ambulatory Dogs With Pacing-Induced Sustained Atrial Fibrillation Clinical Perspective. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. 2012; 5(3):571-580.
19. Ali IM, Butler CK, Armour JA, Murphy DA. Modification of supraventricular tachyarrhythmias by stimulating atrial neurons. The Annals of thoracic surgery. 1990; 50(2):251-256.
20. Li S, Scherlag BJ, Yu L, Sheng X, et al. Low level vagosympathetic stimulation: A paradox and potential new modality for the treatment of focal atrial fibrillation. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. 2009: CIRCEP-109.
21. Stavrakis S, Humphrey MB, Scherlag BJ, et al. Low-level transcutaneous electrical vagus nerve stimulation suppresses atrial fibrillation. Journal of the American College of Cardiology. 2015; 65(9):867-875.
22. Zhou Q, Hou Y, Yang S. A Meta- Analysis of the Comparative Efficacy of Ablation for Atrial Fibrillation with and without Ablation of the Ganglionated Plexi. Pacing and Clinical Electrophysiology. 2011; 34(12):1687-1694.
23. Po SS, Nakagawa H, Jackman WM. Localization of left atrial ganglionated plexi in patients with atrial fibrillation. Journal of cardiovascular electrophysiology. 2009; 20(10):1186-9.
24. Thunsiri K, Shinlapawittayatorn K, Chinda K et al. Application of vagus nerve stimulation from the onset of ventricular fibrillation to post-shock period improves defibrillation efficacy. International journal of cardiology. 2014; 176(3):1030.
25. Ng GA, Brack KE, Patel VH, Coote JH. Autonomic modulation of electrical restitution, alternans and ventricular fibrillation initiation in the isolated heart. Cardiovascular research. 2007; 73(4):750-60.
26. Murakawa Y, Yamashita T, Ajiki K, et al. Effect of Cervical Vagal Nerve Stimulation on Defibrillation Energy. Japanese heart journal. 2003;44(1):91-100.
27. Brack KE, Patel VH, Mantravardi R, et al. Direct evidence of nitric oxide release from neuronal nitric oxide synthase activation in the left ventricle as a result of cervical vagus nerve stimulation. The Journal of physiology. 2009; 587(12):3045-3054.
28. Vanoli E, De Ferrari GM, Stramba-Badiale M, et al. Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dogs with a healed myocardial infarction. Circulation research. 1991; 68(5):1471-1481.
29. Takahashi N, Morio IT, Tetsu IW, et al. Vagal modulation of ventricular tachyarrhythmias induced by left ansae subclaviae stimulation in rabbits. Japanese heart journal. 1998;39(4):503-511.
30. Brack KE, Coote JH, Ng GA. Vagus nerve stimulation protects against ventricular fibrillation independent of muscarinic receptor activation. Cardiovascular research. 2011; 91(3):437-446.
31. Pisklova AV, Afanasyeva SA, Antonchenko IV. Drug-free correction of the vegetative status in ventricular extrasystole treatment in patients with coronary artery disease. Vestnik aritmologii=Journal of arrhythmology. 2006; 43: 23-27. In Russian. [Писклова А.В., Афанасьев С.А., Антонченко И.В. Немедикаментозная коррекция вегетативного тонуса в лечении желудочковой экстрасистолы у пациентов с ишемической болезнью сердца. Вестник аритмологии. 2006; 43: 23-27].

32. Wang Z, Yu L, Wang S, Huang B, et al. Chronic Intermittent Low-Level Transcutaneous Electrical Stimulation of Auricular Branch of Vagus Nerve Improves Left Ventricular Remodeling in Conscious Dogs With Healed Myocardial Infarction. *Circulation: Heart Failure*. 2014;7(6):1014-1021.
33. Sabbah HN, Imai M, Zaretsky A, et al. Therapy with Vagus nerve electrical stimulation combined with beta-blockade improves left ventricular systolic function in dogs with heart failure beyond that seen with beta-blockade alone. *European Journal of Heart Failure*. 2007;6(S1):114.
34. Li M, Zheng C, Sato T, et al. Vagal nerve stimulation markedly improves long-term survival after chronic heart failure in rats. *Circulation*. 2004;109(1):120-124.
35. Zheng C, Li M, Inagaki M, Kawada T et al. Vagal stimulation markedly suppresses arrhythmias in conscious rats with chronic heart failure after myocardial infarction. In: *Engineering in Medicine and Biology Society, IEEE-EMBS*. 2005: 7072-7075.
36. Zhang Y, Popović ZB, Bibevski S, et al. Chronic Vagus Nerve Stimulation Improves Autonomic Control and Attenuates Systemic Inflammation and Heart Failure Progression in a Canine High-Rate Pacing Model. *Circulation: Heart Failure*. 2009; 2(6):692-629.
37. Hamann JJ, Ruble SB, Stolen C, et al. Vagus nerve stimulation improves left ventricular function in a canine model of chronic heart failure. *European journal of heart failure*. 2013;15(12):1319-1326.
38. Mortara A, La Rovere MT, Pinna GD, et al. Arterial baroreflex modulation of heart rate in chronic heart failure. *Circulation*. 1997;96(10):3450-3458.
39. La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ, ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *The Lancet*. 1998; 351(9101):478-484.
40. Lechat P, Hulot JS, Escolano S, et al. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. *Circulation*. 2001;103(10):1428-1433.
41. Schwartz PJ, De Ferrari GM, Sanzo A et al. Long term vagal stimulation in patients with advanced heart failure First experience in man. *European journal of heart failure*. 2008;10(9):884-891.
42. De Ferrari GM, Crijns HJ, Borggrefe M, et al. Chronic vagus nerve stimulation: a new and promising therapeutic approach for chronic heart failure. *European heart journal*. 2011; 32(7):847-855.
43. Dennert R, Crijns HJ, Smid J et al. Long-term benefits of vagal nerve stimulation therapy in heart failure. *Circulation*. 2012;126 (Suppl 21): A17001.
44. Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, et al. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial. *Biological psychiatry*. 2005; 58(5):347-354.
45. O'Reardon JP, Cristancho P, Peshek AD. Vagus nerve stimulation (VNS) and treatment of depression: to the brainstem and beyond. *Psychiatry (Edgmont)*. 2006; 3(5):54.
46. Pavliukova EN, Kuz'michkina MA, Afanas'ev SA, Karpov RS. Auricular vagal stimulation in the treatment of patients with left ventricular dysfunction. *Klinicheskaya meditsina=Clinical medicine*. 2013; 91(7):27-32. In Russian. [Павлюкова Е.Н., Кузьмичкина М.А., Афанасьев С.А., Карпов Р.С. Аурикулярная вагусная стимуляция в лечении больных с левожелудочковой дисфункцией. *Клиническая медицина*. 2013; 91(7):27-32.]
47. Dicarlo L, Libbus I, Amurthur B, Kenknight BH, Anand IS. Autonomic regulation therapy for the improvement of left ventricular function and heart failure symptoms: the ANTHEM-HF study. *Journal of cardiac failure*. 2013;19(9):655-660.
48. Premchand RK, Sharma K, Mittal S, et al. Extended follow-up of patients with heart failure receiving autonomic regulation therapy in the ANTHEM-HF study. *Journal of cardiac failure*. 2016; 22(8):639-642.
49. Zannad F, De Ferrari GM, Tuinenburg AE, Wright D et al. Chronic vagal stimulation for the treatment of low ejection fraction heart failure: results of the NEural Cardiac TherAPy foR Heart Failure (NECTAR-HF) randomized controlled trial. *European heart journal*. 2015;36(7):425-433.
50. Gold MR, Van Veldhuisen DJ, Hauptman PJ, et al. Vagus nerve stimulation for the treatment of heart failure: the INOVATE-HF trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016; 68(2):149-158.
51. Höllinger P, Khatami R, Gugger M, Hess CW, Bassetti CL. Epilepsy and obstructive sleep apnea. *European neurology*. 2006;55(2):74-79.
52. Murray BJ, Matheson JK, Scammell TE. Effects of vagus nerve stimulation on respiration during sleep. *Neurology*. 2001; 57(8):1523-1524.
53. Malow BA, Edwards J, Marzec M, Sagher O, Fromes G. Effects of vagus nerve stimulation on respiration during sleep A pilot study. *Neurology*. 2000; 55(10):1450-1454.

Информация об авторах:

Сыровнев Владимир Александрович, ординатор по курсу «кардиология» ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Лебедев Дмитрий Сергеевич, д.м.н., проф. РАН, руководитель НКО аритмологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Михайлов Евгений Николаевич, д. м. н., заведующий НИЛ нейромодуляции, доцент кафедры хирургических болезней ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Vladimir A. Syrovnev, residency in cardiology, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Dmitry S. Lebedev, MD, Prof. of the Russian Academy of Sciences, head of the scientific-advisory department of arrhythmology, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Evgeny N. Mikhaylov, MD, associate professor of surgical disease department, head of the scientific research laboratory of neuromodulation, Federal Almazov North-West Medical Research Centre.

ISSN 2311-4495
ISSN 2410-5155 (Online)
УДК 616.127-005.8:616.12-
008.318

СХЕМА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА СО СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ЖЕЛУДОЧКОВЫМИ АРИТМИЯМИ

Татарина А.А., Трешкур Т.В., Рыньгач Е.А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский
центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация
Рыньгач Елена Александровна
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: elenapanova09@gmail.com

*Статья поступила в редакцию 01.03.2017
и принята к печати 09.05.2017.*

Резюме

К обсуждению представляется алгоритм ведения пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, сохранной/умеренно сниженной систолической функцией левого желудочка и желудочковыми аритмиями «высоких градаций». В основу схемы положена оценка частного клинического сценария с определением характера аритмий, основанная на международных и национальных рекомендациях. Подчеркивается важность участия вегетативной регуляции в аритмогенезе, определения топика эктопических очагов, а также коморбидных тревожно-невротических расстройств. Ключевым моментом предложенного алгоритма является улучшение качества жизни пациента и профилактика внезапной сердечной смерти.

Ключевые слова: стабильная ишемическая болезнь сердца, желудочковые аритмии, холтеровское мониторирование, пробы с физической нагрузкой, психодиагностика.

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2017; 4 (2): 17–28.

ALGORITHM THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH STABLE CORONARY ARTERY DISEASE AND VENTRICULAR ARRHYTHMIAS

Tatarinova A.A., Treshkur T.V., Ryngach E.A.

Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Elena A. Ryngach
Federal Almazov North-West Medical
Research Centre
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341
E-mail: elenapanova09@gmail.com

Received 01 March 2017; accepted
09 May 2017.

Abstract

The paper proposes the algorithm for the management of patients with stable coronary artery disease, preserved left ventricular ejection fraction and ventricular arrhythmias. Particular clinical case with the definition of arrhythmias nature is discussed in the algorithm based on international and national guidelines. In the algorithm underlined the importance to the involvement of autonomic regulation in the arrhythmogenesis, of topical diagnosis of ventricular arrhythmias and existence of anxiety or distress. The key points of suggested algorithm is improve quality of life of the patient and the prevention of sudden cardiac death.

Key words: stable coronary artery disease, ventricular arrhythmias, Holter monitoring, exercise test, psychological diagnostics.

For citation: Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2017; 4 (2): 17–28.

*«Одна и та же болезнь, но у двух различных
больных, требует весьма
разнообразного врачевания» .
М. Я. Мудров*

Первые попытки стратификации риска желудочковых аритмий (ЖА) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) приходится на вторую половину XX века. К ним, прежде всего, относится система градаций ЖА В. Lown и М. Wolf (1971), предложенная для использования у пациентов в остром периоде инфаркта миокарда (ИМ) [1]. Позже появились классификации М. Ryan (1975), R. Myerburg (1984, 2001) уже для больных со стабильными формами ИБС [2-4]. Одним из основных недостатков этих систематизаций было принятие во внимание только электрокардиографических (ЭКГ) характеристик ЖА (качественных и количественных) без учета связи аритмии с рядом клинических особенностей и ситуаций. В конце

90-х годов были опубликованы первые итоги многоцентровых исследований по прогнозированию внезапной сердечной смерти (ВСС) у пациентов с ИБС и ЖА, в которых ведущая роль в риск-стратификации принадлежала сниженной фракции сердечного выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [5,6]. И начало XXI века знаменуется определенностью в тактике их ведения — оптимальным способом профилактики ВСС при сниженной ФВ ЛЖ и желудочковой тахикардии (ЖТ) признана имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) [7-11]. Почти одновременно появились результаты крупных реестров (Maastricht Circulatory Arrest Registry, Oregon Sudden Unexpected Death Study), свидетельствующие о том, что ЖТ/фибрилляция желудочков достаточно часто возникают и при сохранной/умеренно сниженной ФВ ЛЖ. Так, среди больных, переживших внезапную смерть, в 51-70% случаев ФВ ЛЖ составляла > 35-40% [12-13]. И уже в рекомендациях Европейского общества

кардиологов (ЕОК) по ведению пациентов с ЖА от 2015 года учитываются не только клинические формы ИБС, но и иные состояния, которые также ухудшают прогноз: постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), устойчивая ЖТ с нарушением гемодинамики, эпизод сердечного ареста, синкопальные состояния или документированный эпизод ВСС в анамнезе [11]. Однако, по-прежнему, не были приняты во внимание такие факторы, как конкретная клиническая ситуация, на фоне которой разворачиваются аритмические события, а также не отражено значение разнообразных триггеров, играющих важную роль в индукции аритмии: физическая нагрузка (ФН), ангинозный приступ, эмоциональный стресс. Такой пробел необходимо восполнить, тем более, что есть работы, доказывающие причинно-следственную связь ЖА с достоверными ишемическими изменениями во время пробы с ФН (диагностически значимой депрессией ST на фоне стенокардии), а также исследования, в которых убедительно показано, что у пациентов с ИБС психологический стресс может вызывать электрическую нестабильность миокарда (ЭНМ) и выступать как триггер ЖА (вплоть до фатальных) [14-16].

Таким образом, оказывается, что в конце второго десятилетия XXI века ни одна из предложенных классификаций не может быть оптимальным рабочим инструментом для практического врача в выборе тактики ведения больных ИБС и ЖА. Накопленный нами научно-практический опыт позволил построить оригинальный алгоритм по ведению пациентов со стабильной ИБС с сохранной/умеренно сниженной ФВ ЛЖ ($\geq 40\%$ по Симпсон) и ЖА с учетом их характера. Представленный на схеме (рис. 1) алгоритм допускает, что обследование и медикаментозное лечение пациентов со стабильной ИБС с сохранной/умеренно-сниженной ФВ ЛЖ и ЖА возможно амбулаторно [11].

I–II. Регистрация желудочковой аритмии и поиски её причины

При подозрении на нарушения ритма (предъявление жалоб на перебои в работе сердца, предобморочные/обморочные состояния) обследование начинают с регистрации аритмии: ЭКГ, ХМ — I класс показаний [11,17,18]. После регистрации у больного ЖА должен проводиться поиск её причины (I–II). Жалобы на типичные ангинозные боли и/или эквиваленты стенокардии заставляют врача предположить у пациента ИБС, установить уровень предтестовой вероятности и определить спектр нужных исследований [18]. По мере возможности необходимо проводить ХМ всем боль-

ным с подозрением на ИБС, помня о том, что аритмии могут субъективно не ощущаться. В обследование пациента с ЖА также включают: лабораторные исследования, эхокардиографию (ЭхоКГ). С помощью трансторакальной ЭхоКГ оценивается анатомия сердечных структур, региональные нарушения кинетики стенок ЛЖ, наличие диастолической и систолической дисфункции ЛЖ. Таким образом, в ходе обследования пациенты попадают в одну из групп:

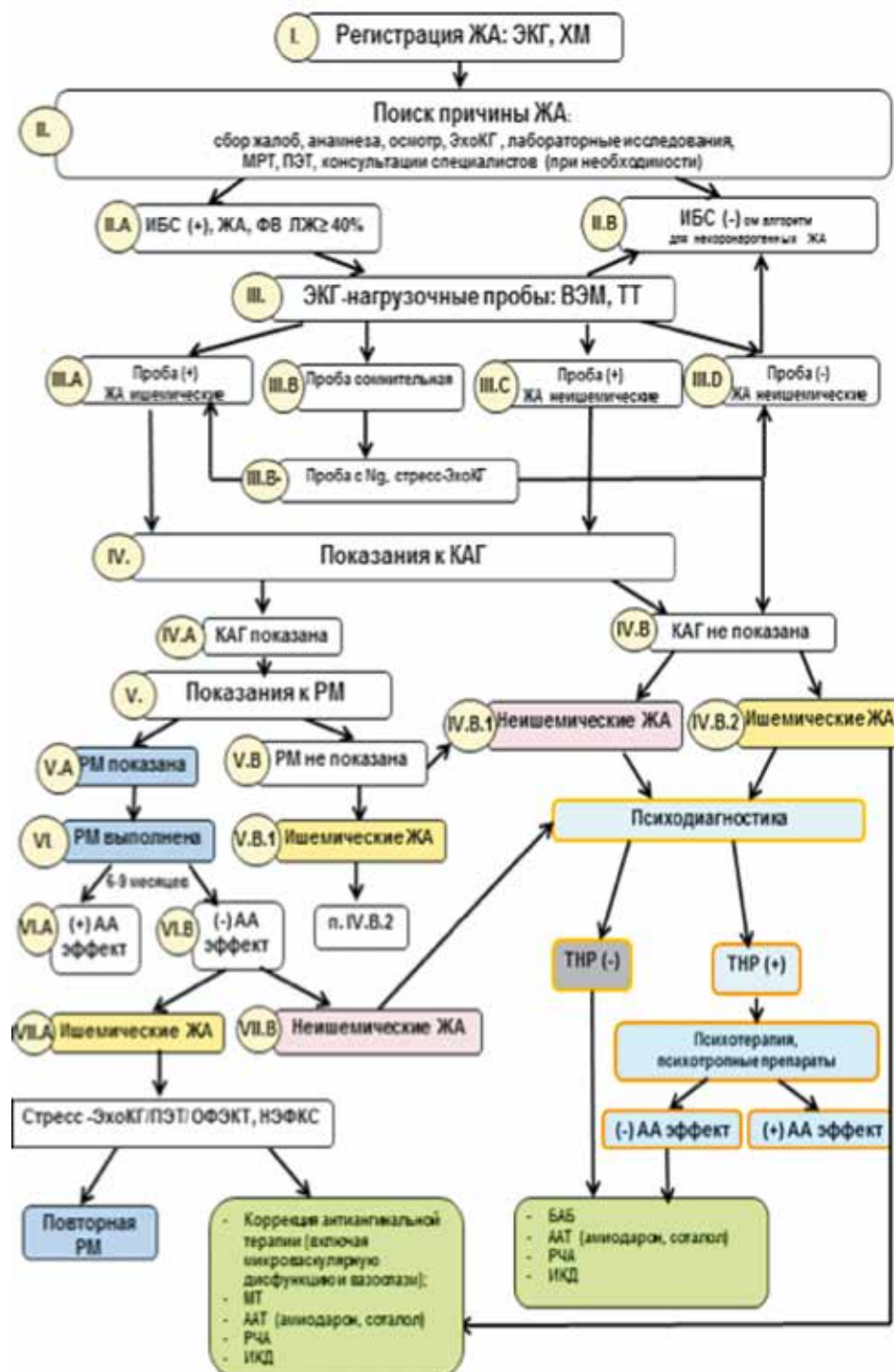
II.A. Больные с ЖА и стабильной ИБС с сохранной/умеренно-сниженной ФВ ЛЖ ($\geq 40\%$ по Симпсон) продолжают обследование в соответствии с предлагаемой схемой.

II.B. Пациентам, у которых диагноз ИБС будет исключен на этом этапе диагностики, необходим дальнейший поиск причины ЖА. В этих случаях может быть полезен «Алгоритм ведения пациентов с желудочковой аритмией», опубликованный нами ранее [19].

III. Нагрузочные пробы у пациентов с ишемической болезнью сердца и желудочковой аритмией

У пациента с ЖА и предполагаемой ИБС на следующем этапе обследования (III) должна проводиться проба с физической нагрузкой (ФН) [11,17,18]. Основная цель нагрузочного теста у пациента с ИБС — выявление транзиторной ишемии миокарда, оценка толерантности к ФН, определение функционального класса стенокардии. Для провокации ишемии миокарда в качестве начального метода обследования рекомендованы как ЭКГ-нагрузочные тесты (велозергометрия (ВЭМ), тредмил тест (ТТ)), так и визуализирующие стресс-методики (стресс-ЭхоКГ, перфузионная сцинтиграфия миокарда, позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), магнитно-резонансная томография (МРТ)). Визуализирующие стресс-методы, учитывая их более высокую чувствительность и специфичность, в сравнении с ЭКГ, предпочтительнее в диагностике миокардиальной ишемии. Кроме того, они абсолютно показаны при исходных изменениях на ЭКГ, не позволяющих достоверно трактовать результаты ЭКГ-нагрузочных проб [18]. Однако у пациентов с ЖА и ИБС есть дополнительные задачи для проб с ФН — анализ «поведения» ЖА во время нагрузки (класс рекомендаций IV) и оценка временной связи её с клиническими и/или ЭКГ признаками ишемии [11,17,18]. При промежуточной (≥ 15 и $\leq 84\%$) претестовой вероятности результаты пробы с ФН определяют показания к проведению инвазивной коронароангиографии (КАГ) [20-21].

Рисунок 1. Алгоритм ведения пациентов со стабильной ИБС, сохранной/умеренно сниженной ФВ ЛЖ и ЖА. (Комментарии изложены в дальнейшем тексте)



I, II, III и т.д. — последовательность этапов алгоритма; ИБС — ишемическая болезнь сердца; БАБ — бета-адреноблокаторы; ЖА — желудочковая аритмия; ВЭМ — велоэргометрия; ТТ — тредмил-тест; Ng — нитроглицерин; ААЭ (+) — антиаритмический эффект положительный; ААЭ (-) — антиаритмический эффект отсутствует; ЭхоКГ — эхокардиография; МРТ — магнитно-резонансная томография; ААТ — антиаритмическая терапия; КАГ — коронароангиография; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; РМ — реваскуляризация миокарда; РЧА — радиочастотная абляция; ТНР — тревожно-невротическое расстройство; ХМ — холтеровское мониторирование; ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; МТ — метаболическая терапия; НЭФКС — неинвазивное электрофизиологическое картирование сердца; ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография; ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография.

III.A. Ишемическая желудочковая аритмия на фоне положительной нагрузочной пробы. ЖА расценивается как ишемическая, если она возникает и/или прогрессирует одновременно с ангинозной болью и/или со значимой депрессией сегмента ST [14]. Под прогрессированием ЖА во время ТТ/ВЭМ понимают нарастание количества желудочковых эктопических комплексов (ЖЭК) и/или комплексности. Под увеличением комплексности понимают появление парных ЖЭК и/или ускоренного идиовентрикулярного ритма (УИР)/ЖТ, увеличение количества ЖЭК в пароксизмах УИР/ЖТ [14,22].

III.B. Нагрузочная проба сомнительная. Важно рассмотреть так называемый аритмический вариант сомнительной нагрузочной пробы, единственным критерием прекращения которой является ЖА, а именно — появление и/или прогрессирование её на высоте нагрузки/на 1-й минуте восстановительного периода (ВП) без клинических и/или ЭКГ признаков ишемии миокарда [23]. Необходимо установить или исключить ишемический генез такой ЖА, так как она может быть первым и единственным проявлением ишемии миокарда задолго до появления других симптомов ИБС [14,22,24]. В 2004 г. был предложен «Способ дифференциальной диагностики ишемических желудочковых нарушений ритма у больных ИБС» для разъяснения сомнительного результата пробы с ФН. В случае значимого уменьшения ЖЭК (одиночных — на 75%, парных — на 90% и пароксизмов ЖТ — на 100%), наряду с повышением толерантности к ФН при повторной пробе с ФН на фоне принятого сублингвально 0,5 мг нитроглицерина — ЖА признают ишемическими [25]. Кроме того, при сомнительных результатах ЭКГ нагрузочной пробы рекомендовано проведение визуализирующего стресс-теста (III.B*).

Воспроизводимость ишемических ЖА — еще одна важная характеристика аритмии, которая должна отражаться во врачебном заключении о нагрузочной пробе наряду с другими показателями (частота сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление, время появления значимой депрессии ST и/или ангинозных болей, толерантность к ФН и т.д.).

Таким образом, для ишемических ЖА во время проведения ЭКГ-нагрузочных тестов характерно:

- появление/нарастание ЖЭК (по количеству и/или комплексности) одновременно с клиническими и/или ЭКГ проявлениями ишемии миокарда;
- воспроизводимость ЖА при повторной пробе;

– эффект купирования нагрузочной ЖА на фоне приема нитроглицерина.

Клинический случай из нашей практики: у 56-летнего пациента без каких-либо проявлений ИБС при выполнении ТТ возникла воспроизводимая нагрузочная ЖТ, которая купировалась нитроглицерином. Учитывая положительную пробу с нитроглицерином, пациенту были выполнены стресс-ЭхоКГ и диагностическая КАГ, которая не выявила гемодинамически значимых стенозов КА (правая КА до 45%). Спустя 6 лет результаты ПЭТ с ФН (при сохраняющейся нагрузочной ЖТ) показали транзиторные локальные нарушения перфузии миокарда задне-нижней стенки ЛЖ. И лишь ещё через 5 лет у него появилась стенокардия, а на повторной КАГ обнаружены уже значимые стенозы коронарных артерий (КА). При этом сохранялась индуцированная ФН, неустойчивая мономорфная ЖТ прежней морфологии, но с еще большей комплексностью. Этот случай иллюстрирует ситуацию, когда нагрузочная ЖА может быть первым проявлением ИБС до её клинических проявлений и показывает предсказательную информативность фармакологической пробы с нитроглицерином.

III.C. Нагрузочная проба положительная. Желудочковая аритмия неишемическая. Положительная проба с ФН оценивается по клиническим и ЭКГ данным. При этом «поведение» ЖА во время ФН может не проявлять какой-либо связи с ишемией. При наличии ЖЭК в покое динамика их может быть различной: 1) аритмия во время нагрузки может значительно уменьшаться по количеству/комплексности, 2) исчезать, 3) оставаться без изменений в течение всего теста. В таких случаях, когда связь ЖА с ишемией не прослеживается, поиск непосредственной причины аритмий необходимо продолжить.

На этапе ХМ также можно предположить ишемический генез ЖА, дополнительно оценивая такие характеристики аритмии, как распределение их за сутки (дневное, ночное, смешанное), связь ЖА с ФН, эпизодами ишемии, эмоциями [26].

В случае отрицательной пробы с ФН и ЖА неишемического характера (III.D) для поиска причины аритмии переходим к пункту IV.B на схеме.

IV. Показания к коронароангиографии

Консилиум в составе кардиолога, интервенционного кардиолога и кардиохирурга («Heart Team») на основании результатов стресс-тестов и стратификации риска пациента определяет показания к проведению КАГ: показана — IV.A или не показана — IV.B [18, 20, 21].

V. Реваскуляризация миокарда

Решение о реваскуляризации миокарда (РМ) принимается по результатам КАГ. Способ оперативного лечения (ангиопластика со стентированием или коронарное шунтирование) и сроки его проведения устанавливаются индивидуально [27]. ЖА ишемического характера, как наиболее прогностически неблагоприятная, может быть одним из важных аргументов в пользу проведения наиболее ранней РМ [13,14].

VI.A. Антиаритмическая эффективность реваскуляризации миокарда. Контрольные исследования (ХМ и ЭКГ-нагрузочные тесты) для оценки АА эффективности РМ целесообразно проводить спустя 6-9 месяцев после вмешательства, когда нормализуется метаболизм и стабилизируются электрические процессы в миокарде [28-29]. Исчезновение ЖА после РМ будет расценено как её положительный АА эффект (VI.A), сохранение аритмии — отсутствие АА эффекта (VI.B).

Среди гипотез, объясняющих АА эффект РМ, прежде всего, интересно предположение о связи эктопического очага и зоны ишемии, которая может являться анатомическим субстратом этих аритмий, что было показано в недавно проведенном оригинальном исследовании [30].

В ряде работ сообщается, что устранение ишемии миокарда после РМ приводило к уменьшению количества/комплексности ЖА вплоть до полного их подавления [31-32]. По нашим данным, через 12 месяцев после РМ получено достоверно значимое снижение ишемических ЖА у 65% пациентов [29]. Нельзя исключить, что АА эффект РМ может быть связан с нормализацией метаболизма и, как следствие, стабилизацией электрических процессов в ишемизированной зоне [33]. Область гибернирующего миокарда также может быть аритмогенной зоной. РМ способна устранить гипоперфузию выживших участков миокарда в пограничной зоне ИМ, где островки относительно жизнеспособной ткани, находящиеся в состоянии ишемии, перемежаются с участками некроза и фиброза [33].

При отсутствии АА эффекта РМ (VI.B) у пациентов с ишемическими ЖА (по нашим данным — около 35% случаев) необходимо продолжить поиск возможных причин сохранения этих аритмий. Среди них вероятны неполная РМ, вазоспастический компонент, нарушения микроциркуляторного русла и метаболических процессов в миокарде [29].

В случае неполной РМ анатомический субстрат ишемических ЖА — ишемия миокарда может оставаться [29,33]. Если мы уверены в ишемическом характере сохраняющихся ЖА, то, учитывая их неблагоприятное прогностическое значение, стоит задумы-

ваться о повторной РМ. Зная расположение аритмогенного очага и особенности поражения коронарного русла, возможно прогнозирование АА эффекта планируемого хирургического лечения [30]. У пациентов без ИМ в анамнезе топическая диагностика ЖА проводится по поверхностной ЭКГ (Kuchar D., Segal O.R. и другие) [34-35]. При ПИКС — предпочтительно применение инвазивного электрофизиологического исследования сердца [11,18,36]. Новые возможности неинвазивной топической диагностики ЖА у пациентов с перенесенным ИМ открывает поверхностное электрофизиологическое картирование сердца, о чем свидетельствует клинический случай пациента 65 лет с ишемическими ЖА, которые сохранялись после неполной РМ (диагональная артерия со стенозом 85% не была прооперирована в связи с малым её диаметром — 2 мм.). По результатам неинвазивного картирования сердца («Amuscard 01C EP Lab») была выявлена ранняя зона активации желудочковой эктопии в области базальной части нижней стенки ЛЖ ближе к межжелудочковой перегородке со стороны эпикарда, что соответствовало кровоснабжению нереваскуляризированной КА. Медикаментозная терапия ИБС, дополненная препаратами, улучшающими метаболизм миокарда, оказалась достаточно эффективной в отношении его ЖА.

Таким образом, локализация желудочкового эктопического центра может стать важной характеристикой ЖА у пациентов с ИБС, которая позволит прогнозировать АА успех РМ при ишемических аритмиях [37]. Однако при выборе тактики ведения пациентов с ИБС и ЖА этот критерий по-прежнему не учитывается.

Кроме того, в сохранении ишемических ЖА после РМ значимый вклад может вносить спазм КА. Явления вазоспазма в той или иной степени характерны для всех пациентов с ИБС [38]. При наличии вазоспастического компонента воспроизводимость всех параметров нагрузочного теста, включая ишемические ЖА, будет значительно ниже, чем при изолированном атеросклеротическом поражении КА. Вазоконстрикция, которая может возникать как в зоне стентирования, так и дистальнее, обусловленная в определенной мере адренергической активацией, встречающейся как непосредственно сразу после операции, так и в течение последующих нескольких недель, может служить причиной сохранения ЖА даже после полной и успешной в отношении ишемии миокарда РМ [39]. Заметим, что в нашем алгоритме речь не идет о вазоспастической стенокардии (Принцметала) [18].

Еще одной из возможных причин отсутствия АА эффекта РМ у пациентов с ишемическими ЖА является микроваскулярная дисфункция КА, причем как

первичная, так и возникшая вследствие операционного вмешательства. Диагностировать её можно с помощью визуализирующих исследований: однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПЭТ (с фармакологическими и/или нагрузочными тестами) [18,40]. При полной РМ, несмотря на восстановление кровотока в магистральных артериях, очаг ЖА может поддерживаться за счет микроваскулярной дисфункции и фокальной ишемии в очень небольших участках вследствие преартериолярной дисфункции, а это, в свою очередь, может способствовать нарушениям метаболизма в кардиомиоцитах и ЭНМ с развитием ЖА [41].

IV.B и V.B. Коронароангиография или реваскуляризация миокарда не показаны. В группу больных, которым проведение КАГ не показано, входят пациенты с низким риском сердечно-сосудистых осложнений (по результатам неинвазивных тестов); пациенты, у которых вследствие тяжелой сопутствующей патологии выполнение РМ имеет большой риск; пациенты, отказавшиеся от РМ [18,20,21,27].

В тех клинических ситуациях, при которых КАГ или РМ пациентам с ИБС и ЖА не показана, также необходимо дифференцировать характер аритмии — ишемический (**IV.B.2; V.B.1**) или неишемический (**IV.B.1**).

IV.B.1. Неишемические ЖА. Среди триггеров неишемических ЖА у больных стабильной ИБС называют дисфункцию автономной нервной системы (АНС) и расстройства психологического статуса. К тому же у ряда пациентов ЖА может иметь место задолго до диагностирования у них ИБС.

Дисфункция автономной нервной системы. Доказано, что симпато-вагальный дисбаланс также может выступать в качестве триггерного фактора в развитии некоронарогенных ЖА, в том числе и у больных стабильной ИБС [26,42]. Повреждение миокарда, вызывая симпатическую и парасимпатическую денервацию желудочков, приводит к электрической негомогенности миокарда и возникновению ЖА [43-44]. Феномен «акцентуированного антагонизма» при одновременном увеличении активности обоих отделов автономной регуляции может приводить к более выраженной ЭНМ [45]. Как мы уже упоминали, ишемические ЖА, как правило, индуцируются ФН. Среди неишемических ЖА также выделяют нагрузочные аритмии, которые появляются и прогрессируют в ходе нагрузки или же только в раннем ВП (1-3 мин) — условно их называют симпатозависимыми [46-47]. В отличие от ишемических ЖА при пробе с нитратами они не только не исчезают, а могут даже нарастать. ЖА покоя, которые регистрируется в претестовом пе-

риоде, уменьшаются/исчезают во время ФН, возобновляясь с 3-й минуты ВП, принято относить к вагусзависимой (вагусной) [48].

Расстройства психологического статуса. Помимо дисфункции АНС триггером ЖА может стать и эмоциональный фактор. Так, регистрация аритмий во время выполнения первой в жизни пробы с ФН зачастую сопровождается волнением, страхом перед неизвестностью, даже, несмотря на проведенную беседу, разъяснение сути и технологии выполнения пробы. При проведении повторного тестирования психогенные аритмии, как правило, не воспроизводятся, поэтому во всех случаях регистрации нагрузочной ЖА у пациента с ИБС важно проведение пробы на воспроизводимость. В определении психогенного характера ЖА помогает психодиагностика [49]. Результаты многочисленных исследований по изучению вклада центральной нервной системы в аритмогенез у пациентов с ИБС убедительно показали, что психогенный фактор способствует развитию ЖА [50]. Поэтому с учетом значимого роста психоэмоционального стресса внимание к нему, как к возможному инициатору аритмий, должно быть повышено [51].

Клинический случай, касающийся пациента 58 лет, у которого через 2 года после перенесенного ИМ, КАГ и стентирования правой КА появились жалобы на «перебои в работе сердца» и эпизоды неритмичного сердцебиения. По ХМ диагностированы ЖА «высоких градаций» (9789 одиночных мономорфных ЖЭК, 45 парных ЖЭК, 28 пароксизмов ЖТ с ЧСЖ от 136 до 178 в 1 мин). Несмотря на дневной тип распределения аритмий, терапия β -адреноблокаторами (β -АБ) — без АА эффекта. Пациенту было рекомендовано выполнение радиочастотной катетерной аблации (РЧА), в связи с чем он обратился на консультацию в наш Центр. При выявлении причины аритмии ТТ показал их неишемический характер. По данным топической диагностики очаг ЖА определялся в области ПИКС (нижняя стенка ЛЖ). Психодиагностика (ментальные пробы, анкетирование) выявила значимый вклад психогенного фактора как триггера этих аритмий, а комбинированная психокоррекция (психотерапия в сочетании с приемом анксиолитического препарата) оказалась эффективной — удалось избежать неоправданного назначения АА препаратов и РЧА.

