



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

Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 4 №4 / 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 №4 / 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

**Национальный медицинский
исследовательский центр им. В. А. Алмазова
Министерства здравоохранения Российской Федерации**



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: bulleten@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. © 2017.

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 National
Medical Research Centre
Ministry of Health of the Russian Federation**

**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. © 2017.

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

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

5 Ионов М.В., Емельянов И.В., Ротарь О.П., Авдонина Н.Г., Звартау Н.Э., Конради А.О.
ОЦЕНКА ПРОФИЛЯ РИСКА, ОБЪЕМА ПРОВОДИМОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ И ЕЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ

14 Зверева Е.Д., Зверев Д.А., Гордеев М.Л.
СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ХИРУРГИИ АНЕВРИЗМ ИНФРАРЕНАЛЬНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ

23 Зайцева А.К., Карпушев А.В., Михайлов Е.Н., Жоров Б.С., Костарева А.А.
МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ СИНДРОМА БРУГАДА 1 ТИПА

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

36 Овсянников Ф.А., Романовский А.Н.
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ФЕТО-ФЕТАЛЬНОГО ТРАНСФУЗИОННОГО СИНДРОМА

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

43 Кузнецов С.И., Киричук О.П., Буркова Н.В., Даванков В.А., Постнов В.Н., Литвиненко Е.В.
РЕАКЦИЯ КЛЕТОЧНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ КРОВИ НА КОНТАКТ С ГРАНУЛИРОВАННЫМИ СВЕРХСШИТЫМ ПОЛИСТЕРОЛОМ И КРЕМНЕЗЕМАМИ

56 Истомина М.С., Королев Д.В., Почкаева Е.И., Мазинг Д.С., Мошников В.А., Гареев К.Г., Бабикова К.Ю., Постнов В.Н.
ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОЛЛОИДНЫХ КВАНТОВЫХ ТОЧЕК НА ОСНОВЕ AgInS₂/ZnS ДЛЯ ФЛЮОРЕСЦЕНТНОГО ИМИДЖИНГА В СРАВНЕНИИ С ФЛЮОРОФОРАМИ, ЗАКРЕПЛЕННЫМИ НА ПОВЕРХНОСТИ НАНОЧАСТИЦ

CONTENT

CARDIOVASCULAR MEDICINE

5 Ionov M.V., Emelyanov I.V., Rotar O.P., Avdonina N.G., Zvartau N.E., Konradi A.O.
RISK PROFILE AND ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT EFFICACY IN PATIENTS REFERRED TO THE CARDIOLOGICAL CENTRE: POST-HOC ANALYSIS

14 Zvereva E.D., Zverev D.A., Gordeev M.L.
MODERN ASPECTS OF ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM SURGERY (REVIEW)

23 Zaytseva A.K., Karpushev A.V., Mikhaylov E.N., Zhorov B.S., Kostareva A.A.
MOLECULAR MECHANISMS OF BRUGADA SYNDROME TYPE 1

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

36 Ovsyannikov F.A., Romanovsky A.N.
CURRENT TREATMENT OF TWIN-TO-TWIN TRANSFUSION SYNDROME

EXPERIMENTAL STUDIES

43 Kuznetsov S.I., Kirichuk O.P., Burkova N.V., Davankov V.A., Postnov V.N., Litvinenko E.V.
REACTION OF THE CELLULAR ELEMENTS OF THE BLOOD TO THE CONTACT WITH THE GRANULATED HYPERCROSS-LINKED POLYSTYRENE AND SILICA

56 Istomina M.S., Korolev D.V., Pochkaeva E.I., Mazing D.S., Moshnikov V.A., Gareev K.G., Babikova K.Yu., Postnov V.N.
STUDY OF THE POSSIBILITY OF USING OF COLLOIDAL QUANTUM DOTS BASED ON AgInS₂/ZnS FOR FLUORESCENCE IMAGING IN COMPARISON WITH FLUOROPHORES FIXED ON THE SURFACE OF THE NANOPARTICLES

ОЦЕНКА ПРОФИЛЯ РИСКА, ОБЪЕМА ПРОВОДИМОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ И ЕЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ

Ионов М.В.¹, Емельянов И.В.¹, Ротарь О.П.¹, Авдоница Н.Г.¹,
Звартау Н.Э.^{1,2}, Конради А.О.^{1,2}

Контактная информация:

Ионов Михаил Васильевич
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: ionov_mv@almazovcentre.ru

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

² Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский
национальный исследовательский университет информационных
технологий, механики и оптики», Санкт-Петербург, Россия

Статья поступила в редакцию 14.07.2017
и принята к печати 29.08.2017.

Резюме

Актуальность: Артериальная гипертензия (АГ) остается основным фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Эффективность лечения различна в регионах и зависит от типа лечебного учреждения. Интерес представляет оценка особенностей терапии АГ при оказании специализированной кардиологической амбулаторно-поликлинической помощи. **Цель:** Проанализировать сопутствующую АГ патологию, факторы сердечно-сосудистого риска и определить особенности антигипертензивной терапии среди амбулаторных пациентов федерального кардиологического центра. **Материалы и методы:** Проведен ретроспективный анализ 100 случайно выбранных электронных медицинских карт пациентов, проконсультированных в Национальном медицинском исследовательском центре им. В. А. Алмазова (ранее Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова) по поводу сердечно-сосудистых заболеваний в период 2010-2013 гг. Представительную выборку составили мужчины (n=44) и женщины (n=56) в возрасте от 23 до 88 лет (59±13 лет). АГ определялась при уровне систолического АД (САД) ≥ 140 мм рт.ст., диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст., или если пациент получал антигипертензивную терапию (АГТ). Под эффективностью лечения понимали достижение целевого уровня АД на фоне АГТ, а под контролируемой АГ – целевые уровни АД среди всех гипертензивных пациентов. Оценивался тип АГТ и рекомендуемые группы препаратов. **Результаты:** Среди амбулаторных пациентов кардиологического центра АГ в подавляющем количестве случаев была сопряжена с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Встречаемость курения была минимальна, ожирение и сахарный диабет чаще диагностировался у пациентов с АГ. Средние уровни САД и ДАД были 143±23 мм рт.ст. и 87±11 мм рт.ст., соответственно. АГТ была назначена всем пациентам с АГ (n=82), принимали ее 62% (n=51) пациентов, при этом женщины оказались более приверженными к рекомендациям врача (p = 0,026). Эффективность лечения наблюдалась в (n=40) 78% случаях, а контроль АГ – в (n=53) 65%. Большинству пациентов была назначена комбинированная терапия (n=65) 79%, чаще – трехкомпонентная (n=32, 48,5%). Основные антигипертензивные препараты – бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ и диуретики. **Заключение:** Наблюдается строгая ассоциация АГ с явными сердечно-сосудистыми заболеваниями, ожирением и сахарным диабетом. Большинство пациентов достигает адекватного контроля АД, при этом его вероятность выше у молодых, регулярно принимающих комбинированную терапию пациенток с сопутствующей хронической сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, специализированный центр, антигипертензивные препараты, эффективность, приверженность.

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2017; 4 (4): 5–13.

RISK PROFILE AND ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT EFFICACY IN PATIENTS REFERRED TO THE CARDIOLOGICAL CENTRE: POST-HOC ANALYSIS

Ionov M.V.¹, Emelyanov I.V.¹, Rotar O.P.¹, Avdonina N.G.¹, Zvartau N.E.^{1,2}, Konradi A.O.^{1,2}

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics and Optics, Saint Petersburg, Russia.

Corresponding author:

Mikhail V. Ionov
Almazov National Medical Research Centre
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341
E-mail: ionov_mv@almazovcentre.ru

Received 14 July 2017; accepted 29 August 2017.

Abstract

Background: Arterial hypertension (HTN) remains a key risk factor for cardiovascular disease burden and mortality. Efficacy of treatment differs across regions, depending on various medical facilities. Assessment of specific features of antihypertensive treatment (AHT) provided in cardiology outpatient care setting is of special interest. **Objective:** To investigate comorbidity and cardiovascular risk factors and to determine the features of treatment in patients with HTN referred to federal cardiology center. **Design and methods:** Retrospective analysis was conducted using 100 randomly selected electronic health records of patients who had attended to the Almazov National Medical Research Centre (former Federal Almazov North-West Medical Research Centre) seeking for doctor's advice on cardiovascular diseases in the period from 2010-2013. Men (n=44) and women (n=56) aged 23 to 88 years (59 ± 13 years) represented a sample size. HTN was diagnosed as systolic blood pressure (SBP) ≥ 140 mmHg, diastolic blood pressure (DBP) ≥ 90 mmHg, or if patient had been receiving antihypertensive therapy. The efficacy of treatment was taken as target BP achievement by patients on AHT. Controlled hypertension shall mean the number of patients reached target BP levels among all hypertensives. AHT was analyzed with defining its type and groups of prescribed medications. **Results:** In vast majority of cases HTN was associated with overt cardiovascular diseases. An incidence of tobacco smoking was minimal while obesity and diabetes mellitus were diagnosed typically in patients with HTN. Mean SBP and DBP levels were 143 ± 23 mmHg and 87 ± 11 mmHg, respectively. Antihypertensive treatment was prescribed for all hypertensive patients (n=82), 62% of them were taking medications (n = 51), while women were more adherent to doctors' advices (p = 0.026). Effective treatment was observed in (n=40) 78% of cases, and in 65% (n = 53) of them HTN was controlled. Most patients were prescribed combination therapy (n = 65) 79%, more often – a three-drug combination (n=32, 48.5%). Antihypertensive drugs were mainly beta-adrenoblockers, ACE inhibitors and diuretics. **Conclusion:** There is a strict association of HTN with overt cardiovascular diseases. More than half of the patients achieved adequate blood pressure control. Young female patients who take combination therapy regularly and those with concomitant chronic heart failure are likely to have HTN to be under control.

Key words: arterial hypertension, reference centre, antihypertensive medications, effectiveness, adherence.

For citation: Translyatsionnaya meditsina= Translational Medicine. 2017; 4 (4): 5–13.

Список сокращений:

АГТ – антигипертензивная терапия;

АГ – артериальная гипертензия;

АРАП – антагонисты рецепторов ангиотензина II;

БАБ – бета-адреноблокаторы;

ДАД – диастолическое артериальное давление;

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента;

ИБС – ишемическая болезнь сердца;

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения;

ПИКС – очаговый постинфарктный кардиосклероз;

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система;

САД – систолическое артериальное давление;

СД – сахарный диабет;

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания;

Ст – стабильная стенокардия напряжения;

ХСН – хроническая сердечная недостаточность;

ЦД – препараты центрального типа действия.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) – основной и хорошо известный фактор риска сердечно-сосудистых, мозговых и почечных неблагоприятных событий [1]. Показано, что во всем мире АГ приводит к 9,4 млн смертельных исходов в год. За последние 20 лет число ежегодных смертей, связанных с АГ, увеличилось на 2,1 млн [2]. Влияние на уровень артериального давления (АД) в популяции позволяет предотвращать нетрудоспособность населения, снижая сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [3,4].