В рекомендациях ЕОК по лечению стабильной ИБС от 2013 г. психодиагностике отводится большое внимание [18,51].

Регистрация ЖА задолго до проявления признаков ИБС. ЖА могут иметь доказанный неишемический характер, ассоциированы как с сопутствующим заболеванием или состоянием (на-

пример, дисфункция щитовидной железы, анемия и другие), так и быть идиопатическими.

Лечение желудочковой аритмии у больных стабильной ишемической болезнью сердца

Современные принципы лечения пациентов с ЖА при стабильной ИБС включают в себя медикаментозную (в том числе, АА терапию), РМ, РЧА и ИКД. У всех больных ИБС, независимо от наличия или отсутствия ЖА, первоначально должна рассматриваться рациональность РМ и только потом необходимо решать вопрос о назначении специфической АА терапии или выполнении РЧА. Своевременно проведенная РМ у пациентов с прогностически неблагоприятными ЖА высоких градаций ишемического генеза может выступать как в качестве первичной профилактики ВСС, так и ограничить группу больных, которым показан пожизненный прием АА препаратов с их нередким проаритмогенным эффектом и эффектом «ускользания».

Медикаментозная терапия ЖА. β -адреноблокаторы (β -АБ)

Мета-анализ 25 исследований, включивший почти 25000 постинфарктных больных, выявил, что β -АБ способствуют увеличению выживаемости, снижению общей и сердечно-сосудистой летальности, а также уменьшению частоты развития ВСС [51]. АА эффект β -АБ являют как с их антиишемическим действием, так и со снижением симпатической активности [52], что особенно актуально у пациентов с симпатозависимыми ЖА, когда β -АБ, безусловно, препараты выбора [48].

Однако необходимо отметить ряд ситуаций, при которых назначение β -АБ имеет ограничения:

А. При выраженном **вазоспастическом компоненте** стенокардии, так как β -АБ могут провоцировать коронарный спазм в результате устранения β -опосредованной вазодилатации и проявления α -опосредованной вазоконстрикции [17];

Б. У пациентов с ЖА покоя медикаментозное подавление симпатической активности может даже потенцировать аритмогенез [10,11]. В случаях абсолютных показаний к β -АБ титрация дозы продолжается под контролем ХМ, а при нарастании эктопической активности вопрос о продолжении их приема решается индивидуально [20].

АА препараты IC класса с холинолитической активностью (дизопирамид, этацинин), которые широко и успешно применяются при некоронарогенных вагусных ЖА, у пациентов с ИБС не показаны [19,53].

Амиодарон. Соталол. При необходимости, в том числе при симптомной ЖА (одиночных, пар-

ных ЖЭК или неустойчивой ЖТ), следует рассмотреть возможность назначения амиодарона или соталола. Однако данных, подтверждающих факт снижения ВСС при их приеме, не получено [52,54-55]. Назначение АА препаратов III класса может быть оправдано у пациентов с ЖА «высоких градаций» в сочетании с β -АБ (для амиодарона — ПА,В; для соталола — ПА,С) [55].

Терапия стенокардии с вазоспастическим компонентом. Препаратами выбора у пациентов с выраженным вазоспастическим компонентом стенокардии и ишемическими ЖА являются блокаторы медленных кальциевых каналов, особенно недигидропиридинового ряда (верапамил, дилтиазем), которые способны расширять КА и одновременно замедлять сердечный ритм и, как следствие, снижать потребность миокарда в кислороде, что опосредованно может проявляться положительным АА эффектом [18].

Коррекция микроваскулярной дисфункции. Традиционные антиангинальные препараты (β -АБ, нитраты, антагонисты кальция) являются первым шагом в медикаментозном лечении таких пациентов [18,40,56]. Кроме того, при сохраняющихся симптомах стенокардии предлагается использовать ингибиторы аденозинпревращающих ферментов, антагонистов рецепторов ангиотензина II с целью опосредованного уменьшения вазоконстрикции [18,57]. Улучшение эндотелиальной функции КА также было получено при назначении статинов и эстроген-заместительных препаратов, а в ряде случаев производных ксантина, ранолазина, ивабрадина [58-59].

Метаболическая терапия. При доказанном ишемическом характере ЖА терапия стабильной ИБС может быть дополнена метаболическими препаратами, как направление «субстратного» лечения. Это было показано в ряде экспериментальных и клинических работ [52,60]. При этом у пациентов с неишемическими ЖА аналогичного АА эффекта не наблюдалось [60].

Психотерапия. Психотропные препараты. При психогенной природе ЖА у пациентов со стабильной ИБС к терапии может быть добавлен психотропный препарат и/или использована психотерапия. Так, описаны случаи эффективного лечения ЖА, резистентных к другим методам лечения, включая РЧА, с помощью психокоррекции [61]. Следует заметить, что устранение расстройств психологического статуса (дистресса, тревожности, депрессии) должно рассматриваться и с позиции максимальной коррекции факторов сердечно-сосудистого риска. Основной целью лечения ИБС и ЖА, вне зависимости от их генеза, является

улучшение прогноза, качества жизни, уменьшение симптомов [10,18].

Лечение пациентов со стабильной ИБС в сочетании с ЖА, которым не показана РМ. При наличии ишемических ЖА у пациентов данной категории оптимизация медикаментозной антиангинальной терапии (в том числе коррекция вазоспазма, микроваскулярной дисфункции и метаболических нарушений) является единственным возможным способом патогенетического лечения этих аритмий. При неишемическом генезе ЖА необходимо продолжить поиск ее истинной причины с последующим подбором соответствующего лечения.

Хирургическое лечение — РЧА очага желудочковой эктопии. Как альтернативный вариант лечения при отсутствии эффекта от АА терапии или отказе пациента от неё может рассматриваться вопрос о хирургическом устранении очага ЖА — РЧА очага желудочковой эктопии [10,11,18,55]. В случаях, когда ЖА у больного с ПИКС во время ХМ регистрируются равномерно в течение суток и не имеют динамики в ходе нагрузочных тестов, РЧА является предпочтительным методом лечения этих аритмий [36]. Это можно объяснить тем, что при стабильной ИБС участки миокарда неоднородны по своим электрофизиологическим свойствам вследствие рубцовых изменений или диффузного кардиосклероза, что предрасполагает к аритмогенезу и без воздействия триггерных факторов [30,61,36].

Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор. У части пациентов с высоким риском ВСС, когда исчерпаны возможности медикаментозной терапии, отсутствует АА эффект от полной РМ и РЧА очага ЖА, необходимо рассмотреть имплантацию КД [10,11,18].

Динамическое диспансерное наблюдение. У больных стабильной ИБС и ЖА высоких градаций необходимо динамическое наблюдение, которое должно быть четко спланированным и рассматриваться в рамках первичной профилактики ВСС. В ходе диспансеризации контролируется функциональное состояние пациента, особенности течения ИБС и ее осложнений, в частности ЖА. Больным, перенесшим РМ, с целью оценки динамики ЖА и степени восстановления коронарного кровотока рекомендуется ЭКГ, ХМ и нагрузочные тесты (через 6 и 12 месяцев) после хирургического лечения.

Подбор медикаментозной АА терапии — процесс трудозатратный и ответственный. Опасность проаритмогенных осложнений обуславливает необходимость повторного, а порой и многократного ХМ. Эта задача успешнее решается с помощью многосуточного мониторингирования ЭКГ с телеметрическим контролем. При этом значительно повы-

шаются эффективность и безопасность АА терапии, снижается стоимость лечения в целом [19,26,28].

Заключение

Суммируя литературные данные, основанные на результатах многоцентровых исследований и собственный 30-летний опыт, мы представляем к обсуждению алгоритм ведения пациентов с ИБС стабильного течения, сохранной/умеренно-сниженной ФВ ЛЖ и ЖА высоких градаций. В предлагаемом алгоритме, принимающем во внимание этиологические и триггерные факторы ЖА, фоновую клиническую ситуацию, а также локализацию аритмогенного очага, мы делаем акцент на важности определения характера ЖА у пациента с ИБС — ишемического и не связанного с ишемией миокарда. Такие характеристики ишемической ЖА, как воспроизводимость, локализация эктопического желудочкового очага, АА ответ на нитраты могут составлять важное добавление в выборе метода лечения. Помимо ишемии есть и другие причины для появления ЖА у больного стабильной ИБС, и поиск этиологии аритмии — залог успеха в её устранении. Сочетание медикаментозной терапии ишемических ЖА с метаболическими препаратами не лишено оснований и может быть альтернативой у пациентов, которым РМ не показана; а хирургические методы — РЧА дают дополнительные возможности.

Очевидно, что выбор метода лечения ЖА у пациента со стабильной ИБС должен быть индивидуальным и патогенетически обоснованным, ибо насколько разнообразен характер развития аритмий у этих больных, настолько должны отличаться и подходы к их ведению.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Lown B, Wolf M. Approaches to Sudden Death from Coronary Heart Disease. *Circulation*. 1971; 44(1): 130-142.
2. Ryan M, Lown B, Horn H. Comparison of ventricular ectopic activity during 24-hour monitoring and exercise testing in patients with coronary heart disease. *New England J of Medicine*. 1975; 292: 224-229.
3. Myerburg RJ, Kessler KM, Luceri RM, et al. Classification of ventricular arrhythmias based on parallel hierarchies of frequency and form. *Am J Cardiol*. 1984; 54(10): 1355-1358.
4. Myerburg RJ, Huikuri HV, Castellanos A. Origins classification and significance of ventricular arrhythmias. In: Spooner PM, Rosen MR, eds. *Foundations of Cardiac*

Arrhythmias. New York — Basel: Marcel Dekker Inc. 2001; 547-569.

5. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, 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: 877-883.

6. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, 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: 225-237.

7. Cannom DS, Prystowsky EN. Management of ventricular arrhythmias: detection, drugs, and devices. *JAMA*. 1999; 281(2): 172-179.

8. Buxton AE, Kirk MM, Miehaut G.T. Current approaches to evaluation and management of patients with ventricular arrhythmias. *Med. Health R.I.* 2001; 2: 58-62.

9. Epstein A.E. ACC/AHA/HR 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51(21): 1-62.

10. Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Belenkov YuN, et al. National Guidelines for risk identification and prevention of sudden cardiac death 2012. *Klinicheskaya praktika*. 2012; 10: 21-27. In Russian [Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. и др. Национальные рекомендации по определению риска и профилактики внезапной сердечной смерти 2012. Клиническая практика. 2012; 4: 1-94].

11. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death.

12. Gorgels AP, Gijssbers C, de Vreede-Swagemakers J, et al. Out-of-hospital cardiac arrest — the relevance of heart failure. The Maastricht Circulatory Arrest Registry. *Eur. Heart J*. 2003; 24: 1204-1209.

13. Stecker EC, Vickers C, Waltz J, et al. Population-based analysis of sudden cardiac death with and without left ventricular systolic dysfunction: two-year findings from the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2006; 47: 1161-1166.

14. Treshkur TV. Clinical and electrocardiographic characteristics of ischemic ventricular arrhythmias. *Vestnik Aritmologii*. 2002; 30: 31-39. In Russian [Трешкур Т.В. Клинико-электрокардиографическая характеристика ишемических желудочковых аритмий. Вестник Аритмологии. 2002; 30: 31-39].

15. Wittstein IS, Thieman DR, Lima JAC, et al. Neurohumoral Features of Myocardial Straining Due to Sudden Emotional Stress. *N. Eng. J. Med*. 2005; 35: 539-548.

16. Rachel Lampert, Diwaker Jain, Matthew M. Burg, et al. Destabilizing Effects of Mental Stress on Ventricular Arrhythmias in Patients With Implantable Cardioverter-Defibrillators. *Circulation*. 2000; 101: 158-164.

17. Pedersen CT, Kayem NG, Kalman J, et al. EHRA/HRS/APHR expert consensus on ventricular arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2014; 11(10): 166-196.

18. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease. *European Heart Journal*. 2013; 34: 2949-3003.

19. Shlyakhto EV, Treshkur TV, Tulintseva TE, et al. Algorithm for the management of patients with ventricular arrhythmias. *Terapevticheskii arkhiv*. 2015; 5: 106-112. In Russian. [Шляхто Е.В., Трешкур Т.В., Тулинцева Т.Э. и др. Алгоритм ведения пациентов с же-

лудочковыми аритмиями. *Терапевтический архив*. 2015; 5: 106-112].

20. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society Thoracic Surgeons. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2012; 24: 44-164.

21. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2014; 130: 1749-1767.

22. Hanson MW, Morris EI, Borges-Neto S, et al. Analysis of cardiac arrhythmias during dobutamine pharmacologic stress testing in nuclear cardiology as related to the presence or absence of baseline arrhythmias. *Journal of Nuclear Cardiology*. 1997; 4(5): 372-378.

23. Aronov DM, Lupanov VP. Functional tests in cardiology. Moscow. MED press-inform. 2003; 68-69. In Russian [Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. Москва. МЕД пресс-информ. 2003; 68-69].

24. Karpov YuA, Kukharchuk VV, Lyakishev AA, et al. Diagnosis and treatment of chronic ischemic heart disease. *Klinicheskie rekomendatsii*. Moscow. 2013. In Russian [Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Лякишев А.А. и соавторы. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Клинические рекомендации. Москва. 2013].

25. Treshkur TV, Parmon EV, Demidova MM, et al. Method for diagnosing ischemic ventricular arrhythmias in patients with coronary artery disease 2006. In Russian [Трешкур Т.В., Пармон Е.В., Демидова М.М. и др. Способ диагностики ишемических желудочковых аритмий у больных ишемической болезнью сердца 2006].

26. Makarov LM, Komolyatova VN, Kupriyanova OO, et al. Russian National recommendations on the use of techniques Holter monitoring in clinical practice. *Journal of Cardiology*. 2014; 2(106): 6-71. In Russian [Макаров Л.М., Комолятова В.Н., Куприянова О.О. и др. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2014; 2(106): 6-71].

27. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS GUIDELINES ON MYOCARDIAL REVASCLARIZATION. *European Heart Journal*. 2014.

28. Shivalkar B, Maes M, Borgers B, et al. Only hibernating myocardium invariably shows early recovery after coronary revascularization. *Circulation* 1996; 94: 308-315.

29. Tatarinova AA. Effect of revascularization on ventricular arrhythmias high grade and myocardial electrical

- instability in patients with coronary heart disease. In Russian [Татарина А.А. Влияние реваскуляризации миокарда на желудочковые аритмии высоких градаций и показатели электрической нестабильности миокарда у больных ишемической болезнью сердца].
30. Teregulov AYU, Teregulov YUE, Phadeev VA, et al. Differential treatment of the ventricular arrhythmias induced by physical activity at patients suffering from coronary heart disease. *Prakticheskaya meditsina* 2013; 69 (1): 117–119. In Russian [Терегулов А.Ю., Терегулов Ю.Э., Фадеев В.А. и др. Дифференцированное лечение желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой у пациентов ишемической болезнью сердца. *Практическая медицина* 2013; 69 (1): 117–119].
 31. Berntsen RF, Gunnes P, Lie M, et al. Surgical revascularization in the treatment of ventricular tachycardia and fibrillation exposed by exercise-induced ischemia. *Eur Heart J* 1993; 14: 1297-1303.
 32. Sudzinova A, Stancak B, Sedlak J et al. The effect of myocardial revascularization on malignant ventricular arrhythmias in coronary artery disease. *Bratisl Lek Listy*. 2009; 110(4): 226-232.
 33. Brugada J, Aguinaga L, Mont L, et al. Coronary artery revascularization in patients with sustained ventricular arrhythmias in the chronic phase of a myocardial infarction: effects on the electrophysiologic substrate and outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37: 529-533.
 34. KucharDL, RskinJN, GaranH. Electrocardiographic localization of the site of origin of ventricular tachycardia in patients with prior myocardial infarction. *Journal of American College of Cardiology*. 1989; 13(4): 893-903.
 35. Segal OR, Chow AW, Wong T, et al. A novel algorithm for determining endocardial VT exit site from 12-lead surface ECG characteristics in human, infarct-related ventricular tachycardia. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2007; 18(2): 161-168.
 36. Bokeriya LA, Revishvili ASH, Golitsyn SP, et al. Clinical guidelines for the electrophysiologic studies, catheter ablation and the use of implantable antiarrhythmic devices. 2013. In Russian [Бокерия Л.А., Ревিশвили А.Ш., Голицын С.П. и др. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. 2013].
 37. Chmelevskii MP, Zubarev SV, Budanova MA Non-Invasive Electrocardiographic Imaging of Ventricular Arrhythmias: from Scientific Research to Clinical Practice. *Translyatsionnaya meditsina*. 2015; 5(34): 91-103. In Russian [Чмелевский М.П., Зубарев С.В., Буданова М.А. Неинвазивное электрофизиологическое картирование в диагностике желудочковых аритмий: от научных исследований к клинической практике. *Трансляционная медицина*. 2015; 5(34): 91-103].
 38. Yilmaz A, Hill S, Schaufele T et al. Exercise-induced spastic coronary artery occlusion at the site of a moderate stenosis: neither Prinzmetal's angina nor cardiac syndrome X but "Prinzmetal X". *Circulation*. 2010; 122: 570-574.
 39. Gregorini L, Marco J, Palombo C, et al. Postischemic left ventricular dysfunction is abolished by alpha-adrenergic blocking agents. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1998; 31: 992-1001.
 40. Boldueva SA, Leonova IA Primary microvascular angina (cardiac syndrome X). The controversial and unsolved issues: terminology, definitions, pathogenetic mechanisms. *The Heart J*. 2016; 15 (4): 223–234. In Russian [Болдueva С.А., Леонова И. А. Первичная микроваскулярная стенокардия (кардиальный синдром X). Спорные и нерешенные вопросы: терминология, дефиниции, патогенетические механизмы. *Сердце*. 2016; 15 (4): 223–234].
 41. Camici PG, Crea F Coronary Microvascular Dysfunction. *N.Engl.J.Med*. 2007; 356(8): 830-840.
 42. Golitsyn SP Elimination of ventricular arrhythmias and reduced the risk of death: is the way in one direction? *The Heart J*. 2006; 1: 4-11. In Russian [Голицын С.П. Устранение желудочковых аритмий и снижение риска смерти: всегда ли пути в одном направлении? *Сердце*. 2006; 1: 4-11].
 43. Chilson DA, Peigh P, Mahomed Y, et al., Encircling endocardial incision interrupts efferent vagal-induced prologation of endocardial and epicardial refractoriness in the dog. *J.Am.Coll.Cardiol*. 1985; 5: 290-296.
 44. Dargès N, Hindricks G Risk stratification after myocardial infarction: is left ventricular ejection fraction enough to prevent sudden cardiac death? *European Heart Journal*. 2013; 34(26): 1964-1971.
 45. Kananuki H, Ohnishi S, Ohtuka M et al. Idiopathic ventricular fibrillation induced with vagal activity in patients without obvious heart disease. *Circulation*. 1997; 95: 2277-2285.
 46. Treshkur TV, Ermilov LP, Tikhonenko VM Veloergometry in the diagnosis of ventricular arrhythmias. *Klinicheskaya meditsina*. 1988; 8: 84-87. In Russian [Трешкур Т.В., Ермилов Л.П., Тихоненко В.М. Велоэргометрия в диагностике и оценке желудочковой парасистолы. *Клиническая медицина*. 1988; 8: 84-87].
 47. Beckerman J, Wu T, Jones S et al. Exercise Test-Induced Arrhythmias Progress in Cardiovascular Diseases, *Prog. Cardiovasc. Dis*. 2005; 47 (4): 285-305.
 48. Shlyakhto EV, Treshkur TV, Kapanadze ST When are beta-adrenoblocators medicine of choice in the ventricular arrhythmia treatment? *Arterial'naya gipertenziya*. 2006; 2(12): 149-155. In Russian [Шляхто Е.В., Трешкур Т.В., Капанадзе С.Т. Когда бета-блокаторы являются препаратами выбора в лечении желудочковых аритмий? *Артериальная гипертензия*. 2006; 2(12): 149-155].
 49. Kopylov FL. *Psichosomaticheskie aspekty serdechno-sosudistyykh zabolevanii (gipertonicheskoi bolezni, ishemicheskoi bolezni serdtsa, fibrillatsii predserdii)*: Avtoref. dis. d-ra med. nauk. M., 2009. In Russian [Копылов Ф.Ю. Психосоматические аспекты сердечно-сосудистых заболеваний (гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий): Автореф. дис. д-ра мед. наук. М., 2009].
 50. Leor J, Poole WK, Kloner RA Sudden cardiac death triggered by an earthquake. *N Engl J Med* 1996; 15: 334(7): 413–419.
 51. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall St et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*. 2016; 37(29): 2315-2381.
 52. Dargie HJ. Effect CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. *Lancet*. 2001; 357: 1385-1390.
 53. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med*. 1989; 321: 406-412.

54. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial-II Investigators. Effect of antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction: the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial-II. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 227-233.

55. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. *Lancet.* 1997; 350: 1417-1424.

56. Boldueva SA, Leonova IA Primary microvascular angina (cardiac syndrome X): clinical manifestations, prognosis, diagnosis, treatment. *Heart: journal for practitioner's physicians.* 2016; 15 (5): 307-319. In Russian [Болдueva С.А., Леонова И.А. Первичная микроваскулярная стенокардия (кардиальный синдром X): клинические проявления, прогноз, диагностика, лечение. *Сердце: журнал для практикующих врачей.* 2016; 15 (5): 307-319].

57. Pauly DF, Johnson BD, Anderson RD et al. In women with symptoms of cardiac ischemia, nonobstructive coronary arteries, and microvascular dysfunction, angiotensin-converting enzyme inhibition is associated with improved microvascular function: a double-blind randomized study from the National Heart, Lung and Blood Institute Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Am Heart J.* 2011; 162 (4): 678-684.

58. Fabian E, Varga A, Picano E et al. Effect of simvastatin on endothelial function in cardiac syndrome X patients. *Am J Cardiol.* 2004; 94: 652-655.

59. Villano A, Di Franco A, Nerla R et al. Effects of ivabradine and ranolazine in patients with microvascular angina pectoris. *Am J Cardiol.* 2013; 112 (1): 8-13.

60. Ryngach EA, Tatarinova AA, Ryzcova DV et al. The antiarrhythmic effect in the treatment of cardiocytoprotectors

the patients with coronary artery disease and ventricular arrhythmias. *Russ J of Cardiology.* 2016; 9 (137): 29-34. In Russian [Рынгач Е.А., Татаринова А.А., Рыжкова Д.В. и др. Антиаритмические возможности кардиоцитопротекторов в лечении пациентов ишемической болезнью сердца и желудочковыми аритмиями. *Российский кардиологический журнал.* 2016; 9 (137): 29-34].

61. Treshkur T, Panova E, Chmelevsky M et al. Determination of genesis and localization of ventricular ectopic focus in a patient with coronary artery disease. *Exp Clin Cardiol.* 2014; 20(8): 2388-2394.

Информация об авторах:

Татаринова Анна Андреевна, к.м.н., с.н.с. НИЛ электрокардиологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Трешкур Татьяна Васильевна, к.м.н., доц. кафедры внутренних болезней, зав. НИЛ электрокардиологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Рынгач Елена Александровна, н.с. НИЛ электрокардиологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Anna A. Tatarinova, PhD, senior researcher, laboratory of electrocardiology, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Tatiana V. Treshkur, PhD, assistant professor of department of internal diseases, head of the laboratory of electrocardiology, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Elena A. Ryngach, researcher, laboratory of electrocardiology, Federal Almazov North-West Medical Research Centre.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ НАРУШЕНИЯМИ ФУНКЦИЙ ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМЫ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Шпаков А.О.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
«Институт эволюционной физиологии и биохимии
им. И. М. Сеченова» Российской академии наук, Санкт-Петербург,
Россия

Контактная информация:

Шпаков Александр Олегович
ФГБНУ «ИЭФБ» РАН
пр. Тореза, д. 44, Санкт-Петербург, Россия,
194223
E-mail: alex_shpakov@list.ru

Статья поступила в редакцию 23.03.2017
и принята к печати 14.06.2017.

Резюме

У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) чаще, чем в остальной популяции, встречаются дисфункции тиреоидной системы. В основе этого лежит функциональная взаимосвязь между тиреотоксикозом и гипотиреозом, с одной стороны, и развитием инсулиновой резистентности и СД2, с другой, что доказывается как данными клинических исследований, так и результатами, полученными с использованием экспериментальных моделей этих заболеваний. Нарушение баланса тиреоидных гормонов при гипотиреозе и тиреотоксикозе может быть отправной точкой для развития инсулиновой резистентности и в дальнейшем, при неблагоприятном сценарии, вызывать СД2. С другой стороны, метаболические и гормональные нарушения, возникающие в условиях СД2, могут приводить к заболеваниям тиреоидной системы. Лечение тиреоидными гормонами пациентов с сочетанными СД2 и гипотиреозом приводит к восстановлению инсулиновой чувствительности и энергетического гомеостаза. Однако избыточное поступление тиреоидных гормонов ведет к снижению инсулиновой чувствительности, нарушениям углеводного и липидного обмена, что должно учитываться при разработке стратегии лечения СД2 и дисфункций щитовидной железы. Настоящий обзор посвящен современному состоянию проблемы взаимосвязи между СД2 с характерными для него инсулиновой резистентностью, гипергликемией и дислипидемией, и различными формами тиреоидной патологии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, гипотиреоз, тиреотоксикоз, инсулиновая резистентность, тиреоидные гормоны

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2017; 4 (2): 29–39.

RELATIONSHIP BETWEEN THYROID SYSTEM DYSFUNCTIONS AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Shpakov A.O.

Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry,
Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Alexander O. Shpakov
Sechenov Institute of Evolutionary
Physiology and Biochemistry,
Torez ave. 44, Saint Petersburg, Russia,
194223
E-mail: alex_shpakov@list.ru

Received 23 March 2017; accepted 14 June 2017.

Abstract

In patients with type 2 diabetes mellitus (DM2), the thyroid dysfunctions are more common than in the rest of the population. This is based on the close functional relationship between thyrotoxicosis and hypothyroidism, on the one hand, and insulin resistance and DM2, on the other, as evidenced by the data of clinical investigations and the results obtained using experimental models of these diseases. The imbalance of thyroid hormones in hypothyroidism and thyrotoxicosis can be a starting point for the development of insulin resistance and subsequently, under the unfavorable scenario, leads to development of DM2. On the other hand, the metabolic and hormonal disturbances that occur in DM2 can lead to the diseases of thyroid system. The treatment with thyroid hormones of patients with combined DM2 and hypothyroidism leads to the restoration of insulin sensitivity and energy homeostasis. However, an excess of thyroid hormones leads to the decrease of insulin sensitivity, the disturbances of carbohydrate and lipid metabolism, which should be taken into account when developing a strategy to treat DM2 and thyroid dysfunctions. This review focuses on the current state of problem of the relationship between DM2 with insulin resistance, hyperglycemia and dyslipidemia, characteristic for this disease, and different forms of thyroid pathology.

Key words: diabetes mellitus type 2, hypothyroidism, thyrotoxicosis, insulin resistance, thyroid hormones

For citation: Translyatsionnaya meditsina= Translational Medicine. 2017; 4 (2): 29–39.

Введение

Многочисленные клинические и эпидемиологические исследования показали существование тесной взаимосвязи между заболеваниями щитовидной железы (ЩЖ) и сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Эти заболевания являются наиболее распространенными эндокринными патологиями, вследствие чего изучение механизмов, которые их связывают, представляет собой одну из острейших проблем современной эндокринологии и позволяет разработать новые подходы для эффективного лечения и профилактики этих заболеваний. Установлено, что латентный гипотиреоз, как и СД2, обычно характеризуется ожирением, инсулиновой резистентностью (ИР), дислипидемией, атеросклерозом [1, 2]. В свою очередь, манифестный тирео-

токсикоз приводит к тахикардии, аритмии, застойной сердечной недостаточности и систолической артериальной гипертензии, что является наиболее частой причиной смерти пациентов с СД2 [3, 4]. Все вышесказанное указывает на то, что своевременная диагностика и лечение тиреоидной патологии у пациентов с СД2 способно в значительной степени улучшить гликемический контроль, снизить риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой, эндокринной и других систем организма. Современному состоянию проблемы взаимосвязи между различными формами тиреоидной патологией — гипотиреозом и тиреотоксикозом, с одной стороны, и СД2 и ИР, с другой, а также молекулярным механизмам, которые обуславливают эту взаимосвязь, посвящен настоящий

обзор. Особое внимание уделено эффективности и последствиям терапии тиреоидными гормонами пациентов с СД2, в том числе при его сочетании с гипотиреоидными состояниями.

Заболевания щитовидной железы и сахарный диабет 2-го типа

Показано, что встречаемость заболеваний ЩЖ у пациентов с СД2 достоверно выше, чем в остальной популяции [5–7]. Еще 20 лет назад появились данные о том, что у 13.4% пациентов с СД2 имеется тиреоидная патология, причем у женщин с СД2 ее встречаемость составила 31.4%, что существенно выше, чем у мужчин (6.9%) [5]. При обследовании пациентов с СД2, проживающих в Греции и Саудовской Аравии, заболевания ЩЖ были выявлены в 12.3 и 16% случаев, что существенно выше, чем у пациентов без диабетической патологии [6]. В 2013 году при изучении 411 пациентов с СД2, жителей Саудовской Аравии, у 28.5% из них были выявлены признаки тиреоидной патологии. У основной части пациентов с сочетанной патологией имелись ранее диагностированный (15.3%), латентный (9.5%) и манифестный гипотиреоз (0.5%), еще у 3.2% — латентный (2.7%) и явный (0.5%) тиреотоксикоз [8]. При обследовании 141 женщины и 61 мужчин с СД2 было показано, что 139 из них (68.8%) имели нормальную функцию ЩЖ, 33 (16.3%) — латентный гипотиреоз (10 мужчин и 23 женщины), 23 (11.4%) — манифестный гипотиреоз (6 мужчин и 17 женщин), 4 (2%) — латентный тиреотоксикоз, 3 (1.5%) — явный тиреотоксикоз. Большинство случаев гипотиреоза, как латентного, так и ранее диагностированного, встречалось у пациентов в возрасте от 45 до 64 лет, а также у пациентов с индексом массы тела выше 25 [9].

Ряд авторов сообщают о более низкой встречаемости тиреоидной патологии при СД2, но и здесь различия с остальной популяцией статистически значимы. Так при обследовании 1112 пациентов с СД2 признаки гипотиреоза были выявлены у 7.1% из них, в то время как у лиц без СД2 — только у 4.8%. Различия между диабетической и недиабетической группами были в наибольшей степени выражены в возрастной группе старше 65 лет, и у пациентов с макро- и микроангиопатией [10]. Мексиканские исследователи обследовали 1848 пациентов с СД2 и 3313 лиц без диабетической патологии и показали, что среди больных СД2 встречаемость гипотиреоза составляет 5.7%, в остальной популяции — 1.8% [11]. Вероятность развития гипотиреоза выше у женщин с СД2, повышается с увеличением возраста, продолжительности и тяжести заболевания, выше у лиц с повышенным

артериальным давлением и положительно коррелирует с индексом ИР [12]. У пациентов с СД2 чаще диагностируют аутоиммунный тиреоидит, на что указывает повышение встречаемости у них антител к тиреопероксидазе, которые выявляются у 10% больных СД2 [13].

Среди пациентов с сочетанными СД2 и гипотиреозом существенно чаще (32.8%) в сравнении с эутиреоидными пациентами с СД2 (19.6%) встречаются тяжелая непролиферативная диабетическая ретинопатия и пролиферативная диабетическая ретинопатия [14]. Пациенты с сочетанными СД2 и гипотиреозом характеризуются повышенным риском развития сердечнососудистых заболеваний и нефропатии [15]. Все это указывает на необходимость тщательного скрининга пациентов с СД2 на заболевания ЩЖ, позволяющего избежать негативного сценария развития полиэндокринопатий, сочетающих СД2 и дисфункции тиреоидной системы.

Взаимосвязь между тиреотоксикозом и инсулиновой резистентностью

В основе взаимосвязи между СД2 и заболеваниями ЩЖ лежит способность тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона (ТТГ) влиять на глюкозный гомеостаз, функционирование панкреатических островков и секрецию ими инсулина [16, 17] (рис. 1).

Повышение уровня тиреоидных гормонов при тиреотоксикозе приводит к повышению абсорбции глюкозы в желудочно-кишечном тракте, усилению глюконеогенеза и гликогенолиза, повышению выброса глюкозы печенью, что, в свою очередь, вызывает гипергликемию, гиперинсулинемию и ИР. При обследовании пациентов с ИР, СД2 и их родственников первой степени родства было показано, что уровень свободного тироксина (fT_4) у них составил 16.13 ± 0.65 , 17.7 ± 0.85 и 15.33 ± 0.52 пмоль/л, что достоверно выше, чем у добровольцев с нормальной чувствительностью к инсулину (13.73 ± 0.48 пмоль/л). Еще более значительные различия у пациентов с ИР, СД2 и их родственников отмечали в уровне свободного трийодтиронина (T_3), который составил 4.80 ± 0.07 , 4.87 ± 0.11 и 4.35 ± 0.10 пмоль/л, и был достоверно выше, чем в контрольной группе (3.68 ± 0.09 пмоль/л). При этом индекс НОМА-ИР положительно коррелировал с уровнем тиреоидных гормонов, в то время как индекс инсулиновой чувствительности, напротив, отрицательно коррелировал с уровнем fT_3 и fT_4 [18]. Эти данные указывают на то, что повышение уровня тиреоидных гормонов может быть одним из патогенетических факторов развития ИР и СД2, вследствие чего этот показатель должен учитываться при обследова-

Рисунок 1. Эффекты тиреоидных гормонов на метаболизм глюкозы в условиях эутиреоза, тиреотоксикоза и гипотиреоза.



Обозначены эффекты тиреоидных гормонов на физиологические и биохимические процессы в условиях эутиреоидного состояния, а также влияние на эти процессы гипотиреоза или тиреотоксикоза, в том числе вызванного неадекватной терапией препаратами тиреоидных гормонов.

нии пациентов с метаболическими нарушениями. Устойчивое повышение концентрации fT_3 и fT_4 у таких пациентов можно рассматривать как один из биохимических показателей предиабета. Повышение уровня тиреоидных гормонов при тиреотоксикозе также вызывает нарушение липидного метаболизма, усиливает β -окисление жирных кислот в печени и приводит к развитию кетоза [19]. Кетоз может быть как результатом усиливающейся в условиях тиреотоксикоза ИР, так и следствием стимулирующего влияния избытка тиреоидных гормонов на β -окисление жирных кислот в гепатоцитах, хотя в действительности, как полагают, оба процесса вносят существенный вклад в повышение концентрации кетонов [20].

В условиях тиреотоксикоза, как отмечалось выше, в значительной степени повышается уровень глюкозы в крови. Причиной этого является интенсификация гликогенолиза и глюконеогенеза

в гепатоцитах, что определяется стимулирующим влиянием тиреоидных гормонов на экспрессию генов, кодирующих ключевые ферменты, ответственные за продукцию глюкозы [21], а также усилением осуществляемой через посредство гипоталамических нейронов симпатической регуляции метаболических процессов в печени [22]. Наряду с этим, в плазматической мембране гепатоцитов повышается количество инсулин-независимых глюкозных GLUT2-транспортёров, что ведет к усилению выброса синтезированной *de novo* глюкозы в кровотоки [23].

Избыток тиреоидных гормонов влияет не только на продукцию глюкозы печенью, но и на ее утилизацию тканями. Однако механизмы этого до конца не выяснены. Показано, что скорость захвата глюкозы тканями в условиях гипертиреоза заметно повышается, особенно в скелетных мышцах, что во многом связано с повышением скорости стиму-

лированного инсулином окисления глюкозы [16]. При этом в значительной степени ослабляется неокислительное расщепление глюкозы, подавляется синтез гликогена, и накопившаяся внутри клеток глюкоза подвергается анаэробному гликолизу с образованием лактата. В дальнейшем лактат высвобождается, поступает в печень, где из него вновь синтезируется глюкоза, что приводит к повышению ее уровня в крови. Обработка камбаловидной мышцы в течение нескольких дней с помощью препаратов T_3 усиливала анаэробный гликолиз в мышечных клетках и повышала его зависимость от инсулина. В то же время такая обработка подавляла гликогенез, что вызывало стремительное снижение содержания гликогена в мышечных клетках [24]. Зависимый от инсулина гликолиз усиливался и при действии на мышечную ткань SKF 901, синтетического аналога тиреоидных гормонов [25].

Наряду с работами, в которых установлено усиление захвата глюкозы в условиях избытка тиреоидных гормонов, имеются данные, что вследствие развития ИР стимулированный инсулином захват глюкозы может и ослабевать. Вероятно, определяющую роль здесь играет степень выраженности ИР и специфичность нарушений в инсулиновой системе при СД2. В пользу снижения захвата глюкозы в условиях сочетанного тиреотоксикоза и снижения чувствительности тканей к инсулину свидетельствуют данные, что в мышцах пациентов с тиреотоксикозом и начальными стадиями ИР скорость захвата глюкозы сильно снижена, но это снижение компенсируется повышением скорости кровотока [26].

Еще одной возможной причиной развития ИР в условиях гипертиреоза является активация тиреоидными гормонами экспрессии факторов воспаления — фактора- α некроза опухолей и интерлейкина-6, в адипоцитах [27]. Повышение активности факторов воспаления приводит к снижению активности инсулиновой системы в периферических тканях, усиливает активность фосфатазы 1B, негативного регулятора этой системы, нарушает функционирование инсулярного аппарата панкреатических островков, что в совокупности приводит к ИР и, в дальнейшем, к СД2. Обследование 10 женщин с явным тиреотоксикозом показало, что в крови у них достоверно повышены уровни фактора- α некроза опухолей (на 180%) и интерлейкина-6 (на 120%), в подкожной жировой клетчатке повышалась концентрация интерлейкина-6 (на 260%), и эти показатели положительно коррелировали с индексом HOMA-IR [27].

Учитывая тот факт, что увеличение содержания факторов воспаления нарушает продукцию инсу-

лина β -клетками, при длительном гипертиреозе секреция этого гормона существенно снижается. Определенный вклад в дефицит инсулина вносит вызываемое тиреоидными гормонами усиление апоптоза в β -клетках, что истощает инсулинпродуцирующую функцию поджелудочной железы [28]. В то же время на ранних стадиях ИР и в условиях индуцированной тиреоидными гормонами гипергликемии уровень инсулина в крови, как правило, повышен. Вследствие этого, при тиреотоксикозе возможны все три сценария влияния избытка тиреоидных гормонов на уровень инсулина, который может быть сниженным или повышенным, или находиться в пределах нормы [16]. Это, в конечном итоге, определяется множеством факторов, главным из которых является длительность и тяжесть тиреотоксикоза, а также наличие сопутствующих заболеваний, в первую очередь СД2 и метаболического синдрома. Часто наблюдаемое снижение уровня инсулина может быть связано с повышением его деградации в крови пациентов с явным тиреотоксикозом, на что впервые было обращено внимание еще тридцать лет назад. Так скорость выведения инсулина у таких пациентов была на 40% выше, чем у контрольной группы [29]. Секреция панкреатическими островками глюкагона, антагониста инсулина, при тиреотоксикозе, как правило, немного повышается, но это ассоциировано с небольшим повышением скорости выведения гормона. Так в крови пациентов с тиреотоксикозом уровень глюкагона составил 231 ± 16 пг/мл, и был на 19% выше, чем в контрольной группе. Скорость метаболической деградации глюкагона при тиреотоксикозе повышалась на 90% [30]. Эти данные свидетельствуют о том, что изучение изменений углеводного и липидного обмена при тиреотоксикозе требует анализа широкого спектра биохимических и гормональных показателей, включая синтез, секрецию и метаболизм глюкагона.

В рамках обсуждения взаимосвязи между тиреотоксикозом и ИР, необходимо отметить, что большинство исследований выполнено на пациентах или экспериментальных животных с сильно выраженным тиреотоксикозом. В то же время, имеются данные, что латентные формы тиреотоксикоза также могут быть ассоциированы с ИР [31–33]. При обследовании пациентов с латентным тиреотоксикозом было показано, что индекс инсулиновой чувствительности у них ниже, чем у пациентов с эутиреоидным многоузловым зобом и у здоровых добровольцев [31]. Важно отметить, что при длительном лечении пациентов с тиреоидной патологией с помощью левотироксина, подавляющего секрецию ТТГ, в условиях тиреотоксикоза отмечали по-

вышение индекса инсулиновой чувствительности, в то время как у пациентов с эутиреоидным многоузловым зобом этот индекс снижался. В группе пациентов с тиреотоксикозом перекисное окисление липидов было выше, чем в остальных группах, и заметно снижалось при обработке левотироксинном. Обработка этим препаратом пациентов с эутиреоидным многоузловым зобом усиливала перекисное окисление и повышала уровень атерогенного холестерина. Эти данные указывают на то, что индуцируемое тиреоидными гормонами подавление секреции ТТГ может стать причиной окислительного стресса и повысить риск развития атеросклероза и других сосудистых нарушений [31].

Сравнительное обследование 10 пациентов с латентным тиреотоксикозом показало, что у них, как и у пациентов с его явными формами, был повышен уровень постпрандиальной глюкозы — в среднем на 16% в сравнении с контрольной группой. Однако, в отличие от явного тиреотоксикоза, при его латентной форме не отмечалось достоверного повышения уровня постпрандиального инсулина. При этом индекс НОМА-IR был повышен в два и более раз при обеих формах заболевания, что указывает на снижение чувствительности тканей к инсулину. Наряду с этим, в экспериментах *in vitro* на изолированных моноцитах больных тиреотоксикозом, было обнаружено значительное ослабление инсулин-зависимого транспорта глюкозы, что связывают как с нарушениями в инсулиновой системе моноцитов, так и со снижением числа инсулин-зависимых глюкозных GLUT4-транспортеров [32].

Обследование 125 женщин с различными формами латентного тиреотоксикоза показало, что во всех группах индекс инсулиновой чувствительности был статистически значимо снижен в сравнении с эутиреоидной группой. Наряду с этим, у пациентов с латентным тиреотоксикозом был повышен уровень инсулина, как базальный, так и после приема пищи, и индекс НОМА-IR [33]. Эти данные указывают на то, что в основе развития ИР лежат не этиологические факторы, вызывающие различные формы тиреотоксикоза, а повышение уровня тиреоидных гормонов.

Взаимосвязь между гипотиреозом и инсулиновой резистентностью

Причиной ИР могут быть не только гипертиреоидные, но и гипотиреоидные состояния [17, 34, 35] (рис. 1). Однако, механизмы, лежащие в основе ее развития, плохо изучены и заметно отличаются от таковых при тиреотоксикозе. Так при гипотиреозе в некоторых случаях развивается умеренная

транзиторная гипогликемия. Предполагается, что развитие гипогликемии, как правило, слабо выраженной, в условиях ИР, характерной для гипотиреоидных состояний, вызвано ослаблением высвобождения глюкозы из печени и ее синтеза *de novo*, что полностью компенсирует то повышение уровня глюкозы, которое отмечается при нарушении ее захвата периферическими тканями со сниженной чувствительностью к инсулину [17]. Однако такая компенсация отмечается не всегда, что и объясняет наличие у гипотиреоидных пациентов нормального или даже повышенного уровня глюкозы. Исследования взаимосвязи между гипотиреоидными состояниями и ИР, характерной для СД2, проводили как на животных с экспериментальными моделями гипотиреоза, так и при обследовании пациентов с гипотиреозом и/или с СД2.

Экспериментальные модели гипотиреоза

Убедительные доказательства развития ИР при гипотиреозе были получены на моделях этого заболевания, где объектами были жировая и мышечная ткани, основные мишени инсулина. Еще в 1980 году при изучении глюкозного гомеостаза в адипоцитах и скелетных мышцах крыс с гипотиреозом, индуцированным диетой с низким содержанием йода и обработкой пропилтиоурацилом, было обнаружено снижение превращения глюкозы в гликоген и подавление зависимого от инсулина гликолиза. При этом снижение чувствительности адипоцитов и миоцитов к инсулину не было связано с дисфункциями рецепторных компонентов инсулиновой системы [36]. Позднее эти результаты получили свое подтверждение при изучении инсулиновой системы в мышцах крыс с экспериментальным гипотиреозом [37, 38]. При изучении изолированной камбаловидной мышцы гипотиреоидных крыс было установлено, что основные нарушения локализованы в пострецепторных звеньях инсулиновой системы, ответственных за регуляцию 3-фосфоинозитидного пути и контроль транслокации в мембрану GLUT4-транспортера. Следствием этого было ослабление поступления глюкозы в мышечные клетки и снижение в них интенсивности инсулин-зависимого гликолиза и гликогенеза [37].

Детальное изучение механизмов развития ИР и нарушений глюкозного гомеостаза при гипотиреозе у крыс, вызванного пропилтиоурацилом, было проведено швейцарскими эндокринологами [39]. У крыс с гипотиреозом были снижены метаболический обмен глюкозы и ее утилизация клетками красной четырехглавой мышцы и клетками эпидидимальной жировой ткани, что свидетельствует о нарушении в них инсулиновой системы и осла-

блении инсулин-зависимого транспорта глюкозы. Наряду с этим, у гипотиреоидных крыс в сравнении с эутиреоидными снижался уровень лептина в крови, а в жировой ткани повышалась экспрессия гена для резистина, функционального антагониста лептина. Это может указывать на то, что одной из причин ИР является дисбаланс между адипокинами — лептином и резистином.

Лептиновая система имеет много общих звеньев с инсулиновой системой, и действие лептина и инсулина является синергичным [40]. Гипоталамическая лептиновая система, взаимодействуя с другими сигнальными системами мозга, регулирует энергетический обмен и состояние инсулиновой системы в периферических тканях. Показано, что обработка гипотиреоидных крыс интрацеребрально вводимым лептином частично восстанавливало стимулированную инсулином утилизацию глюкозы в мышечной и жировой тканях и нормализовало чувствительность к глюкозе. Этот эффект не был обусловлен изменением уровня тиреоидных гормонов или экспрессии резистина в адипоцитах. При этом введение лептина приводило к повышению в мышечной и жировой ткани экспрессии гена для карнитин-*о*-пальмитоил-трансферазы β — митохондриального фермента, важного компонента β -окисления длинноцепочечных жирных кислот, снижение активности которого тесно ассоциировано с развитием ИР и СД2. У гипотиреоидных крыс, получавших лептин, снижался уровень свободных жирных кислот в крови и содержание триглицеридов в мышечной ткани, что свидетельствует о нормализации липидного метаболизма. Таким образом, гипотеза о том, что нарушения в лептиновой системе гипоталамуса могут быть одним из важных факторов развития периферической ИР при гипотиреозе, представляется весьма убедительной [39]. Необходимо отметить, что у пациентов с гипотиреозом и ожирением уровень лептина обычно повышен, что является показателем лептиновой резистентности, а также повышены уровни инсулина и резистина, что ассоциировано с развитием дислипидемии [41]. Вследствие этого нужно соблюдать осторожность при интерпретации результатов исследования уровня лептина при гипотиреозе, поскольку его концентрация в крови определяется этиологией гипотиреоза и сопутствующими заболеваниями, прежде всего ожирением и СД2. В то же время можно заключить, что как при дефиците лептина, так и при лептиновой резистентности с повышенным его уровнем, лептин в значительной степени определяет развитие ИР при гипотиреозе, и этот факт должен учитываться при разработке подходов для лечения пациентов с СД2 и заболеваниями ЩЖ.

Нами показано, что одним из механизмов, связывающих ИР и гипотиреоидные состояния, может быть ослабление меланокортиновой системы в гипоталамусе [42]. Эта система, включающая меланокортиновые рецепторы 4-го типа (МК4R), контролирует пищевое поведение и энергетический обмен, что обусловлено ее взаимодействием с другими сигнальными системами мозга, в первую очередь инсулиновой и лептиновой [40, 43]. Дисфункции меланокортиновой системы в гипоталамусе играют исключительно важную роль в этиологии и патогенезе многих метаболических и эндокринных расстройств, в том числе СД2. Для ингибирования меланокортиновой системы использовали длительную иммунизацию крыс с помощью пептида 11–25 МКР 4-го типа [42, 44]. Через 13 месяцев у иммунизированных крыс индекс ИР был повышен в два раза, нарушалась толерантность к глюкозе, отмечалась дислипидемия. При этом выявлялись признаки гипотиреоидного состояния — уровни fT_4 и общего T_3 снижались на 19 и 26%, уровень ТТГ повышался на 86%. Эти данные указывают на развитие гипотиреоза у крыс в условиях длительного подавления меланокортиновых сигнальных путей и на ассоциацию индуцированной таким образом тиреоидной патологии со снижением чувствительности к инсулину [42].

Используя самцов крыс Wistar Albino с СД2, различными формами гипотиреоза и их сочетаниями, индийские эндокринологи в 2015 году показали, что небольшое снижение уровня тиреоидных гормонов может привести к улучшению метаболических показателей и повышению инсулиновой чувствительности при СД2 [45]. У крыс с СД2 уровень ТТГ оставался в пределах нормы, в то время как у животных с мягкой и тяжелой формами гипотиреоза он повышался в 3 и 15 раз. Сочетание гипотиреоза с СД2 не влияло на повышение уровня гормона. При изучении чувствительности к инсулину было установлено, что ИР у крыс с сочетанием тяжелой формы гипотиреоза и СД2 была выражена сильнее, чем у крыс только с СД2 или тяжелым гипотиреозом. Довольно неожиданные результаты были получены при изучении животных с сочетанием СД2 и мягкой формы гипотиреоза, где ИР была намного ниже, чем у диабетической группы. При этом сочетание мягкой формы гипотиреоза и СД2 не влияло на липидный обмен [45]. Необходимо отметить, что в случае СД 1-го типа гипотиреоидное состояние также улучшало гликемический контроль и смягчало проявления окислительного стресса, но негативно влияло на липидный метаболизм [46].

Основываясь на приведенных выше данных, гипотиреоз можно рассматривать как один из ме-

ханизмов для компенсации гипергликемии при СД2, вследствие повышения чувствительности тканей к инсулину и улучшения утилизации глюкозы. Однако обоснованный вывод о защитной роли слабо выраженного гипотиреоза при СД2 делать преждевременно, поскольку не известно, в какой степени этот механизм реализуется у пациентов с диабетической патологией, тем более, что ряд клинических данных противоречат результатам исследований на животных.

Латентные формы гипотиреоза

При изучении метаболического статуса у пациентов с гипотиреозом были получены данные об ослаблении инсулин-индуцированной утилизации глюкозы, причем заместительная терапия тиреоидными гормонами частично ее восстанавливала [47–49]. У 15 женщин с тяжелой формой гипотиреоза были в значительной степени снижены утилизация глюкозы и индекс инсулиновой чувствительности. У них также повышались уровни глюкогона, адреналина, кортизола, гормона роста, которые являются функциональными антагонистами инсулина. Лечение тиреоидными гормонами нормализовало инсулиновую чувствительность, а также синтез и секрецию гормонов, регулирующих глюкозный гомеостаз [48]. При этом уровень инсулина у женщин с гипотиреозом не отличался от контрольной группы. Другими авторами было показано, что заместительная терапия левотироксином 12 пациентов с тяжелыми формами гипотиреоза и 11 пациентов с латентным гипотиреозом стабилизирует профиль инсулиновой секреции и ослабляет ИР [49].

После потребления пищи в мышечной и жировой ткани пациентов с гипотиреозом в значительной степени снижалась скорость зависящего от инсулина кровотока и ослаблялась экстракция глюкозы. Этим во многом объясняется то, что уровень постпрандиальной глюкозы при гипотиреозе довольно долго остается на относительно высоком уровне, что усиливает окислительный стресс и воспалительные процессы, провоцируя развитие ИР [50]. Низкий расход глюкозы, в сравнении с эутиреоидной группой, был выявлен у гипотиреоидных пациентов в инсулинотолерантном тесте при внутривенном введении инсулина [51].

Необходимо отметить, что имеются, по крайней мере, два исследования, в которых не было прослежено четкой взаимосвязи между гипотиреозом и ИР [52, 53]. Однако в первом случае женщины с хроническим гипотиреозом в течение длительного времени, непосредственно перед обследованием, получали лечение левотироксином. Это, как можно полагать, привело к восстановлению

инсулиновой чувствительности мышечных тканей и хорошо согласуется с положительным эффектом заместительной терапии тиреоидными гормонами на чувствительность к инсулину при гипотиреозе [52]. Во втором случае обследовали пациентов с гипотиреозом, который был вызван тотальной тиреоидэктомией или радиационным облучением дифференцированного рака ЩЖ. Подобные формы гипотиреоза по этиологии и патогенезу существенно отличаются от латентного гипотиреоза [53].

В пользу важной роли даже небольшого дефицита тиреоидных гормонов и снижения чувствительности ЩЖ к ТТГ в регуляции инсулиновой чувствительности свидетельствуют данные о высокой встречаемости ИР у пациентов с латентным гипотиреозом [49, 54, 55]. В 2014 году индийские ученые обследовали 30 женщин с латентным гипотиреозом, сравнив их с контрольной группой — 30 женщин без тиреоидной патологии. В гипотиреоидной группе в сравнении с контролем были статистически значимо повышены уровни ТТГ (14.20 ± 5.23 против 2.24 ± 1.43 мкЕД/мл) и инсулина (9.07 ± 3.41 против 5.28 ± 2.18 мкЕД/мл) и индекс НОМА-IR (2.03 ± 0.95 против 1.05 ± 0.45), в то время как уровни fT_3 и fT_4 оставались в пределах нормы. Уровень ТТГ положительно коррелировал с уровнем инсулина и индексом НОМА-IR, в то время как уровни тиреоидных гормонов отрицательно коррелировали с этими показателями [55]. О положительной корреляции между уровнем ТТГ и ИР у пациентов с СД2 сообщали и другие авторы [54, 56].

Турецкие медики обследовали 77 пациентов с латентным гипотиреозом, у которых уровень ТТГ в 5 раз превышал таковой в контрольной группе, а уровень fT_4 был достоверно ниже (1.18 ± 0.22 против 1.38 ± 0.26 нг/дл) [53]. Уровень инсулина в гипотиреоидной группе и индекс НОМА-IR были выше, чем в контроле, причем отмечалась положительная корреляция между уровнем ТТГ и инсулина, между уровнем пролактина и инсулина, а также между уровнем пролактина и индексом НОМА-IR. Поскольку известно, что избыток пролактина в условиях гиперпролактинемии приводит к дисфункциям инсулиновой системы, то повышение его уровня при гипотиреозе может являться фактором, ведущим к развитию ИР [54, 55].

Одним из механизмов развития ИР при гипотиреозе является недостаток тиреоидных гормонов, в первую очередь T_3 . На этом основывается высказанная еще 15 лет назад гипотеза, что инсулин и T_3 действуют на глюкозный гомеостаз синергично [57]. В соответствии с ней при гипотиреозе снижается уровень T_3 внутри клетки, что приводит к ослаблению инсулиновых сигнальных путей и нарушению

захвата глюкозы. Одним из доказательств этой гипотезы является то, что лечение тиреоидными гормонами пациентов с мутацией в гене инсулинового рецептора, вызывающей ИР, улучшает метаболические показатели и глюкозный гомеостаз, находящиеся под контролем инсулина [58]. Однако эта гипотеза не исключает и других механизмов влияния гипотиреоза на инсулиновую чувствительность. Так, при латентном гипотиреозе, для которого характерна ИР, уровень T_3 в тканях может не меняться, а изменения тиреоидного статуса связаны с повышением уровня ТТГ, развитием резистентности к нему ЩЖ, а также с нарушениями в системе обратных связей в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси. Вследствие этого, заместительная терапия тиреоидными гормонами при гипотиреозе не всегда приводит к нормализации глюкозного гомеостаза, но в полной мере оправдывает себя при выраженном дефиците тиреоидных гормонов и при наличии проблем с гликемическим контролем [51, 59, 60]. В свою очередь, плохой гликемический контроль при СД2 может стать важнейшим фактором для развития латентного гипотиреоза. Так, встречаемость этой тиреоидной патологии существенно повышается у пациентов с СД2, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) у которых повышен более чем на 9%, и эти корреляции в наибольшей степени выявляются у женщин старше 60 лет [61].

Заключение

Имеются убедительные свидетельства того, что между СД2 и патологией тиреоидной системы имеется тесная взаимосвязь, причем ее можно рассматривать как авеню с двусторонним движением — с одной стороны, нарушение баланса тиреоидных гормонов, выражающееся в гипотиреозе или тиреотоксикозе, может быть отправной точкой развития ИР и в дальнейшем, при неблагоприятном сценарии, приводить к СД2 и метаболическому синдрому, и с другой, метаболические и гормональные нарушения, возникающие в условиях диабетической патологии, могут приводить к дисфункциям в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси и заболеваниям ЩЖ. Терапия тиреоидными гормонами пациентов с СД2 в сочетании с выраженным гипотиреозом может положительно влиять на метаболические процессы, нарушенные в условиях диабетической патологии. В то же время избыток тиреоидных гормонов способен приводить к снижению инсулиновой чувствительности, нарушениям углеводного и липидного обмена. Все это должно учитываться при разработке стратегии лечения СД2, дисфункций ЩЖ и полиэндокринопатий, сочетающих эти заболевания.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Roos A, Bakker SJ, Links TP, et al. Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 491–496.
2. Garduño-García Jde J, Alvirde-García U, López-Carrasco G, et al. TSH and free thyroxine concentrations are associated with differing metabolic markers in euthyroid subjects. *Eur. J. Endocrinol.* 2010; 163: 273–278.
3. Franklyn JA, Sheppard MC, Maisonneuve P. Thyroid function and mortality in patients treated for hyperthyroidism. *JAMA.* 2005; 294: 71–80.
4. Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC, et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Arch. Intern. Med.* 2012; 172: 799–809.
5. Perros P, McCrimmon RJ, Shaw G, Frier BM. Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients: value of annual screening. *Diabet. Med.* 1995; 12: 622–627.
6. Akbar DH, Ahmed MM, Al-Mughales J. Thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity in Saudi type 2 diabetics. *Acta Diabetologica.* 2006; 43: 14–18.
7. Duntas LH, Orgiazzi J, Brabant G. The interface between thyroid and diabetes mellitus. *Clin. Endocrinol.* 2011; 75: 1–9.
8. Al-Geffari M, Ahmad NA, Al-Sharqawi AH, et al. Risk factors for thyroid dysfunction among type 2 diabetic patients in a highly diabetes mellitus prevalent society. *Int. J. Endocrinol.* 2013; 2013: 417920.
9. Demitrost L, Ranabir S. Thyroid dysfunction in type 2 diabetes mellitus: A retrospective study. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2012; 16: S334–S335.
10. Díez JJ, Iglesias P. An analysis of the relative risk for hypothyroidism in patients with Type 2 diabetes. *Diabet. Med.* 2012; 29: 1510–1514.
11. Tamez-Pérez HE, Martínez E, Quintanilla-Flores DL, et al. The rate of primary hypothyroidism in diabetic patients is greater than in the non-diabetic population. An observational study. *Med. Clin.* 2012; 138: 475–477.
12. Ashrafuzzaman SM, Taib AN, Rahman R, Latif ZA. Prevalence of diabetes among hypothyroid subjects. *Mymensingh. Med. J.* 2012; 21: 129–132.
13. Palma CC, Pavesi M, Nogueira VG, et al. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2013; 5: 58.
14. Kim BY, Kim CH, Jung CH, et al. Association between subclinical hypothyroidism and severe diabetic retinopathy in Korean patients with type 2 diabetes. *Endocr. J.* 2011; 58: 1065–1070.
15. Chen HS, Wu TE, Jap TS, et al. Subclinical hypothyroidism is a risk factor for nephropathy and cardiovascular diseases in Type 2 diabetic patients. *Diabet. Med.* 2007; 24: 1336–1344.
16. Dimitriadis GD, Raptis SA. Thyroid hormone excess and glucose intolerance. *Exp. Clin. Endocrinol. Amp. Diabetes.* 2001; 109: S225–S239.
17. Brenta G. Why can insulin resistance be a natural consequence of thyroid dysfunction?. *J. Thyroid Res.* 2011; 2011: 152850.

18. Lambadiari V, Mitrou P, Maratou E, et al. Thyroid hormones are positively associated with insulin resistance early in the development of type 2 diabetes. *Endocrine*. 2011; 39: 28–32.
19. Potenza M, Via MA, Yanagisawa RT. Excess thyroid hormone and carbohydrate metabolism. *Endocr. Pract.* 2009; 15: 254–262.
20. Beylot M. Regulation of in vivo ketogenesis: role of free fatty acids and control by epinephrine, thyroid hormones, insulin and glucagon. *Diabetes Metab.* 1996; 22: 299–304.
21. Feng X, Jiang Y, Meltzer P, Yen PM. Thyroid hormone regulation of hepatic genes in vivo detected by complementary DNA microarray. *Mol. Endocrinol.* 2000; 14: 947–955.
22. Klieverik LP, Janssen SF, Van Riel A, et al. Thyroid hormone modulates glucose production via a sympathetic pathway from the hypothalamic paraventricular nucleus to the liver. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009; 106: 5966–5971.
23. Mokuno T, Uchimura K, Hayashi R, et al. Glucose transporter 2 concentrations in hyper- and hypothyroid rat livers. *J. Endocrinol.* 1999; 160: 285–289.
24. Dimitriadis GD, Leighton B, Vlachonikolis IG, et al. Effects of hyperthyroidism on the sensitivity of glycolysis and glycogen synthesis to insulin in the soleus muscle of the rat. *Biochem. J.* 1988; 253: 87–92.
25. Leighton B, Dimitriadis GD, Oarry-Billings M, et al. Thyroid hormone analogue SKF L-94901: effects on amino acid and carbohydrate metabolism in rat skeletal muscle in vitro. *Biochem. Pharmacol.* 1990; 40: 1161–1164.
26. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, et al. Insulin-stimulated rates of glucose uptake in muscle in hyperthyroidism: the importance of blood flow. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 2413–2415.
27. Mitrou P, Boutati E, Lambadiari V, et al. Insulin resistance in hyperthyroidism: the role of IL6 and TNF α . *Eur. J. Endocrinol.* 2010; 162: 121–126.
28. Ximenes HM, Lortz S, Jörns A, Lenzen S. Triiodothyronine (T3)-mediated toxicity and induction of apoptosis in insulin-producing INS-1 cells. *Life Sci.* 2007; 80: 2045–2050.
29. Randin JP, Tappy L, Scazziga B. Insulin sensitivity and exogenous insulin clearance in Graves' disease. Measurement by the glucose clamp technique and continuous indirect calorimetry. *Diabetes*. 1986; 35: 178–181.
30. Dimitriadis G, Hatzigelaki E, Mitrou P, et al. Effect of hyperthyroidism on clearance and secretion of glucagon in man. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2011; 119: 214–217.
31. Yavuz DG, Yüksel M, Deyneli O, et al. Association of serum paraoxonase activity with insulin sensitivity and oxidative stress in hyperthyroid and TSH-suppressed nodular goitre patients. *Clin. Endocrinol.* 2004; 61: 515–521.
32. Maratou E, Hadjidakis DJ, Peppas M, et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hyperthyroidism. *Eur. J. Endocrinol.* 2010; 163: 625–630.
33. Rezzonico J, Niepomniszcze H, Rezzonico M, et al. The association of insulin resistance with subclinical thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2011; 21: 945–949.
34. Brenta G, Celi FS, Pisarev M, et al. Acute thyroid hormone withdrawal in athyreotic patients results in a state of insulin resistance. *Thyroid*. 2009; 19: 665–669.
35. Wang C. The relationship between type 2 diabetes mellitus and related thyroid diseases. *J. Diabetes Res.* 2013; 2013: 390534.
36. Czech MP, Malbon CC, Kerman K, et al. Effect of thyroid status on insulin action in rat adipocytes and skeletal muscle. *J. Clin. Invest.* 1980; 66: 574–582.
37. Dimitriadis G, Parry-Billings M, Bevan S, et al. The effects of insulin on transport and metabolism of glucose in skeletal muscle from hypothyroid rats. *Eur. J. Clin. Invest.* 1997; 27: 475–483.
38. Peppas M, Koliaki C, Nikolopoulos P, Raptis S.A. Skeletal muscle insulin resistance in endocrine disease. *J. Biomed. Biotechnol.* 2010; 2010: 527850.
39. Cettour-Rose P, Theander-Carrillo C, Asensio C, et al. Hypothyroidism in rats decreases peripheral glucose utilization, a defect partially corrected by central leptin infusion. *Diabetologia*. 2005; 48: 624–633.
40. Shpakov AO, Derkach KV. Hormonal systems of the brain and type 2 diabetes mellitus. SPb.: Izdatel'stvo Politehnicheskogo universiteta, 2015. p. 252. In Russian. [Шпаков А.О., Деркач К.В. Гормональные системы мозга и сахарный диабет 2-го типа. СПб.: Издательство Политехнического университета, 2015. с. 252].
41. Chen Y, Wu X, Wu R, et al. Changes in profile of lipids and adipokines in patients with newly diagnosed hypothyroidism and hyperthyroidism. *Sci. Rep.* 2016; 6: 26174.
42. Derkach KV, Shpakov AO, Shpakova EA, Zharova OA. The metabolic changes in rats immunized with bsa conjugate of peptides derived from the n-terminal region of type 4 melanocortin receptor. *Doklady Biochemistry and Biophysics*. 2014; 458(1): 163–166.
43. Shpakov AO. The role of disturbances in hormonal signaling systems in etiology and pathogenesis of diabetes mellitus. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2014; 50(6): 552–556.
44. Shpakov AO, Derkach KV, Zharova OA, Shpakova EA. The functional activity of the adenylate cyclase system in the brains of rats with metabolic syndrome induced by immunization with peptide 11–25 of the type 4 melanocortin receptor. *Neurochemical Journal*. 2015; 9(1): 29–38.
45. Ashwini S, Bobby Z, Joseph M. Mild hypothyroidism improves glucose tolerance in experimental type 2 diabetes. *Chem. Biol. Interact.* 2015; 235: 47–55.
46. Ahmed OM, Gabar MA, Ali TM. Impacts of the coexistence of diabetes and hypothyroidism on body weight gain, leptin and various metabolic aspects in albino rats. *J. Diabetes Complications*. 2012; 26: 491–500.
47. Rochon C, Tauveron I, Dejoux C, et al. Response of glucose disposal to hyperinsulinaemia in human hypothyroidism and hyperthyroidism. *Clin. Sci. (Lond.)*. 2003; 104: 7–15.
48. Stanicka S, Vondra K, Pelikanova T, et al. Insulin sensitivity and counter-regulatory hormones in hypothyroidism and during thyroid hormone replacement therapy. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2005; 43: 715–720.
49. Handisurya A, Pacini G, Tura A, et al. Effects of thyroxine replacement therapy on glucose metabolism in subjects with subclinical and overt hypothyroidism. *Clin. Endocrinol.* 2008; 69: 963–969.
50. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, et al. Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 4930–4937.
51. Brenta G, Danzi S, Klein I. Potential therapeutic applications of thyroid hormone analogs. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2007; 3: 632–640.
52. Harris PE, Walker M, Clark F, et al. Forearm muscle metabolism in primary hypothyroidism. *Eur. J. Clin. Invest.* 1993; 23: 585–588.

53. Owecki M, Nikisch E, Sowiński J. Hypothyroidism has no impact on insulin sensitivity assessed with HOMA-IR in totally thyroidectomized patients. *Acta Clinica Belgica*. 2006; 61: 69–73.
54. Tuzcu A, Bahceci M, Gokalp D, et al. Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high sensitive C-reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia. *Endocr. J.* 2005; 52: 89–94.
55. Vyakaranam S, Vanaparthi S, Nori S, et al. Study of insulin resistance in subclinical hypothyroidism. *Int. J. Health Sci. Res.* 2014; 4: 147–153.
56. El-Eshmawy MM, Abd El-Hafez HA, El Shabrawy WO, et al. Response: subclinical hypothyroidism is independently associated with microalbuminuria in a cohort of prediabetic egyptian adults. *Diabetes Metab. J.* 2014; 38: 85–86.
57. Kim SR, Tull ES, Talbott EO, et al. A hypothesis of synergism: the interrelationship of T3 and insulin to disturbances in metabolic homeostasis. *Med. Hypotheses*. 2002; 59: 660–666.
58. Skarulis M, Celi F, Mueller E, et al. Thyroid hormone induced brown adipose tissue and amelioration of diabetes in a patient with extreme insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95: 256–262.
59. Pearce S, Brabant G, Duntas L, et al. 2013 ETA guideline: management of subclinical hypothyroidism. *Eur. Thyroid J.* 2013; 2: 215–228.
60. Javed Z, Sathyapalan T. Levothyroxine treatment of mild subclinical hypothyroidism: a review of potential risks and benefits. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* 2016; 7: 12–23.
61. Cho JH, Kim HJ, Lee JH, et al. Poor glycemic control is associated with the risk of subclinical hypothyroidism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Korean J. Intern. Med.* 2016; 31: 703–711.

Информация об авторах:

Шпаков Александр Олегович, д. б. н., заведующий лабораторией молекулярной эндокринологии и нейрохимии ФГБНУ «ИЭФБ» РАН.

Author information:

Alexander O. Shpakov, Dr Sci, head of the laboratory of molecular endocrinology and neurochemistry, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry.

УЛЬТРАЗВУКОВОЙ МЕТОД ВИЗУАЛИЗАЦИИ ЛЕГКИХ У НОВОРОЖДЕННЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ямпольская Е.Н., Труфанов Г.Е.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский
центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург,
Россия

Контактная информация:
Ямпольская Екатерина Николаевна
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: ketrinpu@rambler.ru

Статья поступила в редакцию 02.03.2017
и принята к печати 23.05.2017.

Резюме

Отношение к ультразвуковому исследованию легких остается скептическим, так как клиницисты и рентгенологи убеждены в том, что применение ультразвука не позволяет визуализировать патологию легких.

По данным других авторов, ультразвуковой метод исследования легких оказался достоверным в оценке многих различных острых и хронических заболеваний, для быстрой диагностики такого критического состояния, как острая дыхательная недостаточность. Также для дифференциальной диагностики от кардиогенного отека легких до острого повреждения легких, от пневмоторакса до пневмонии, от интерстициальных заболеваний легких до ушибов.

УЗИ патологии легких выполняется в течение нескольких минут и обеспечивает быстрое проведение лечебных мероприятий. Это особенно ценно, поскольку метод ультразвуковой диагностики легких является более простым методом, технически возможно проведение исследования в любом положении тела больного, высокая структурность изображения, возможность непрерывной оценки движущихся структур. И, что немаловажно, при динамическом исследовании – отсутствие лучевой нагрузки.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование, легкие, новорожденные.

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2017; 4 (2): 40–45.

THE ULTRASONIC IMAGING METHOD OF THE LUNGS IN NEWBORNS (REVIEW)

Yampolskaya E.N., Trufanov G.E.

Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Ekaterina N. Yampolskaya
Federal Almazov North-West Medical Research Centre
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia, 197341
E-mail: ketrinpu@rambler.ru

Received 02 March 2017; accepted 23 May 2017.

Abstract

Most radiologists and clinicians stay skeptical about lung ultrasound (US) examination, since they are sure that US visualization of pathological changes in lungs is poor.

According to other authors, lung US is a reliable method in different acute and chronic pathologies assessment and for quick diagnostics of such an urgent pathology as acute respiratory failure. It also helps to differentiate cardiogenic pulmonary edema, acute lung trauma, pneumothorax and pneumonia, interstitial lung disease and lung contusion.