Европейские и североамериканские эпидемиологические данные свидетельствуют о распространенности АГ у 30% – 45% взрослого населения [5,6]. При этом достижение контроля над АГ по-прежнему является трудновыполнимой задачей. Среди пациентов с АГ целевых значений АД достигают только 60% жителей Канады [8], 53% – США [9] и 45% – 50% – в странах Европейского Союза [10].

Результаты, полученные в ходе эпидемиологического популяционного исследования ЭССЕ-РФ (2012-2013 гг.), свидетельствовали о распространенности АГ, составляющей 44% [11]. В данном исследовании представительную выборку составило городское и сельское население 14 регионов Российской Федерации после стратифицированной многоступенчатой рандомизации, при этом возраст участников исследования ограничивался 25-64 годами [12]. Результаты эпидемиологического исследования 2003-2005 гг. [13], показавшего, что заболеваемость АГ составляет 39,5%, свидетельствуют

о прогрессирующем росте числа пациентов. При столь высокой распространенности АГ в популяции, не выяснена эффективность терапии у отдельных категорий пациентов, наблюдающихся в различных медицинских учреждениях, предикторы успеха лечебных мероприятий или, наоборот, факторы, отягчающие прогноз.

Цель

Определить факторы сердечно-сосудистого риска, а также клинические состояния, ассоциированные с АГ, оценить проводимую терапию среди пациентов амбулаторно-поликлинического отделения федерального кардиологического центра.

Дизайн и методы

Материалом для настоящего ретроспективного исследования послужили данные 100 случайно выбранных из защищенной медицинской информационной системы (МИС) Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова (ранее Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова) электронных амбулаторных медицинских карт (ЭМК) пациентов (мужчины и женщины без текущей беременности, старше 18 лет), направленных для консультации по поводу различных сердечно-сосудистых заболеваний в период 2010-2013 гг.

Оценивалась частота встречаемости ожирения (по критерию индекса массы тела – ИМТ ≥ 30 кг/м²), статуса курения, сахарного диабета (СД).

Критериями диагностированной АГ считались показатели систолического АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст., или если пациенту была назначена антигипертензивная терапия (АГТ). Показатели САД и ДАД оценивались двукратно – на начальном визите и на повторном (через 3 ± 1 месяц), если эти данные были доступны в ЭМК. Под эффективностью лечения подразумевается достижение целевых показателей АД у приверженных к терапии больных. О контролируемой АГ свидетельствует снижение клинического АД $< 140/90$ мм рт. ст. у гипертензивных пациентов при повторных консультациях.

Явные заболевания сердца и сосудов (ССЗ), сопряженные с АГ, были определены по клиническому диагнозу в ЭМК. К ним отнесли: ишемическую болезнь сердца (стабильная стенокардия (Ст) и/или очаговый постинфарктный кардиосклероз – ПИКС), острое нарушение мозгового кровообращения по типу ишемии или геморрагии (ОНМК), хроническая сердечная недостаточность (ХСН).

Анализ назначенной пациентам АГТ проводился с учетом ее типа (моно- или комбинированная

Таблица 1. Гендерные различия пациентов с артериальной гипертензией

Параметр	Мужчины (n=35)	Женщины (n=47)	Значимость различий
Возраст (годы)	60±12	62±12	0,3
ИМТ (кг/м ²)	28,8±5	28,2±6	0,6
САД (мм.рт.ст.)	141±24	144±23	0,62
ДАД (мм.рт.ст.)	88±13	86±9	0,58
Ожирение	8 (23)	12(26)	0,67
Курение табака	7 (20)	3 (13)	0,02*
Ст	33 (94)	30 (64)	0,037*
ПИКС	21 (60)	7 (15)	<0,0001*
ХСН	30 (86)	43 (92)	0,03*
ОНМК	4 (11)	5 (11)	0,9
СД	8 (23)	5 (11)	0,23

Количественные параметры представлены в виде $M \pm m$, категориальные – по абсолютному количеству и в процентах; * – значимость различий ($p < 0,05$)

ИМТ – индекс массы тела;

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с АГ исходя из ассоциированных клинических состояний

Параметр	Ст (n=63)	ПИКС (n=27)	ХСН (n=73)	ОНМК (n=9)
Пол (мужчина/женщина)	32/31	15/12	30/43	5/4
Возраст (годы)	59,5±13	59±14	61±12	55±19
ИМТ (кг/м ²)	28,7±5	29,1±5,4	28,5±5,6	29±1,8
САД (мм.рт.ст.)	141±26	139±25	143±22	139±33
ДАД (мм.рт.ст.)	87,4±11	86,4±15	87,5±10	94±18
Курение табака	16(25)	8(30)	14(19)	1(11)
СД	12(19)	7(26)	11(15)	0
Приверженность к АГТ	34(54)	14(52)	38(52)	3(33)
Контролируемость АГ	24(38)	11(41)	33(45)	3(33)

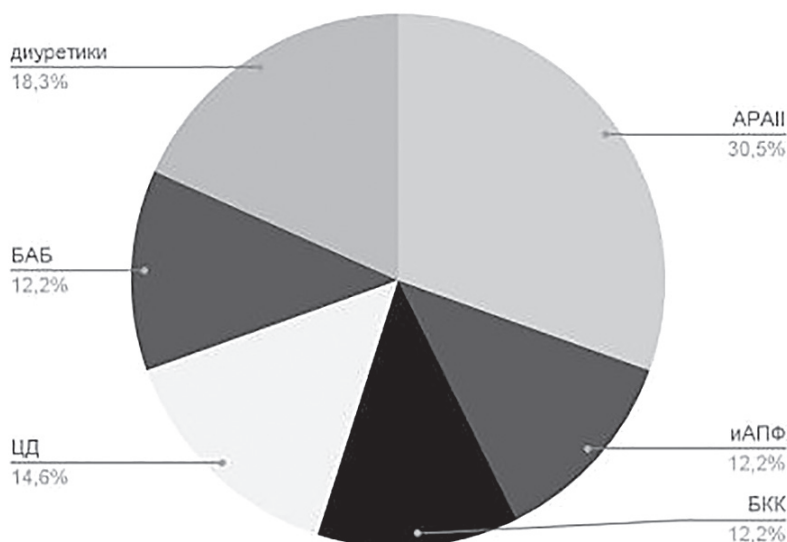
Количественные параметры представлены в виде $M \pm m$, категориальные – по абсолютному количеству и в процентах.

ИМТ – индекс массы тела

терапия) и групп препаратов. Приверженность к рекомендациям врача определялась по отраженному в разделе ЭМК ответу на вопрос «*принимаете ли Вы назначенные врачом препараты для контроля артериального давления?*», если таковая была назначена.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, США). Для описательной статистики результаты представлены как среднее и его стандартное отклонение для непрерывных переменных, распределение которых

График 1.



можно считать нормальным и как долю (в процентах), анализ χ^2 – для категориальных переменных. Парный t -критерий Стьюдента использовался за сравнения связанных совокупностей. Отношения шансов (ОШ) были проанализированы с использованием таблиц сопряженности. Корреляционные связи показывались по методу Пирсона. За критический уровень последней значимости при проверке статистических гипотез принимали $p < 0,05$.

Результаты

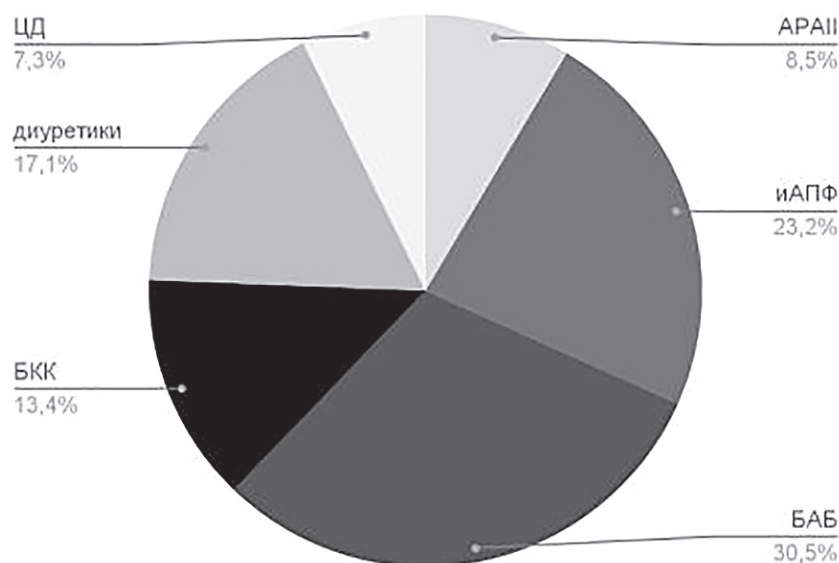
Среди амбулаторных пациентов (медиана возраста – 59 лет; от 23 до 88 лет), АГ была диагностирована в 82% случаев. Средние показатели САД и ДАД у пациентов с АГ (медиана возраста – 62 года; от 38 до 88 лет) – 143 ± 23 мм рт. ст. и 87 ± 11 мм рт. ст., соответственно; для мужчин – 141 ± 24 мм рт. ст. и 88 ± 13 мм рт. ст., а для женщин – 144 ± 23 мм рт. ст. и 86 ± 9 мм рт. ст. ($p = 0,62$). Среди пациентов без АГ (медиана возраста – 40 лет; от 23 до 76 лет) средними показателями АД являлись 130 ± 13 мм рт. ст. и 76 ± 7 мм рт. ст. для САД и ДАД соответственно. Ожирение было диагностировано у 27% пациентов Центра (у 22 пациентов с АГ и у 5 пациентов без АГ; $\chi^2 = 3,5$, $p = 0,007$), 15% оказались курильщиками (10 пациентов с АГ и 5 пациентов без АГ; $p = 0,1$), у 13 пациентов был диагностирован сахарный диабет, при этом все из них страдали АГ.

Из пациентов с диагностированной АГ – 35 (43%) мужчин и 47 (57%) женщин ($p = 0,32$). Все включенные пациенты с АГ страдали явными ССЗ. Так, Ст была диагностирована у 63 пациентов (32 мужчины и 31 женщина; 76,8%), ПИКС – у 27 (15 мужчин и 12 женщин; 32,9%), 9 больных перенесли

в прошлом ОНМК (5 мужчин и 4 женщины; 11%), а симптомы ХСН наблюдались у 73 пациентов (30 мужчин и 43 женщины; 89%). При этом мужчины чаще страдали проявлениями ИБС ($\chi^2 = 1,9$; $p = 0,001$), а у женщин чаще диагностировали сопутствующую ХСН ($\chi^2 = 1,6$; $p = 0,04$) (Табл. 1 и Табл. 2). Поводами для консультации в Центре у нормотензивных пациентов ($n = 18$) явились нарушения ритма и проводимости ($n = 10$) или приобретенные пороки клапанов сердца ($n = 8$).

Из всех пациентов с диагностированной АГ, указания на повторный клинический визит в МИС были у 57 (20 мужчин и 37 женщин; 69%). 51 (20 мужчин, 31 женщина, 89%, $p = 0,06$) пациент ответил утвердительно на вопрос о регулярном приеме назначенной терапии и считался приверженным к ней. Целевые уровни АД были достигнуты у 40 приверженных к АГТ пациентов (17 мужчин и 23 женщины, 78%, $p = 0,5$). Среди всех больных АГ, 53 (22 мужчины, 31 женщина, 92%; $p = 0,08$) оказались в целевом диапазоне показателей АД. Динамика показателей САД составила $-7,7$ мм рт. ст. (от $-1,5$ до $-13,9$); $p = 0,016$, и ДАД $-5,8$ мм рт. ст. (от $-2,7$ до -9); $p = 0,001$, соответственно. У женщин наблюдалось более достоверное снижение САД ($-19,3$ против $-4,4$ мм рт. ст.; $p < 0,0001$), у мужчин же отмечено более значимое снижение ДАД ($-9,2$ против $-2,6$ мм рт. ст.; $p = 0,04$). Более выраженное снижение показателей САД и ДАД наблюдалось у приверженных к АГТ пациентов ($-12,9/-2$ мм рт. ст., соответственно, $p < 0,05$), у больных с сопутствующей ХСН ($-9,4/-6,7$ мм рт. ст., соответственно, $p = 0,04$), более того, с возрастом увеличивалась и амплитуда снижения САД ($r = 0,66$ $p < 0,0001$).

График 2.



Пациентам с диагнозом АГ, направленным на консультацию врачом-кардиологом Центра, ранее было назначено лечение. 40 пациентов (48%) принимали один антигипертензивный препарат, 42 пациентам (52%) к моменту обращения была назначена комбинированная АГТ; $\chi^2 = 0,9$, $p = 0,72$. Наиболее часто в качестве начальной терапии пациентам были рекомендованы: антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРАП) – 25 пациентов (30,5%), диуретики – 15 пациентов (18,3%), препараты центрального действия (ЦД) – 12 пациентов (14,6%), бета-адреноблокаторы (БАБ) – 10 пациентов (12,2%), ингибиторы АПФ (иАПФ) и блокаторы кальциевых каналов (БКК) – по 10 пациентов (12,2%) (График 1). Пациентам из этой группы было рекомендовано продолжение приема АГТ на первом клиническом визите в Центр, при этом 58 из них (71%) была проведена коррекция назначенного ранее лечения. Рекомендации по приему одного препарата были даны 17 пациентам (21%), комбинированная терапия была назначена 65 пациентам (79%); $\chi^2 = 28,1$, $p < 0,0001$. В качестве комбинированной АГТ были назначены сочетания двух (24 пациента, 36,5%), трех (32 пациента, 48,5%), и четырех (9 пациентов, 13%) групп антигипертензивных препаратов. 1 пациенту была назначена пятикомпонентная терапия (2%). В двухкомпонентных схемах чаще всего использовались сочетания блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и БАБ (50% случаев), в рамках трехкомпонентных схем – блокаторы РААС, БАБ и диуретики (41% процент случаев) (График 2). Среди пациентов, которым были назначены БАБ (30,5%) в большинстве случаев (52%) выбирались препараты карведилол и небиволол.

Достижение целевого уровня АД чаще наблюдалось среди пациентов младше 60 лет (ОШ 3,3; 95% ДИ от 1,2 до 8,9), без ожирения (ОШ 7,3; 95% ДИ 2,4 до 22,4) и СД (ОШ 3,7; 95% ДИ 1,1 до 12,5), стабильно приверженных к АГТ (ОШ 5,03; 95% ДИ – 1,9 – 13,4), у женщин (ОШ 1,2; 95% ДИ от 0,5 до 2,9), у пациентов, посетивших врача повторно (ОШ 2,2; 95% ДИ от 0,8 до 5,7). Прием комбинированной АГТ оказался эффективнее монотерапии (ОШ 1,3; 95% ДИ от 0,4 до 3,7).

Обсуждение

В группе пациентов Центра продемонстрирована более низкая встречаемость таких факторов риска, как курение и ожирение, чем в аналогичных исследованиях среди амбулаторных пациентов с кардиальной патологией [14, 15], что может объясняться тем, что пациенты ранее уже наблюдались врачами по месту жительства и получали рекомендации по изменению образа жизни. Было отмечено, что в отличие от тенденции к увеличению количества курящих женщин в Санкт-Петербурге (18,8%) [16], таких пациенток, наблюдающихся в Центре, чрезвычайно мало.

Приверженность к АГТ – одно из важнейших условий успешности лечения [17-19]. Стоит сказать, что в Российской Федерации только половина пациентов соблюдает рекомендации врача (50,5%), в крупных городах – 49,6% [13]. У пациентов Центра этот показатель оказался значительно выше (89%), и достигает рекомендуемого Всемирной Организацией Здравоохранения ($\geq 80\%$) [20]. Гендерные отличия по степени приверженности были схожими с показанными в крупном российском исследовании.

Схема 1.

Контролируемая артериальная гипертензия	Неконтролируемая артериальная гипертензия
Женщины	Мужчины
Возраст менее 60 лет*	Возраст более 60 лет
Сопутствующая ХСН*	Сопутствующие ИБС и СД
Нормальный ИМТ*	Ожирение
Есть повторный клинический визит	Нет повторного клинического визита
Привержен к АГТ*	Не соблюдает рекомендаций врача
Комбинированная АГТ	Монотерапия АГ

В общей популяции пациентов две трети опрошенных получали АГТ в виде монотерапии (56%). Иная ситуация наблюдалась в группе амбулаторных пациентов, где частота назначения одного антигипертензивного препарата была довольно мала (21%) и превалировала рациональная комбинированная терапия (79%) [21]. Было показано, что лидирующие позиции среди групп препаратов, рекомендуемых на первом этапе оказания помощи пациентам с АГ, занимают блокаторы РААС, диуретики и препараты центрального типа действия. В свою очередь БАБ (преимущественно с вазодилатирующими свойствами и метаболически-нейтральные [22-24]) и иАПФ в Центре назначались чаще других, что определяется высокой частотой сопутствующих явных ССЗ (подавляющее большинство пациентов с ХСН – 89%, большое количество пациентов с симптомной ИБС – до 77% и очаговым ПИКС – до 33%), и диктует такой выбор [25-28].

Интересен факт динамического наблюдения пациентов, то есть частота повторных консультаций у специалиста. Более половины пациентов наблюдались повторно, причем чаще очередной визит к врачу наносили женщины.

Ожидаемым положительным результатом лечения является достижение целевых показателей офисного АД <140/90 мм рт. ст. [7]. Анализируя характеристики пациента Центра с контролируемой АГ, в большинстве случаев, это была женщина в возрасте <60 лет с сопутствующей ХСН, без диагноза СД, которая регулярно наблюдалась специа-

листом и была приверженной именно к комбинированной АГТ. Более низкая вероятность достижения целевого уровня АД обнаруживалась у мужчин старшей возрастной группы, с сопутствующими ИБС и СД, которые пропускали очередные визиты к врачу, принимали препараты нерегулярно; недостаточный контроль АГ наблюдался и у тех, кому была назначена монотерапия (Схема 1).

Выводы

АГ среди пациентов Центра в подавляющем большинстве случаев была ассоциирована с явными заболеваниями сердца и сосудов. До обращения в Центр более чем две трети пациентов с АГ и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями получали нерациональную АГТ, потребовавшую коррекции.

Была также показана высокая приверженность пациентов Центра к антигипертензивной терапии, значимо превышающая уровень таковой в общей популяции. Предикторами эффективности АГТ стали женский пол, молодой возраст, отсутствие ожирения и сахарного диабета, приверженность к регулярному приему комбинированных схем препаратов и наблюдению у специалиста.

Финансирование / Funding

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №17-15-01177). / The research was supported by Russian Science Foundation (project No. 17-15-01177).

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127: 143–152.
2. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380(9859): 2224–2260.
3. Ford ES, Véronique LR, Shannon MD, et al. Challenges of Ascertaining National Trends in the Incidence of Coronary Heart Disease in the United States. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*. 2014; 3(6): 1–22.
4. Etehad D, Connor AE, Amit K, et al. Blood Pressure Lowering for Prevention of Cardiovascular Disease and Death: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Lancet*. 2015; 387(122): 957–967.
5. Tao L, Cunying P, Shutong S, et al. Tendency for Age-Specific Mortality with Hypertension in the European Union from 1980 to 2011. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015; 8(2): 1611–1623.
6. Mosca I, Rose AK. Exploring Differences in Prevalence of Diagnosed, Measured and Undiagnosed Hypertension: The Case of Ireland and the United States of America. *International Journal of Public Health*. 2014; 59(5): 759–767.
7. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2013; 34: 2159–2219.
8. Padwal RS, Asako B, Finlay AM, et al. Epidemiology of Hypertension in Canada: An Update. *The Canadian Journal of Cardiology*. 2012; 32(5): 687–694.
9. Redon J, Jean-Jacques M, Roland E, et al. Why in 2016 Are Patients with Hypertension Not 100% Controlled? A Call to Action. *Journal of Hypertension*. 2016; 34(8): 1480–1488.
10. Yoon SSS, Margaret DC, Cheryl DF. Hypertension Prevalence and Control Among Adults: United States, 2011–2014. *NCHS Data Brief*. 2015; 220: 1–8.
11. Chazova IE, Zhernakova YuV, Oshchepkova EV, et al. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Russian Population of Patients With Arterial Hypertension. *Kardiologiya*. 2014; 54(10): 4–12. In Russian [Чазова И. Е., Жернакова Ю. В., Ощепкова Е. В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014; 54(10): 4–12].
12. Boytsov SA, Balanova YA, Shalnova SA, et al. Arterial Hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014; 13(4): 4–14. In Russian [Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015; 13(4): 4–14].
13. Sinkova GM. Epidemiology of Arterial Hypertension, *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2007; 8: 5–10. In Russian [Синькова Г.М. Эпидемиология артериальной гипертензии. *Сибирский медицинский журнал*. 2007; 8: 5–10].
14. Shapovalova AB. The Rate of Arterial Hypertension and Other Components of Metabolic Syndrome According to Analysis of Out-Patient Documentation. *National Association of Scientists*. 2015; 7 (12): 167–169. In Russian [Шаповалова А.Б. Частота артериальной гипертензии и других компонентов метаболического синдрома по данным анализа медицинских карт амбулаторного больного. *Национальная Ассоциация Ученых*. 2015; 7 (12): 167–169].
15. Lavrienko AV. Gender-sensitive development of cardiovascular diseases. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2016; 6(5): 451. In Russian [Лавриенко А.В. Гендерные особенности развития сердечно-сосудистых заболеваний. *Бюллетень Медицинских Интернет-Конференций*. 2016; 6(5): 451].
16. Orlov AV, Rotar OP, Boyarinova MA, et al. Gender Differences of Behavioral Risk Factors in Saint-Petersburg Inhabitants. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2015; 70(5): 585–591. In Russian [Орлов А. В., Ротарь О. П., Бояринова М. А. и др. Гендерные особенности распространенности поведенческих факторов риска у жителей Санкт-Петербурга. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2015; 70(5): 585–591].
17. Kettani FZ, Dragomir A, Robert C, et al. Impact of a Better Adherence to Antihypertensive Agents on Cerebrovascular Disease for Primary Prevention. *Stroke*. 2009; 40(1): 213–220.
18. Perreault S, Dragomir A, White M, et al. Better Adherence to Antihypertensive Agents and Risk Reduction of Chronic Heart Failure. *Journal of Internal Medicine*. 2009; 266(2): 207–218.
19. Perreault S, Dragomir A, Louise R, et al. Adherence Level of Antihypertensive Agents in Coronary Artery Disease. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2010; 69(1): 74–84.
20. World Health Organisation: Adherence to long-term therapies, evidence for action. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42682/1/9241545992.pdf> (Mar 03, 2017).
21. Shalnova SA, Deev AD, Balanova YA, et al. Treatment of hypertension in high-risk patients. Monotherapy or combination? *Lechaschii Vrach Journal=Journal of working clinician*. 2016; 7: 17–23. In Russian [Шальнова С. А., Деев А. Д., Баланова Ю. А. и др. Лечение гипертензии у пациентов высокого риска. Монотерапия или комбинация? *Лечащий Врач*. 2016; 7: 17–23].
22. Leonetti G, Egan CG. Use of carvedilol in hypertension: an update. *Vascular Health and Risk Management*. 2012; 8: 307–322.
23. Fongemie J, Felix-Getzik E. A Review of Nebivolol Pharmacology and Clinical Evidence. *Drugs*. 2015; 75(12): 1349–1371.
24. Larochelle P, Tobe SW, Lacourcière Y. β -Blockers in hypertension: studies and meta-analyses over the years. *Canadian Journal of Cardiology*. 2014; 30(5): S16–22.
25. DiNicolantonio JJ, Hassan F, Asfandyar KN, et al. β -Blockers in Hypertension, Diabetes, Heart Failure and Acute Myocardial Infarction: A Review of the Literature. *Open Heart*. 2015; 2(1): e000230.