Lung US takes only several minutes to perform and ensues emergency treatment. It is important that lung US is technically simple, can be performed in any position of the patient, shows high tissue contrast and can evaluate structures in motion. And last, but not least for the dynamic screening method – lung US has no radiation exposure.

Key words: ultrasound (US), lung, newborns.

For citation: Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2017; 4 (2): 40–45.

Введение

Синдром дыхательных расстройств, или «респираторный дистресс-синдром» (РДС) новорожденного представляет расстройство дыхания у детей в первые дни жизни, обусловленное первичным дефицитом сурфактанта и незрелостью легких. Встречается чаще РДС у новорожденных с низким гестационным возрастом и низкой массой тела при рождении [5, 11].

По данным EuroNeoNet (2010), распространенность респираторного дистресс-синдрома составляет у детей 24/25 недель гестации 92%, у детей 26/27 недель гестации — 88%, у детей 28/29 недель гестации — 76%, у детей 30/31 недель гестации — 57% [50].

Большинство авторов считают, что одним из основных методов ранней диагностики РДС остается рентгенографическое исследование органов грудной клетки [12, 17, 19, 41, 53].

В 80-е годы XX века при проведении клинико-рентгенологического исследования новорожденных с РДС выявлены определенные закономерности, отражающие патоморфологические изменения в легких у новорожденных [7, 13].

В дальнейшем на протяжении многих лет диагностика РДС строилась на основании выявления рентгенологических признаков. По данным некоторых авторов, на ранних стадиях заболевания типичная рентгенологическая картина не видна, она появляется через 6–12 часов [12, 46]. Также другие авторы отмечают, что рентгенологическая картина зависит не только от фазы вдоха или выдоха, но и от применения оксигенотерапии, что может приводить к различным результатам данных между клинической картиной и рентгенологическими признаками [2, 21].

По данным многих авторов, при рентгенографическом исследовании органов грудной клетки отмечаются характерные признаки [21, 30]:

- диффузное снижение прозрачности легочных полей;
- ретикулогранулярная сетчатость;
- наличие полосок просветлений в области корня легкого (воздушная бронхограмма).

В тяжелых случаях отмечается тотальное затемнение легочных полей, границы сердца не дифференцируются [9].

В течение многих лет среди ученых складывалось мнение о невозможности ультразвукового исследования легких и средостения, так как воздушная ткань легкого объективно являются непреодолимым препятствием для исследования [27, 34]. По данным других авторов, в последнее десятилетие УЗИ органов грудной клетки, несмотря на объективные сложности и ограничения, начинает занимать адекватное место среди методов лучевой диагностики патологии легких [24, 42, 48].

Все ультразвуковые методики основаны на принципе, что ультразвуковое изображение происходит при отражении ультразвуковых волн от границ тканей с разным акустическим сопротивлением [3, 28].

В норме происходит полное отражение ультразвука от воздуха в субплевральных альвеолах на границе мягких тканей грудной стенки с воздушной лёгочной паренхимой [37]. Следовательно, основным препятствием при УЗИ легких является воздушная лёгочная ткань, т.е. невозможно получить изображение лёгочной паренхимы, объектов, расположенных в толще воздушного лёгкого, так как ультразвук вглубь лёгкого не распространяется [34]. Она становится возможной, когда между объектом и датчиком отсутствует воздушная ткань лёгкого. Также костная ткань полностью отражает ультразвук, вызывая появление акустической тени, которая препятствует визуализации глубже лежащих структур. По данным литературы, многие авторы рекомендуют проводить УЗИ легких через межрёберные промежутки и верхнюю или нижнюю апертуры грудной клетки [16, 25, 28, 34].

Многие исследователи в настоящее время сходятся во мнении при описании в норме эхокартины легких и грудной стенки [6, 16, 28]. При межрёберном сканировании визуализируется тонкая ровная гиперэхогенная линия, которая подвижна при дыхании. Эта линия возникает при отражении ультразвуковых волн от воздуха в субплевральных альвеолах и имеет различные названия: «эхогенная плевральная полоса», «плевральное отражение» [4].

По мнению многих авторов, париетальная плевра, отграничивающая мягкие ткани грудной стенки, выглядит как тонкая гиперэхогенная линия неподвижная при дыхании [31, 43, 44]. Дру-

гие авторы утверждают, что париетальная плевра лучше визуализировалась при наличии плеврального выпота [14, 20].

Большинство авторов едины в интерпретации, что при УЗИ грудной клетки плевральная полость в норме визуализируется редко [26, 35, 45]. Многие авторы утверждают, что «гиперэхогенная плевральная линия» – это сумма эхосигналов от воздуха в субплевральных альвеолах и листков плевры — париетального и висцерального [36, 40].

Также многие авторы описывали, что на эхограмме визуализируется тонкое анэхогенное пространство при небольшом количестве плевральной жидкости, которая разделяет «эхогенную плевральную линию» на париетальную и висцеральную плевру [4, 7, 15, 20, 29, 39, 45].

Большинство авторов утверждают, что тонкая неподвижная гиперэхогенная линия вдоль внутренней поверхности грудной стенки является суммарным отражением ультразвука от париетальной плевры и называется «плевральной линией» [18, 23, 37, 38, 49].

Bittner R.C. определил с помощью МРТ суммарную толщину париетальной и висцеральной плевры вместе с щелевидной плевральной полостью, которая составляет в норме 0,2-0,4 мм. [22]. При УЗИ грудной клетки толщина эхогенной линии превышает фактическую толщину париетальной и висцеральной плевры, которая в норме составляет 1-2 мм [25, 33, 35, 47]. Это различия объясняются минимальным распространением ультразвука внутрь воздушной лёгочной паренхимы на малое расстояние [45, 47].

Многие авторы сходятся во мнении о происхождении А-линий. Они утверждают, что ультразвуковая волна отражается от поверхности лёгкого новорожденного и возвращается к датчику, тем самым вызывая появление первого истинного изображения гиперэхогенной линии поверхности воздушного лёгкого. Затем от датчика повторно ультразвуковая волна проходит сквозь мягкие ткани грудной стенки до лёгкого. В результате на мониторе возникает ложное изображение второй гиперэхогенной линии, расположенной на одинаковой глубине позади первого истинного эхосигнала. Тем самым на экране визуализируются гиперэхогенные линии, расположенные одна за другой на равном расстоянии с постепенным их ослаблением [1, 10, 38].

На данный момент существует несколько различных точек зрения о механизме возникновения артефактов «хвоста кометы». Многие авторы утверждают, что под воздействием ультразвуковых волн на воздушные субплевральные альвеолы возникают собственные колебания микропузырьков воздуха [1, 52]. Поэтому ниже горизонтальной эхогенной линии

в норме отходят единичные гиперэхогенные вертикальные артефакты типа «хвост кометы», называемые В – линиями. Они распространяются до конца изображения без затухания, напоминая лазерные лучи и пересекают А-линии. В-линии одновременно смещаются с гиперэхогенной линией воздушного лёгкого при дыхательных движениях. При изменении угла наклона датчика артефакты типа «хвост кометы» исчезают в одном месте и возникают в другом.

В 80-х годах XX века появились первые описания в литературе о визуализации В-линий У-методом грудной клетки [52, 54].

Первое описание в литературе наличия В-линий, как эхогенных вертикальных артефактов типа «хвост кометы», было выполнено Targhetta R. в 1994 г. [51].

Но Daniel Lichtenstein, французский реаниматолог, установил впервые корреляцию В-линии с патологическими изменениями легких, сравнивая результаты УЗИ и КТ грудной клетки [32].

Отечественные авторы, Васильев А.Ю. и Ольхова Е.Б. (2010), указывают, что в норме при УЗИ легочная паренхима недоступна визуализации, а определяется только поверхность воздушной легочной ткани в виде гиперэхогенной линии, ниже которой визуализируется В-линия за счет реверберации между плеврой и воздухом в субплевральных альвеолах легкого. Плевральная полость в норме не определяется, поверхность легкого визуализируется сразу под тонкой грудной стенкой новорожденного [4].

Выводы

Таким образом, УЗ-метод является достаточно информативным, легкодоступным, неионизирующим методом исследования заболеваний легких у новорожденных. УЗИ позволяет четко визуализировать расстояние между плевральными листками, субплеврально расположенные инфильтраты и абсцессы, достаточно достоверно диагностировать количество экссудата, а также такие патологические процессы, как ателектазы, диафрагмальные грыжи. Также УЗ-метод исследования легких у новорожденных позволяет определить дальнейшую тактику лечения. Особую ценность УЗИ представляет при динамическом исследовании новорожденных в процессе лечения, что позволяет оценивать его эффективность.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Alyokhin MN. The Comet-tail Artifacts at Lungs Ultrasound in Cardiological Patients. Ultrasound and functional diagnostics. 2007; 5: 99 – 106. In Russian [Алехин М.Н. Артефакты по типу хвоста кометы при ультразвуковом исследовании легких у кардиологических больных. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2007; 5: 99–106.].
2. Berman RE, Vaughan VK. Guideline to Pediatrics. M.: Medicine, 1987. p. 234. In Russian [Берман Р.Е., Воран В.К. Руководство по педиатрии. М.: Медицина, 1987. с. 234].
3. Vasilyeva NP. Echography Opportunities in Diagnostics and the Tactics Selection for the Treatment of Lung Abscesses in Children. Ultrasound and Functional Diagnostics. 2005;4:58-63. In Russian. [Васильева Н.П. Возможности эхографии в диагностике и выборе тактики лечения абсцессов легких у детей. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2005;4:58–63].
4. Vasiliev A, Olhova EB. Ultrasound diagnosis in acute pediatric practice: a guide for physicians. M.: GEOTAR Media, 2010: 88-143. In Russian [Васильев А.Ю., Ольхова Е.Б. Ультразвуковая диагностика в неотложной детской практике: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010: 88–143].
5. Volodin NN (edit). Management of neonatal respiratory distress syndrome. Clinical guidelines, 2015: 10. In Russian [Ведение новорожденных с респираторным дистресс синдромом. Клинические рекомендации. Под ред. Володин Н.Н., 2015: 10].
6. Dvoryakovskiy IV, Odinaeva ND, Potekhina TV. Lungs Echography of Newborn Infants. Ultrasound and functional diagnostics. 2010; 6: 41–49. In Russian [Дворяковский И.В., Одинаева Н.Д., Потехина Т.В. Эхография легких у новорожденных детей. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2010; 6: 41–49].
7. Klimova LI, Lewina NP, Kovalev VG. Clinical and radiological characteristics of respiratory distress syndrome in newborns. Respiratory distress syndrome in newborns. Coll. scientific. proceedings. 1980; 15: 65-68. In Russian [Климова Л.И., Левина Н.П., Ковалёв В.Г. Клинико-рентгенологическая характеристика синдрома дыхательных расстройств у новорождённых детей. Синдром дыхательных расстройств у новорождённых. Сб. науч. трудов. 1980; 15: 65–68].
8. Myazin AA. Whether rendering the air lung tissue is possible? Ultrasound and functional diagnostics. 2002;1:138. In Russian [Мязин А.А. Возможна ли визуализация воздушной легочной ткани? Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2002;1:138].
9. Michelson VA, Grebennikov VI. Intensive care in pediatrics. A Practical Guideline. M.: GEOTARMED, 2003: 93-96. In Russian [Михельсон В.А., Гребенников В.И. Интенсивная терапия в педиатрии. Практическое руководство. М.: ГЭОТАРМЕД, 2003: 93–96].
10. Osipov LV. The ultrasound diagnostic equipment. A practical guideline for users. M.: Vidar, 1999: 256. In Russian [Осипов Л.В. Ультразвуковые диагностические приборы. Практическое руководство для пользователей. М.: Видар, 1999: 256].
11. Pavlovich SV. Antenatal prevention of the neonatal respiratory distress syndrome. Obstetrics and Gynecology. 2011; 3:81-85. In Russian [Павлович С.В. Антенатальная профилактика респираторного дистресс-синдрома

новорожденных. Акушерство и Гинекология. 2011; 3:81–85].

12. Perepelitsa SA, Golubev AM, Moroz VV. Lung X-ray changes in premature neonates with respiratory failure. *General Reanimatology*. 2011; 7(1): 25. In Russian [Перепелица С. А., Голубев А.М., Мороз В.В. Особенности рентгенологических изменений в легких у недоношенных новорожденных с дыхательной недостаточностью. *Общая реаниматология*. 2011; 7(1): 25].

13. Puzyreva NI, Lariushkina RM, Ryzhkova NK. Respiratory distress syndrome and surfactant in infants. *M.: Medicine*, 1987: 144. In Russian [Пузырева Н. И., Лариюшкина Р. М., Рыжкова Н. К. Синдром дыхательных расстройств и сурфактант легких у новорожденных. М.: Медицина, 1987: 144].

14. Repik VI. Ultrasound in the diagnosis of complex diseases of the pleura and lung. *Russian Pulmonology*. 2001;1:37–46. In Russian [Репик В.И. Ультразвуковое исследование в комплексной диагностике заболеваний плевры и легких. *Пульмонология*. 2001;1:37–46].

15. Safonov DV, Shakhov BE. Diagnostic options of transthoracic ultrasound investigation of the lungs. *Rossijskie medicinskie vesti*. 2003; 3: 31–38. In Russian [Сафонов Д.В., Шахов Б.Е. Диагностические возможности трансторакального ультразвукового исследования лёгких. *Российские медицинские вести*. 2003; 3: 31–38].

16. Safonov DV, Shakhov BE. Ultrasound diagnosis of inflammatory diseases of the lung. *M.: Publishing House Vidar-M*, 2011. p. 120. In Russian [Сафонов Д.В., Шахов Б.Е. Ультразвуковая диагностика воспалительных заболеваний лёгких. М.: Издательский дом Видар-М, 2011. с. 120].

17. Filippkin MA, Bosin VY, Baidin PS. Recommendations for X-ray examination of the chest in children. A practical guideline for physicians. *Moscow*, 2000: 8–9. In Russian [Филиппкин М.А. Босин В.Ю., Байдин П.С. Рекомендации по рентгенологическим исследованиям органов грудной клетки у детей. *Практическое пособие для врачей*. Москва, 2000: 8–9].

18. Cherkasov VA, Perepelitsyn VN, Chekletsova LI, et al. The possibilities of ultrasound diagnosis of pleural disease in patients with pleural effusion. *Vestnik. Surgery them. II Grekov*. 2003; 6: 11–15. In Russian [Черкасов В.А., Перепелицын В.Н., Чеклецова Л.И. и др. Возможности ультразвуковой диагностики патологии плевры у больных с плевральным выпотом. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2003; 6: 11–15].

19. Shalamov VY. Evaluating the effectiveness of trigger artificial ventilation in the treatment of newborns with severe respiratory failure. *Dissertation of the candidate of medical sciences*. *Moscow*, 2000: 29. In Russian [Шаламов В.Ю. Оценка эффективности триггерной искусственной вентиляции легких в лечении новорожденных с тяжелой дыхательной недостаточностью. *Автореф. канд. мед. наук*. Москва, 2000: 29].

20. Shakhov BE, Safonov DV. Transthoracic ultrasound of lung and pleura. *N. Novgorod: Publishing House of the Nizhny Novgorod State. med. Academy*, 2002. p. 118. In Russian [Шахов Б.Е., Сафонов Д.В. Трансторакальное ультразвуковое исследование лёгких и плевры. Н. Новгород: Изд-во Нижегородской гос. мед. Академии, 2002. с. 118].

21. Agrons GA, Courtney SE, Thomas Stocker J.S., et.al. Lung Disease in Premature Neonates: Radiologic-Pathologic Correlation. *RadioGraphics*. 2005; 25: 4.

22. Bittner RC, Schnoy N, Schönfeld N, et al. Hochauflösende Magnetresonanztomographie (HR-MRT) von Pleura und Thoraxwand: Normalbefund und pathologische Veränderungen. *Fortschr. Röntgenstr.* 1995; 162: 296–303.

23. Bolliger CT, Herth FJF, Mayo PH, et al. *Clinical Chest Ultrasound: From the ICU to the Bronchoscopy Suite*. Basel: Karger, 2009. p. 221.

24. Caiulo VA, Gargani L, Caiulo S, et al. Lung ultrasound in bronchiolitis: comparison with chest X-ray. *Eur J Pediatr*, 2011: 170.

25. Copetti R, Cattarossi L. The Double Lung Point: An Ultrasound Sign Diagnostic of Transient Tachypnea of the Newborn. *Neonatology*. 2007; 91(3): 203–209.

26. Eibenberger KL, Dock WL, Ammann ME, et al. Quantification of pleural effusions: sonography versus radiography. *Radiology*. 1994; 191: 681–684.

27. Fauci AS. *Harrison's principles of internal medicine*. New York: McGraw-Hill Medical, 2008.

28. Gargani L, Volpicelli G. How I do it: lung ultrasound. *Cardiovasc Ultrasound*. 2014 4;12:25.

29. Gehmacher O, Kopf A, Scheier M, et al. Ist eine Pleuritis sonographisch darstellbar? *Ultraschall Med*. 1997; 18(5): 214–219.

30. Liu J, Cao HY, Wang HW The Role of Lung Ultrasound in Diagnosis of Respiratory Distress Syndrome in Newborn Infants. *Iran J Pediatr*. 2014; 24 (2): 147–154.

31. Kroegel C, Reißig A. *Transthorakale Sonographie: Grundlagen und Anwendung; ein Leitfaden für die Praxis*. Stuttgart, New York: Thieme Verlag, 2000. p. 116.

32. Lichtenstein DA, Meziere G, Biderman P. The comet-tail artifact. An ultrasound sign of alveolar-interstitial syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997; 156 (5): 1640–1646.

33. Lichtenstein D, Goldstein I, Mourgeon E, et al. Comparative diagnostic performances of auscultation, chest radiography, and lung ultrasonography in acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 2004; 100 (1): 9–15.

34. Lichtenstein DA. *General Ultrasound in the Critically ill*. 2nd ed. Heidelberg: Springer Verlag, 2005. p 128.

35. Mathis G. *Transthorakale Sonographie in der Pneumologie*. *Pneumologie*. 1995; 49: 667–673.

36. Mathis G. *Lungen- und Pleurasonographie*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 1996. p. 117.

37. Mathis G, Lessnau KD. *Atlas of Chest Sonography*. Berlin Heidelberg, New-York: Springer Verlag, 2003: 72–89.

38. Mathis G. *Chest Sonography*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2008. p. 242.

39. McLoud TC, Flower CD. Imaging the pleura: sonography, CT and MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 1991; 156(6): 1145–1153.

40. Parlamento S, Copetti R, Stefano Di Bartolomeo. Evaluation of lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in the ED. *Am J Emerg Med*. 2009; 27(4):379–384.

41. Patrick Do. Respiratory Distress Syndrome Imaging. <http://emedicine.medscape.com/article/409409-overview>.

42. Raimondi F, Migliaro F, Sodano A, et al. Point-of care lung ultrasound in the NICU: uses and limitations of a new tool. *Italian Journal of Pediatrics*. 2014;40(Suppl 2): A25.

43. Reißig A, Görg C, Mathis G. *Transthorakale Sonographie bei der Diagnostik pulmonaler Erkrankungen: ein systematischer Zugang*. *Ultraschall in Med*. 2009; 30: 438–458.

44. Reissig A, Kroegel C. Sonographic diagnosis and follow up of pneumonia: a prospective study. *Respiration*. 2007; 74(5): 537–547.
45. Reuss J. Sonographic imaging of the pleura: nearly 30 years experience. *Eur. J. Ultrasound*. 1996; 3: 125–139.
46. Reuter S, Moser C, Baack M. Respiratory distress in the newborn. *Pediatrics in Review*. 2014; 35(10): 417–428.
47. Sakai F, Sone S, Kiyono K, et al. High resolution ultrasound of the chest wall. *Rofo*. 1990; 153(4): 390–394.
48. Chen SW, Zhang MY, Liu J. Application of Lung Ultrasonography in the Diagnosis of Childhood Lung Diseases. *Chin Med J (Engl)*. 2015;128(19):2672–2678.
49. Soldati G, Copetti R, Sher S. Sonographic interstitial syndrome: the sound of lung water. *J. Ultrasound Med*. 2009; 28(2): 163–174.
50. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants 2013 update. *Neonatology*. 2013;103(4):353–368.
51. Targhetta R, Chavagneux R, Balmes P, et al. Sonographic lung surface evaluation in pulmonary sarcoidosis: preliminary results. *J Ultrasound Med*, 1994; 13(5): 381–388.
52. Thickman DI, Ziskin MC, Goldenberg NJ. Clinical manifestations of the comet tail artifact. *J. Ultrasound Med*. 1983; 2(5): 225–230.
53. Tooley J., Dyke M. Randomized study of nasal continuous positive airway pressure in the preterm infant with RDS. *Acta Pediatr*. 2003; 92(10): 1170–1174.
54. Ziskin MC, Thickman DI, Goldenberg NJ, et al. The comet tail artifact. *J Ultrasound Med*. 1982; 1(1): 1–7.

Информация об авторах:

Ямпольская Екатерина Николаевна, аспирант кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Труфанов Геннадий Евгеньевич, д.м.н., профессор, заведующий научно-исследовательским отделом лучевой диагностики ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Ekaterina N. Yampolskaya, PhD student, radiological department, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Gennady E. Trufanov, MD, PhD, professor, head of research department of radiology, Federal Almazov North-West Medical Research Centre.

ПЕРВИЧНАЯ ДИАГНОСТИКА СЕПСИСА У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПО ПОВОДУ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ: СРАВНЕНИЕ КРИТЕРИЕВ SIRS И SOFA

Курмуков И.А., Кашия Ш.Р., Обухова О.А., Пронина А.М.,
Юнаев Г.С.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина»
Минздрава России, Москва, Россия

Контактная информация:
Курмуков Илдар Анварович
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина»
Каширское шоссе, д. 23,
Москва, Россия, 115478
E-mail: kurmukovia@gmail.com

Статья поступила в редакцию 02.05.2017
и принята к печати 23.05.2017.

Резюме

Актуальность: Сепсис, осложняющий противоопухолевое лечение, оказывает существенное негативное влияние на продолжительность жизни и стоимость лечения онкологических больных. Быстрая диагностика является ключевым фактором уменьшения летальности при сепсисе. Для этого используются как критерии, основанные на наличии синдрома системной воспалительной реакции (SIRS), так и основанные на появлении органных нарушений у пациентов с инфекционным заболеванием (SOFA).

Цель исследования: Определение полезности критериев SIRS и SOFA при их использовании в качестве скрининга сепсиса у больных, получающих противоопухолевую терапию по поводу распространенных злокачественных опухолевых заболеваний.

Материалы и методы исследования: Когортное ретроспективное исследование основных операционных характеристик методов диагностики сепсиса основано на результатах лечения 102 онкологических пациентов с инфекцией и различными осложнениями химиотерапии.

Результаты исследования: Сепсис был определен как достоверный у трети пациентов с инфекционными осложнениями. Чувствительность критерия SIRS составила 0,79 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,63-0,90), специфичность 0,41 (ДИ 0,30-0,53), точность теста 0,54 (ДИ 0,40-0,68). Чувствительность критерия SOFA составила 0,85 (ДИ 0,70-0,94), специфичность 0,68 (ДИ 0,56-0,76), а точность теста 0,74 (ДИ 0,60-0,85).

Заключение: Чувствительность критериев SOFA по выявлению сепсиса у пациентов, получающих противоопухолевое лекарственное лечение, близка к чувствительности критериев SIRS при заметно более высокой специфичности и прогностичности. В связи с этим использование критерия SOFA у таких пациентов представляется в настоящее время более полезным.

Ключевые слова: онкология, сепсис, операционные характеристики диагностического теста.

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2017; 4 (2): 46–51.

PRIMARY DIAGNOSIS OF SEPSIS IN PATIENTS RECEIVING MEDICINAL TREATMENT FOR ONCOLOGICAL DISEASE: COMPARISON OF SIRS AND SOFA CRITERIA

Kurmukov I.A., Kashiya Sh.R., Obukhova O.A., Pronina A.M., Yunaev G.S.

Federal State Budgetary Scientific Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

Corresponding author:

Kurmukov Ildar Anvarovich
N.N. Blokhin RCNC
Kashirskoe sh., 23
Moscow, Russia, 115478
E-mail: kurmukovia@gmail.com

Received 02 May 2017; accepted 23 May 2017.

Abstract

Introduction: Sepsis as a complication of chemotherapy has significant negative impact on life duration and cancer treatment cost. Immediate diagnostics is a key factor in reducing sepsis related mortality. Criteria based on systemic inflammatory response syndrome (SIRS) or sequential organ failure assessment (SOFA) are used for sepsis diagnosis alternatively.

Objective: determination of the usefulness of SIRS and SOFA criteria as screening for sepsis in patients receiving antitumor therapy for advanced malignant tumors.

Materials and methods: A cohort retrospective study of the main operational characteristics of diagnostic methods for diagnosis of sepsis is based on the results of treatment of 102 cancer patients with infection and various chemotherapy-association complications.

Results: Sepsis was defined in 33% of patients with infectious complications. The sensitivity of SIRS criteria was 0.79 (95% confidence interval (CI) 0.63-0.90), specificity 0.41 (CI 0.30-0.53), test accuracy 0.54 (CI 0.40-0.68). The sensitivity of SOFA criteria was 0.85 (CI 0.70-0.94), specificity 0.68 (CI 0.56-0.76), test accuracy 0.74 (CI 0.60-0.85).

Conclusion: The sensitivity of the SOFA criteria for the detection of sepsis in patients receiving antitumor treatment is close to the sensitivity of the SIRS criteria with significantly higher specificity and predictive value. In this regard, the use of the SOFA criteria in such patients seems more useful.

Key words: oncology, sepsis, operational characteristics of the clinical diagnosis.

For citation: Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2017; 4 (2): 46–51.

Список сокращений:

ДИ – 95% доверительный интервал;

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии;

ССБР – синдром системной воспалительной реакции;

SIRS – systemic inflammatory response syndrome;

SOFA – sequential organ failure assessment.

Введение. Инфекционные осложнения противоопухолевого лечения и, в особенности, наиболее

тяжелое их проявление – сепсис – оказывают существенное негативное влияние на продолжительность жизни и стоимость лечения онкологических больных. Успехи в лечении пациентов с сепсисом в последние два десятилетия оказались связаны с реализацией трех относительно самостоятельных задач: быстрым выявлением пациентов с сепсисом, ранним назначением эффективного противомикробного средства, адекватной состоянию пациента сопроводительной (заместительной, симптоматической) терапии [1].

Быстрая диагностика сепсиса и, как следствие, быстрое начало соответствующего лечения, является ключевым фактором уменьшения летальности [2]. В настоящее время задача первичной диагностики сепсиса решается использованием формализованных критериев непосредственной диагностики, основными требованиями к которым считают простоту получения исходных данных, однозначность интерпретации и высокую чувствительность [3, 4].

У онкологического больного непосредственная диагностика сепсиса затруднена тем, что такие важные причины развития критического состояния в онкологии, как системная инфекция (сепсис), тяжелая лекарственная токсичность и прогрессирование опухолевого заболевания (с системными расстройствами) могут иметь схожие клинические проявления. Другими словами, проявления системного воспаления (в том числе в виде синдрома системной воспалительной реакции – SIRS, systemic inflammatory response syndrome), долгое время лежавшего в основе диагностики сепсиса [5, 6], часто имеются у пациентов с распространенным опухолевым заболеванием вне какой-либо существенной связи с инфекцией. С другой стороны, как противоопухолевое лечение, так и проявления некоторых злокачественных опухолей, могут вызывать ареактивность, не позволяя проявиться важным симптомам инфекционных осложнений (например, лейкоцитозу или гипертермии), традиционно использовавшимся для диагностики сепсиса по критериям SIRS. В начале 2016 года были опубликованы новые критерии ранней диагностики сепсиса, основанные на появлении органных нарушений у пациентов с инфекционным заболеванием (осложнением) [4]. Эти критерии, по-видимому, обладают высокой чувствительностью и достаточной специфичностью в общей популяции больных. Однако у пациентов, получающих противоопухолевое лечение, и признаки органной дисфункции, ставшие основой новых критериев диагностики сепсиса, могут выявляться вне всякой связи с инфекцией [7, 8].

Целью нашего исследования стало определение полезности критериев SIRS и SOFA при их использовании в качестве скрининга ранней диагностики сепсиса у больных, получающих противоопухолевую терапию по поводу распространенных злокачественных опухолевых заболеваний.

Материалы и методы исследования. Когортное ретроспективное исследование проведено в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) №4 Отдела функциональной диагностики, интенсивной терапии и реабилитации ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ России. Как правило, в ОРИТ №4 поступают пациенты с осложнени-

ями опухолевых заболеваний или противоопухолевого лекарственного лечения.

Источники информации. Данные, необходимые для проведения исследования, были получены из двух источников: электронной базы ОРИТ №4 и архива («бумажного») историй болезней ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина».

Методология исследования. Выявление пациентов, имевших ко времени поступления в ОРИТ какие-либо инфекционные осложнения, и пациентов с инфекционными осложнениями, диагностированными во время наблюдения в ОРИТ, проведено по электронной базе ОРИТ №4. Электронная база ОРИТ №4 представляет собой совокупность результатов анализов, записей результатов обходов, осмотров дежурного врача и консультаций приглашенных специалистов, назначений лекарственных препаратов и листов наблюдения в реанимации, относящихся к периоду пребывания пациента в ОРИТ №4. Все эти сведения внесены в информационную систему для отделений реанимации и интенсивной терапии «ИНТЕРИС» и сохраняют на выделенном (серверном) персональном компьютере. Для защиты от непреднамеренных изменений записей для входа в информационную систему используются индивидуальные пароли; данные регулярно архивируются и дополнительно сохраняются в виде таблиц Excel. Кроме того, все записи распечатываются и сохраняются в историях болезней пациентов. Электронная база ОРИТ №4 ведется в течение последних 10 лет.

В марте-августе 2016 г. исследователями был проведен ретроспективный анализ данных электронной базы отделения за период с октября 2014 по июнь 2015 гг. Первичными критериями отбора были: возраст старше 18 лет, наличие распространенной опухоли (3-4 стадии), противоопухолевое лекарственное лечение в предшествующие госпитализации 6 недель, отсутствие хирургических вмешательств в предшествующие госпитализации 6 недель. Исследователи выбирали соответствовавших критериям поиска пациентов путем сплошного просмотра записей в электронной базе данных, относившихся к исследуемому периоду, используя ключевые слова: «сепсис», «септицемия», «септический шок», «инфекция», «инфицирование», «пневмония», «холангит», «менингит», «фебрильная нейтропения», «гипертермия», «лейкоцитоз», «лейкопения». Из отобранных таким образом записей были исключены данные, относившиеся к пациентам, не соответствовавшим критериям первичного отбора. Одновременно, при наличии соответствующих критериев, устанавливался диагноз «сепсис по SIRS» [6] и «сепсис по SOFA» [4].

Таблица 1. Результаты определения чувствительности, специфичности и точности формализованных критериев при диагностике сепсиса у 102 нехирургических онкологических пациентов с инфекционными осложнениями

Рассчитанные параметры («достоверный сепсис» у 34 из 102 пациентов с инфекцией)	Сепсис по критериям SIRS	Сепсис по критериям SOFA
Истинно-положительный диагноз	27	29
Ложно-положительный диагноз	40	22
Ложно-отрицательный диагноз	7	5
Истинно-отрицательный диагноз	28	46
Чувствительность критерия	0,79 (ДИ 0,63-0,90)	0,85 (ДИ 0,70-0,94)
Специфичность критерия	0,41 (ДИ 0,30-0,53)	0,68 (ДИ 0,56-0,76)
Точность теста	0,54 (ДИ 0,40-0,68)	0,74 (ДИ 0,60-0,85)
Прогностическая ценность положительного результата	0,403 (40%)	0,569 (57%)
Прогностическая ценность отрицательного результата	0,8 (80%)	0,902 (90%)

На следующем этапе исследования из архива РОНЦ были получены истории болезней всех пациентов с инфекционными осложнениями, выявленных по электронной базе ОРИТ №4. Это позволило дополнить сведения о пациентах информацией, полученной уже после перевода из ОРИТ №4, в том числе результатами бактериологических, а в некоторых случаях и патологоанатомических исследований. Регистрация полученных данных проводилась в таблицах Excel.

Для того, чтобы определить диагноз «сепсис» достоверно, вся собранная информация о пациентах, поступивших в ОРИТ №4 с инфекционными осложнениями, независимо анализировалась тремя исследователями. Все исследователи, принимавшие участие в решении вопроса о достоверности диагноза сепсис, являлись врачами высшей квалификационной категории, имели медицинскую специальность врач анестезиолог-реаниматолог и опыт практической работы с онкологическими больными более 20 лет. Результаты заключений сравнивались и оценивались в соответствии с нижеприведенными критериями.

Критерии диагноза «сепсис». Диагноз «сепсис по критериям SIRS» устанавливался, если у пациента с предполагаемым инфекционным осложнением уже в первые сутки его развития выявлялся более чем 1 критерий синдрома системной воспалительной реакции (CCBP, SIRS).

Диагноз «сепсис по критериям SOFA» устанавливался, если у пациента с предполагаемым ин-

фекционным осложнением уже в первые сутки его развития выявлялось повышение исходного балла по шкале органной дисфункции SOFA более чем на один.

Диагноз сепсис считали достоверным («достоверный сепсис») при наличии всех нижеприведенных критериев:

1. У пациента было доказано инфекционное осложнение: присутствовал очаг инфекции, в котором, по результатам микробиологического исследования, был выявлен инфекционный агент;
2. Состояние пациента диктовало необходимость лечения в ОРИТ;
3. По меньшей мере, 2 из 3 исследователей, после изучения анамнеза и всех результатов исследований, в том числе представленных в истории болезни после перевода пациента из ОРИТ, согласились с тем, что ухудшение состояния пациента было прямым следствием инфекционного осложнения.

Статистическая обработка результатов. Показатели чувствительности, специфичности и точности двух исследуемых формализованных критериев диагноза «сепсис» (SIRS и SOFA), прогностическое значение положительного и отрицательного предсказания рассчитывали по соответствующим формулам. Доверительные интервалы рассчитывали по методу Wilson E.B. в модификации Newcombe R.G. [9, 10].

Результаты исследования. За 9 месяцев в ОРИТ №4, в связи с осложнениями опухолевого заболевания или его лекарственного лечения, было

госпитализировано 422 пациента старше 18 лет. У 102 пациентов (24% от всех госпитализированных в исследуемый период времени) инфекционное осложнение было выявлено либо накануне поступления, либо в первые сутки пребывания в ОРИТ. У 34 пациентов диагноз «сепсис» в первые сутки лечения в ОРИТ был определен как достоверный (8% всех госпитализированных и 33% от всех пациентов с инфекционными осложнениями, выявившимися во время поступления в ОРИТ).

По критериям SIRS диагноз «сепсис» в первые сутки определялся у 67 пациентов. В 27 случаях диагноз по критериям SIRS определялся у пациентов с достоверно установленным сепсисом, у 40 пациентов был ложноположительным. У 7 пациентов с достоверно установленным диагнозом сепсис соответствующие критерии SIRS отсутствовали. Чувствительность критерия SIRS составила 0,79 (ДИ 0,63-0,90), специфичность 0,41 (ДИ 0,30-0,53), точность теста 0,54 (ДИ 0,40-0,68) (табл. 1).

По критериям SOFA диагноз «сепсис» в первые сутки определялся у 51 пациента. В 29 случаях диагноз по критериям SOFA определялся у пациентов с достоверно установленным сепсисом, у 22 пациентов был ложноположительным. У 5 пациентов с достоверно установленным диагнозом сепсис соответствующие критерии SOFA отсутствовали. Чувствительность критерия SOFA составила 0,85 (ДИ 0,70-0,94), специфичность критерия 0,68 (ДИ 0,56-0,76), а точность теста 0,74 (ДИ 0,60-0,85) (табл. 1).

Обсуждение. Как это ни парадоксально, в клинической практике лечения пациентов с хроническими, в частности, онкологическими заболеваниями, основные трудности возникают не столько на этапе курации сепсиса, сколько на этапе его диагностики и дифференциального диагноза. Трудности эти связаны, с одной стороны, с отсутствием однозначного, универсального и общепризнанного определения самого понятия «сепсис», с другой стороны – с необходимостью дифференцировать клинические, лабораторные и инструментальные проявления инфекционного процесса и иного заболевания (в том числе возможные эффекты, например, противоопухолевого лечения) [2]. Практически термин «сепсис» используется тогда, когда отчетливое ухудшение состояния вероятнее всего связано с микробным (бактериальным или грибковым) заражением пациента; такое определение, однако, имеет существенный недостаток субъективности и отсутствия количественной оценки понятия «ухудшение состояния».

Постоянно встречаясь с необходимостью диагностики причин ухудшения состояния пациентов с распространенными злокачественными опухоля-

ми, получившими, к тому же, потенциально токсичное противоопухолевое лечение, мы не можем относиться к формализованным определениям «сепсиса» иначе, чем как к методу скрининга, способствующему предварительному отбору пациентов, которые могут получить существенную пользу от антимикробной терапии. Другими словами, мы считаем формализованные критерии сепсиса инструментом, полезным для отбора пациентов с высокой вероятностью погибнуть от инфекции, если адекватное лечение будет откладываться до получения все более и более убедительных признаков сепсиса. В этом смысле оба критерия, как SIRS, так и SOFA, представляются равноценными, демонстрируя в исследованной когорте хорошую и примерно равную чувствительность. Однако скрининг – всего лишь первый шаг к окончательному диагнозу. Поэтому, в процессе последующего лечения и наблюдения пациента диагноз «сепсис», под которым мы понимаем инфекционный процесс, являющийся основным (или единственным) причинным фактором ухудшения состояния пациента и непосредственно угрожающий его жизни, должен быть подтвержден либо отвергнут. Для этого, после первичной диагностики, забора биоматериала на стерильность и начала соответствующего состоянию пациента лечения [1], необходима дальнейшая диагностика, направленная на выявление очага инфекции, оценка биомаркеров инфекции, эффективности стартовой антибактериальной терапии и органных расстройств. В отношении онкологических больных приходится проводить анализ проявлений опухолевого заболевания и осложнений его лечения, чтобы исключить (или, напротив, подтвердить) их существенный вклад в развитие критического состояния. Все время проведения дифференциальной диагностики пациенты с ложноположительным диагнозом «сепсис» получают ненужную им антибактериальную терапию со всеми вытекающими негативными медицинскими и экономическими последствиями. В этой связи существенно более высокая специфичность «критерия SOFA», представляется важным фактором уменьшения доли пациентов, получающих ненужное им лечение. Оценка апостериорной вероятности также подчеркивает большую эффективность «критерия SOFA» (табл. 1), однако, учитывая специфические характеристики исследованной когорты (в частности – довольно большую долю пациентов с сепсисом среди всех пациентов с инфекцией) и ее относительно небольшой размер, экстраполировать полученные нами результаты прогностической ценности «критерия SOFA» на всех онкологических пациентов с инфекционными осложнениями нам представляется некорректным.

Заключение. Формализованные критерии диагноза сепсиса, будь то «старые» критерии SIRS, или «новые» критерии SOFA, не совершенны: как чувствительность, так и специфичность этих критериев далеки от единицы. Чувствительность критериев SOFA по выявлению (скринингу) сепсиса у пациентов, получающих противоопухолевое лекарственное лечение в связи с распространенным опухолевым заболеванием, близка к чувствительности критериев SIRS при заметно более высокой специфичности и прогностической ценности, в связи с чем использование критерия SOFA у таких пациентов в настоящее время представляется более полезным.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Obuhova OA, Kashija ShR, Kurmukov IA, Saltanov AI. Hyperglycemia in critical states: possible ways to solve the problem. *Emergency medicine*. 2011; 4:49-53. In Russian. [Обухова О.А., Кашия Ш.Р., Курмуков И.А., Салтанов А.И. Гипергликемия при критических состояниях: возможные пути решения проблемы. *Медицина неотложных состояний*. 2011; 4: 49-53].
2. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012; <http://www.sccm.org/Documents/SSC-Guidelines.pdf>
3. Vincent J-L, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. *Lancet*. 2013(2); 381(9868): 774–775.
4. Singer M., Deutschman CS, Seymour ChW, et al. *JAMA*. 2016; 315(8): 801-810.
5. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 1992; 20:864–74.
6. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003; 31:1250–1256.
7. Andersson U, Tracey KJ. HMGB1 is a therapeutic target for sterile inflammation and infection. *Annu Rev Immunol*. 2011; 29:139–62.
8. Nathan C, Ding A. Nonresolving inflammation. *Cell*. 2010; 140:871–882.
9. Wilson EB. Probable Inference, the Law of Succession, and Statistical Inference. *Journal of the American Statistical Association*. 1927; 22, 209-212.
10. Newcombe RG. Two-Sided Confidence Intervals for the Single Proportion: Comparison of Seven Methods. *Statistics in Medicine*. 1998; 17, 857-872.

Информация об авторах:

Курмуков Илдар Анварович, к.м.н., старший научный сотрудник, отдел функциональной диагностики, интенсивной терапии и реабилитации ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ России;

Кашия Шалва Робертович, к.м.н., заведующий отделом функциональной диагностики, интенсивной терапии и реабилитации ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ России;

Обухова Ольга Аркадьевна, к.м.н., научный сотрудник, отдел функциональной диагностики, интенсивной терапии и реабилитации ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ России;

Пронина Анна Михайловна, отдел функциональной диагностики, интенсивной терапии и реабилитации ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ России;

Юнаев Григорий Сергеевич, отдел функциональной диагностики, интенсивной терапии и реабилитации, ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ России.

Author information:

Ildar A. Kurmukov, MD, PhD, senior researcher, Department of Functional Diagnosis, Intensive Care and Rehabilitation of «N.N.Blokhin RCNC»;

Shalva R. Kashia, MD, PhD, the head of Department of Functional Diagnosis, Intensive Care and Rehabilitation of «N.N.Blokhin RCNC»;

Olga A. Obukhova, MD, PhD, researcher, Department of Functional Diagnosis, Intensive Care and Rehabilitation of «N.N.Blokhin RCNC»;

Anna M. Pronina, Department of Functional Diagnosis, Intensive Care and Rehabilitation of «N.N. Blokhin RCNC»;

Grigory S. Yunayev, Department of Functional Diagnosis, Intensive Care and Rehabilitation of «N.N. Blokhin RCNC».

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НА ЖИВОТНЫХ В ЭПОХУ ТРАНСЛЯЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ. КАКИМИ ИМ БЫТЬ?

Александров И. В.¹, Егорова Е. И.¹, Васина Е. Ю.^{1,2},
Новиков В. К.¹, Матыко П. Г.¹, Галагудза М. М.^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский
центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России,
Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация

Галагудза Михаил Михайлович
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Пархоменко, д. 15 лит. Б, Санкт-
Петербург, Россия, 194156.
E-mail: galagudza@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 05.03.2017
и принята к печати 17.05.2017.

Резюме

В настоящее время лабораторные животные используются в биомедицинских исследованиях для проверки гипотез о патогенезе заболеваний, поиска новых мишеней для фармакотерапии, доказательств механизма действия, доказательств эффективности и подтверждения безопасности новых лекарств. Однако результаты исследований при сложившейся практике их планирования и выполнения не всегда обеспечивают достаточный уровень доказательности для перехода к выполнению клинических исследований. Ключевыми понятиями, позволяющими обеспечить анализ сложившейся ситуации и наметить пути выхода из кризиса, являются понятия внутренней и внешней валидности, а также систематической ошибки. В настоящем обзоре кратко рассмотрены основные виды систематических ошибок, снижающих валидность экспериментальных исследований.

Инструментами, способствующими повышению трансляционного потенциала экспериментальных исследований, являются систематические обзоры и мета-анализы, международные рекомендации и проверочные списки, а также «обратная» трансляция неудачных клинических исследований.

Рекомендации и чеклисты, помогающие исследователям оценить соответствие планируемых и проводимых исследований «золотому стандарту», должны внедряться на различных уровнях, начиная с подготовки кадров, грантодающих организаций, комиссий по биоэтике и редакций научных журналов.

Предварительная регистрация экспериментальных работ и обеспечение доступа широкого круга исследователей к первичным данным после публикации результатов позволят сделать процесс проведения исследований более открытым и, следовательно, объективным.

Предложенные подходы могут способствовать преодолению кризиса транслируемости результатов экспериментальных исследований в практику и возвращению доверия широких кругов общественности к результатам экспериментальных биомедицинских исследований.

Ключевые слова: экспериментальные исследования, лабораторные животные, трансляционная медицина, систематические ошибки, внутренняя и внешняя валидность, систематические обзоры, мета-анализы.

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2017; 4(2): 52–70.

ANIMAL EXPERIMENTS IN THE ERA OF TRANSLATIONAL MEDICINE. WHAT WOULD THEY BE?

Aleksandrov I. V.¹, Egorova E. I.¹, Vasina E. Yu.^{1,2}, Novikov V. K.¹,
Matyko P. G.¹, Galagudza M. M.^{1,2}

¹ Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Mikhail M. Galagudza
Federal Almazov North-West Medical
Research Centre
Parkhomenko str. 15-B, Saint Petersburg,
Russia, 194156
E-mail: galagudza@almazovcentre.ru

Received 05 March 2017; accepted 17 May 2017.

Abstract

Currently, laboratory animals are used in biomedical research to test hypotheses about the mechanisms of development and progression of the diseases, to search the new targets for pharmacotherapy, to test the safety and efficacy of new drugs. However, the results of experimental studies, with the established practice of their planning and performing, do not provide a sufficient level of evidence to go to performance of clinical trials. Key concepts, that allow the analysis of the current situation and outline the way out of the crisis, are the concepts of internal and external validity and bias. This review briefly describes the main types of systematic errors that reduce the validity of experimental research. Tools, that improve the translational potential of experimental studies, are systematic reviews and meta-analyzes, international guidelines and checklists, as well as the «reverse» translation of failed clinical trials. Guidelines and checklists that help researchers to assess the compliance of the planned and ongoing research to «gold standard», should be implemented at various levels, starting with the grantmaking organizations, bioethics committees and editorial boards of scientific journals. Pre-registration of experimental works and access of a wide range of researchers to the primary data after publication should make the research process more open and therefore objective. The above approaches might help to overcome the crisis of translatability of experimental results in practice and regain the trust of the general public to the results of biomedical experimental studies.

Key words: experimental studies, laboratory animals, translational medicine, systematic errors, internal and external validity, systematic reviews, meta-analyzes

For citation: Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2017; 4 (2): 52–70.

Введение

Использование лабораторных животных для изучения физиологических процессов и моделирования заболеваний человека сформировало фундамент современной экспериментальной медицины. В настоящее время животные используются в биомедицинских исследованиях для тестирования гипотез о патогенезе заболеваний, поиска новых мишеней для фармакотерапии, тестирования безопасности и эффективности новых лекарств. В основе использования животных в исследовательской

практике лежит положение о том, что результаты, полученные на экспериментальных моделях, при успешных результатах клинических исследований в дальнейшем могут быть перенесены на клиническую практику. В последние несколько десятилетий данное положение, ранее казавшееся незыблемым, стало подвергаться серьезной критике. Накапливается все больше данных о том, что результаты тестирования новых методов терапии на животных обладают низкой прогностической ценностью в отношении эффективности этих методов в кли-

нических исследованиях. Особенно наглядно свидетельствует о кризисе транслируемости данных преклинических исследований в клинику ситуация в области нейропротективной терапии при ишемическом инсульте. Так, в экспериментальных исследованиях к настоящему времени доказана нейропротективная эффективность более 1000 соединений/воздействий, ни одно из которых не показало убедительного эффекта в клинических исследованиях [1]. Проблема низкой трансляции особенно очевидна при получении негативных результатов II и III фаз клинических исследований [2]. По некоторым оценкам, 80-85% лекарств с доказанной эффективностью у животных оказываются неэффективными у человека, а 30% лекарств, успешно прошедших тестирование безопасности в доклинических исследованиях, обладают побочными эффектами у человека [3]. Помимо очевидных различий устройства организмов человека и животных, причиной этого может являться сложившаяся практика планирования и выполнения экспериментов в целом, что не обеспечивает достаточного уровня доказательности для перехода к выполнению клинических исследований.

Низкий коэффициент транслируемости экспериментальных исследований порождает две основные проблемы — этическую и экономическую. Этическая проблема состоит в том, что продолжающееся активное использование животных в биомедицинских исследованиях не приводит к появлению пропорционального количества новых методов диагностики и терапии социально значимых заболеваний. В 2009 г. в журнале *Lancet* был опубликован обзор, в котором было подсчитано, что 85% фундаментальных и клинических биомедицинских исследований фактически оказываются невостребованными вследствие ошибочного дизайна, отсутствия публикации и неадекватного представления данных [4]. Это приводит к потере 100 млрд. долларов США в год из средств, ассигнованных на исследования. Существенной проблемой является отсутствие воспроизводимости результатов, которое отмечается в 51-89% случаев, что также приводит к существенным экономическим убыткам [5]. Нередко результаты не могут быть воспроизведены самими авторами работы, например, если они повторяют тот же эксперимент, но с применением ослепления (маскирования вмешательства) [6]. Воспроизводимость зависит от двух ключевых факторов: 1) точного и подробного описания всех ключевых параметров, влияющих на исход исследования, а также деталей экспериментальной модели и вмешательства, 2) открытого доступа к первичным данным и использованным протоколам и методикам.

Несмотря на огромный прогресс технологий, затраты времени и финансовых средств на создание новых лекарственных препаратов постепенно увеличиваются. Для получения разрешения на клиническое применение и вывод препарата на рынок необходимо почти 15 лет [7] и сумма около 1,3 млрд. долларов США [8]. Существует множество различных объективных и субъективных факторов, которые могут лежать в основе низкой транслируемости результатов экспериментов на животных в клинику. Ключевыми понятиями, позволяющими обеспечить анализ сложившейся ситуации и наметить пути выхода из кризиса, являются понятия внутренней и внешней валидности, а также систематической ошибки. Под валидностью в данном контексте следует понимать обоснованность и пригодность применения методик и результатов исследования в конкретных условиях. В настоящем обзоре кратко рассмотрены основные виды систематических ошибок, снижающих валидность. Также приведены данные о различных организационных и методических подходах, направленных на повышение пригодности результатов экспериментальных исследований к дальнейшему использованию. В частности, освещена роль систематических обзоров и мета-анализов, различных шкал и проверочных списков для оценки качества публикаций, статистических подходов, «обратной» трансляции результатов неудачных клинических исследований, а также роль грантодающих фондов и редакций журналов в обеспечении соблюдения этих правил.

Внутренняя и внешняя валидность в экспериментальных исследованиях

Понятия внутренней и внешней валидности являются ключевыми в области анализа трансляционного потенциала экспериментальных исследований. Под внутренней валидностью обычно понимают степень снижения систематических ошибок за счет использования правильного дизайна исследования, надлежащего выполнения исследования и адекватного анализа данных. Чем выше внутренняя валидность исследования, тем выше вероятность, что полученное в эксперименте изменение исследуемого параметра вызвано именно тестируемым воздействием, а не иными неконтролируемыми факторами.

Например, в эксперименте по оценке нейропротективной эффективности вещества «X» максимальная внутренняя валидность будет наблюдаться в случае, когда уменьшение размера инфаркта головного мозга в подопытной группе вызвано исключительно влиянием тестируемого вещества, а не иными факторами (различными характеристиками животных в контрольной и подопытной

Таблица 1. Систематические ошибки, влияющие на внутреннюю валидность эксперимента, и способы их уменьшения [9]

Тип ошибки	Определение	Путь уменьшения ошибки
Ошибка отбора (selection bias)	Неслучайное распределение животных в группы	Рандомизация; сокрытие порядка отнесения животного к той или иной группе
Ошибки, связанные с ходом исследования (performance bias)	Систематическая ошибка в уходе за животными разных групп	Ослепление (включая вспомогательный персонал)
Ошибки детекции (detection bias)	Систематическое искажение результатов исследования, связанное с тем, что исследователь, оценивающий исходы, знает принадлежность животного к той или иной группе	Ослепление
Ошибки, связанные с отсевом (attrition bias)	Неодинаковая частота возникновения отклонений от протокола и отсутствие тактики в таких случаях	Ослепление

группах, различными условиями их содержания, различной техникой моделирования ишемии головного мозга, подсознательным или сознательным занижением размера инфаркта при планиметрическом анализе и пр.).

При этом наиболее часто на внутреннюю валидность эксперимента влияют 4 типа систематических ошибок: 1) ошибки отбора, 2) ошибки, связанные с отсевом, 3) ошибки, связанные с ходом исследования, 4) ошибки детекции [9]. В последующих разделах будут рассмотрены примеры влияния различных систематических ошибок на внутреннюю валидность эксперимента.

Внешняя валидность характеризует соответствие исследования изучаемой объективной реальности. Применительно к экспериментальным исследованиям, внешняя валидность подразумевает возможность воспроизведения результатов исследования в условиях одной или нескольких лабораторий, а также возможность экстраполяции данных, полученных на одном виде животных, на другие биологические виды, включая человека. Внешняя валидность во многом определяется характеристиками модели заболевания [10, 11]. Считается, что «идеальная» модель заболевания человека на животном должна удовлетворять следующим критериям: 1) сходная генетическая основа (в случае, если речь идет о биомодели), 2) сходство исходных анатомо-физиологических характеристик лабораторного животного и человека, 3) сходный механизм развития (патогенез) заболевания, 4) сходные фенотипические проявления, включая биохимические, функциональные и морфологические признаки, 5)

наличие терапевтического эффекта от применения известных лекарств. Парадоксальным образом, повышение внутренней валидности экспериментов за счет использования максимально стандартизированных выборок животных, например, линейных животных или животных, свободных от специфической микрофлоры, может способствовать снижению внешней валидности, то есть применимости полученных данных к гетерогенной популяции пациентов. В связи с этим для повышения внешней валидности исследований на животных в последнее время рекомендовано использование животных разных возрастных групп и пола, а также животных с сопутствующей патологией [12, 13].

Разновидности систематических ошибок

Систематическая ошибка (англ. bias) — это ошибка или погрешность, стабильно искажающая истинные значения результата. При систематических ошибках всегда имеет место либо увеличение, либо уменьшение результата измерения. Основное отличие систематической ошибки от случайной состоит в том, что систематические ошибки не могут быть устранены за счет увеличения размера выборки. В биомедицинских исследованиях были описаны 235 различных типов систематических ошибок [14]. Внутренняя валидность может снижаться под влиянием четырех типов систематических ошибок, которые рассмотрены ниже (табл. 1).

Ошибки отбора

Ошибки отбора возникают в том случае, когда между группами животных имеются значимые

исходные различия. Для их выявления могут быть использованы следующие контрольные вопросы: «Являются ли исходные (стартовые) параметры во всех группах одинаковыми? Могут ли различия, полученные в результате эксперимента, быть связаны с различием в исходных параметрах, а не с эффектом тестируемого воздействия?» Примеры факторов, которые должны быть одинаковыми в группах, являются пол животных, возраст, масса тела, условия содержания, источник и дата поступления и пр. В последнее время к стандартным параметрам, характеризующим качество лабораторных животных, добавился количественный и качественный состав кишечного микробиома. Существуют обоснованные предложения о включении данных о составе кишечной микробиоты в гигиеническую стандартизацию у лабораторных животных. Это связано с тем, что мыши одной и той же линии, полученные из разных питомников, имеют различный состав кишечной микрофлоры [15]. В свою очередь, состав кишечного и кожного микробиома оказывает существенное влияние на фенотип как у обычных лабораторных животных, так и у генетически модифицированных мышей [16, 17].

Важнейшими приемами, способствующими уменьшению ошибок отбора, являются рандомизация и сокрытие порядка отнесения животных к той или иной группе. При правильной рандомизации различия между группами сводятся к случайной ошибке [18]. Доказано, что результаты рандомизированных и нерандомизированных исследований отличаются, то есть рандомизация уменьшает систематическую ошибку [19]. Способность рандомизации уменьшать вклад известных и неизвестных искажающих факторов снижается по мере уменьшения размеров выборки. В большинстве своем эксперименты на животных характеризуются относительно небольшими группами ($n=5-10$). Поэтому необходимо стимулировать применение более сложных методов рандомизации, например, блоковой или стратифицированной. Наилучшим методом рандомизации является использование генераторов случайных чисел. Даже использование гомогенных популяций животных не является основанием для невыполнения рандомизации. Так, индивидуальные различия у линейных мышей могут быть выше в пределах одной линии, чем у животных разных линий. По данным Международного консорциума по фенотипированию мышей (International Mouse Phenotyping Consortium, IMPC), одна и та же линия в зависимости от условий содержания может иметь существенные фенотипические различия [20].

Ошибки отбора также могут возникать в случае отсутствия или недостаточно четкой формулировки

критериев включения. Они должны быть сформулированы до начала исследования. Критерии исключения имеют особенно важное значение при выполнении хирургических экспериментов, поскольку в ходе хирургического вмешательства даже при наличии достаточного уровня подготовки хирурга возможно отклонение физиологических параметров от нормы различной степени выраженности. В настоящее время рандомизация и сокрытие порядка отнесения животных к той или иной группе описываются менее чем в 30% публикаций. Рандомизация была описана в 29% исследований, сокрытие порядка отнесения животных к той или иной группе — в 15% исследований, ослепление при оценке исходов — в 35% исследований [21]. Еще в одном анализе, в который вошло 271 исследование, было показано, что рандомизация была упомянута в тексте статьи в 12% работ, а подробное описание метода рандомизации присутствовало лишь в 9% публикаций [22]. Отсутствие рандомизации, сокрытия порядка отнесения животных к той или иной группе и ослепления сопровождаются увеличением выраженности эффекта тестируемого воздействия. Суррогаты рандомизации, например, «случайный» отбор животных из клетки, нельзя рассматривать как истинную рандомизацию.

Ошибки, связанные с выполнением исследования

Ошибки, связанные с выполнением исследования, возникают в том случае, когда животные разных групп содержатся в неодинаковых условиях, получают неодинаковый уход или подвергаются воздействию факторов, отличающихся от тестируемого воздействия [23]. Примеры факторов, которые могут приводить к формированию ошибки, связанной с выполнением исследования, включают разные типы клеток, разный корм, подстил, разную частоту приручения, разный уровень освещенности, температуры, шума, разную технику выполнения хирургической модификации животных и пр. Примером ошибки, связанной с выполнением исследования, является различная методика выполнения эксперимента и разная техника обращения с животными. Например, различная техника захвата животного может приводить к разной степени выраженности стресса у мышей [24]. В последние годы обнаружены достаточно курьезные факторы, оказывающие влияние на исход экспериментов в ходе их выполнения. Так, при обонятельном контакте лабораторных грызунов с самцами животных, а также с мужчинами-экспериментаторами и лаборантами, у них повышается уровень стресса и развивается стресс-опосредованная аналгезия [25].

Пути снижения систематической ошибки, связанной с выполнением исследования, включают случайное размещение животных в комнате содержания, ослепление персонала по уходу за животными и исследователей относительно того, какое вмешательство выполнялось каждому животному. Ослепление считается полным в том случае, если не только исследователь, но и весь прочий персонал, вовлеченный в эксперимент (лаборанты вивария, статистики), не имеют доступа к данным о том, к какой группе относится то или иное животное.

Ошибки, связанные с выявлением исхода

Данный тип ошибок возникает при неодинаковом подходе к оценке исходов исследования. Лица, оценивающие исходы, должны быть ослеплены относительно принадлежности животных к той или иной группе. Отсутствие ослепления исследователя, оценивающего исходы, приводит к увеличению степени различия между группами [26]. Для более объективных конечных точек (например, гибель животного) риск ошибки, связанной с выявлением исхода, минимален. Для других, особенно полуколичественных, конечных точек (например, гистологическая картина, степень активности животного), риск очень велик. Кодировка групп должна полностью исключать представление о характере воздействия. Например, недостаточно обозначать группы А и Б, так как тенденция, отмеченная в начале оценки исходов в группе А, может оказать влияние на последующие процедуры оценки исходов в той же группе.

Ошибки отсева

Возникают при неодинаковых подходах к исключению животных из экспериментальных групп. Проблема заключается в том, что исход не фиксируется для всех животных, которые были рандомизированы в группу. Необходимо указывать, какое количество животных вышло из эксперимента и по какой причине (гибель, соответствие критериям исключения и пр.). Рекомендуются также использовать такие конечные точки, которые в меньшей степени страдают от ошибок отсева. Идеальным вариантом является графическое представление данных о динамике количества животных в ходе эксперимента от момента включения в группу до завершения анализа всех конечных точек с указанием количества животных в каждой группе на каждом этапе эксперимента, а также динамики исключения/отсева с указанием причин.

Ошибки представления данных

Данный тип ошибки возникает в том случае, когда авторы приводят не все результаты, которые

предусматривалось получить согласно описанию дизайна эксперимента и его конечных точек в разделе «Материалы и методы». Это может быть связано с невозможностью анализа данных, их полной или частичной утратой, а также субъективным нежеланием авторов представлять отрицательные результаты либо результаты, которые не укладываются в формат основной гипотезы исследования.

Ошибки вследствие формирования пула неопубликованных данных

Согласно имеющимся оценкам, лишь около 50% данных, полученных в исследованиях на животных, оказываются опубликованными в академической научной среде. В индустрии публикуется лишь 10% данных [27]. Это приводит к формированию значимого трансляционного барьера. Рекомендуются публиковать все результаты независимо от исходов. При этом редакции журналов должны создавать привлекательные условия для авторов публикаций, описывающих отрицательные результаты или результаты, не подтверждающие рабочую гипотезу исследования.

Систематические обзоры и мета-анализы

Систематический обзор — это обзор литературы, направленный на поиск ответа на конкретный вопрос, и состоящий в поиске, критическом анализе и синтезе всей имеющейся информации по данному вопросу. Систематические обзоры представляют собой мощный инструмент для повышения трансляционного потенциала экспериментальных исследований [28]. Необходимо отметить, что систематические обзоры в экспериментальных исследованиях на животных пока еще не стали рутинной практикой, но осведомленность научного сообщества о преимуществах такого подхода неуклонно растет. Необходимость проведения систематических обзоров исследований на животных неоднократно подчеркивалась в литературе последних лет [29]. Отмечается некоторое увеличение числа подобных анализов, но при этом их количество продолжает оставаться незначительным в сравнении с систематическими обзорами клинических исследований [30]. По некоторым оценкам, в настоящее время имеется более 7 млн. опубликованных исследований с использованием животных, из которых 5 млн. включены в базу данных PubMed [31]. При этом в период с 2005 по 2012 гг. был опубликован всего лишь 91 систематический обзор исследований на животных [32]. Качество первичных исследований, вошедших в указанные систематические обзоры (n=2280), к сожалению, оставляет желать лучшего, так как, в частности, только 20% иссле-

Таблица 2. Рекомендации SYRCLE для оценки риска систематических ошибок в исследованиях на животных [34]

№	Тип ошибки	Сфера	Описание сферы	Сигнальные вопросы
1	Ошибки отбора	Генерирование последовательности	Опишите использованные методы генерирования последовательности отбора животных в группы; описание должно показать, насколько использованная методика давала возможность получить сравнимые группы	Была ли адекватно разработана и применена методика назначения животных в группы?
2	Ошибки отбора	Исходные характеристики	Опишите все возможные характеристики животных и прогностические факторы, которые сравнивали для того, чтобы уверенно судить о том, являлись ли одинаковыми группы контроля и вмешательства в момент начала эксперимента	Были ли группы одинаковыми исходно или были ли они скорректированы с учетом привходящих факторов при анализе?
3	Ошибки отбора	Соккрытие порядка отнесения животных к той или иной группе	Опишите метод сокращения порядка отнесения животного к той или иной группе в деталях, достаточных для того, чтобы понять, возможно ли было предвидеть воздействие на данное животное в ходе набора групп	Был ли адекватно сокрыт способ отнесения животных к той или иной группе?
4	Ошибки, связанные с ходом исследования	Случайное размещение животных	Опишите все мероприятия по случайному размещению животных в комнате содержания	Были ли животные случайным образом размещены в ходе эксперимента?
5	Ошибки, связанные с ходом исследования	Ослепление	Опишите все мероприятия по ослеплению персонала по уходу за животными и исследователей относительно того, какое вмешательство выполнялось каждому животному. Дайте информацию об эффективности проведенных мероприятий	Знали ли лаборанты и исследователи, какое именно вмешательство выполнялось каждому животному в ходе эксперимента?
6	Ошибки, связанные с выявлением исхода	Случайная оценка исходов	Опишите, были ли животные случайным образом отобраны для оценки исходов	Были ли животные случайным образом отобраны для оценки исходов?
7	Ошибки, связанные с ходом исследования	Ослепление	Опишите мероприятия, принятые для исключения ситуации, при которой лицо, оценивающее исход, знает о том, к какой группе принадлежит данное животное	Были ли ослеплены лица, оценивающие исходы?
8	Ошибки, связанные с отсевом	Неполные данные об исходах	Опишите полноту данных об исходах для каждого основного исхода, включая данные об отсевах/исключении экспериментов из анализа. Укажите, каким образом документируются случаи исключения из анализа, а также повторного включения исключенных случаев	Были ли адекватным образом решены проблемы с неполными данными?
9	Ошибки представления данных	Избирательное представление данных	Укажите, как определяли наличие избирательного/неполного представления данных	Свободны ли публикации/отчеты от избирательного представления данных?
10	Прочее	Другие источники ошибок	Укажите любые другие важные проблемы, не указанные в других сферах	Отсутствуют ли в исследовании другие проблемы, которые могут привести к высокому риску ошибок?

Рисунок 1. Последовательность операций при выполнении систематического обзора и мета-анализа экспериментальных исследований



дований содержали ключевую информацию, позволяющую контролировать систематические ошибки и оценивать внешнюю и внутреннюю валидность исследований. Рандомизация использовалась в 24,6% первичных исследований, ослепление исследователей — в 14,6%, ослепление при оценке исходов — в 23,9%.

Кокрейновское сотрудничество разработало рекомендации по оценке риска систематических ошибок (Risk of Bias tool, RoB), обеспечивающие постоянство в оценке качества проведения рандомизированных клинических исследований [33]. В 2014 г. Hooijmans et al. [34] адаптировали эти рекомендации к использованию для оценки качества проведения исследований эффективности вмешательств на животных и назвали их SYstematic Review Centre for Laboratory animal Experimentation (SYRCLE) (табл. 2). Относительно рекомендаций RoB, в рекомендации SYRCLE добавлен пункт о случайном размещении животных в комнате содержания. Это связано с тем, что положение клет-

ки на стеллаже определяет такие параметры среды, как освещенность, температура и влажность, а эти параметры, в свою очередь, влияют на метаболизм и исходы токсикологических исследований. Неприемлемой является ситуация, при которой животные, принадлежащие к одной группе, занимают фиксированное место на стеллаже.

Мета-анализ следует за систематическим обзором и отличается подключением статистического метода для компилирования и суммирования результатов большой коллекции независимых исследований, отобранных на первом этапе по принципу наибольшей релевантности. Последовательность операций при проведении систематического обзора и мета-анализа представлена на рисунке 1.

В целом исследователи в большей степени проявляют интерес к проведению новых исследований и разработке новых экспериментальных моделей, чем к критическому анализу уже проведенной работы и существующих моделей [35]. Нередко имеет место ситуация, при которой экспериментальные

Таблица 3. Чеклист для проверки качества экспериментального исследования на этапе подачи рукописи в рецензируемый журнал [36]

Введение
<i>Исходная информация</i> - описание литературы по теме публикации, включая краткое описание того, каким образом были получены результаты - описание пробелов в массиве знаний по теме публикации - цель или задача настоящего исследования
<i>Ключевой вопрос исследования или рабочая гипотеза</i> - конкретный и четко сформулированный - в формулировке должны присутствовать следующие элементы: • вид животных • вмешательство (или воздействие) • группа сравнения (контроль) • оценочный критерий • продолжительность воздействия (если применимо)
<i>Клиническая значимость исследования</i> - обоснование выбора конкретной экспериментальной модели - специфические характеристики выбранной модели
Материалы и методы
<i>Дизайн эксперимента</i> - полная рандомизация - блоковая рандомизация - факторный тип исследования - дизайн с повторными измерениями - последовательное испытание
<i>Экспериментальные и контрольные группы</i> - карантин/адаптация животных после транспортировки - вид животных - обозначение стока/линии (точный генетический статус, н-р, инбредная линия, гибриды первого поколения, трансгены, нокауты и т.п.) - происхождение и источник животных - единица содержания (изоляция либо при групповом содержании количество животных в клетке) - количество животных в группе (включая методику расчета размера выборки) - пол - возраст (в начале и в конце эксперимента) - масса тела (в начале эксперимента) - микробиологический статус: • конвенциональные животные/SPF категория/гнотобионты • мероприятия по поддержанию микробиологического статуса (открытые клетки, класс чистоты помещений, индивидуально вентилируемые клетки, изоляторы) - комнаты содержания: • температура (среднее $\pm$ стандартное отклонение) • относительная влажность (среднее $\pm$ стандартное отклонение) • вентиляция (кратность воздухообмена, градиенты давления) • освещение (интенсивность, фотопериод, время включения, наличие системы «закат-рассвет») • шум (музыка и пр.) - клетки: • тип и размер • количество животных в клетке • подстил (тип и наличие сертификата) • наличие и тип элементов обогащения среды • частота замены клеток • частота приручения - кормление: • тип корма • состав корма (ссылка на производителя) • обработка • режим кормления (<i>ad libitum</i>, ограничение, принудительное кормление и т.п.)

- поение: • тип воды (наличие результатов анализа и методика верификации качества) • обработка (закисление, минерализация и т.п.) • режим поения (<i>ad libitum</i>, частота подачи воды) • частота замены поилок • поилки или автоматизированная система поения - методика отнесения животных к группе: рандомизация - описание того, каким образом подтверждается наличие заболевания/вмешательства у животного - описание причин исключения животного из исследования - описание контрольных групп и пояснение того, почему именно данные контрольные группы необходимы для ответа на ключевой вопрос исследования
<i>Нормативы и этика</i> - описание соответствия локальным нормативным принципам - описание этической экспертизы (например, комиссией по биоэтике)
<i>Воздействие</i> - временной режим: • день и время воздействия • время между воздействием и взятием образцов/их обработкой - тип воздействия - описание хирургического вмешательства и других техник эксперимента - доза и частота воздействия (если применимо) - путь введения (энтеральный/парентеральный/трансдермальный) - препараты (название, производитель, концентрация, объем введения) - прочие использованные продукты (название, производитель, концентрация) - методика и время взятия биологического материала (кровь, моча и т.п.) - анестезия (тип, препарат, метод) - аналгезия (тип, препарат, метод) - эвтаназия (тип, препарат, метод) - описание общего благополучия животных в ходе эксперимента и при его завершении (при наличии проблем — какие меры были приняты для нормализации)
<i>Исход</i> - описание параметров, которые измеряются, а также методики их измерения - описание методики ослепления персонала относительно типа вмешательства и оценки исхода - описание статистических методов
Результаты
- описание важнейших результатов - количество животных, погибших до завершения эксперимента, включая причину гибели - исключенные животные (количество и причина исключения) - общее количество животных, включенных в статистическую обработку - краткое описание животных, включенных в обработку, но имевших отклонения, не предусмотренные критериями исключения - анализ мощности после пересчета на исключенных/заболевших животных - описание наиболее важных физиологических параметров в ходе вмешательства (физиологический мониторинг), включая наличие/отсутствие значимых различий в этих параметрах между группами
Обсуждение
- обсуждение важнейших результатов - обсуждение клинической значимости/перспектив практического применения результатов - обоснование того, являются ли необходимыми исследования с пролонгированным наблюдением

исследования эффективности какого-либо препарата продолжают инициироваться и проводиться параллельно с текущими клиническими исследованиями. В то же время, гораздо более логичной практикой следовало бы признать получение разрешения на проведение первой фазы клинического исследо-

вания после выполнения систематического обзора всех имеющихся экспериментальных данных.