26. Kubon C, Mistry NB, Grundvold I, et al. The role of beta-blockers in the treatment of chronic heart failure. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2011; 32(4): 206-212.

27. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(8): 891-975.

28. Konishi H, Miyauchi K, Kasai T, et al. Long-term effect of β -blocker in ST-segment elevation myocardial infarction in patients with preserved left ventricular systolic function: a propensity analysis. *Heart and Vessels*. 2016; 31(4): 441-448.

Информация об авторах:

Ионов Михаил Васильевич, м.н.с., НИЛ патогенеза и терапии АГ НИО Артериальной гипертензии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова»;

Емельянов Игорь Витальевич, к.м.н., с.н.с., НИЛ патогенеза и терапии АГ НИО Артериальной гипертензии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова»;

Ротарь Оксана Петровна, к.м.н., зав. НИЛ эпидемиологии неинфекционных заболеваний, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова»;

Авдонина Наталья Георгиевна, н.с., НИЛ патогенеза и терапии АГ НИО Артериальной гипертензии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова»;

Звартау Надежда Эдвиновна, к.м.н., руководитель отдела биомедицинских исследований лекарственных

средств, с.н.с. НИО Артериальной гипертензии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова», с.н.с. Института трансляционной медицины, Университет ИТМО;

Конради Александра Олеговна, д.м.н., член-корр. РАН, зам. генерального директора по научной работе, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова»; директор Института трансляционной медицины, Университет ИТМО.

Author information:

Mikhail V. Ionov, junior researcher of Research Laboratory of pathogenesis and treatment of hypertension of Department of Hypertension, Almazov National Medical Research Centre;

Igor V. Emelyanov, PhD, senior researcher of Research Laboratory of pathogenesis and treatment of hypertension of Department of Hypertension, Almazov National Medical Research Centre;

Oxana P. Rotar, MD, PhD, Head of Research Laboratory of Epidemiology of non-communicable diseases, Almazov National Medical Research Centre;

Natalya G. Avdonina, researcher of Research Laboratory of pathogenesis and treatment of hypertension of Department of Hypertension, Almazov National Medical Research Centre;

Nadezda E. Zvartau, MD, PhD; Biomedical research department, head; Hypertension department, senior researcher; Almazov National Medical Research Centre; Translational medicine institute, senior researcher; ITMO University;

Alexandra O. Konradi, MD, PhD, DSc, Corresponding Member of RAS; The Deputy Director General of Science; Almazov National Medical Research Centre; Translational medicine institute, head; ITMO University.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ХИРУРГИИ АНЕВРИЗМ ИНФРАРЕНАЛЬНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ

Зверева Е.Д., Зверев Д.А., Гордеев М.Л.

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

Контактная информация

Зверева Екатерина Дмитриевна
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: katerina_zvereva@icloud.com

Статья поступила в редакцию 12.06.2017
и принята к печати 06.09.2017.

Резюме

В течение последних двух десятилетий произошел качественный скачок развития в эндоваскулярных технологиях лечения пациентов с аневризмой брюшного отдела аорты (АБА). Сегодня эндоваскулярный метод лечения (EVAR) считается методом выбора для большинства пациентов с АБА. Рандомизированные контролируемые исследования предоставили убедительные доказательства преимущества EVAR. Однако, несмотря на это, результаты лечения методом EVAR варьируются и некоторые аспекты требуют дальнейшего изучения, например, роль медикаментозной терапии в лечении АБА, показания к операции у женщин и у пожилых пациентов, долгосрочное наблюдение за пациентами после EVAR, возможность одномоментного стентирования почечных артерий, целесообразность EVAR при диссекциях АБА. В предлагаемой к вниманию статье рассматривается современный взгляд на проблему и предлагается обзор исследований по EVAR.

Ключевые слова: Абдоминальная аневризма аорты (AAA); стент-графт; эндопротезирование аорты; EVAR

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2017; 4 (4): 14–22.

MODERN ASPECTS OF ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM SURGERY (REVIEW)

Zvereva E.D., Zverev D.A., Gordeev M.L.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Ekaterina D. Zvereva
Almazov National Medical Research Centre
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341
E-mail: katerina_zvereva@icloud.com

Received 12 June 2017; accepted 06 September 2017.

Abstract

During the last two decades, endovascular technology has revolutionized the management of patients with abdominal aortic aneurysm (AAA). Today, endovascular aortic repair (EVAR) is the treatment of choice for the majority of patients with an AAA. Randomized controlled trials provide robust evidence for the indication of AAA repair and the rationale for the use of EVAR in selected patients. However, despite that, practice varies and several areas need further elucidation. Important future challenges and areas of research include the role of medical therapy in AAA, whether the indication for repair should be any different in women and in the elderly, and long-term follow-up of patients undergoing complex EVAR with adjuncts, both for elective treatment and for ruptured AAA. Continuous rapid technical and clinical development is to be expected. In this paper, we review the current practice and evidence of stenting in AAA.

Key words: abdominal aortic aneurysm (AAA); stent-graft; endovascular procedures; EVAR

For citation: Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2017; 4 (4): 14–22.

Список использованных сокращений

АБА – аневризма брюшного отдела аорты
EVAR – endovascular aortic repair
AAA – abdominal aortic aneurysm

Введение

Первая успешная хирургическая реконструкция АБА с помощью заплаты из вены пациента выполнена в 1951 году докторами Freeman и Leeds [1]. Позднее, в том же году Dubost и его коллеги использовали гомографт для замещения аорты после резекции аневризмы [2]. Спустя два года Bahnson стал первым хирургом, выполнившим успешную операцию пациенту с разорвавшейся ААА (rAAA).

Первая успешная имплантация стент-графта в аорту выполнена профессором Володось в 1987 году во время операции пациента с посттравматической псевдо-аневризмой грудного отдела аорты [3].

Впервые опубликованные Parodi в 1991 году результаты эндоваскулярного лечения аневризм ин-

фраренального отдела аорты (EVAR) с помощью сформированного во время операции линейного трубчатого графта дали толчок к быстрому развитию новых инновационных технологий [4]. С конца 90-х годов началось проведение первых рандомизированных клинических исследований и оценка клинических результатов имплантации первых коммерческих моделей стент-графтов. Взяв за основу те же клинические и анатомические критерии отбора, что и для хирургической коррекции аневризм абдоминального отдела аорты, эндоваскулярные методы изоляции аневризм нисходящей аорты быстро показали свою эффективность [5]. В настоящее время, почти 20 лет спустя, EVAR заняли лидирующее положение в лечении как аневризм абдоминального, так и нисходящего отдела грудной аорты. В последнее время за счёт дальнейшего развития технологии стент-графты стали лучше фиксироваться и точнее повторять анатомическую конфигурацию аорты, получили более низкопрофильные системы доставки, активно внедряются

фенестрированные стент-графты и стент-графты с дополнительными браншами.

Цель этого обзора – показать современные тенденции в развитии методики EVAR, определить те направления в эндоваскулярных методах лечения аневризм, в которых ещё остаются нерешённые проблемы.

Аневризма абдоминального отдела аорты: заболеваемость

Определение, факторы риска и отбор пациентов

В греческом языке термин аневризма означает «расширение». Большинство принятых определений АБА подразумевает расширение аорты в диаметре на 30 и более мм [6]. Другие под АБА подразумевают увеличение диаметра аорты на 50% и более по отношению к предполагаемому нормальному диаметру или расположенному рядом неизмененному сегменту аорты.

К характерным особенностям аневризмы относится дегенерация важнейших белков соединительной ткани (эластин и коллаген) в стенке артерии и хронический воспалительный отек меди. Существует теория о генетической предрасположенности к заболеванию, так же активно обсуждаются различные аутоиммунные механизмы, приводящие к нарушению стенки аорты. Однако до сих пор патофизиологические основы развития ААА не имеют универсального объяснения [7].

Наиболее важными факторами риска развития АБА считают возраст, мужской пол и длительный стаж курения. К достоверным предикторам развития ААА относят семейный анамнез заболевания и наличие аневризм в иных периферических артериях, например, в подколенной. В целом, среди множества факторов риска за формирование АБА более всего ответственно атеросклеротическое поражение и менее всего диабетическое изменение стенки артерий.

Естественное течение заболевания предполагает постепенный рост АБА, заканчивающийся ее разрывом. При этом риск разрыва зависит не только от размеров, но и от скорости роста аневризмы [8]. С точки зрения биомеханики, в соответствии с законом Laplace, склонность к разрыву АБА предположительно связана с нарастанием нагрузки на стенку аневризмы, что и вызывает ее рост. Однако это не исключает вклад в риск разрыва неоднородной структуры стенки АБА [9]. В среднем увеличение диаметра АБА может достигать 5-10% в год. К наиболее важным факторам, влияющим на быстрый рост АБА, относятся размер аневризмы и длительный

стаж курения. Доказан факт замедления роста аневризмы после отказа от курения. Клинические исследования показали возможное положительное влияние на замедление скорости роста АБА таких лекарственных препаратов, как блокаторы агрегации тромбоцитов, но, по-прежнему, основное внимание в медикаментозной терапии АБА направлено на устранение или модификацию факторов риска развития заболевания сердечно-сосудистой системы.

Риск разрыва АБА возрастает пропорционально размеру аневризмы. Ежегодный риск разрыва АБА диаметром менее 5 см невысок (менее 1%). При АБА диаметром от 5 до 6 см риск разрыва возрастает до 10%, а при диаметре более 6 см увеличивается до 20% [10]. У женщин риск разрыва ААА выше в 3 раза, при этом средний диаметр разорвавшихся АБА на 10 мм меньше, чем у лиц мужского пола [11].