Проверочные списки и рекомендации

В настоящее время даже престижные журналы, публикующие результаты исследований на живот-

ных, не требуют от авторов описания дизайна эксперимента, процедур рандомизации и ослепления, а также описания критериев включения/исключения. Для улучшения качества экспериментальных исследований, повышения их воспроизводимости и облегчения проведения систематических обзоров Nooijmans et al. В 2010 г. предложили оригинальный проверочный список, направленный на проверку подготовленной рукописи на соответствие «золотому стандарту» [36] (табл. 3). Он рекомендован для широкого использования всеми исследователями, занимающимися исследованиями на животных. По мнению авторов, этот проверочный список будет способствовать соблюдению правила трех R. Несмотря на жесткие лимиты количества печатных знаков в журнальных статьях, все необходимые детали могут быть приведены в электронных приложениях к статье, объем которых не ограничивается. Предоставление подробной информации об особенностях исследования может стать рутинной практикой только в том случае, если редакции журналов начнут требовать эту информацию для принятия статьи в печать.

Валидность данных рандомизированных клинических исследований (РКИ) существенно повысилась после внедрения рекомендаций CONSORT в 1996 г [37]. Поскольку базовые принципы проведения РКИ и исследований на животных в целом совпадают, в 2010 г. на основе рекомендаций CONSORT были разработаны аналогичные рекомендации ARRIVE [38]. Сравнительная характеристика рекомендаций CONSORT и ARRIVE приведена в таблице 4. По некоторым оценкам, несмотря на наличие рекомендаций ARRIVE, в настоящее время качество проведения и представления результатов экспериментальных исследований по-прежнему существенно отстает от РКИ. В связи с этим, предлагается ряд дополнительных улучшений к ARRIVE. На момент выхода рекомендаций ARRIVE, только 59% из 271 опубликованных исследований содержали информацию о гипотезе/цели исследования, количестве использованных животных и их характеристиках. Случайное распределение животных в группы имело место лишь в 13% работ, ослепление при оценке исходов — в 14%. Удовлетворительное описание статистических методов имелось в 70% публикаций [22]. Существующий разрыв между РКИ и преclinical исследованиями в качестве представления данных может являться одним из значимых трансляционных барьеров.

Muhlhausler и соавт. в 2013 г. предложили ряд дополнений к рекомендациям ARRIVE, учитывающих специфику проведения экспериментальных исследований [39]:

1. Упорядочивание критериев включения/исключения на этапе включения в исследование.

2. Более подробное и четкое описание метода рандомизации, в частности, способа генерации последовательности случайных чисел.

3. Указание исходных характеристик в группах после рандомизации и статистическая верификация отсутствия различий, что является также проверкой успешности рандомизации.

4. Указание метода ослепления персонала, выполняющего рандомизацию, сбор и обработку данных, а также анализ результатов, относительно принадлежности животных к той или иной группе.

5. Упорядоченное представление данных по отсеvu. В большинстве РКИ количество пациентов, которым выполняется оценка исхода, меньше количества при рандомизации. В экспериментальных исследованиях иногда наблюдается обратное — в разделе «Результаты» указаны более высокие значения, чем в разделе «Методы». В связи с этим рекомендуется использовать блок-схему, иллюстрирующую количество животных на следующих этапах эксперимента: 1) в момент их получения, 2) после акклиматизации, 3) после рандомизации в каждой группе, 4) на момент оценки исходов.

6. Недопущение добавления животных в группы «до момента появления значимого отличия». Необходимость представления методики расчета размера выборки *a priori*.

7. Критерии исключения в ходе исследования, если они сформулированы заранее, могут служить законным основанием для исключения «выбросов» и их замены другими экспериментами. Более того, это поможет получить более гомогенные данные.

В последние годы появились «отраслевые» дополнения к рекомендациям ARRIVE. Так, например, в 2016 г. предложены рекомендации MINPERA по представлению данных гистопатологических исследований в экспериментальных работах [40]. Таким образом, более широкое использование чеклистов при подготовке и рассмотрении рукописей статей, а также соблюдение рекомендаций по планированию и проведению экспериментальных исследований на животных могут способствовать решению проблемы воспроизводимости данных и повышению валидности экспериментов.

Определение размера выборки и некоторые аспекты статистического анализа

Важным мероприятием, уменьшающим риск систематических ошибок, является расчет размера выборки. Он должен быть проведен на этапе планирования исследования и подачи протокола исследова-

Таблица 4. Сравнительная характеристика рекомендаций CONSORT и ARRIVE [39]

Раздел	CONSORT	ARRIVE
Введение		
Состояние вопроса и цели	Состояние вопроса и обоснование настоящего исследования (2a)	Включите достаточное описание состояния вопроса (включая ссылки на ранее выполненные исследования) для обоснования цели настоящей работы и дайте пояснения относительно экспериментальных подходов (3a); Поясните, каким образом и почему предложенная модель на определенном виде животных поможет добиться поставленной цели и, где уместно, насколько это соответствует биологии человека (3b)
	Конкретные задачи или гипотезы (2b)	Четко опишите первичную и, при наличии, вторичные задачи исследования, а также конкретные гипотезы, которые будут проверяться (4)
Методы		
Описание дизайна исследования	Описание дизайна исследования (например, исследование с параллельными группами или факторный тип исследования), включая соотношение распределения испытуемых по группам (3a)	Укажите количество экспериментальных и контрольных групп (6a); четко опишите детали всех выполняемых процедур (7); дайте обоснование методов (7d)
	Опишите изменения в методах, возникшие после начала исследования (3b)	Опишите любые изменения, предпринятые для уменьшения нежелательных исходов (16)
Участники	Описание критериев соответствия (4a)	Опишите любую существенную информацию, например, источник животных, название стока/линии в соответствии с международной номенклатурой, генетический статус (н-р, нокаут), генотип и пр. (8b)
	Условия и место сбора данных (4b)	Укажите, когда и где происходил сбор данных (7b,c); опишите детали системы содержания животных (9a,b)
Вмешательства	Описание вмешательств для каждой группы должно позволить воспроизвести исследование и должно включать указание способа введения лекарства и времени введения (5)	Для каждой экспериментальной серии и каждой группы, включая контроль, дайте подробное описание всех выполненных процедур (7)
Исходы	Полное описание заранее сформулированных первичных и вторичных критериев эффективности, включая указание способа и времени их оценки (6a)	Четко опишите первичные и вторичные конечные точки эксперимента, которые будут оцениваться (например, клеточная гибель, молекулярные маркеры, поведенческие изменения) (12)
	Любые изменения критериев эффективности после начала исследования с указанием причин изменения (6b)	Нет требований
Размер выборки	Описание, каким образом был определен размер выборки (7a)	Поясните, как определили требуемое количество животных; опишите детали метода расчета размера выборки (10b)
	Если уместно, объяснение любых промежуточных анализов и правил прекращения исследования (7b)	Нет требований
Рандомизация		
Генерация номерной последовательности	Метод генерации номерной последовательности, позволяющей обеспечить случайный порядок отнесения пациента к той или иной группе (8a)	Нет требований
	Тип рандомизации, включая любые ограничения (блоковую рандомизацию и размер блока) (8b)	Опишите методику отнесения животного к той или иной группе, включая рандомизацию или подбор соответствия (11a); опишите порядок, в котором проводились воздействия и оценка исходов у животных различных групп (11b)

Механизм сокрытия порядка отнесения к той или иной группе	Механизм, использованный для обеспечения случайного порядка отнесения пациента к той или иной группе (шаги, предпринятые для сокрытия порядка отнесения к группе) (9)	Любые шаги, предпринятые для минимизации эффектов субъективности при отнесении животных к воздействию (н-р, процедура рандомизации) и при оценке результатов (н-р, кто был ослеплен и когда) (6b)
Выполнение	Кто генерировал последовательность случайных чисел, кто включал пациентов, кто назначал пациентам лечение (10)	Не указано
Ослепление	Кто был ослеплен после назначения вмешательств (11a)	Любые шаги, предпринятые для минимизации эффектов субъективности при оценке результатов (опишите, кто и когда был ослеплен) (6b)
Анализ		
Статистика	Статистические методы, использованные для сравнения групп по первичным и вторичным исходам (12a)	Опишите подробно статистические методы, использованные для каждого анализа (13a); укажите единицу анализа для каждого набора данных (13b); опишите методы, используемые для того, чтобы убедиться, что данные соответствуют статистическому подходу (13c)
	Методы дополнительного анализа, такие как анализ подгрупп и сглаженный анализ (12b)	Не указано
Отсев	Для каждой группы указать количество пациентов, которые были случайным образом распределены в группу, получили вмешательство, и были проанализированы на предмет первичной конечной точки – рекомендуется схема (13a)	Укажите общее количество животных в каждой серии и в каждой группе (10a); укажите количество независимых повторов для каждого эксперимента, если уместно (10c)
	Для каждой группы, потери и исключения после рандомизации, включая причины (13b)	Если в анализ были включены не все животные, пояснить почему (15b)
Исходные данные	Таблица, показывающая исходные демографические и клинические характеристики каждой группы (15)	Подробная характеристика использованных животных, включая вид, линию/сток, пол, стадию развития и массу (8a); укажите существенные характеристики и статус здоровья животных до вмешательства (14)
Проанализированные количества	Для каждой группы укажите число пациентов, включенных в каждый тип анализа, и проводился ли анализ в соответствии с исходным распределением групп (16)	Укажите количество животных в каждой группе, включенной в каждый тип анализа (15a)
Исходы и их оценка	Для каждого первичного и вторичного исхода следует указать результат по каждой группе, равно как и силу эффекта и его точность (н-р, 95%-ный доверительный интервал) (17a)	Приведите результаты каждого выполненного анализа с указанием меры точности (н-р, стандартное отклонение или доверительный интервал)
	Для дихотомических данных, рекомендуется представление как абсолютных, так и относительных данных о величине эффекта (17b)	Не указано
Негативные эффекты	Все нежелательные эффекты в каждой группе должны быть указаны (19)	Опишите негативные эффекты в каждой группе (17a)

ния в комиссию по биоэтике на основе следующих исходных данных: 1) ожидаемая величина эффекта тестируемого воздействия, 2) ожидаемая вариабельность ключевого параметра (стандартное отклонение), 3) уровень значимости и 4) установленная статистическая мощность. В настоящее время менее 2% публикаций с использованием животных содержат описание расчета размера выборки [41].

Чем меньше величина эффекта, тем более объемная выборка потребуется для его выявления. Этот

параметр устанавливается на основе предшествующих исследований самой лаборатории либо анализа литературы, а также исходя из того уровня различий, который будет клинически значимым. Чем больше стандартное отклонение, тем более значимый размер выборки потребуется для выявления эффекта. Малое стандартное отклонение свидетельствует о высокой внутренней валидности эксперимента. Величину стандартного отклонения можно определить на основе опыта лаборатории, пилотных экс-

периментов либо данных литературы, если пилотные опыты невозможны. Статистическая мощность обычно устанавливается на уровне от 0,8 до 0,9, так как дальнейшее ее повышение приводит к резкому увеличению размера выборки. Уровень значимости обычно принимается менее 0,05, иногда — менее 0,01. Некоторые авторы считают, что различия следует считать значимыми только при уровне значимости менее 0,005 или даже 0,001 [42]. Процедура расчета размера выборки облегчается наличием большого количества онлайн-калькуляторов (например, <http://www.sample-size.net/sample-size-means/>). Интересным методом валидации экспериментальных исследований является анализ статистической мощности исследования уже после его завершения. При этом все вариативные параметры, которые необходимы для расчета размера выборки *a priori*, становятся уже известными (выраженность эффекта, стандартное отклонение, и собственно сам размер выборки).

Проведение исследований как на заниженных, так и на завышенных выборках животных, является неэтичным. Количество животных в группе, превышающее необходимое для получения статистически значимого результата, противоречит широко известному правилу трех R, а именно, уменьшению (*reduction*) числа используемых животных. Гораздо чаще, однако, встречаются исследования с заниженным размером выборки, что не позволяет выявить значимых различий и приводит к бессмысленному использованию животных и трате средств.

Данные исследований в области кардио- и нейропротекции убедительно показали, что многие опубликованные научные результаты являются ложноположительными. К причинам можно отнести избирательный статистический анализ и избирательное представление данных. При избирательном статистическом анализе для анализа используются различные статистические методы/критерии и затем для публикации выбирается тот из них, который дает самый значимый результат. При избирательном представлении данных из совокупности измеренных параметров выбираются те, которые значимо изменились под влиянием тестируемого воздействия. Во избежание подобных проблем до начала исследования должны быть представлены первичные и вторичные конечные точки, а также методы статистического анализа.

Проведение экспериментальных исследований на животных с применением принципов доказательной медицины

Несмотря на то, что экспериментальные исследования имеют ряд существенных отличий от РКИ

(табл. 5), более широкое внедрение в экспериментальную практику основополагающих принципов доказательной медицины продолжает оставаться одной из приоритетных задач по повышению качества биомедицинских исследований. В частности, исследования на животных должны стать многоцентровыми. Еще в начале 1990-х годов эффективность такого подхода была продемонстрирована в многоцентровом исследовании кардиопротективной эффективности ибупрофена и верапамила в экспериментах на собаках и крысах, которое выявило, что в одном из центров данные были сфабрикованы [43]. Многоцентровые исследования снижают различия, обусловленные различными условиями в разных лабораториях. Также многоцентровые исследования позволяют набрать необходимое для уверенной статистической обработки количество наблюдений. Еще одним важным мероприятием должно стать внедрение системы регистров экспериментальных исследований по аналогии с такими базами РКИ, как www.clinicaltrials.gov и др. Это позволит обеспечить оперативный доступ к первичным данным исследования, увеличит степень ответственности исследователей и сделает процесс сбора и анализа данных более прозрачным.

Примером успешной реализации концепции проведения экспериментальных исследований с использованием стандартов доказательной медицины является создание в 2011 г. Национальным институтом здоровья (США) консорциума для доклинической оценки новых кардиопротективных воздействий (*Consortium for Preclinical Assessment of CARDioprotective Therapies* (CAESAR)). Целью организации данного консорциума является преодоление трансляционных барьеров в области кардиопротекции, получение воспроизводимых данных и обоснование проведения клинических исследований. В консорциум входят четыре крупных университета, на базе которых проводятся рандомизированные, слепые, статистически обоснованные экспериментальные исследования [44]. Организационная структура консорциума CAESAR представлена на рисунке 2. Кардиопротективные воздействия тестируются на трех видах животных в различных модельных условиях (наркотизированные мыши, бодрствующие кролики и свиньи) в центрах экспериментальной хирургии. Получаемые биологические образцы подвергаются анализу в отделе биохимии и отделе патологии. В центре сбора данных ведется электронная база данных, осуществляются обработка первичных данных и статистический анализ. Примечательно, что из нескольких протестированных к настоящему времени кардиопротективных воздействий кон-

Таблица 5. Сравнительная характеристика рандомизированных клинических исследований и исследований на животных.

Рандомизированное клиническое исследование (РКИ)	Исследование на животных
Цель – демонстрация эффективности терапии/вмешательства в клинике	Цель – понимание патогенеза заболевания и описание мишеней для последующего применения в клинике; изучение эффективности и безопасности терапии/вмешательства
Заболевание наступило естественным путем	Используется модель заболевания (степень соответствия заболеванию человека вариабельна)
Время назначения терапии/вмешательства относительно момента начала заболевания существенно варьирует	Терапия/вмешательство осуществляется в фиксированное время относительно момента индукции патологии
Группы пациентов часто гетерогенны (например, различные факторы риска и сопутствующие заболевания)	Гомогенная популяция животных (стандартизация пола, генотипа, условий содержания, микробиоты и пр.)
Размер выборки больше по сравнению с исследованиями на животных	Размер выборки меньше; метод оценки необходимого размера выборки не указывается
В целом, сравнительно высокая внутренняя валидность в силу рандомизации и ослепления	В целом, более низкая внутренняя валидность (в сравнении с РКИ); рандомизация и ослепление не являются стандартом
В слепых исследованиях пациенты не знают, какое лечение они получают	Применительно к животным, нет необходимости проводить ослепление
Сравнительно высокая внешняя валидность (экстраполяция в пределах одного вида)	Низкая внешняя валидность (экстраполяция между различными видами)
Сравнительно большая команда исследователей	Обычно меньшая команда исследователей
Вмешательство и оценку исходов производит разный персонал	Один и тот же исследователь часто отвечает за выполнение вмешательства, оценку исходов и анализ данных
Чаще всего нет данных аутопсии	Данные аутопсии доступны
Исходы являются клинически релевантными	Исходы часто представляют собой суррогатные критерии, которые трудно экстраполировать в клиническую практику
Имеются четкие рекомендации по представлению данных и контролю качества проведения	Рекомендации по представлению данных и контролю качества проведения формируются

сорциумом CAESAR была верифицирована только инфаркт-лимитирующая эффективность классического ишемического прекодиционирования [45].

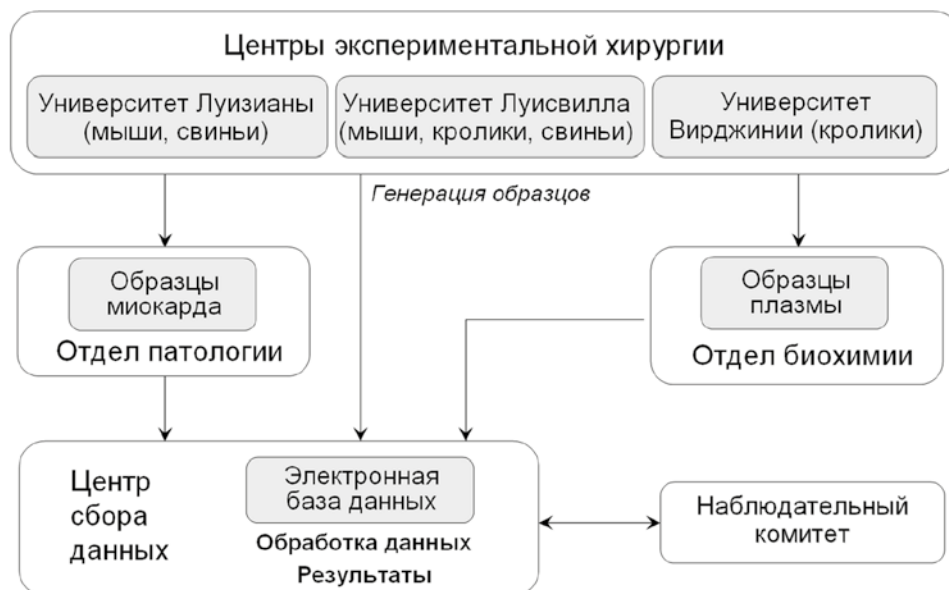
Роль грантодающих фондов, редакций научных журналов и научно-исследовательских организаций

«Жизненный цикл» большинства научно-исследовательских работ начинается с подачи заявки на грант и завершается публикацией полученных результатов в рецензируемых журналах. Учитывая это обстоятельство, целесообразно вводить новые правила оценки качества исследований на животных уже на этапе рассмотрения заявок на гранты

или иные формы финансирования. В настоящее время разработаны специальные шкалы для рецензентов грантов и экспертов [46].

В сложившейся практике организации и проведения научных исследований существует ряд системных факторов, которые невозможно игнорировать. Так, основным мерилом успеха, в том числе финансового, того или иного исследователя является количество публикаций и их суммарный импакт-фактор. Такая практика может приводить к стремлению опубликовать максимально возможное количество работ. Ресурсов на доведение исследования до нужного уровня совершенства в реальной жизни не хватает из-за жестких сроков за-

Рисунок 2. Организационная структура Консорциума для доклинической оценки новых кардиопротективных воздействий (Consortium for Preclinical Assessment of CARDioprotective Therapies (CAESAR))



вершения работ по грантам и контрактам. В целом наибольший резонанс получают «сенсационные» исследования, опубликованные в журналах с высоким импакт-фактором, которые при этом могут иметь многочисленные методические дефекты и в силу этого часто являются невоспроизводимыми. Четко сформулированная гипотеза, наличие сведений о линии/стоке, массе тела (возрасте) и поле животных, а также данные о количестве использованных животных, согласно данным анализа С. Kilkenney et al. [22], присутствовали в 59% проанализированных публикаций. Это также вносит свой вклад в формирование пула публикаций недостаточного качества. В связи с этим важной инициативой могла бы быть рекомендация редакторам и рецензентам принимать решение о принятии/отклонении рукописи на основе количественных критериев оценки. Однако, ужесточение правил рассмотрения и приема рукописей само по себе не может решить такую комплексную проблему. Самым трудным вызовом является создание стимулов, вознаграждающих качество научных исследований, и разработка системы подобных критериев. Например, предпочтение должно отдаваться заявкам/публикациям научных коллективов, могущих подтвердить высокие стандарты качества проводимых исследований результатами независимых аудитов. Немаловажным фактором при принятии решения должно стать наличие информации о том, что результаты научной группы ранее были воспроизведены другими исследователями. Необходимо поддерживать проекты, направленные на вали-

дацию реагентки и экспериментальных методик и построенные по принципам надлежащей лабораторной практики (ослепление, наличие позитивных и негативных контролей, рандомизация и пр.).

Редакторам и рецензентам следует с осторожностью относиться к рукописям, в которых приводится большое количество экспериментов со значимым результатом. Даже если гипотеза исследования верна, такое совпадение маловероятно без дополнительных манипуляций с данными. Также необходимо осознание тезиса о том, что повторное проведение опубликованного исследования с целью верификации его результатов и проверки воспроизводимости (внешней валидности) является столь же важным с научной точки зрения, сколь и исходное исследование. Такие «повторительные» исследования должны поддерживаться финансово и находить положительный отклик у редакторов, рецензентов и экспертов.

Ответственность за соблюдение существующих нормативов и стандартов, а также за качество проводимых исследований, лежит на исследовательской группе и учреждении, в котором выполнена работа. Администрация учреждений должна стимулировать исследователей, которые следуют существующим руководствам и требованиям грантодающих организаций. Также администрации рекомендуется вводить обязательное ежегодное обучение для руководителей исследований, в котором освежать знания об основах планирования эксперимента, использовании контролей, валидации реагентов, статистике и пр.

«Обратная трансляция» неудачных клинических исследований

Одной из ключевых задач трансляционных исследований является уменьшение риска неудачи при тестировании новых субстанций, показавших высокую эффективность в экспериментах на животных, в клинических исследованиях. Для решения этой проблемы может применяться подход, названный «обратной трансляцией» [47, 48]. В этом случае на этапе выявления отсутствия эффекта в клиническом исследовании производится тщательный анализ всего массива данных преклинических исследований с поиском возможных причин, повлекших за собой неудачу. Примером «обратной трансляции» служит история исследований клинической эффективности gefitinib, противоопухолевого препарата, блокирующего сигнальный путь рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). В ходе первичных клинических исследований было установлено, что препарат высокоэффективен лишь у части пациентов. Позднее было показано, что наличие терапевтического эффекта связано с мутацией гена *EGFR*, сопряженной с более высокой чувствительностью белка-мишени к препарату, что привело к разработке генетической тест-системы, обеспечивающей персонализацию терапии gefitinibом [49].

Заключение

Процедура проведения клинических исследований претерпела существенные изменения в последние несколько десятилетий. Удалось достичь консенсуса о том, что рандомизация, ослепление и регистрация исследований являются необходимыми мероприятиями, а невыполнение этих требований приводит к невозможности публикации результатов в большинстве журналов. Аналогичные практики должны со временем стать общепринятыми и в сфере доклинических исследований. Примеры надлежащей организации отдельных элементов экспериментальных исследований в настоящее время также имеются в наличии. Это, например, работа комиссий по биоэтике, нормативы по обращению с радиоактивными веществами, ретровирусами, эмбриональными стволовыми клетками и др.

Эксперименты на животных остаются важнейшим этапом трансляционных биомедицинских исследований. В то же время, требуются значительные организационные усилия, направленные на повышение внутренней и внешней валидности преклинических исследований. Доклинические исследования требуют особенно тщательной валидации, так как они представляют собой фундамент, на котором строятся дальнейшие

исследования эффективности лекарств и других воздействий [50]. Критическая оценка результатов систематических обзоров и мета-анализов перед планированием экспериментов, «обратная» трансляция неудачных клинических исследований, а также рутинное применение проверочных списков и международных рекомендаций в сфере доклинических исследований способны повысить трансляционный потенциал экспериментальных исследований. Рекомендации и проверочные списки, помогающие исследователям оценить соответствие планируемых и проводимых исследований принятому в настоящее время международным научным сообществом «золотому стандарту», должны внедряться на различных уровнях, начиная с грантодающих организаций, комиссий по биоэтике и редакций научных журналов. Предварительная регистрация экспериментальных работ и обеспечение доступа широкого круга исследователей к первичным данным позволят сделать процесс проведения исследований более открытым и, следовательно, объективным. Рассмотренные подходы могут способствовать преодолению кризиса транслируемости результатов экспериментальных исследований в практику и вернуть доверие широких кругов общественности к классическому экспериментальному методу получения новых знаний в медицине.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Cook DJ, Tymianski M. Translating promising preclinical neuroprotective therapies to human stroke trials. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2011; 9(4):433-449.
2. Arrowsmith J. Trial watch: Phase II failures: 2008-2010. *Nat Rev Drug Discov.* 2011; 10(5):328-329.
3. Collins F. Of Mice, Men, and Medicine. <http://directorsblog.nih.gov/2013/02/19/of-mice-men-and-medicine/> (19 February 2013).
4. Chalmers I, Glasziou P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Lancet.* 2009; 374(9683): 86-89.
5. Freedman LP, Gibson MC. The impact of preclinical irreproducibility on drug development. *Clin Pharmacol Ther.* 2015; 97(1):16-18.
6. Begley CG, Ellis LM. Drug development: Raise standards for preclinical cancer research. *Nature.* 2012; 483(7391):531-533.
7. Herper M. The Truly Staggering Cost Of Inventing New Drugs <http://www.forbes.com/sites/matthewherper/2012/02/10/the-truly-staggering-cost-of-inventing-new-drugs/> (10 February 2012).

8. Deloitte and Thomson Reuters. Measuring the return from pharmaceutical innovation: weathering the storm: Annual Report. London: Deloitte LLP, 2013.
9. van der Worp HB, Howells DW, Sena ES et al. Can animal models of disease reliably inform human studies? PLoS Med. 2010; 7(3):e1000245.
10. Shcherbak NS, Galagudza MM. Experimental models of ischemic stroke. Bulletin of Federal Almazov Medical Research Centre. 2011; 3:39-46. In Russian [Щербак Н. С., Галагудза М. М. Экспериментальные модели ишемического инсульта. Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова. 2011; 3:39-46].
11. Galagudza MM, Kostareva AA. Experimental models of restrictive cardiomyopathy. Regional Haemodynamics and Microcirculation. 2015; 14(3):14-21. In Russian [Галагудза М. М., Костарева А. А. Экспериментальные модели рестриктивной кардиомиопатии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2015; 14(3):14-21].
12. Fisher M, Feuerstein G, Howells DW et al. Update of the stroke therapy academic industry roundtable preclinical recommendations. Stroke. 2009; 40(6):2244-2250.
13. Galagudza MM, Nekrasova MK, Syrenskii AV et al. Cardioprotective effect of anti-ischemic and metabolic preconditioning in experiment. Russian Journal of Physiology. 2006; 92(3):284-291. In Russian [Галагудза М. М., Некрасова М. К., Сыренский А. В. и др. Устойчивость миокарда к ишемии и эффективность ишемического preconditioning при экспериментальном сахарном диабете // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. 2006; 92(3):284-291].
14. Chavalarias D, Ioannidis JP. Science mapping analysis characterizes 235 biases in biomedical research. J Clin Epidemiol. 2010; 63(11):1205-1215.
15. Ericsson AC, Davis JW, Spollen W et al. Effects of vendor and genetic background on the composition of the fecal microbiota of inbred mice. PLoS One. 2015; 10(2):e0116704.
16. Treuting PM, Clifford CB, Sellers RS et al. Of mice and microflora: considerations for genetically engineered mice. Vet Pathol. 2012; 49(1):44-63.
17. Borshchev YuYu., Minasian SM, Burovenko IYu et al. Influence of probiotic strain *E. faecium* L3 on myocardial tolerance to ischemia-reperfusion injury in the model of antibiotic-induced intestinal dysbiosis. Russian Journal of Physiology. 2016; 102(11):1323-1332. In Russian [Борщев Ю. Ю., Минасян С. М., Буровенко И. Ю. и др. Влияние пробиотического штамма *E. faecium* L3 на устойчивость миокарда к ишемии-реперфузии в модели антибиотик-индуцированного дисбиоза кишечника. Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. 2016; 102(11):1323-1332].
18. Altman DG, Bland JM. How to randomise. BMJ. 1999; 319(7211):703-704.
19. Pedder H, Vesterinen HM, Macleod MR et al. Systematic review and meta-analysis of interventions tested in animal models of lacunar stroke. Stroke. 2014; 45(2):563-570.
20. Simon MM, Greenaway S, White JK et al. A comparative phenotypic and genomic analysis of C57BL/6J and C57BL/6N mouse strains. Genome Biol. 2013; 14(7):R82.
21. Hirst JA, Howick J, Aronson JK et al. The need for randomization in animal trials: an overview of systematic reviews. PLoS One. 2014; 9(6):e98856.
22. Kilkenny C, Parsons N, Kadyszewski E et al. Survey of the quality of experimental design, statistical analysis and reporting of research using animals. PLoS One. 2009; 4(11):e7824.
23. O'Connor AM, Sargeant JM. Critical appraisal of studies using laboratory animal models. ILAR J. 2014; 55(3):405-417.
24. Hurst JL, West RS. Taming anxiety in laboratory mice. Nat Methods. 2010; 7(10):825-826.
25. Sorge RE, Martin LJ, Isbester KA et al. Olfactory exposure to males, including men, causes stress and related analgesia in rodents. Nat Methods. 2014; 11(6):629-632.
26. Minnerup J, Wersching H, Diederich K et al. Methodological quality of preclinical stroke studies is not required for publication in high-impact journals. J Cereb Blood Flow Metab. 2010; 30(9):1619-1624.
27. ter Riet G, Korevaar DA, Leenaars M et al. Publication bias in laboratory animal research: a survey on magnitude, drivers, consequences and potential solutions. PLoS One. 2012; 7(9):e43404.
28. Peters JL, Sutton AJ, Jones DR et al. A systematic review of systematic reviews and meta-analyses of animal experiments with guidelines for reporting. J Environ Sci Health B. 2006; 41(7):1245-1258.
29. Nuffield Council on Bioethics. The ethics of research involving animals. London: Nuffield Council on Bioethics, 2005.
30. Korevaar DA, Hooft L, ter Reit G. Systematic reviews and meta-analyses of preclinical studies: publication bias in laboratory animal experiments. Lab Anim. 2011; 45(4):225-230.
31. Leenaars M. Systematic reviews of preclinical animal studies: current state of affairs. Webinar. <http://www.youtube.com/watch?v=FxdRIJ1RfWY> (19 June 2014).
32. van Luijk J, Bakker B, Rovers MM et al. Systematic reviews of animal studies; missing link in translational research? PLoS One. 2014; 9(3):e89981.
33. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2011; 343:d5928.
34. Hooijmans CR, Rovers MM, de Vries RB et al. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. BMC Med Res Methodol. 2014; 14:43.
35. Evans I, Thornton H, Chalmers I. Testing treatments: better research for better healthcare. London: The British Library, 2006.
36. Hooijmans CR, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M. A gold standard publication checklist to improve the quality of animal studies, to fully integrate the Three Rs, and to make systematic reviews more feasible. Altern Lab Anim. 2010; 38(2):167-182.
37. Altman DG. Better reporting of randomised controlled trials: the CONSORT statement. BMJ. 1996; 313(7057):570-571.
38. Kilkenny C, Browne WJ, Cuthill IC et al. Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research. PLoS Biol. 2010; 8(6):e1000412.
39. Muhlhausler BS, Bloomfield FH, Gillman MW. Whole animal experiments should be more like human randomized controlled trials. PLoS Biol. 2013; 11(2):e1001481.
40. Scudamore CL, Soilleux EJ, Karp NA et al. Recommendations for minimum information for publication of experimental pathology data: MINPEPA guidelines. J Pathol. 2016; 238(2):359-367.

41. Al-Shahi Salman R, Beller E, Kagan J et al. Increasing value and reducing waste in biomedical research regulation and management. *Lancet*. 2014; 383(9912):176-185.
42. Johnson VE. Revised standards for statistical evidence. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013; 110(48):19313-19317.
43. Bailey KR. Detecting fabrication of data in a multicenter collaborative animal study. *Control Clin Trials*. 1991; 12(6):741-752.
44. Lefer DJ, Bolli R. Development of an NIH consortium for preclinical Assessment of CARDioprotective therapies (CAESAR): a paradigm shift in studies of infarct size limitation. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2011; 16(3-4):332-339.
45. Jones SP, Tang XL, Guo Y et al. The NHLBI-sponsored Consortium for preclinical assessment of cardioprotective therapies (CAESAR): a new paradigm for rigorous, accurate, and reproducible evaluation of putative infarct-sparing interventions in mice, rabbits, and pigs. *Circ Res*. 2015; 116(4):572-586.
46. Ioannidis JP, Khoury MJ. Assessing value in biomedical research: the PQRST of appraisal and reward. *JAMA*. 2014; 312(5):483-484.
47. Ledford H. Translational research: the full cycle. *Nature*. 2008; 453(7197):843-845.
48. 't Hart BA. Reverse translation of failed treatments can help improving the validity of preclinical animal models. *Eur J Pharmacol*. 2015; 759:14-18.
49. Sequist LV, Bell DW, Lynch TJ et al. Molecular predictors of response to epidermal growth factor receptor antagonists in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2007; 25(5):587-595.
50. McGonigle P, Ruggeri B. Animal models of human disease: challenges in enabling translation. *Biochem Pharmacol*. 2014; 87(1):162-171.

Информация об авторах:

Александров Илья Вадимович, младший научный сотрудник НИО микроциркуляции и метаболизма миокарда Центра экспериментального биомоделирования Института экспериментальной медицины ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Егорова Елена Игоревна, младший научный сотрудник НИО микроциркуляции и метаболизма миокарда Центра экспериментального биомоделирования Института экспериментальной медицины ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Васина Елена Юрьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, старший научный сотрудник НИО микроциркуляции и метаболизма миокарда Центра экспериментального биомоделирова-

ния Института экспериментальной медицины ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Новиков Владимир Константинович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник НИЛ биопротезирования и кардиопротекции Центра экспериментального биомоделирования Института экспериментальной медицины ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Матыко Павел Геннадьевич, младший научный сотрудник НИЛ биопротезирования и кардиопротекции Центра экспериментального биомоделирования Института экспериментальной медицины ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Галагудза Михаил Михайлович, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, директор Института экспериментальной медицины ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России.