Большинство АБА, вплоть до момента разрыва, остаются клинически бессимптомны. Крайне неблагоприятный прогноз при разрыве АБА (смертность превышает 75%) ярко контрастирует с благоприятным прогнозом кратко- и долговременной выживаемости после плановой коррекции АБА. На сегодняшний день 30-дневная смертность после плановой коррекции АБА не превышает 4%, а 5-летняя выживаемость достигает 95% [12].

Полученные данные, учитывая бессимптомное течение болезни и простоту диагностики АБА с помощью ультразвукового исследования, привели к необходимости массового профилактического ультразвукового обследования подгруппы пациентов высокого риска. В 90-х годах прошлого века четыре крупных рандомизированных исследования, включивших в общей сложности более 125 000 пациентов мужского пола в возрасте старше 65 лет, показали, что скрининговые обследования снизили на 50% частоту смерти, связанной с АБА. Наиболее крупное из них – Многоцентровое Скрининговое Исследование Аневризм (MASS) показало уменьшение смертности в общей популяции на 3% за период наблюдения 13 лет [13].

Результаты этих исследований послужили основой для разработки национальных скрининговых программ в Швеции, Великобритании и США для лиц мужского пола старше 65 лет. По недавно опубликованным данным из Швеции и Великобритании распространенность АБА в группе лиц мужского пола старше 65 лет достигает 2%. В настоящее время невысокую распространенность АБА связывают, главным образом, со значительно изменившимся представлением о вреде курения и отказом от этой вредной привычки [14].

Аневризма абдоминального отдела: лечение Показания к лечению

По результатам рандомизированных исследований установлено, что пороговым значением для диаметра АБА, при котором польза плановой коррекции превышает хирургический риск, у большинства пациентов составляет 55 мм [10, 15-17]. В соответствии с современными рекомендациями к аневризмам, требующим коррекции, относятся клинически симптомные, а также быстрорастущие аневризмы (более 10 мм в год) [18,19].

В таких важных исследованиях, как URSAT (UK Small Aneurysm Trial) и ADAM (Aneurysm Detection and Management), с общим количеством рандомизированных пациентов, превышающим 2000, у которых диаметр АБА составлял от 40 до 54 мм, не выявлено положительного влияния операций по коррекции АБА небольшого диаметра на выживаемость [15]. Два других рандомизированных исследования – PIVOTAL (Positive Impact of EndoVascular Options for Treating Aneurysm earLy) и CAESAR (Comparison of surveillance vs. Aortic Endografting for Small Aneurysm Repair), с общим количеством рандомизированных пациентов более 1000 и размерами АБА 40-54 мм подтвердили эти данные.

Но, несмотря на доказательную базу, на практике оказалось, что, по данным регистра Vascunet, включающего результаты девяти национальных и региональных регистров, процент пациентов, у которых выполнялась коррекция АБА диаметром менее 55 мм, колеблется от 6% в Великобритании до 44% в Германии [20].

В соответствии с рекомендациями ESVS (European Society for Vascular Surgery) пациентам с АБА диаметром от 30 до 39 мм УЗИ-контроль необходимо выполнять один раз в два года, при диаметре АБА от 40 до 44 мм УЗИ-контроль показан ежегодно. При размерах АБА от 45 до 49 мм УЗИ-контроль необходим два раза в год, при АБА 50 мм и более каждые три месяца [19]. Однако, по недавно опубликованным результатам исследования RESCAN, для малых АБА предложено увеличить временной интервал между УЗИ-контролем до одного раза в три года. Для АБА диаметром от 30 до 39 мм, до двух лет. Для АБА размерами от 40 до 44 мм и один раз в год для АБА диаметром от 45 до 54 мм, так как риск разрыва малых АБА по этому наблюдению не превышает 1% [21].

К дополнительным факторам, влияющим на выбор стратегии между динамическим наблюдением и коррекцией АБА, относятся: возраст, наследственность, продолжающееся курение, сопутствующая патология, морфология АБА (мешотчатая) и заболевания соединительной ткани. Нет единой

точки зрения и на лечение АБА малого размера у женщин. В рандомизированные исследования включено очень небольшое количество женщин, поэтому данные нерандомизированных исследований, вполне возможно, могут изменить точку зрения в сторону более низкого порогового значения размеров АБА при выборе хирургического метода лечения АБА у женщин [19, 21].

Эволюция устройства

Для лечения первого пациента по методике EVAR применили трубчатый графт, который был фиксирован к стенке аорты с помощью баллон-расширяемого стального стента. На первых порах имплантацию одnobраншевого аорто-подвздошного графта сочетали с бедренно-бедренным перекрестным шунтированием и окклюзией общей подвздошной артерии на контралатеральной графту конечности. Привлекательность методики EVAR значительно возросла с появлением бифуркационных и модульных стент-графтов, которые в настоящее время применяются в подавляющем большинстве случаев EVAR [22]. Двух или трех компонентный дизайн модульных стент-графтов обеспечивает возможность индивидуального подхода при различных анатомических и патологических особенностях АБА.

В основе большинства современных моделей лежит саморасширяющийся нитиновый стент с изолирующей оболочкой из дакрона или ePTFE (политетрафторэтилен). Крючки на проксимальной части модуля стент-графта уменьшают риск миграции, тогда как возможные преимущества трансренальной (за устья почечных артерий) фиксации у супраренальных металлических стентов дискутируются.

В зависимости от рекомендаций производителя определённой модели стент-графта, изоляция аневризмы с помощью стент-графта возможна при длине проксимальной шейки аневризмы (т.н. зона проксимальной фиксации, расстояние от уровня устьев почечных артерий до начала аневризмы) более 10-15 мм и диаметре от 16 до 32 мм, со степенью ангуляции шейки не более 45-60 градусов и при отсутствии тромбов или выраженного кальциноза. Зона дистальной фиксации стент-графта должна быть диаметром от 8 до 25 мм, а внутренний просвет артерий, через которые осуществляется доступ, более 6-8 мм, должна отсутствовать выраженная извитость артерий. В настоящее время становятся доступны системы доставки стент-графтов с малым профилем.

В случае распространения аневризмы до уровня устьев почечных артерий или устья верхней бры-

жеечной артерии, выполнение стандартной процедуры EVAR не представляется возможным. Для того, чтобы сохранить кровоток по этим артериям, требуется технически более сложная операция с применением нескольких, идущих параллельно, модулей стент-графтов (методика «печных труб» или «перископ»). Возможно индивидуальное изготовление для каждого определенного случая моделей стент-графтов с боковыми отверстиями или ответвлениями. Более того, в настоящее время появилась возможность выбора таких моделей из уже имеющихся в наличии. Кроме того, в случае распространения аневризмы дистально стали доступны модели браншей для подвздошных артерий, позволяющие сохранить кровоток во внутренней подвздошной артерии.

Ранние и отсроченные осложнения EVAR

Неблагоприятные исходы после EVAR включают миграцию стент-графта и/или перегиб, что может привести к риску разрыва аневризмы. Перегиб бранши стент-графта может привести к её окклюзии, что приводит к острой ишемии конечности. Наиболее часто встречаемая проблема – раннее или отсроченное возникновение подтеканий (эндоликов).

Анализ отсроченных результатов исследования OVER показал, что у 22% пациентов после EVAR, в сравнении с 18% пациентов после открытой реконструкции, потребовалось проведение повторного вмешательства (эндоваскулярного или хирургического), включая удаление грыж в области хирургического доступа ($P=0.12$). Частота отсроченных разрывов составила 1.4% после EVAR и 0% после открытой реконструкции ($P=0.03$) [23]. Эти данные были подтверждены результатами последующего мета-анализа, выявившего, что примерно один из четырех пациентов после EVAR нуждается в ре-операции [24].

Основная цель EVAR – обеспечить герметичное прилегание эндографта к стенке аорты, исключив таким образом аневризму из кровотока. В случае наличия кровотока между графтом и стенкой аорты (эндолик) сохраняется высокое давление в полости аневризмы, что может привести к дальнейшему его росту и разрыву. Классификация подтеканий (эндоликов) основана на месте входа тока крови в аневризматический мешок [25].

Выделяют 4 типа эндоликов. При 1 типе кровь поступает в аневризму в области проксимальной (тип 1a) или дистальной (тип 1b) зоны фиксации. Тип 2 соответствует ретроградному току крови из функционирующей нижней брыжеечной артерии или поясничных артерий. Тип 3 вызван недостаточной герметизацией в области сочленения

модулей графта, а 4 тип связан с пористостью материала, из которого изготовлен стент-графт. Типы 1 и 3 связаны с сохранением высокого артериального давления в полости аневризматического мешка и, следовательно, со значительным риском дальнейшего роста и разрыва аневризмы. Такие типы подтеканий с высоким артериальным давлением должны быть скорректированы безотлагательно [26], в то время как у пациентов со 2 типом подтекания, но без признаков увеличения аневризмы, возможно динамическое наблюдение. В настоящее время у современных моделей стент-графтов 4 тип подтекания встречается крайне редко.

Рекомендации по послеоперационному ведению

В связи с возможностью перегиба графта, развития подтеканий и роста аневризмы, необходима разработка схем наблюдения за пациентами после EVAR. По рекомендациям Европейского и Американского Обществ Сосудистых Хирургов послеоперационное наблюдение включает: обзорную рентгенографию, дуплексное сканирование с или без контрастного усиления, МСКТ с или без контраста и МРТ [18, 19]. Ранние протоколы, рекомендовавшие КТ и обзорную рентгенографию органов брюшной полости через 1, 6 и 12 месяцев, были пересмотрены, что связано как с высокой лучевой нагрузкой и стоимостью контраста, так и, что более важно, с низкой достоверностью. Как Европейское, так и Американское Общества Сосудистых Хирургов рекомендуют ежегодное дуплексное сканирование брюшной полости при условии, что у пациента нет подтекания и диаметр аневризматического мешка неизменен или уменьшился по данным КТ через 1 год после процедуры; Европейское общество, в дополнении к этому, рекомендует обзорную рентгенографию. С другой стороны, увеличение аневризматического мешка или появление подтекания требует выполнения экстренной КТ. Томография рекомендуется пациентам с ожирением, чьи конституциональные особенности не позволяют выполнить качественное УЗИ. Эксперты считают, что КТ через 6 месяцев после операции может не выполняться при условии отсутствия подтеканий и удовлетворительном стоянии компонентов графта. Любые признаки подтекания или повторное вмешательство требуют более подробного наблюдения с последующим возвратом к стандартному протоколу.

Вероятно, будущие протоколы будут более индивидуальными, так как данные литературы показывают очень низкую частоту осложнений после вмешательств, выполненных в соответствии с руководством к пользованию для каждого типа

стент-графта и при условии уменьшения размеров аневризматического мешка и тромбирования полости аневризмы [27]. В то же время, после процедур, выполненных с отклонением от руководства к пользованию, требуется более пристальное наблюдение за пациентами в послеоперационном периоде [28,29].