Author information:

Ilya V. Aleksandrov, Junior Researcher at the Department of Microcirculation and Myocardial Metabolism, Centre of Experimental Biomodeling, Institute of Experimental Medicine, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Elena I. Egorova, Junior Researcher at the Department of Microcirculation and Myocardial Metabolism, Centre of Experimental Biomodeling, Institute of Experimental Medicine, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Elena Yu. Vasina, PhD, Associate Professor of the Department of Pathophysiology and Clinical Pathophysiology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Senior Researcher at the Department of Microcirculation and Myocardial Metabolism, Centre of Experimental Biomodeling, Institute of Experimental Medicine, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Vladimir K. Novikov, MD, PhD, Professor, Chief Researcher at the Department of Bioprosthesis and Cardiac Protection, Centre of Experimental Biomodeling, Institute of Experimental Medicine, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Pavel G. Matyko, Junior Researcher at the Department of Bioprosthesis and Cardiac Protection, Centre of Experimental Biomodeling, Institute of Experimental Medicine, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Mikhail M. Galagudza, MD, PhD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Experimental Medicine, Federal Almazov North-West Medical Research Centre; Professor of the Department of Pathophysiology and Clinical Pathophysiology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ УДЛИНЕНИЯ ПОТЕНЦИАЛОВ ДЕЙСТВИЯ КАРДИОМИОЦИТОВ В ПОГРАНИЧНОЙ ЗОНЕ ИШЕМИИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ И МОДЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Артеева Н.В.¹, Берникова О.Г.^{1,2}, Седова К.А.^{1,3}, Азаров Я.Э.^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт физиологии Коми научного центра Уральского отделения
Российской Академии наук, г. Сыктывкар, Россия

² Медицинский институт федерального государственного бюджетного
учреждения высшего образования «СГУ им. Питирима Сорокина»,
г. Сыктывкар, Россия

³ Чешский технический университет в Праге, г. Кладно,
Чешская республика

Контактная информация:

Артеева Наталия Викторовна
ФГБУ ИФ КНЦ УрО РАН
ул. Первомайская, д. 50, Сыктывкар,
Россия, 167982
E-mail: natalia.arteyeva@gmail.com

Статья поступила в редакцию 04.05.2017
и принята к печати 23.05.2017

Резюме

Актуальность. В экспериментальной модели острой коронарной окклюзии у кошки фибрилляция желудочков в период реперфузии была отмечена у тех животных, у которых длительность потенциалов действия (ДПД) кардиомиоцитов в пограничной зоне ишемии были не уменьшены, а, наоборот, увеличены. **Цель исследования.** Целью настоящей работы было найти электрокардиографические проявления увеличения ДПД кардиомиоцитов в пограничной зоне ишемии как маркеры возможного возникновения фибрилляции желудочков. **Материалы и методы.** Исследования проводили в рамках математической модели желудочков сердца кошки. При моделировании ишемии уменьшали скорость активации, а также изменяли длительность и амплитуду потенциалов действия в соответствии с экспериментальными данными. **Результаты.** Моделирование показало, что увеличение ДПД в пограничной зоне ишемии отображается на ЭКГ в отведениях, наиболее близко расположенных к сердцу (V2, V3), в виде удлинения Т-волны и изменения ее полярности в конечный период реполяризации. Аналогичные особенности Т-волны в эксперименте были отмечены на электрограммах у тех кошек, у которых впоследствии имела место фибрилляция желудочков. **Заключение.** Данные моделирования могут быть полезны для поиска предикторов фибрилляции желудочков, связанной с ишемией миокарда.

Ключевые слова: ишемия, реперфузия, фибрилляция желудочков, ЭКГ, моделирование.

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2017; 4 (2): 71–77.

ELECTROCARDIOGRAPHIC MARKERS OF CARDIOMYOCYTES' ACTION POTENTIALS LENGTHENING IN THE BORDER ZONE OF ISCHEMIA (EXPERIMENTAL AND MODEL STUDY)

Arteyeva N.V.¹, Bernikova O.G.^{1,2}, Sedova K.A.^{1,3}, Azarov J.E.^{1,2}

¹Institute of Physiology, Komi Science Center, Ural Division, Russian Academy of Sciences, Syktyvkar, Russia

²Medical Institute of Pitirim Sorokin Syktyvkar State University, Syktyvkar, Russia

³Czech Technical University in Prague, Kladno, Czech Republic

Corresponding author:

Natalia V. Arteyeva,
Institute of Physiology, Komi Science Center,
Ural Division, Russian Academy of Sciences,
Pervomayskaya st. 50, Syktyvkar, Russia,
167982
E-mail: natalia.arteyeva@gmail.com

Received 04 May 2017; accepted
23 May 2017.

Abstract

Background: Ventricular fibrillation within the first 5 min of reperfusion was observed in the animals with lengthening but not shortening of action potential duration (APD) in the border zone of ischemia. **Objective:** The objective of the study was to find the electrocardiographic manifestations of the APD changes in the border zone of ischemia as the markers of ventricular fibrillation. **Design and methods:** The simulations were carried out using the model of the cat heart ventricles. To simulate the ischemia, we decreased activation velocity and modified the durations and the amplitudes of action potentials. **Results:** The simulations showed that APD's increase in the border zone of ischemia was detectable in the ECG leads most proximal to the heart (V2, V3). It was manifested by the T-wave lengthening and the change of its polarity in the terminal period of repolarization. The similar T-wave features were observed in the electrograms of cats with the reperfusion ventricular fibrillation. **Conclusion:** The simulation data can be useful for the development of new methods of diagnostics of the most dangerous types of ischemia associated with ventricular fibrillation.

Key words: ischemia, reperfusion, ventricular fibrillation, ECG, simulation.

For citation: Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2017; 4 (2): 71–77.

Список сокращений

ДПД — длительность потенциалов действия,
ЭКГ — электрокардиограмма.

Введение

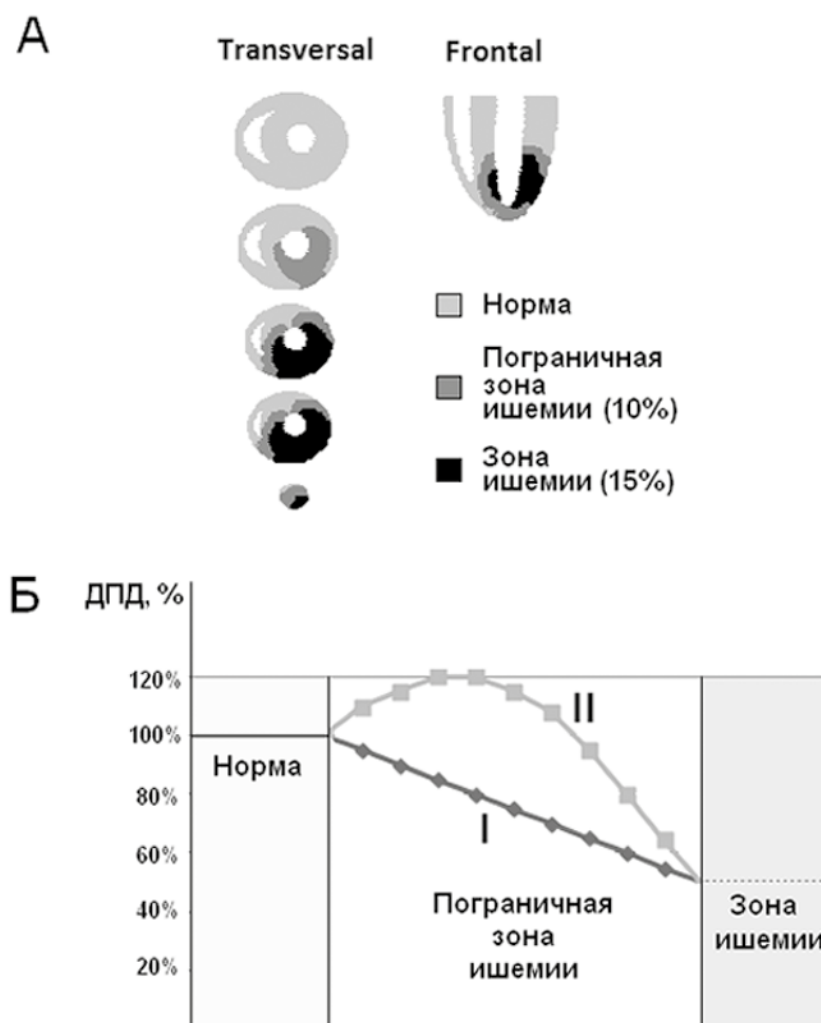
Успешная ЭКГ-диагностика острой ишемии миокарда требует точных знаний о взаимосвязи между электрофизиологическими процессами в ишемической области и особенностями ЭКГ. Одним из источников получения таких знаний является математическое моделирование.

На сегодняшний день известно, что ишемия миокарда ассоциируется с задержкой проведения возбуждения [1-3], укорочением потенциалов дей-

ствия и уменьшением их амплитуды [4-5]. Известно также, что субэндокардиальные слои в большей степени подвержены влиянию ишемии, нежели субэпикардиальные [6-7]. На ЭКГ ишемическое повреждение миокарда проявляется в виде изменения комплекса QRS и смещения сегмента ST [3].

Одним из наиболее опасных последствий острой ишемии и реперфузии миокарда является развитие фибрилляции желудочков. В экспериментах на животных было показано, что изменения длительности потенциалов действия (ДПД), происходящие в пограничной зоне ишемии, могут быть причиной развития фибрилляции желудочков. При создании острой окклюзии передней межжелудоч-

Рисунок 1.



А, положение и размер зоны ишемии и пограничной зоны ишемии в модели желудочков сердца кошки. Показаны трансверсальные (Transversal) и фронтальный (Frontal) срезы модели. Размер обеих зон указан в % от общего объема модели. Б, Величина ДПД в зоне ишемии и в пограничной зоне ишемии в модели. (I) – уменьшение ДПД в пограничной зоне, (II) – увеличение ДПД в пограничной зоне.

ковой ветви левой коронарной артерии в эксперименте у кошек фибрилляция желудочков в период реперфузии была отмечена у тех животных, у которых ДПД кардиомиоцитов в пограничной зоне ишемии была не уменьшена, а, наоборот, увеличена [8]. Таким образом, увеличение ДПД в пограничной зоне ишемии может быть фактором риска фибрилляции желудочков.

Целью настоящей работы было найти электрокардиографические проявления увеличения ДПД кардиомиоцитов в пограничной зоне ишемии как маркеры возможного возникновения фибрилляции желудочков.

Материалы и методы

Исследования проводили в рамках дискретной компьютерной модели желудочков сердца [9-10].

Форму желудочков сердца, положение начальных очагов активации и морфологию потенциалов действия задавали на основе экспериментальных данных по кошке [11-12]. При вычислении внесердечных потенциалов проводящую среду тела рассматривали как однородный неограниченный проводник, поверхность торса задавали в виде эллиптического цилиндра. Потенциалы на поверхности торса вычисляли с учетом реального положения сердца в грудной клетке кошки.

Локализация и размер зоны ишемии миокарда и пограничной зоны ишемии в модели (Рис. 1, А) соответствовали их расположению в эксперименте [8]. При моделировании ишемии в два раза уменьшали скорость активации в зоне ишемии, а также изменяли параметры потенциалов действия в зоне ишемии и в пограничной зоне. В соответ-

ствии с данными литературы [6], в зоне ишемии уменьшали амплитуды потенциалов действия (на 50% в субэпикардиальных слоях модели и на 10% в субэндокардиальных слоях) и их длительность (на 50% в субэпикардиальных слоях модели и на 20% в субэндокардиальных слоях). В пограничной зоне ишемии ДПД изменяли двумя способами, в соответствии с нашими экспериментальными данными [8]: (I) постепенно уменьшали ДПД от нормальной области к зоне ишемии на 50%; (II) увеличивали ДПД в пограничной зоне на 20% от нормы, а затем уменьшали их по мере приближения к зоне ишемии на 50% от нормы (Рис. 1, Б).

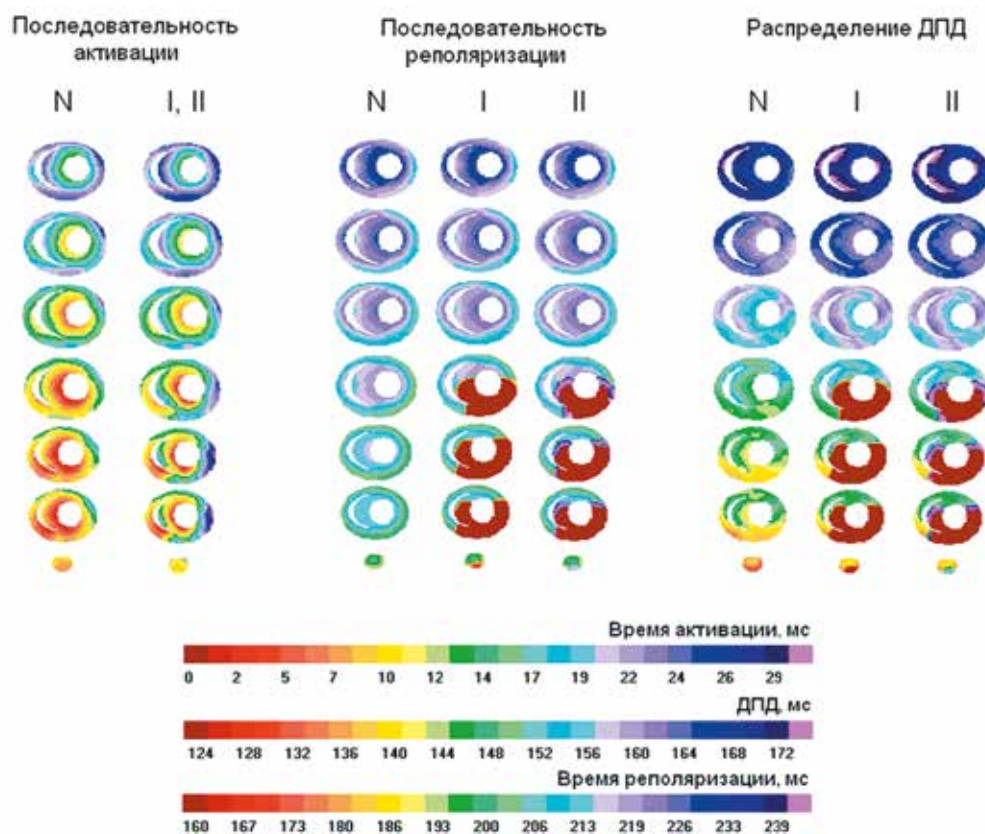
В экспериментальной модели острой локальной ишемии миокарда проводили обратимое лигирование передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии. Длительность окклюзии составляла 30 минут. При помощи гибких интрамуральных электродов, установленных в основание, середину и верхушку левого желудочка, в основание и верхушку правого желудочка, были зарегистрированы 88 униполярных электрограмм с эпикардиальных, интрамуральных и эндокардиальных слоев миокарда.

Результаты

Последовательность активации желудочков сердца. Различия между последовательностью активации в норме и при ишемии состояли в замедлении активации в зоне ишемии в два раза, увеличении общей длительности активации на 25% (с 26 до 32 мс), и перемещении зоны наиболее поздней активации в субэпикард латеральной части левого желудочка (Рис. 2).

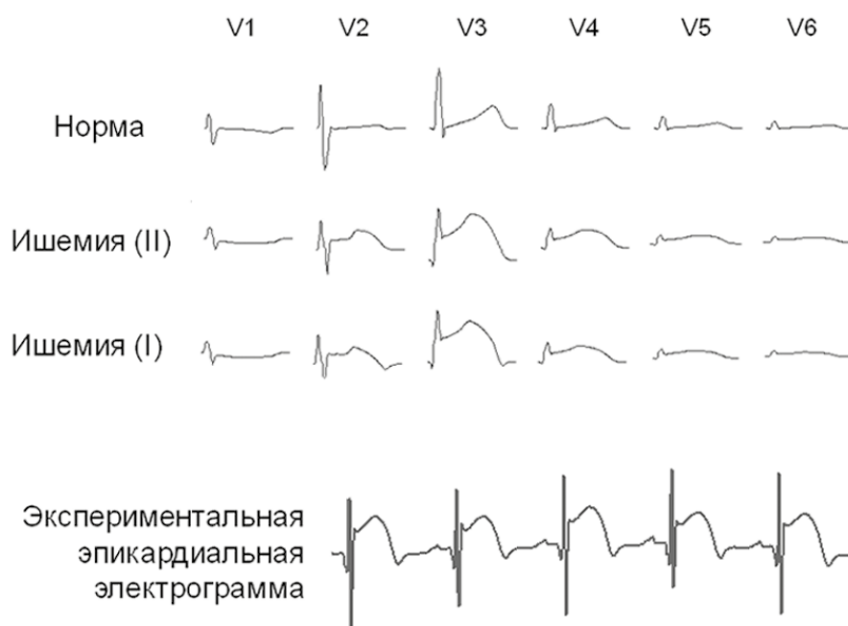
Последовательность реполяризации желудочков сердца. При нормальных условиях направление реполяризации в модели было от верхушки к основанию, от левого желудочка к правому, и от вентральной поверхности желудочков к дорсальной (Рис. 2). Изменения реполяризации затронули нижнюю часть модели, где находилась зона ишемии. В случае, когда ДПД в пограничной зоне ишемии уменьшали, общая последовательность реполяризации не изменялась, так как зона ишемии с укороченными ДПД совпадала с областью более ранней реполяризации при нормальных условиях (Рис. 2). В случае увеличения ДПД в пограничной зоне ишемии область наиболее поздней реполяризации

Рисунок 2. Последовательность активации, распределение ДПД и последовательность реполяризации в модели желудочков сердца кошки в норме (N) и при ишемии (I,II)



Показаны трансверсальные срезы модели. (I) — уменьшение ДПД в граничной зоне ишемии, (II) — увеличение ДПД в граничной зоне ишемии.

Рисунок 3. Смоделированные ЭКГ в прекардиальных отведениях V1-V6 в норме и при ишемии



(I) — уменьшение ДПД в граничной зоне ишемии, (II) — увеличение ДПД в граничной зоне ишемии. В нижней части рисунка показана электрограмма, зарегистрированная на эпикарде желудочка кошки, у которой ДПД в пограничной зоне ишемии были увеличены, и в период реперфузии имела место фибрилляция желудочков.

переместилась из основания в нижнюю половину желудочков, что вызвало изменение направления реполяризации в ее конечный период (Рис. 2).

ЭКГ. Эффект замедления активации при ишемии проявился на смоделированной ЭКГ в виде небольшого удлинения комплекса QRS и незначительного уменьшения его амплитуды (Рис. 3). Подъем сегмента ST наблюдался во всех грудных отведениях, и в наибольшей степени в тех, которые наиболее приближены к сердцу (V2–V4).

В случае, когда ДПД в пограничной зоне ишемии уменьшали, Т-волна на всех смоделированных ЭКГ была однофазной (Рис. 3, I). В случае, когда ДПД в пограничной зоне увеличивали, Т-волна была двухфазной в отведениях, наиболее приближенных к сердцу (V2–V3) — изменялась ее полярность в завершающий период реполяризации (Рис. 3, II). Подобные особенности в морфологии Т-волны наблюдали в эксперименте на эпикардиальных электрограммах, зарегистрированных у животных, у которых впоследствии развилась реперфузионная фибрилляция желудочков (Рис. 3).

Обсуждение

Сочетая анализ данных интрамурального картирования кардиопотенциалов в желудочках сердца кошки с методами математического моделиро-

вания, мы рассмотрели формирование Т-волны в ST-T период при обратимой острой ишемии миокарда, когда скорость распространения возбуждения в зоне ишемии была снижена, но электрически неактивные зоны еще не сформировались.

Изменения комплекса QRS. В нашей модели общая последовательность активации при ишемии не отличалась кардинально от нормальной. Эффект ишемии выразился в увеличении общего времени активации желудочков на одну четверть и смещении зоны наиболее поздней активации из основания в латеральную область левого желудочка. Изменения комплекса QRS были минимальными: удлинение длительности и незначительное уменьшение амплитуды. Это можно объяснить увеличением времени активации и снижения ее интенсивности. Похожие изменения комплекса QRS были продемонстрированы в другом модельном исследовании при аналогичной локализации зоны ишемии [13].

Сдвиг сегмента ST. На сегодняшний день известны, по крайней мере, две причины сдвига (элевации) сегмента ST. Во-первых, это изменения величины потенциала покоя и величины плато трансмембранного потенциала в зоне ишемии (как в нашей модели). При нормальных условиях, величины плато и потенциала покоя приблизительно одинаковы во всем объеме миокарда; в результате отсутствия различий в величине плато между

желудочковыми миоцитами формируется изоэлектрический сегмент ST [3]. Ишемия порождает различия в величине трансмембранного потенциала между нормальной и ишемической областями, в результате чего возникает сдвиг сегмента ST [14]. Другими словами, сдвиг сегмента ST вызван «токами повреждения», вытекающими из нормальной зоны (-) в ишемическую зону (+) с «резанными» потенциалами действия [3].

Вторая возможная причина элевации сегмента ST при ишемии — существенное замедление распространения возбуждения в желудочках сердца. Элевация сегмента ST может быть вызвана значительным удлинением зубца R [2-3]. Изменения сегмента ST, сходные с теми, что наблюдаются при ишемии, были смоделированы путем замедления распространения возбуждения без изменений характеристик потенциалов действия [15]. Однако данный эффект имеет место лишь в том случае, когда возбуждение желудочков замедлено до такой степени, что деполяризация «накладывается» на реполяризацию. В течение первых 30 минут обратимой острой ишемии в наших экспериментах замедление деполяризации не было столь значительным.

Изменения Т-волны. В результате увеличения ДПД в пограничной зоне ишемии область наиболее поздней реполяризации перемещается из основания желудочков в область верхушки. Таким образом, в заключительный период реполяризации направление результирующего вектора реполяризации изменяется на противоположное, что вызывает изменение полярности Т-волны. Однако амплитуда результирующего вектора в этот период мала (ведь почти весь объем желудочков уже реполяризован), и эти изменения отображаются только в отведениях, наиболее близко расположенных по отношению к сердцу. Тем не менее изменения полярности Т-волны в заключительный период реполяризации могут быть легко обнаружены, и их обнаружение не требует каких-либо вычислительных манипуляций.

Ограничения исследования. Основные ограничения данного исследования — использование в модели одинаковой морфологии потенциала действия для всех областей миокарда и однородной неограниченной модели торса. Тем не менее, эти упрощения не должны сильно повлиять на результаты моделирования: во-первых, мы рассмотрели завершающий период реполяризации, когда морфология «spike-and-dome» эпикардиальных кардиомиоцитов уже не отображается на ЭКГ; во-вторых, неоднородность и ограниченность торса влияют в основном на амплитуду ЭКГ, но не на ее конфигурацию.

Выводы данного исследования основаны на экспериментальном материале, полученном на кош-

ках. Однако результаты моделирования достаточно универсальны и не привязаны к определенному виду животных. Если в клинических условиях у пациентов с острой коронарной окклюзией будет обнаружено удлинение процесса реполяризации (увеличение ДПД) в пограничной зоне ишемии, и установлена связь этих электрофизиологических изменений с высоким риском жизнеугрожающих аритмий, то электрографическим показателем аритмогенной готовности миокарда будут являться найденные в этом исследовании изменения Т-волны в прекардиальных отведениях.

Заключение

Моделирование показало, что увеличение ДПД в пограничной зоне ишемии отображается на ЭКГ в отведениях, наиболее близко расположенных по отношению к сердцу (V2, V3). Оно проявляется в виде удлинения Т-волны и изменения ее полярности в заключительный период реполяризации.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Holland RP, Brooks H. The QRS complex during myocardial ischemia. An experimental analysis in the porcine heart. J Clin Invest. 1976; 57(3):541–550.
2. Spekhorst H, SippensGroenewegen A, David GK et al. Body surface mapping during percutaneous transluminal coronary angioplasty. QRS changes indicating regional myocardial conduction delay. Circulation. 1990; 82(3): 879–896.
3. Di Diego JM, Antzelevitch C. Acute myocardial ischemia: Cellular mechanisms underlying ST segment elevation. J Electrocardiol. 2014; 47(4):486–490.
4. Rodriguez B, Trayanova N, Noble D. Modeling Cardiac Ischemia. Ann N Y Acad Sci. 2006; 1080:395–414.
5. Alexandre J, Schiariti M, Rouet R et al. Rabbit ventricular myocardium undergoing simulated ischemia and reperfusion in a double compartment tissue bath: a model to investigate both antiarrhythmic and arrhythmogenic likelihood. Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol. 2013; 5(1):52–60.
6. Lukas A, Antzelevitch C. Differences in the electrophysiological response of canine ventricular epicardium and endocardium to ischemia. Role of the transient outward current. Circulation. 1993; 88(6):2903–2915.
7. Piktel JS, Rosenbaum DS, Wilson LD. Mild Hypothermia Decreases Arrhythmia Susceptibility in a Canine Model of Global Myocardial Ischemia. Crit Care Med. 2012; 40(11): 2954–2959.
8. Bernikova OG, Sedova KA, Azarov YE et al. Ventricular myocardial repolarization in acute coronary occlusion and reperfusion in cats. Dokl Biol Sci. 2011; 437:69–71.

9. Artyeva NV, Goshka SL, Sedova KA et al. What does the T(peak)-T(end) interval reflect? An experimental and model study. *J Electrocardiol.* 2013; 46(4):296 e1-e8.

10. Artyeva NV, Azarov JE, Vityazev VA et al. Action potential duration gradients in the heart ventricles and the cardiac electric field during ventricular repolarization (a model study). *J Electrocardiol.* 2015; 48(4):678–685.

11. Kimura S, Bassett AL, Kohya T et al. Simultaneous recording of action potentials from endocardium and epicardium during ischemia in the isolated cat ventricle: relation of temporal electrophysiologic heterogeneities to arrhythmias. *Circulation.* 1986; 74(2):401–409.

12. Sedova K, Bernikova O, Azarov J et al. Effects of echinochrome on ventricular repolarization in acute ischemia. *J Electrocardiol.* 2015; 48(2):181–186.

13. van Dam PM, Oostendorp TF, van Oosterom A. Application of the fastest route algorithm in the interactive simulation of the effect of local ischemia on the ECG. *Med Biol Eng Comput.* 2009; 47:11–20.

14. MacLachlan MC, Sundnes J, Lines GT. Simulation of ST Segment Changes During Subendocardial Ischemia Using a Realistic 3-D Cardiac Geometry. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2005; 52(5):799–807.

15. Bacharova L, Szathmary V, Mateasik A. QRS complex and ST segment manifestations of ventricular ischemia: The effect of regional slowing of ventricular activation. *J Electrocardiol.* 2013; (46): 497–504.

Информация об авторах:

Артеева Наталия Викторовна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории физиологии сердца, ФГБУ ИФ КНЦ УрО РАН;

Берникова Олеся Геннадьевна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории физиологии сердца

ФГБУ ИФ КНЦ УрО РАН, доцент кафедры терапии, Медицинский институт ФГБУ ВО «СГУ им. Питирима Сорокина»;

Седова Ксения Андреевна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории физиологии сердца, ФГБУ ИФ КНЦ УрО РАН, научный сотрудник кафедры биомедицинских технологий факультета биомедицинской инженерии, Чешский технический университет в Праге;

Азаров Ян Эрнестович, д.б.н., доцент, заведующий лабораторией физиологии сердца, ФГБУ ИФ КНЦ УрО РАН, заведующий кафедрой физиологии, Медицинский институт ФГБУ ВО «СГУ им. Питирима Сорокина».

Author information:

Natalia V. Artyeva, Phd, senior researcher of the laboratory of heart physiology Institute of Physiology, Komi Science Center, Ural Division, Russian Academy of Sciences;

Olesya G. Bernikova, PhD, assistant professor, senior researcher of the laboratory of heart physiology, Institute of Physiology, Komi Science Center, Ural Division, Russian Academy of Sciences; Medical Institute of Pitirim Sorokin Syktyvkar State University;

Ksenia A. Sedova, PhD, senior researcher of the laboratory of heart physiology, Institute of Physiology, Komi Science Center, Ural Division, Russian Academy of Sciences, researcher of the department of biomedical technology of the faculty of biomedical engineering, Czech Technical University in Prague;

Jan E. Azarov, Dr of Sci., assistant professor, director of the laboratory of heart physiology, Institute of Physiology, Komi Science Center, Ural Division, Russian Academy of Sciences; Medical Institute of Pitirim Sorokin Syktyvkar State University.

ПРОФИЛЬ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ, ПРОЛАКТИНА И ССГ НА ПОЗДНИХ ЭТАПАХ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ САРКОМЫ 45 В ПЕЧЕНЬ У САМЦОВ КРЫС

Каплиева И.В., Франциянц Е.М., Трепитаки Л.К., Черярина Н.Д.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Ростовский научно-исследовательский онкологический институт»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Ростов-на-Дону, Россия

Контактная информация:

Каплиева Ирина Викторовна
ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России
14-я линия, д.63,
Ростов-на-Дону, Россия, 344037
E-mail: kaplirina@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 17.03.2017
и принята к печати 15.06.2017.

Резюме

Актуальность. Метастазирование в печень является важной, но до конца не исследованной проблемой. **Цель.** Изучение метаболизма гормонов, пролактина и секс-стероид связывающего глобулина в семенниках, предстательной железе, опухоли, метастазах и сыворотке крови на этапе сформированных метастазов в печени. **Материалы и методы.** Работа выполнена на 23 белых беспородных крысах-самцах. В ткани печени методом РИА определяли содержание эстрадиола (E_2), общего тестостерона (Тобщ), пролактина (ПРЛ), прогестерона (P_4), методом ИФА — свободного тестостерона (Тсв), эстрона (E_1), секс-стероид связывающего глобулина (ССГ) через 5 недель (до появления метастазов в печени) и через 7 недель (в период сформированных метастазов в печени) без/с отдаленными метастазами в легких. **Результаты.** Период сформированных метастазов в печени характеризовался накоплением E_1 , больше — в метастазах (более чем в 6,0 раз), P_4 (более чем в 2,0 раза), Тобщ (более чем в 3,0 раза) и уменьшением уровня ПРЛ (более чем в 2,1 раза) и Тсв (более чем в 3,3 раза) в метастазах и тканях их окружающих. Отличительными признаками метастазов печени, сочетающихся с отдаленными метастазами в легких, являлись: большее (в 5,2 раза) увеличение содержания P_4 , большее (в 2,2 раза) увеличение уровня E_1 в метастатических узлах, большее (почти в 2 раза) содержание Тсв.

Выводы. Профиль половых гормонов в сформированных метастазах печени зависит от наличия или отсутствия отдаленных метастазов.

Ключевые слова: метастазы в печени, половые гормоны, крысы-самцы

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2017; 4 (2): 78–87.

PROFILE OF SEX HORMONES, PROLACTIN AND SSH AT LATE STAGES OF LIVER METASTASIS FROM SARCOMA 45 IN MALE RATS

Kaplieva I.V., Frantsiyants E.M., Trepitaki L.K., Cheryarina N.D.

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author:

Irina V. Kaplieva
Rostov Research Institute of Oncology
14 line, 63,
Rostov-on-Don, Russia, 344037
E-mail: kaplirina@yandex.ru

Received 17 March 2017 ; accepted 15 June 2017.

Abstract

Background. Liver metastasis is an important but poorly studied problem. **Aim.** Study of metabolism of sex hormones, prolactin and sex steroid-binding globulin in the testes, prostate, tumor, metastases (MTS) and blood serum at the later stages of liver metastasis from sarcoma 45. **Material and methods.** The study included 23 white outbred male rats. Levels of estradiol (E_2), total testosterone (T), prolactin (PRL) and progesterone (P_4) were studied in the liver by radioimmunoassay, and free testosterone (fT), estrone (E_1) and sex steroid-binding globulin (SSBG) were studied by ELISA in 5 weeks (before MTS occurrence in the liver) and in 7 weeks (at formed liver MTS) without/with distant metastases to the lungs. **Results.** The time of formed liver MTS was characterized by the accumulation of E_1 , especially in MTS (by more than 6.0 times), P_4 (more than twice), T (by more than 3 times), and lower levels of PRL (by more than 2.1 times) and fT (by more than 3.3 times) in MTS and surrounding tissues. Liver MTS with distant lung MTS were characterized by a higher (by 5.2 times) content of P_4 , higher (by 2.2 times) increase of E_1 in MTS and greater content (by almost 2 times) of fT. **Conclusions.** Sex steroid profile in the formed liver MTS depends on the presence or absence of distant MTS.

Key words: liver metastasis, sex steroids, male rats.

For citation: Translyatsionnaya meditsina= Translational Medicine. 2017; 4 (2): 78–87.

Список сокращений: P_4 — прогестерон, ССГ — секс-стероид связывающий глобулин, Тобщ — общий тестостерон, Тсв — свободный тестостерон, E_2 — эстрадиол, E_1 — эстрон.

Введение. Метастазирование злокачественных опухолей — давняя и до сих пор злободневная проблема, над которой бьются учёные по всему миру. Несмотря на долгое и всестороннее исследование, механизм этого явления до конца неясен. Одним из главных нерешенных вопросов на сегодняшний день остается дилемма: могут ли метастазы вторично метастазировать или нет. Одни ученые являются сторонниками параллельной модели метастазирования, согласно которой метастатические отсеы происходят одновременно в начале развития первичной опухоли и являются конечной точкой опу-

холевой прогрессии [1, 2]. Другие — сторонники линейной модели, при которой первичная опухоль проходит несколько этапов генетических изменений перед тем, как злокачественные клетки приобретут способность метастазировать, поэтому появившиеся метастазы — как максимально злокачественные, в свою очередь, приобретают способность давать метастатические отсеы в другие органы [3, 4, 5]. Впрочем, не исключено, что в реальности могут существовать обе модели метастазирования, зависящие от биологии первичной опухоли. В то же время на сегодняшний день нет абсолютных подтверждений как одному утверждению, так и другому.

Известно, что семейство половых стероидов, включающее не только гормоны, но и промежуточные продукты их синтеза и метаболизма, выступает в качестве инициаторов и промоторов канцеро-

генеза опухолей, привычно относимых к гормонозависимым: опухоли яичников, матки, простаты, молочной железы. Однако, как оказалось, при такой злокачественной патологии как колоректальный рак, который прежде не причисляли к гормоночувствительным, изменяется уровень половых стероидов: регистрируется гиперэстрогения, резко сниженный или высокий, в зависимости от варианта течения рака, уровень циркулирующего тестостерона [6]. Как в эксперименте, так и в клинике обнаружено участие половых стероидов и в патогенезе меланомы [7, 8]. Установлено, что наиболее опасным в плане канцерогенеза является E_1 , который, как предполагается, оказывает стимулирующее действие на экспрессию факторов роста и их рецепторов при меланоме B16/F10 у мышей [8]. Мы не нашли работ, в которых была бы исследована динамика половых гормонов в организме при метастатической болезни печени.

Целью работы явилось изучение особенностей динамики половых гормонов, пролактина и ССГ в семенниках, предстательной железе, первичной опухоли, локализованной в селезенке, метастазах печени и крови у самцов крыс.

Материал и методы. Работа выполнена на 23 белых беспородных крысах-самцах массой 180–250 грамм. Крысы содержались на стандартном водно-пищевом режиме. Первая группа (контроль) — крысы с селезенкой, выведенной под кожу ($n=7$), вторая группа (МТС5) — крысы через 5 недель после введения клеток саркомы 45 (С45) в селезенку ($n=7$), третья группа (МТС7) — крысы через 7 недель после введения клеток С-45 в селезенку: она подразделяется на 2 подгруппы: МТС7А — крысы с регионарными метастазами в печени ($n=6$) и МТС7Б — крысы с регионарными метастазами в печени и отдаленными метастазами в легких ($n=3$). Метастазы в печени у крыс получены по методике предложенной нами ранее [9]. Выбраны следующие сроки исследования: 5 недель — срок предшествующий визуальному появлению метастазов в печени и 7 недель — период сформированных метастазов в печени.

Крыс декапитировали на гильотине, все процедуры проводили в соответствии с международными правилами работы с животными (European Communities Council Directive, 86/609/EEC). Семенники, простату, опухоль селезенки и её паратуморальную зону, печень (при отсутствии визуализации в ней метастазов), метастазы и параметастатические зоны выделяли на льду и готовили цитозольную фракцию на 0,1М калий-фосфатном буфере pH 7,4. Туловищную кровь собирали в сухие стерильные пробирки без консерванта и путем центрифугиро-

вания в холодной центрифуге при 2 тыс. об. в мин в течение 10 мин выделяли сыворотку. В полученных образцах биологического материала исследовали: радиоиммунным методом — уровни эстрадиола (E_2), общего тестостерона (Тобщ), пролактина, прогестерона (P_4) (Иммунотех, Чехия); ИФА методом — содержание свободного тестостерона (Тсв) (ХЕМА, Россия), эстрогена (E_1) (DBC, Канада), секс-стероидсвязывающего глобулина (ССГ) (Алкор-Био, Россия). Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи параметрического критерия Стьюдента на персональном компьютере посредством программы STATISTICA 10.0 и непараметрического критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. Достоверными считали различия между двумя выборками при $p<0.05$.

Результаты исследования.