Рандомизированные исследования по сравнению эндоваскулярной и хирургической реконструкции аневризм абдоминального отдела аорты

Опубликованы три крупных исследования по сравнению EVAR и хирургического лечения АБА. В исследовании DREAM у пациентов с АБА более 50 мм и возможностью как эндоваскулярного, так и хирургического лечения, где выбор метода лечения был случаен, анализ послеоперационной 30-дневной летальности показал преимущество EVAR, однако, спустя 2 года преимущества EVAR в выживаемости выявлено не было (89,7% для EVAR и 89,6% для хирургического метода, $P=0.86$) [30]. Британское исследование EVAR-1 включало пациентов 60 лет и старше, с АБА более 55 мм, подходящих для обоих методов лечения [31]. В группе EVAR 30-дневная смертность была гораздо ниже (1.7 против 4.7%, $P=0.009$), однако частота повторных вмешательств была значительно выше (9.8 против 5.8%, $P=0.02$) [32]. Недавнее исследование OVER подтвердило преимущества EVAR в плане периоперационной выживаемости (0.5 против 3.0%, $P=0.004$), однако также не выявило достоверных различий в смертности через 2 года (7.0 против 9.8%, $P=0.13$) [33]. При более длительном наблюдении (в среднем 5.2 года) результаты выживаемости в группе EVAR и в группе хирургического лечения одинаковы [23].

Рандомизированные исследования сравнения лечения разорвавшихся аневризм брюшного отдела аорты транскатетерными и хирургическими методами

Данные о преимуществе EVAR над хирургическими методами лечения АБА были оспорены в связи с возможными некорректными критериями отбора. Утверждалось, что у пациентов со сложной анатомией шейки аорты (короткая, изогнутая или отсутствие её) возможность выполнения EVAR не рассматривалась и все они оперировались открыто, что в свою очередь, связано с более высоким риском неблагоприятных исходов. Результаты двух первых небольших рандомизированных исследований не выявили каких-либо различий в смертности [34,35]. В недавнем и более крупном

исследовании IMPROVE (сравнения EVAR и хирургической реконструкции разорвавшихся АБА) 316 пациентов с диагностированной разорвавшейся АБА были разделены, в случае анатомической пригодности АБА, на группу пациентов с EVAR и на группу хирургической коррекции, если EVAR выполнить невозможно, и на группу из 297, которым сразу выполнена хирургическая коррекция ААА. Полученные данные не показали достоверной разницы в 30-дневной смертности: 35.4% в группе EVAR и 37.4% в группе хирургической коррекции ($p=0.62$) [36].

Тем не менее была выявлена тенденция к увеличению выживаемости у женщин. Дальнейший анализ данных исследования IMPROVE, основанный на исследовании морфологии аорты у пациентов, умерших в течение 30 дней после процедуры, позволил сделать вывод, что короткая шейка аневризмы может неблагоприятно влиять на смертность после открытой реконструкции разорвавшихся АБА, вероятно этим пациентам предпочтительнее выполнять EVAR [37].

Через 1 год после процедуры общая смертность составила 41% для EVAR и 45% для группы хирургической коррекции ($P=0.325$) с одинаковой частотой повторных вмешательств. Средняя продолжительность госпитализации после EVAR составила 17 дней и 26 дней после хирургической коррекции ($P<0.001$) [38]. С экономической точки зрения, стратегия EVAR была признана более выгодной, так как сроки госпитализации сокращались, а качество жизни пациентов было лучше. Следовательно, для дальнейшего улучшения результатов EVAR, при лечении разорвавшихся АБА, необходимо учитывать индивидуальные особенности состояния пациентов и анатомо-морфологические особенности аневризмы [39].

Сравнение транскатетерных методов лечения заболеваний аорты и хирургической реконструкции. Международные регистры

Транскатетерные методы лечения заболеваний аорты быстро набирают популярность и сейчас используются для лечения АБА в 50% случаев в большинстве стран [20,40]. Введение в клиническую практику EVAR привело к повышению количества выполняемых вмешательств при АБА, даже несмотря на уменьшение количества пациентов с этой патологией. Этот факт можно объяснить тем, что часть пациентов, ранее считавшихся неоперабельными, благодаря транскатетерным технологиям получили шанс на излечение. Несмотря на более широкие показания к отбору пациентов к оперативному лечению, краткосрочные и долгосрочные

Таблица 1.

Направление исследования	Нерешенные вопросы
Медикаментозная терапия малых АБА	Роль антиагрегантов и статинов в лечении АБА
Показания к лечению АБА у женщин	Должны ли женщины подвергаться хирургическому вмешательству при размере АБА до 50 мм или только более 50 мм
Показания к лечению АБА у пожилых	Должны ли показания к лечению отличаться в 80 и 90 лет?
Отдаленные результаты EVAR по поводу разорвавшейся АБА	Послеоперационные осложнения и повторные вмешательства возникают чаще у пациентов после выполненной по экстренным показаниям EVAR?
Отдаленные результаты EVAR у пациентов со сложной анатомией	Изучить новые модели стент-графтов и новые техники имплантации
Универсальный стент-графт	Возможно ли это?
Эндолики – наблюдение за ними	Как избежать?

результаты лечения улучшились [12]. Наблюдаемое снижение частоты вмешательств по поводу разорвавшихся ААА, вероятно, связано со снижением частоты встречаемости этой патологии и, возможно, с увеличением плановых вмешательств.

Согласно Шведскому Сосудистому регистру Swedvasc (первый регистр, основанный на общем количестве пациентов с АБА) [40], частота плановых вмешательств при АБА (EVAR и хирургических реконструкций), возросла на 33% за последние 17 лет (18 плановых вмешательств при АБА на 100 000 населения старше 50 лет в период с 1994-1999 против 24/100 000 в 2006-2010 годах), особенно среди восьмидесятилетних (увеличение на 128%). По количеству операций, в 2009 EVAR превзошли хирургические методы реконструкции, и стали самым часто применяемым методом в лечении АБА. Количество операции по поводу разорвавшихся АБА снизилось на 10% за тот же период времени, и, хотя со временем EVAR стал применяться чаще, в настоящее время менее 30% пациентов с данной патологией лечатся транскатетерными методами.

За тот же промежуток времени 30-дневная летальность после плановых вмешательств при АБА уменьшилась более чем на 50% и составляет, к настоящему моменту, менее 2%. Смертность при лечении разорвавшихся АБА уменьшился на 26% и в некоторых специализированных центрах составляет менее 30%.

В базе данных Vascunet соотношение пациентов EVAR/хирургическая коррекция варьирует от 15% (Финляндия) до 56% (Австрия). Периоперационная

летальность колеблется от 1.6% (Италия) до 4.1% (Финляндия) [20].

Будущие перспективы

Даже несмотря на быстрое внедрение в клиническую практику EVAR, до сих пор остается множество нерешенных вопросов и требуется дальнейшее проведение рандомизированных исследований, которые помогут определить преимущества различных вариантов лечения. Важные направления для исследований представлены в таблице 1.

Заключение

Благодаря значительному развитию в течение 20 лет с момента введения в клиническую практику, EVAR сохраняет свои позиции как минимально инвазивный метод лечения, который приемлем для большинства пациентов с АБА. Немногие процедуры прошли такой тщательный клинический и научный контроль за столь короткое время, как EVAR. Учитывая результаты рандомизированных и обсервационных исследований, можно сделать вывод, что EVAR уменьшает периоперационную летальность и сокращает продолжительность госпитализации. В большинстве стран EVAR продолжает набирать популярность для лечения разорвавшихся АБА. EVAR становится всё более распространенным методом лечения, а дальнейшее развитие технологии и ее теоретической обоснованности позволит улучшить долгосрочные результаты лечения через персонализацию методики для каждого отдельно взятого пациента.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Freeman ME, Leeds FH. Vein inlay graft in the treatment of aneurysms and thrombosis of the abdominal aorta; a preliminary communication with report of 3 cases. *Angiology*. 1951;2:579 – 587.
- Dubost C, Allary M, Oeconomos N. Treatment of aortic aneurysms; removal of the aneurysm; re-establishment of continuity by grafts of preserved human aorta. *Mem Acad Chir (Paris)*. 1951;77:381 – 383.
- Volodos NL. Historical perspective: the first steps in endovascular aortic repair: how it all began. *J Endovasc Ther*. 2013;20 (Suppl. 1):13 – 123.
- Parodi JC, Palmaz JC, Barone HD. Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg*. 1991;5:491–499.
- Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, et al. Prevalence and associations of abdominal aortic aneurysm detected through screening. Aneurysm Detection and Management (ADAM) Veterans Affairs Cooperative Study Group. *Ann Intern Med*. 1997;126: 441 – 449.
- McGregor JC, Pollock JG, Anton HC. The value of ultrasonography in the diagnosis of abdominal aortic aneurysm. *Scott Med J*. 1975;20:133–137.
- Nordon IM, Hinchliffe RJ, Loftus IM, Thompson MM. Pathophysiology and epidemiology of abdominal aortic aneurysms. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8:92 – 102.
- Limet R, Sakalichassan N, Albert A. Determination of the expansion rate and incidence of rupture of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 1991;14:540 – 548.
- Choke E, Cockerill G, Wilson WR, et al. A review of biological factors implicated in abdominal aortic aneurysm rupture. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005;30:227 – 244.
- The UK Small Aneurysm Trial Participants. Mortality results for randomised controlled trial of early elective surgery or ultrasonographic surveillance for small abdominal aortic aneurysms. *Lancet*. 1998; 352:1649 – 1655.
- Brown LC, Powell JT. Risk factors for aneurysm rupture in patients kept under ultrasound surveillance. UK Small Aneurysm Trial Participants. *Ann Surg*. 1999; 230: 289 – 296; discussion 296 – 297.
- Mani K, Bjorck M, Lundkvist J, Wanhainen A. Improved long-term survival after abdominal aortic aneurysm repair. *Circulation*. 2009;120:201 – 211.
- Ashton HA, Buxton MJ, Day NE, et al. Multicentre Aneurysm Screening Study G. The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360:1531 – 1539.
- Svensjo S, Bjorck M, Gurtelschmid M, et al. Low prevalence of abdominal aortic aneurysm among 65-year-old Swedish men indicates a change in the epidemiology of the disease. *Circulation*. 2011;124: 1118 – 1123.
- Lederle FA, Wilson SE, Johnson GR, et al. Immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med*. 2002;346:1437 – 1444.
- Cao P, De Rango P, Verzini F, et al. Comparison of surveillance versus aortic endografting for small aneurysm repair (CAESAR): results from a randomised trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011;41: 13–25.
- Ouriel K, Clair DG, Kent KC, Zarins CK, for the Positive Impact of Endovascular Options for treating Aneurysms Early (PIVOTAL) Investigators. Endovascular repair compared with surveillance for patients with small abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 2010;51:1081 – 1087.
- Chaikof EL, Brewster DC, Dalman RL, et al. The care of patients with an abdominal aortic aneurysm: the Society for Vascular Surgery practice guidelines. *J Vasc Surg*. 2009; 50:S2 – 49.
- Moll FL, Powell JT, Fraedrich G, et al. Management of abdominal aortic aneurysms clinical practice guidelines of the European society for vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011;41 (Suppl. 1):S1–S58.
- Mani K, Lees T, Beiles B, et al. Treatment of abdominal aortic aneurysm in nine countries 2005 – 2009: a vascunet report. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011;42: 598 – 607.
- Bown MJ, Sweeting MJ, Brown LC, et al. Surveillance intervals for small abdominal aortic aneurysms: a meta-analysis. *JAMA*. 2013;309:806 – 813.
- Chuter TA, Risberg B, Hopkinson BR, et al. Clinical experience with a bifurcated endovascular graft for abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg*. 1996;24:655 – 666.
- Lederle FA, Freischlag JA, Kyriakides TC, et al. Long-term comparison of endovascular and open repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med*. 2012; 367: 1988 – 1997.
- Stather PW, Sidloff D, Dattani N, et al. Systematic review and meta-analysis of the early and late outcomes of open and endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg*. 2013;100:863 – 872.
- White GH, Yu W, May J, et al. Endoleak as a complication of endoluminal grafting of abdominal aortic aneurysms: classification, incidence, diagnosis, and management. *J Endovasc Surg*. 1997;4:152 – 168.
- Chuter TA, Faruqi RM, Sawhney R, et al. Endoleak after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2001;34:98–105.
- Bastos Goncalves F, Baderkhan H, et al. Early sac shrinkage predicts a low risk of late complications after endovascular aortic aneurysm repair. *Br J Surg*. 2014;101:802 – 810.
- Torsello G, Troisi N, Donas KP, Austermann M. Evaluation of the Endurant stent graft under instructions for use vs off-label conditions for endovascular aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg*. 2011;54:300 – 306.
- Lee JT, Ullery BW, Zarins CK, et al. EVAR deployment in anatomically challenging necks outside the IFU. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013;46: 65–73.
- Prinssen M, Verhoeven EL, Buth J, et al. A randomized trial comparing conventional and endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med*. 2004;351:1607 – 1618.
- Blankensteijn JD, de Jong SE, Prinssen M, et al, Dutch Randomized Endo-vascular Aneurysm Management (DREAM) Trial Group. Two-year outcomes after conventional or endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med*. 2005;352:2398 – 2405.
- Greenhalgh RM, Brown LC, Kwong GP, et al. Comparison of endovascular aneurysm repair with open

repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1), 30-day operative mortality results: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364:843 – 848.

32. EVAR trial participants. Endovascular aneurysm repair versus open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 365: 2179 – 2186.

33. Lederle FA, Freischlag JA, Kyriakides TC, et al, Open Versus Endovascular Repair (OVER) Veterans Affairs Cooperative Study Group. Outcomes following endovascular vs open repair of abdominal aortic aneurysm: a randomized trial. *JAMA*. 2009;302:1535 – 1542.

34. Hinchliffe RJ, Bruijstens L, MacSweeney ST, Braithwaite BD. A randomised trial of endovascular and open surgery for ruptured abdominal aortic aneurysm – results of a pilot study and lessons learned for future studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006;32: 506 – 513; discussion 514 – 515.

35. Reimerink JJ, Hoornweg LL, Vahl AC, et al, Amsterdam Acute Aneurysm Trial Collaborators. Endovascular repair versus open repair of ruptured abdominal aortic aneurysms: a multicenter randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2013;258:248–256.

36. IMPROVE Trial Investigators, Powell JT, Sweeting MJ, Thompson MM, et al. Endovascular or open repair strategy for ruptured abdominal aortic aneurysm: 30 day outcomes from IMPROVE randomised trial. *BMJ*. 2014;348:f7661.

37. IMPROVE Trial Investigators. The effect of aortic morphology on peri-operative mortality of ruptured abdominal aortic aneurysm. *Eur Heart J*. 2015;36:1328 – 1334.

38. IMPROVE Trial Investigators. Endovascular strategy or open repair for ruptured abdominal aortic aneurysm: one-year outcomes from the IMPROVE randomized trial. *Eur Heart J*. 2015;36:2061 – 2069.

39. Veith FJ, Rockman CB. The recent randomized trials of EVAR versus open repair for ruptured abdominal aortic aneurysms are misleading. *Vascular*. 2015;23: 217 – 219.

40. Mani K, Bjorck M, Wanhainen A. Changes in the management of infrarenal abdominal aortic aneurysm disease in Sweden. *Br J Surg*. 2013;100:638 – 644.

Информация об авторах:

Зверева Екатерина Дмитриевна, аспирант кафедры хирургических болезней, врач сердечно-сосудистый хирург ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Зверев Дмитрий Анатольевич, к.м.н., заведующий НИЛ интервенционной кардиологии, доцент кафедры хирургических болезней ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Гордеев Михаил Леонидович, д.м.н., профессор, зав. научно-исследовательским отделом кардиоторакальной хирургии, зав. кафедрой сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Ekaterina D. Zvereva, MD, PhD student, department of surgical disease, Almazov National Medical Research Centre;

Dmitry A. Zverev, MD, PhD, head of research department of interventional cardiology of Almazov National Medical Research Centre;

Michael L. Gordeev, MD, PhD, professor, head of research department of cardiovascular surgery and cardiothoracic surgery of Almazov National Medical Research Centre.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ СИНДРОМА БРУГАДА ПОДТИПА 1

Зайцева А.К.^{1,2}, Карпушев А.В.¹, Михайлов Е.Н.¹, Жоров Б.С.^{1,4},
Костарева А.А.¹

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

² Санкт-Петербургский государственный университет,
Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
«Институт эволюционной физиологии и биохимии
им. И. М. Сеченова» Российской академии наук, Санкт-Петербург,
Россия

Контактная информация:

Зайцева Анастасия Константиновна
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: zaytseva.anastasia.zak@gmail.com

Статья поступила в редакцию 18.09.2017
и принята к печати 07.10.2017.

Резюме

Синдром Бругада – тяжелое наследственное аритмогенное заболевание. Несмотря на большое число данных, накопившихся с момента его открытия в 1992 году, до сих пор отсутствует понимание связи генотип-фенотип в проявлении и развитии данной патологии при миссенс-мутациях в гене SCN5A, кодирующем альфа-субъединицу потенциал-зависимых натриевых каналов $Na_v1.5$. Целью данного обзора является систематизация полученных за последние 25 лет данных по электрофизиологии, биофизическим и молекулярным механизмам возникновения дефектов функции канала $Na_v1.5$ при синдроме Бругада 1 типа. Рассмотрены клиническая картина, гипотезы развития данной аритмии на клеточном уровне и вклад изменений электрофизиологических параметров каналов $Na_v1.5$ в патологическое состояние. Описано влияние на активность мутантных форм канала фармакологических агентов и различных компонентов сигнальных путей в кардиомиоцитах.

Ключевые слова: синдром Бругада, SCN5A, наследственные аритмии, электрофизиологические исследования.

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2017; 4 (4): 23–35.

MOLECULAR MECHANISMS OF BRUGADA SYNDROME SUBTYPE 1

Zaytseva A.K.^{1,2}, Karpushev A.V.¹, Mikhaylov E.N.¹, Zhorov B.S.^{1,4}, Kostareva A.A.¹.

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg University, Saint Petersburg, Russia

³ Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Anastasia K. Zaytseva
Almazov National Medical Research Centre
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341
E-mail: zaytseva.anastasia.zak@gmail.com

Received 18 September 2017; accepted 07 October 2017.

Abstract

Brugada syndrome is a rare hereditary arrhythmogenic disorder first described by Brugada brothers in 1992. Despite the large amount of clinical and experimental data, there is no complete understanding of genotype-phenotype relation in pathogenesis of the disease caused by missense mutations in SCN5A, which encodes the alpha-subunit of the major cardiac voltage-gated sodium channel $Na_v1.5$. The aim of this review is to summarize current knowledge on molecular, cellular and ionic mechanisms of the Brugada syndrome development. We focused on the clinical picture and physiological consequences of decreasing activity of $Na_v1.5$ and analyzed the impact of biophysical properties alterations on the pathological state. The mutation-specific influence of pharmacological agents and signalling proteins was described.

Key words: Brugada syndrome, SCN5A, inherited arrhythmia, patch-clamp

For citation: Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2017; 4 (4): 23–35.

Список сокращений

ПД — потенциал действия,

ЭКГ — электрокардиографический,

I_{Na} — натриевый ток,

I_{to} — кратковременный выходящий калиевый ток,

LQT — синдром удлиненного интервала QT.

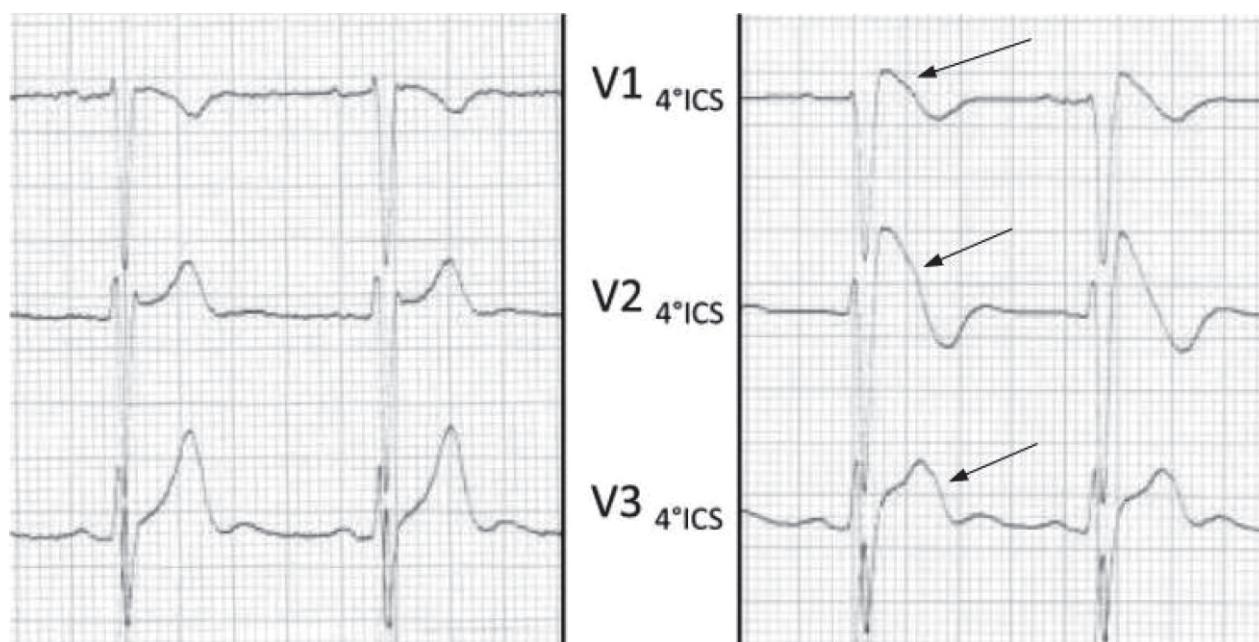
Введение

В ряду тяжелых наследственных аритмий особое место занимает синдром Бругада, ответственный за 4-12% внезапных смертей и как минимум 20% летальных исходов у пациентов со структурно нормальным сердцем [1]. Синдром Бругада был впервые описан братьями Бругада в 1992 году [2] и характеризуется высоким риском желудочковой тахикардии и внезапной сердечной смерти [3,4].