Печень. Перед выходом метастазов (МТС5), в печени уменьшалось содержание P_4 (в 3,1 раза) и увеличивалось количество E_2 , Тсв и Тобщ соответственно в 1,1 раза, в 3,4 раза и в 15,0 раз (Табл. 1).

Величина E_1 в сформированном метастазе и его параметастатической зоне (МТС7А) увеличивалась и становилась больше контрольных значений ткани печени соответственно в 6,0 раз и в 1,6 раза и значений крыс из группы МТС5 соответственно в 8,3 раза и в 2,2 раза (Табл. 1). Следовательно, в параметастатической зоне уровень E_1 был в 3,7 раза ниже, чем в метастатическом узле. E_2 сохранялся на прежнем высоком уровне только в параметастатической зоне, а в метастазе — снижался в 1,2 раза — до контрольных значений (Табл. 1). Содержание пролактина и Тсв уменьшалось: в метастазе — в 2,1 раза и в 3,3 раза соответственно, в параметастатической зоне — в 2,3 раза и в 3,8 раза соответственно. Концентрации P_4 и Тобщ, напротив — увеличивались: в метастазе — в 2,2 раза и в 13,3 раза соответственно, в параметастатической зоне — в 2,1 раза и в 14,7 раза соответственно, при этом, изначально низкий уровень P_4 возвращался к контрольным цифрам (Табл. 1).

Концентрация E_1 в параметастатической зоне печени у крыс, имеющих, наряду с регионарными метастазами в печени — отдаленные метастазы в лёгких (МТС7Б), была умеренно высокой, как и у крыс из группы МТС7А, в то время как в самом метастазе увеличивалась более значительно — в 18,1 раза по сравнению с группой МТС5 и, в результате, становилась в 8,1 раза больше, чем в собственной параметастатической зоне, и в 2,2 раза больше, чем в метастазе у крыс из группы МТС7А (Табл. 1). Содержание E_2 в метастазе и параметастатической зоне было таким же низким, как и в метас-

Таблица 1. Содержание половых гормонов и пролактина в метастазах печени и их параметастатических зонах (на 1 грамм ткани) на этапе сформированных метастазов в печени

	контроль	MTC5	MTC7A		MTC7B	
			метастаз	парамета- статическая зона	метастаз	парамета- статическая зона
пролактин (нг)	5,57 ±0,72	6,62 ±1,05	3,10 ⁵ ±0,51	2,90 ⁵ ±0,15	2,60 ⁵ ±0,22	5,80 ^{7A,м} ±0,63
прогестерон (нг)	2,31 ±0,30	0,73 ⁺ ±0,15	1,60 ⁵ ±0,20	1,50 ⁵ ±0,28	8,30 ^{+,5} ±0,95	26,10 ^{+,5,7A,м} ±0,31
эстрон (нг)	75,45 ±9,59	54,74 ±4,84	454,5 ^{+,5} ±53,21	122,13 ^{+,5,м} ±8,23	993,42 ^{+,5,7A} ±70,25	122,84 ^{+,5,7A,м} ±13,45
эстрадиол (нг)	1,70 ±0,10	1,92 ⁺ ±0,03	1,62 ⁵ ±0,05	1,91 ^{+,м} ±0,05	1,62 ⁵ ±0,04	1,52 ^{5,7Aп} ±0,05
тестостерон свободный (нг)	1,31 ±0,10	4,45 ⁺ ±1,01	1,34 ⁵ ±0,21	1,18 ⁵ ±0,18	2,42 ^{7Aм} ±0,28	2,34 ^{7Aп} ±0,54
тестостерон общий (нг)	0,01 ±0,00	0,15 ⁺ ±0,03	2,00 ^{+,5} ±0,10	2,20 ^{+,5} ±0,16	2,30 ^{+,5} ±0,42	2,00 ^{+,5} ±0,31

Примечание: ⁺ — достоверные отличия от контроля, ⁵ — достоверные отличия от крыс из группы MTC5, ^{7A} — достоверные отличия и от метастазов и от параметастатической зоны крыс из группы MTC7A, ^{7Am} — достоверные отличия от метастазов крыс из группы MTC7A, ^{7Ap} — достоверные отличия от параметастатической зоны у крыс из группы MTC7A, ^м — достоверные отличия метастазов от параметастатической зоны в пределах одной группы.

тазе у крыс из группы MTC7A. Поэтому неизменившийся уровень E_2 в параметастатической зоне у крыс из группы MTC7A был в 1,3 раза больше, чем уровень E_2 в параметастатической зоне у крыс из группы MTC7B. Количество пролактина в метастазе у крыс из группы MTC7B было низким, как и в группе MTC7A, а в параметастатической зоне — не отличалось от предыдущего периода исследования и двукратно превышало уровень пролактина в параметастатической зоне у крыс из группы MTC7A и в собственном метастазе (Табл. 1). Концентрации P_4 и Тобщ увеличивались: в метастазе — в 11,4 раза и в 7,0 раз соответственно, в параметастатической зоне — в 35,8 раза и в 13,3 раза соответственно. При этом количество P_4 в параметастатической зоне было в 3,1 раза больше, чем в метастазе, а количество Тобщ — одинаковым. Содержание Тсв в метастазе и в параметастатической зоне двукратно превышало значения крыс, не имеющих метастазы в лёгких (Табл. 1).

Селезёнка. В селезенке у крыс из группы MTC5 определялась сформированная опухоль, в гормональном спектре которой преобладал E_1 — его концентрация превышала контрольные величины в 8,2 раза, в то время как в паратуморальной зоне его количество не изменялось (Табл. 2). Уровни E_2

в опухоли и паратуморальной зоне были в 2,3 раза ниже контроля. Содержание Тсв в опухолевом узле было в 1,7 раза больше, чем в паратуморальной зоне, вследствие менее выраженной его редукции. Количество P_4 только в паратуморальной зоне было достоверно в 18,7 раза меньше контроля и в 3,4 раза меньше, чем в опухоли (Табл. 2).

У крыс из группы MTC7A — в период сформированных метастазов в печени, содержание E_1 между опухолью селезёнки и её паратуморальной зоной выравнивалось: в опухоли — уменьшалось в 2,6 раза, в паратуморальной зоне — увеличивалось в 3,5 раза по сравнению с предыдущим периодом исследования (Табл. 2). Уровень E_2 в опухоли оставался более чем в 2,0 раза ниже соответствующего контрольного показателя, при этом концентрация E_2 в паратуморальной зоне была в 1,4 раза меньше, чем в опухоли (Табл. 2). В опухоли уменьшалось содержание P_4 и Тсв соответственно в 2,6 раза и в 4,0 раза, по сравнению с группой MTC5, в то время как в паратуморальной зоне уменьшалось содержание не только P_4 и Тсв, но и пролактина, соответственно в 3,4 раза, в 2,2 раза и в 2,6 раза. В результате количество пролактина и P_4 в паратуморальной зоне становилось меньше, чем в опухоли, соответственно в 1,7 раза и в 4,5 раза (Табл. 2). На фоне одинако-

Таблица 2. Содержание половых гормонов и пролактина в опухоли селезенки и её паратуморальной зоне (на 1 грамм ткани) на этапе сформированных метастазов в печени

	контроль	МТС5		МТС7А		МТС7Б	
		опухоль	паратуморальная зона	опухоль	паратуморальная зона	опухоль	паратуморальная зона
пролактин (нг)	4,38 ±0,40	8,30 ±2,33	6,86 ±1,05	4,30 ± 0,25	2,60^{+,5,о} ±0,20	3,60^{5о} ±0,44	5,10^{7А} ±0,65
прогестерон (нг)	12,51 ±2,60	2,30 ±0,76	0,67^{+,о} ±0,20	0,90^{+,5} ±0,08	0,20^{+,5,о} ±0,03	6,20^{5,7А} ±0,54	3,70^{5,7А,о} ±0,41
эстрон (нг)	141,37 ±1,00	1164,5⁺ ±108,76	132,60^о ±10,92	454,50^{+,5о} ±65,18	586,84^{+,5п} ±66,18	100,65^{5о,7А} ±34,16	642,11^{+,5п,о} ±75,12
эстрадиол (нг)	3,80 ±0,47	1,63⁺ ±0,27	1,54⁺ ±0,23	1,60⁺ ±0,09	1,14^{+,о} ±0,16	1,88^{+,7А} ±0,03	1,46^{+,о} ±0,14
свободный тестостерон (нг)	6,58 ±0,87	3,99⁺ ±0,20	2,29^{+,о} ±0,24	1,00^{+,5} ±0,15	1,04^{+,5} ±0,11	4,61^{+,7А} ±0,21	0,97^{+,5,о} ±0,12
общий тестостерон (нг)	0,28 ±0,09	0,50 ±0,05	-	2,00^{+,5} ±0,25	2,20^{+,5} ±0,44	1,90^{+,5} ±0,14	1,80^{+,5} ±0,12

Примечание: ⁺ — достоверные отличия от контроля, ⁵ — достоверные отличия от крыс из группы МТС5, ^{7А} — достоверные отличия и от крыс из группы МТС7А, ^{7Ао} — достоверные отличия от опухоли крыс из группы МТС7А, ^{7Ап} — достоверные отличия от паратуморальной зоны у крыс из группы МТС7А, ^о - достоверные отличия опухоли от паратуморальной зоны в пределах одной группы.

во низких цифр Тсв в опухоли и паратуморальной зоне регистрировался равнозначно высокий уровень Тобщ: величина Тобщ становилась более чем в 7,0 раз больше по сравнению с контрольной тканью селезенки и более чем в 4,0 раза больше по сравнению с тканью опухоли крыс из группы МТС5 (Табл. 2).

Содержание E_1 в паратуморальной зоне у крыс из группы МТС7Б увеличивалось также, как и у крыс из группы МТС7А — в 3,9 раза по сравнению с МТС 5, а в опухоли, напротив — уменьшалось, в 11,6 раз и становилось в 6,4 раза меньше, чем в собственной паратуморальной зоне, и в 4,5 раза меньше, чем в опухоли у крыс из группы МТС7А (Табл. 2). Уровень E_2 в опухоли оставался низким, но в 1,2 раза превышал аналогичный показатель крыс из группы МТС7А и в 1,3 раза — величину E_2 в собственной паратуморальной зоне (Табл. 2). В отличие от крыс из группы МТС7А, содержание P_4 увеличивалось: в опухоли — в 2,7 раза, в паратуморальной зоне — в 5,5 раза, по сравнению с МТС5. Таким образом, у крыс из группы МТС7Б уровень P_4 был больше: в опухоли — в 6,9 раза, в паратуморальной зоне — в 18,5 раза, по сравнению с группой МТС7А. Однако во всех группах P_4 преобладал в опухолях. Концентрация пролак-

тина в опухоли у крыс из группы МТС7Б уменьшалась в 2,3 раза, но достоверно не отличалась от крыс из группы МТС7А, а в паратуморальной зоне не изменялась и была в 2,0 раза больше, чем у крыс из группы МТС7А (Табл. 2). Количество Тсв у крыс из группы МТС7Б уменьшалось только в паратуморальной зоне (в 2,4 раза), а в опухоли не изменялось. В результате содержание Тсв в опухоли в 4,6 раза превышало аналогичный показатель у крыс из группы МТС7А. Уровень Тобщ увеличивался одинаково и в опухоли, и в паратуморальной зоне, как и у крыс из группы МТС7А (Табл. 2).

Репродуктивные органы. Накануне появления метастазов в печени (МТС5) в репродуктивных органах уменьшалось содержание E_2 : в семенниках — в 1,3 раза, в простате — в 1,2 раза (табл. 3). Количество P_4 в простате у 60% крыс уменьшалось (в 22,0 раза), а у 40% — увеличивалось (в 2,4 раза). Эти изменения сочетались с пятикратным увеличением концентрации E_1 в органе (табл. 3).

В период сформированных метастазов в печени (МТС7А) в репродуктивных органах нарастало содержание P_4 и ССГ. Так, количество P_4 в семенниках становилось в 12,3 раза больше, чем у крыс из группы МТС5. В простате уровень P_4 у всех крыс

Таблица 3. Содержание половых гормонов и ССГ в репродуктивных органах (на 1 грамм ткани) на этапе сформированных метастазов в печени

	Семенник					Предстательная железа			
	конт-роль	МТС 5	МТС 7А	МТС 7Б		конт-роль	МТС 5	МТС 7А	МТС 7Б
прогестерон (нг)	0,88 ±0,26	1,44 ±0,24	17,7^{+,5} ±2,50	8,8^{+,5,7А} ±0,99	прогестерон (нг)	1,76 ±0,70	1,87±0,87 0,08 4,27 ±0,05 ±0,48 60% 40%	3,60⁵ ±0,05	11,50^{+,5,7А} ±0,12
эстрон (нг)	0,71 ±0,12	1,15 ±0,22	0,90 ±0,15	0,11^{+,5,7А} ±0,05	эстрон (нг)	0,33 ±0,09	1,65⁺ ±0,15	1,41⁺ ±0,09	0^{+,5,7А}
эстрадиол (нг)	1,99 ±0,10	1,49⁺ ±0,14	1,96⁵ ±0,22	2,03⁵ ±0,18	эстрадиол (нг)	1,84 ±0,08	1,56⁺ ±0,08	1,47⁺ ±0,08	1,86^{7А} ±0,05
свободный тестостерон (нг)	0,72 ±0,02	0,67 ±0,07	0,05^{+,5} ±0,00	0,20^{+,5,7А} ±0,01	свободный тестостерон (нг)	31,95 ±9,55	17,16 ±4,90	4,31^{+,5} ±0,24	0,51^{+,5,7А} ±0,24
общий тестостерон (нг)	17,64 ±3,22	10,77 ±1,13	1,70^{+,5} ±0,20	5,00^{+,5,7А} ±0,67	общий тестостерон (нг)	0,26 ±0,07	0,13 ±0,04	2,10^{+,5} ±0,18	2,00^{+,5} ±0,25
ССГ (нмоль)	5,36 ±0,80	5,00 ±0,26	12,40^{+,5} ±1,16	2,80^{+,5,7А} ±0,52	ССГ (нмоль)	5,36 ±0,80	5,75 ±0,46	12,43^{+,5} ±2,22	1,40^{+,5,7А} ±0,35

Примечание: ⁺ — достоверные отличия от контроля, ⁵ — достоверные отличия от крыс из группы МТС5, ^{7А} — достоверные отличия от крыс из группы МТС7А.

достигал высоких значений крыс из группы МТС5: низкий уровень гормона у 60% животных увеличился в 45 раз (Табл. 3). Уровень ССГ увеличивался примерно одинаково и в семенниках, и в простате соответственно в 2,5 раза и в 2,2 раза. Содержание эстрогенов практически не изменялось, за исключением уровня E_2 в семенниках, который становился в 1,3 раза больше, чем в предыдущем периоде исследования, и достигал контрольных показателей. Уровень андрогенов уменьшался: Тсв — в 13,4 раза в семенниках и в 4,0 раза в простате, Тобщ — в 6,3 раза в семенниках. Исключение — рост Тобщ в простате в 16,2 раза относительно группы МТС5 (Табл. 3).

У крыс с отдаленными метастазами в легких (МТС7Б), также, как и у крыс, их не имеющих, нарастало содержание P_4 в семенниках — в меньшей степени, чем у крыс из группы МТС7А, в простате — в большей степени (Табл. 3). Так, уровень P_4 в семенниках был в 2,0 раза меньше, чем у крыс из группы МТС7А и в 6,1 раза больше, чем у крыс из группы МТС5; уровень P_4 в простате был в 3,2 раза больше, чем у крыс из группы МТС7А и в 2,7 раза больше, по сравнению с максимальным уровнем гормона у крыс из группы МТС5 (Табл. 3). Количество E_1 , напротив, резко уменьшалось: в семенниках — в 10,5 раз, в простате — до 0. Концентрация E_2 в семенниках увеличивалась также, как и в груп-

пе МТС7А, в простате — соответствовала контролю и была в 1,3 раза больше, чем у крыс из группы МТС7А. Содержание андрогенов в семенниках уменьшалось в меньшей степени, чем в группе МТС7А: Тсв — в 3,4 раза, Тобщ — в 2,2 раза, по сравнению с предыдущим периодом, и было соответственно в 4,0 раза и в 2,9 раза больше, чем в группе МТС7А (Табл. 3). В простате концентрация Тсв уменьшалась значительно — в 33,6 раза по сравнению с МТС5 и в 8,5 раза по сравнению с МТС7А. Так же, как и в группе МТС7А в простате регистрировался рост Тобщ — в 15,4 раза относительно группы МТС5. В отличие от крыс из группы МТС7А, уменьшалось содержание ССГ: в семенниках — в 1,8 раза, в простате — в 4,1 раза по сравнению с предыдущим периодом исследования. Таким образом, уровень ССГ в семенниках становился в 4,4 раза, а в простате — в 8,9 раза ниже, чем у крыс из группы МТС7А (Табл. 3).

Кровь. В крови крыс из группы МТС5 концентрации пролактина и E_2 были меньше контроля соответственно в 1,7 раза и в 1,4 раза, а содержание Тсв — больше в 46,3 раза (табл.4).

У крыс с регионарными метастазами в печени (МТС7А) сывороточные уровни пролактина, P_4 , Тсв и Тобщ уменьшались соответственно в 3,1 раза, в 2,3 раза, в 9,7 раза и в 2,7 раза, в то время, как содержание E_2 увеличивалось в 2,3 раза (Табл.

Таблица 4. Содержание половых гормонов, пролактина и ССГ в сыворотке крови (в 1 миллилитре) на этапе сформированных метастазов в печени

	контроль	MTC5	MTC7A	MTC7B
пролактин (нг)	1,79 ±0,27	1,07⁺ ±0,22	0,34^{+,5} ±0,02	0,36^{+,5} ±0,04
прогестерон (нг)	11,08 ±1,47	17,35 ±2,37	7,50⁵ ±0,09	28,67^{+,5,7A} ±3,11
эстрон (пг)	9,22 ±0,29	12,79 ±1,34	12,52 ±1,05	14,66⁺ ±1,69
эстрадиол (нг)	61,78 ±2,62	43,60⁺ ±4,95	100,0^{+,5} ±6,50	155^{+,5,7A} ±7,89
свободный тестостерон (пг)	0,04 ±0,01	1,85⁺ ±0,53	0,19^{+,5} ±0,02	0,10^{+,5,7A} ±0,01
общий тестостерон (нг)	0,79 ±0,11	1,12 ±0,17	0,42^{+,5} ±0,05	0,35^{+,5} ±0,04
ССГ (нмоль)	0,62 ±0,03	-	0,95⁺ ±0,05	0,47^{+,7A} ±0,03

Примечание: ⁺ — достоверные отличия от контроля, ⁵ — достоверные отличия от крыс из группы MTC5, ^{7A} — достоверные отличия и от MTC7A.

4). При этом концентрации пролактина и Тобщ становились ниже контроля — в 5,3 раза и в 1,9 раза соответственно, Р₄ — не отличался, а Е₂, Тсв и ССГ — были больше контроля в 1,6 раза, в 4,8 раза и в 1,5 раза соответственно (Табл. 4).

В крови крыс с отдаленными метастазами в лёгких (MTC7B) уменьшалось содержание: пролактина и Тобщ — так же, как и у крыс, не имеющих лёгочных метастазов, и Тсв — в большей степени, его уровень был в 1,9 раза ниже, чем у крыс из группы MTC7A (Табл.4). Сывороточная концентрация эстрогенов увеличивалась значительно: уровень Е₂ возрастал в 2,5 раза по сравнению с MTC5 и становился в 1,6 раза больше, чем в группе MTC7A, а содержание Е₁, хотя достоверно и не отличалось от MTC7A, становилось в 1,6 раза больше, чем в контрольной группе (Табл.4). В отличие от крыс из группы MTC7A, концентрация Р₄ увеличивалась в 1,7 раза и становилась в 3,8 раза больше, чем у группы сравнения (MTC7A). В сыворотке, как и в простате у крыс из группы MTC7B, уменьшался уровень ССГ — он был в 1,3 раза меньше контроля и в 2 раза меньше крыс из группы MTC7A (Табл. 4).

Обсуждение результатов.

На 5-й неделе эксперимента (MTC5) основным гормональным фактором сформированной опухо-

ли, локализованной в селезенке, оказался Е₁, значительный уровень которого пополнялся, видимо, из нескольких источников: за счет синтеза Е₁ de novo преимущественно в паратуморальной зоне (редукция Р₄ в паратуморальной зоне и накопление Е₁ — больше в опухоли); за счет Е₁, синтезируемого в большом количестве в других тканях, например, простате; за счет ароматизации тестостерона в опухоли и её паратуморальной зоне (редукция Тсв, больше — в паратуморальной зоне).

В печени, накануне выхода в ней метастазов, регистрировалась повышенная продукция андрогенов и активировался синтез Е₂, при этом уровень Е₂ в других органах и крови — уменьшался. Увеличение концентрации Е₂ и тестостерона, в совокупности с обнаруженным нами ранее ростом кортизола в печени [10], создавали условия для формирования метастатического поля, в рамках которого в последующем развивались метастазы. Причем Е₂ и кортизол на этом этапе синтезировались непосредственно в ткани печени de novo из холестерина. Известно, что синтезируемые локально в тканях стероиды, не попадая в кровоток, могут оказывать местный иммуносупрессивный эффект, тем самым способствуя инвазии опухолевых клеток и метастазированию [11, 12].

На 7-й неделе эксперимента — в период сформированных метастазов в печени (MTC7A), в мета-

стазе (в большей степени) и параметастатической зоне (в меньшей степени) происходило накопление E_1 . Этот факт был обусловлен, как и в опухоли селезенки у крыс из группы МТС5, несколькими механизмами. Во-первых, синтезом E_1 в метастазе и параметастатической зоне (увеличение содержания E_1 и P_4). Причем пополнение уровня E_1 в метастазе происходило и за счет его местного синтеза и за счет его синтеза в параметастатической зоне и последующим поступлением в метастаз (большой уровень E_1 в метастазе на фоне одинакового увеличения P_4 в метастазе и параметастатической зоне). Второй механизм увеличения количества E_1 в метастазах печени — ароматизация андрогенов, синтезированных в репродуктивных органах, а, возможно, и в других тканях. Этот механизм подтверждает, с одной стороны — низкий уровень Тсв и высокий уровень Тобщ и в метастазе, и в параметастатической зоне, с другой стороны — особенность стероидогенеза в гонадах. Так, в семенниках на фоне увеличения содержания P_4 и E_2 , свидетельствующего об усилении синтетических процессов в органе, регистрировалось резкое уменьшение содержания всех фракций тестостерона. Факт дефицита андрогенов в семенниках, по всей видимости, был обусловлен тем, что вновь синтезированный тестостерон сразу образовывал транспортные комплексы с белками-переносчиками, которые поступали в кровь и направлялись к тканям-мишеням: метастамам в печени и опухоли в селезенке; такой мишенью могла быть и простата (увеличение количества Тобщ, на фоне редукции, как и в семенниках, Тсв).

При анализе стероидогенеза в опухоли селезенки обращает на себя внимание сохраняющееся накопление E_1 , которое мы выявили на предыдущем этапе, что способствовало перенапряжению системы синтеза половых стероидов с истощением уровня P_4 и Тсв — в опухоли и её паратуморальной зоне; E_2 — в паратуморальной зоне. Однако, в отличие, от предшествующего этапа злокачественного роста, регистрировалось перераспределение E_1 с равнозначным его содержанием в опухоли и паратуморальной зоне, причиной чего, по нашему мнению, могло являться уменьшение процессов синтеза E_1 в паратуморальной зоне вследствие истощения субстрата (P_4) и/или торможение поступления E_1 из паратуморальной зоны, где он синтезировался, в опухоль.

Снижение уровня пролактина в метастазе, опухоли и паратуморальной зоне могло указывать на ослабление иммунной противоопухолевой защиты организма. Известно, что пролактин путём увеличения пролиферации и дифференцировки

лимфоцитов, может стимулировать местный иммунитет и защищать организм от злокачественного роста [13].

У крыс, имеющих наряду с регионарными метастазами в печени — отдаленные метастазы в легких (группа МТС7Б), отмечалось большее накопление E_1 в метастазах печени, чем у крыс из группы МТС7А. Причиной такой динамики эстрогенов, вероятно, мог быть более активный синтез E_1 в метастазе *de novo* и превращение большого количества Тсв, поступающего из репродуктивной системы (большой, чем в группе МТС7А, уровень Тсв, на фоне такого же высокого уровня Тобщ в метастазе и в параметастатической зоне), вследствие большего напряжения тестостерон-синтезирующей функции семенников (меньшая степень увеличения P_4 , значительное снижение E_1 , большее, хотя и низкое содержание Тобщ и Тсв, уменьшение уровня ССГ). В параметастатической зоне более низкое, чем в метастазе, содержание E_1 в сочетании с более высоким уровнем P_4 могло быть обусловлено меньшей активностью ферментов, участвующих в синтезе E_1 *de novo*.

Большая активация синтеза тестостерона в семенниках у крыс с отдаленными метастазами (МТС7Б) сочеталась с уменьшением содержания ССГ в репродуктивных органах и крови, в то время, как у крыс без отдаленных метастазов (МТС7А) меньшая тестостерон-синтезирующая активность семенников сочеталась с увеличением содержания ССГ в репродуктивных органах и крови на фоне практически равнозначного увеличения концентрации Тобщ в простате у крыс обеих групп. Тестостерон, синтезируемый в семенниках, в норме связывается как с альбумином, так и с ССГ. Увеличение концентрации ССГ у крыс без отдаленных метастазов указывало на преобладающее связывание тестостерона с альбумином, в то время, как у крыс с отдаленными метастазами — на преобладающее связывание тестостерона с ССГ. Установлено, что альбумин связывает стероиды с ограниченной специфичностью и низкой аффинностью, поэтому легко теряет с ними связь, тем самым, пополняя их концентрацию в крови. ССГ, напротив, связывает стероиды с высоким сродством и специфичностью, труднее с ними расстается и целенаправленно доставляет их в органы-мишени, «не теряя по дороге» [14]. По всей видимости, именно этот механизм и обуславливал более высокую концентрацию Тсв в крови у крыс из группы МТС7А и более высокую концентрацию Тсв в метастазе и параметастатической зоне печени у крыс из группы МТС7Б. Более низкая концентрация Тсв в крови у крыс из группы МТС7Б

Таблица 5. Гормональный профиль метастазирования в печень на этапе сформированных метастазов

	Общие признаки	Отличия	
		метастазы в печени	метастазы в печени в сочетании с метастазами в легких
Печень	1. Накопление E_1 , больше — в метастазе, вследствие усиления его местного синтеза из поступившего из крови тестостерона и/или де ново; 2. Уменьшение уровня пролактина в метастазе.	1. Умеренное накопление E_1 в метастазе, вследствие меньшего поступления тестостерона из крови и умеренной активации его синтеза, больше — в метастазе (незначительный рост P_4); 2. Уменьшение уровня пролактина в параметастатической зоне.	1. Значительное накопление E_1 в метастазе, вследствие большего поступления тестостерона из крови и выраженной активации его синтеза, больше — в параметастатической зоне (значительный рост P_4); 2. Стабильный уровень пролактина в параметастатической зоне.
Селезенка	1. Уменьшение накопления E_1 в опухоли и умеренное увеличение уровня E_1 в паратуморальной зоне; 2. Большее содержание E_2 в опухоли; 3. Меньшее содержание $T_{св}$ в паратуморальной зоне; 4. Уменьшение уровня пролактина.	1. Умеренное уменьшение накопления E_1 в опухоли; 2. За счёт уменьшения содержания E_2 в паратуморальной зоне; 3. Низкий уровень $T_{св}$ в опухоли; 4. В паратуморальной зоне.	1. Значительное уменьшение накопления E_1 в опухоли; 2. За счёт увеличения содержания E_2 в опухоли; 3. Увеличение содержания $T_{св}$ в опухоли; 4. В опухоли.
Репродуктивные органы	Активация синтеза тестостерона и увеличение его связывания с белками-переносчиками.	Умеренное увеличение синтеза тестостерона в семенниках с последующим его низкоаффинным связыванием с альбумином, приводящее к большему содержанию $T_{св}$ в крови и, как следствие — меньшему поступлению $T_{св}$ к опухолям и метастазам.	Выраженная активация синтеза тестостерона в семенниках с последующим его высокоаффинным связыванием с ССГ, приводящим к меньшему содержанию $T_{св}$ в крови и, как следствие — большему поступлению $T_{св}$ к опухолям и метастазам
Кровь	Гипер- E_2 -емия, гипо- $T_{св}$ -емия, гипопролактинемия.	Умеренное увеличение E_2 , меньшее снижение $T_{св}$, гипер-ССГ-емия, уменьшение уровня P_4 .	Значительное увеличение E_2 , большее снижение $T_{св}$, гипо-ССГ-емия, гипер- P_4 -емия

косвенно указывала на большую степень повреждения у них эндотелия сосудов, что могло являться одним из факторов отдаленного метастазирования в легкие [15]. Обобщенные особенности профиля половых гормонов, пролактина и ССГ при метастазировании в печень представлены в таблице 5.

Выводы. Таким образом, метастазирование в печень сопровождается увеличением тестостерон-синтезирующей функции семенников, усилением процессов ароматизации тестостерона в ор-

ганизме с преимущественным накоплением E_1 в метастазах печени и особенностями, зависящими от наличия или отсутствия отдаленных метастазов в других органах.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Chernova YV, Artamonova EV, Khailenko VA, Komov DV. Theoretical prerequisites and results of removal of primary tumor in patients with first detected stage IV breast cancer. *Women Reproductive System Tumors*. 2012; (2): 11-18. In Russian [Чернова Е.В., Артамонова Е.В., Хайленко В.А. и др. Теоретические предпосылки и результаты удаления первичной опухоли у больных с впервые выявленным раком молочной железы IV стадии. Опухоли женской репродуктивной системы. 2012; 2: 11-18].
2. Osinsky DS, Gumenyuk LD, Vakulenko GA, et al. About distinctions of angiogenesis in primary gastric cancer and krukenberg tumor: confirmation of hypothesis of parallel metastasis. *Oncology*. 2014; 3(16): 199-202. In Russian [Осинский Д.С., Гуменюк Л.Д., Вакуленко Г.А. и др. О различиях ангиогенеза в первичном раке желудка и опухоли Крукенберга: подтверждение гипотезы параллельного метастазирования. Онкология, 2014. 3(16):199-202].
3. Aksenenko MB, Shestakova LA, Ruksha TG. Features of metastasis transplanted b16 melanoma after inhibition mmp-9. *The Siberian Journal of Oncology*. 2012; 1(49): 31-34. In Russian [Аксёненко М.Б., Шестакова Л.А., Рукша Т.Г. Особенности метастазирования перевиваемой меланомы B16 после ингибирования активности ММП-9. Сибирский онкологический журнал, 2012; 1(49): 31-34].
4. Bethge A, Schumacher U, Wree A, Wedemann G. Are Metastases from Metastases Clinical Relevant? *Computer Modelling of Cancer Spread in a Case of Hepatocellular Carcinoma PLoS One*. 2012; 7(4): e35689.
5. Matsuda Y, Yoshimura H, Ueda J, et al. Nestin Delineates Pancreatic Cancer Stem Cells in Metastatic Foci of NOD/Shi-scid IL2R^{null} (NOG) Mice. *Am J Pathol*. 2014; 184(3): 674-685.
6. Kit OI, Kozlova MB, Frantsiyants EM, et al. Colorectal cancer and sex hormones: their content in blood of patients having single, recurrent and multifocal processes. *Fundamental research*. 2014; 7-3: 517-521. In Russian. [Кит О.И., Козлова М.Б., Франциянц Е.М. и др. Колоректальный рак и половые гормоны: содержание в крови больных с одиночным, рецидивным и первично-множественным процессом. Фундаментальные исследования. 2014, 7-3: 517-521].
7. Frantsiyants EM, Bandovkina VA, Komarova EF, et al. Hormonal pattern of melanoma and its surrounding tissues. *Molecular medicine*. 2014; 6: 48-51. In Russian. [Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Комарова Е.Ф. и др. Гормональный профиль меланомы и окружающих ее тканей. Молекулярная медицина. 2014; 6: 48-51].
8. Bandovkina VA, Frantsiyants EM, Cheryarina ND, et al. Regulatory role of estrogens in activation of angiogenesis and lymphogenesis growth factors in pathogenesis of b16/f10 melanoma. *Modern problems of science and education*. 2015; 4: 320. In Russian [Бандовкина В.А., Франциянц Е.М., Черярина Н.Д. и др. Регуляторная роль эстрогенов в активации факторов роста ангио- и лимфогенеза в патогенезе меланомы B16/F10. Современные проблемы науки и образования. 2015; 4: 320].
9. Kit OI, Frantsiyants EM, Kaplieva IV, et al. A method for reproduction of metastases in the liver. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2014; 157(6): 745-747. In Russian [Кит О.И., Франциянц Е.М., Каплиева И.В. и др. Способ получения метастазов печени в эксперименте. Бюл.экспер.биол. и мед. 2014; 157(6): 745-747].
10. Kaplieva IV, Frantsiyants EM, Trepitaki LK, et al. Characteristics of steroid metabolism in male rats during experimental liver metastasis. *Russian journal of oncology*. 2017; 2 (22): 93-101. In Russian [Каплиева И.В., Франциянц Е.М., Трепитаки Л.К. и др. Особенности стероидного метаболизма у самцов крыс на этапах экспериментального метастазирования в печень. Российский онкологический журнал. 2017; 2 (22): 93-101].
11. Goncharov NP, Katsiya GV. Dehydroepiandrosterone biosynthesis, metabolism, biological effects, and clinical use (analytical review). *Andrology and Genital Surgery*. 2015; 1: 13-25. In Russian [Гончаров Н. П., Кацья Г. В. Дегидроэпиандростерон: биосинтез, метаболизм, биологическое действие и клиническое применение (аналитический обзор); Андрология и генитальная хирургия. 2015; 1: 13-25].
12. Ruksha TG. The enzymes of the metabolism of steroids in melanocytic neoplasms of the skin. *The Siberian Journal of Oncology*. 2009; Suppl 2: 166-167. In Russian [Рукша Т.Г. Ферменты метаболизма стероидов при меланодцитарных новообразованиях кожи. Сиб. Онкол. Журн. 2009; Приложение 2: 166-167].
13. Kosheleva ON, Francijanc EM, Komarova EF, et al. Role of changes in the hormonal status and the aminergic system of the pituitary gland of rats in the formation of the metabolic "tumor field" in the early periods of transplantation of the tumor into the lung. *The Siberian Journal of Oncology*. 2009; Suppl 1: 106-107. In Russian [Кошелева О. Н., Франциянц Е. М., Комарова Е. Ф. и др. Роль изменения гормонального статуса и аминергической системы гипофиза крыс в формировании метаболического «опухолевого поля» в ранние сроки перевивки опухоли в легкое. Сиб. Онкол. Журн. 2009; Прил.1:106-107].
14. Hammond GL. Plasma steroid-binding proteins: primary gatekeepers of steroid hormone action. *J Endocrinol*. 2016; 230(1): R13-25.
15. Empen K, Lorbeer R, Dörr M, et al. Association of testosterone levels with endothelial function in men: results from a population-based study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012; 32(2): 481-486.

Информация об авторах:

Каплиева Ирина Викторовна, к.м.н., с.н.с., лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ;

Франциянц Елена Михайловна, д.б.н., профессор, руководитель лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ;

Трепитаки Лидия Константиновна, н.с., лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ;

Черярина Наталья Дмитриевна, врач-лаборант, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ.

Author information:

Irina V. Kaplieva, PhD, senior researcher, laboratory of Malignant tumor pathogenesis study, Rostov Research Institute of Oncology;

Elena M. Frantsiyants, Dr. Sci., Prof, Head of the laboratory of Malignant tumor pathogenesis study, Rostov Research Institute of Oncology;

Lidia K. Trepitaki, researcher, laboratory of Malignant tumor pathogenesis study, Rostov Research Institute of Oncology;

Natalia D. Cheryarina, laboratory doctor, laboratory of Malignant tumor pathogenesis study, Rostov Research Institute of Oncology.