Типичной электрокардиографической (ЭКГ) картиной синдрома Бругада является подъем сегмента ST в правых грудных отведениях (Рис.1). ЭКГ-паттерн при синдроме Бругада высоко дина-

мичен и часто не выявляется постоянно, вследствие чего определение истинной частоты встречаемости данного заболевания затруднено. Данный тип ЭКГ может проявляться спонтанно или под действием ряда факторов, таких как тест с блокаторами натриевого тока (I_{Na}), лихорадочное состояние и препараты, оказывающее ваготоническое действие [5–8]. ЭКГ-феномен, характерный для синдрома Бругада, обнаруживается у 0,5-0,7% населения, преимущественно у мужчин [9]. Частота клинических событий реже и зависит от этнической принадлежности. В частности, вероятность внезапной смерти выше у лиц азиатского происхождения [10]. Риск внезапной смерти выше у лиц со спонтанным подъемом сегмента ST по сравнению с пациентами, у которых характерный для синдрома Бругада тип ЭКГ выявляется после введения блокатора I_{Na} флекаинида. Известно, что повышение температуры тела может провоцировать проявления данного нарушения ритма [11].

Рисунок 1. ЭКГ-паттерн при синдроме Бругада



Типичная картина, регистрируемая в грудных отведениях V1-V3 на ЭКГ без проявлений синдрома Бругада (слева) и появление феномена Бругада после введения аймалина (справа). Стрелкой отмечен подъем сегмента ST. [92].

На сегодняшний день встречаемость заболевания варьирует от 1 до 5 случаев на 10 000 в США и Европе [12,13] и достигает более высоких значений – 12 случаев на 10000 в Азии [14]. Клинические проявления различаются и могут включать тахикардию, синкопы и внезапную смерть от остановки сердца во время сна до полного отсутствия симптомов у пациента. Клинические события, как правило, случаются в состоянии покоя, вследствие нарушений баланса активности симпатической и парасимпатической нервных систем, однако могут провоцироваться гормональными, генетическими и метаболическими факторами [15,16].

Заболевание проявляется преимущественно у взрослых пациентов, и средний возраст, при котором наблюдается внезапная смерть, составляет 40 лет, однако в клинической практике есть случаи проявления заболевания как в младенчестве (2 дня), так и в пожилом возрасте (84 года) [1]. На текущий момент единственный действенный метод профилактики внезапной смерти — установка кардиовертер-дефибриллятора.

Синдром Бругада подразделяется на 9 типов (Табл.1) в зависимости от того, мутация в каком гене приводит к развитию соответствующего комплекса симптомов. Синдром Бругада 1 типа ассоциирован с мутациями в гене SCN5A, кодирующем альфа-субъединицу потенциал-зависимого натриевого канала $Na_v1.5$.

Физиологические основы синдрома Бругада

Предложено три основных механизма, объясняющих подъем сегмента ST при синдроме Бругада: (I) замедление проведения в выходном тракте правого желудочка (гипотеза деполяризации), (II) ранняя реполяризация субэпикардального миокарда правого желудочка (гипотеза реполяризации) и (III) рассогласование выходящего транзиторного тока.

Первый механизма (гипотеза деполяризации) рассматривает развитие аритмии как следствие замедления нарастания фазы 0 потенциала действия (ПД) и последующего уменьшения скорости его проведения. В работе Martini с соавт. было выявлено, что пациенты, у которых была зарегистрирована блокада правой ножки пучка Гиса и подъем сегмента ST, также имеют фиброз миокарда правого желудочка, межжелудочковой перегородки и, соответственно, проводящей системы сердца [17]. Результаты, полученные на линии мышей гомозиготных по Scn5a (Scn5a^{+/-}) и гетерозигот Scn5a1798insD/+ и Scn5a-G1408R/+ показали уменьшение скорости проведения, ассоциированное с фиброзом [18–20]. Мыши Scn5a^{+/-} демонстрировали фенотип, характерный для прогрессирующей болезни проводящей системы сердца и болезни Ленегра [21].

Традиционно натриевые каналы рассматривались в отдельности от щелевых контактов, которые располагаются преимущественно на концах кардиомиоцитов и опосредуют проведение электри-

Таблица 1. Типы синдрома Бругада и ассоциированные с ними гены

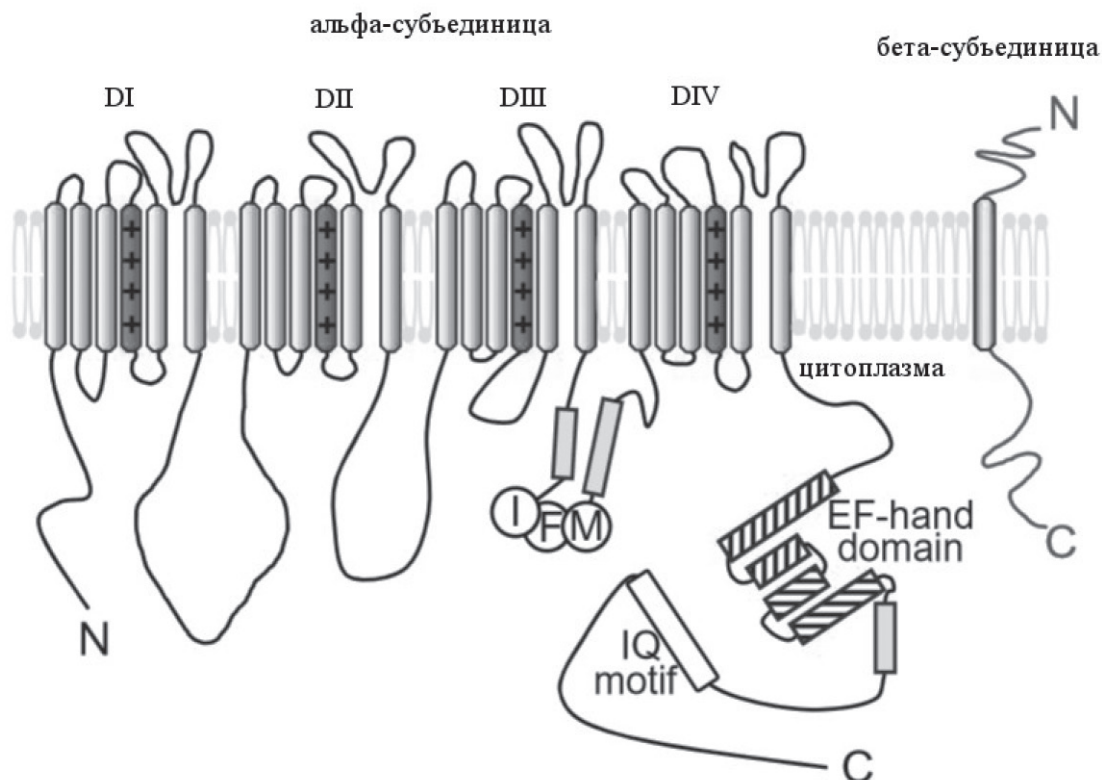
BrS1	SCN5A
BrS2	GPD1L
BrS3	CACNA1C
BrS4	CACNB2
BrS5	SCN1B
BrS6	KCNE3
BrS7	SCN3B
BrS8	HCN4
BrS9	KCND3

ческого сигнала между клетками. Однако позднее была показана колокализация $\text{Na}_v 1.5$ с щелевыми контактами во вставочных дисках [22]. В действительности макромолекулярный комплекс коннексона находится в тесном взаимодействии с натриевыми каналами и десмосомами [23–29]. Морфологические исследования подтверждают идею о том, что компоненты макромолекулярного комплекса коннексонов взаимодействуют между собой, а у пациентов с синдромом Бругада отмечается уменьшение количества щелевых контактов и увеличение количества фиброзных структур с отложением коллагена в выходящем тракте правого желудочка [30,31]. Исследования на животных моделях синдрома Бругада показали, что нарушение проведения и структурные аномалии сильнее выражены в правом желудочке, чем в левом. Это согласуется с клиническими данными электроанатомического картирования о задержке деполяризации в выходящем тракте правого желудочка [32–39]. Недавнее исследование когорты пациентов с синдромом Бругада методом панорамного картирования желудочка показало удлинение электросистолы и уменьшение скорости проведения (при увеличении дисперсии этого параметра) [40]. Более того, катетерная абляция выходящего тракта правого желудочка привела к компенсации ЭКГ-паттерна, характерного для синдрома Бругада и предотвращению спонтанных и провоцируемых эпизодов фибрилляции желудочков и/или желудочковой тахикардии, тем самым свидетельствуя в пользу гипотезы деполяризации [38,41]. Однако нарушение деполяризации может не являться причиной развития синдрома Бругада в тех случаях, когда активность натриевых каналов не уменьшается. Например, мутации,

приводящие к уменьшению кальциевого тока или повышающие калиевый ток, не оказывают влияния на нарастание ПД, но сокращают фазу плато реполяризации ПД.

Согласно второму механизму (гипотеза реполяризации), уменьшение I_{Na} приводит к развитию аритмии вследствие гетерогенности выходящего транзиторного тока в субэпикарде и субэндокарде. Главным свидетельством в пользу гипотезы реполяризации являются данные, полученные на животных моделях [42–46]. Исследования, в которых использовались собаки в качестве экспериментальной модели, позволили установить механизм, благодаря которому уменьшение входящих токов вносит вклад в гетерогенность реполяризации [47–50]. Уменьшение функциональной активности каналов может проявляться в противоположных эффектах на быструю и медленную инактивацию и, соответственно, оказывать разное влияние на реполяризацию [51]. Уменьшение I_{Na} приводит к наиболее сильному сокращению ПД в субэпикарде, где ярко выражен выходящий транзиторный ток (в частности в выходящем тракте правого желудочка субэпикарда), в то время как уменьшение входящего натриевого тока в субэндокарде с низким уровнем I_{Na} не приводит к существенному изменению формы ПД. Таким образом, ПД клеток субэпикардального слоя, но не субэндокардального слоя теряет нормальную морфологию и приводит к развитию аритмогенного синдрома. Ионные токи, опосредующие распространение ПД по миокарду, способны выравнивать морфологию ПД, таким образом уменьшая различия между клетками разных слоев во время реполяризации [52]. Кроме того, использование неинвазивного электрокардиографическо-

Рисунок 2. Топология потенциал-зависимого натриевого канала в мембране [93]



го картирования показало замедление проведения, задержку реполяризации эпикарда и увеличение пространственных градиентов реполяризации в выходном тракте правого желудочка [40]. Сделан вывод, что подъем сегмента ST вызван аномальной реполяризацией, в то время как фенотип аритмии при синдроме Бругада связан с нарушением деполяризации [40]. Для случаев синдрома Бругада, в основе которых лежит уменьшение кальциевого тока или увеличение калиевого тока, основной вклад в возникновение желудочковой тахикардии и/или фибрилляции желудочков вносит нарушение реполяризации [53].

Третий механизм предполагает рассогласование I_{to} в правом желудочке [54]. Оно может возникать в участках, где наблюдаются структурные изменения и ткань миокарда замещена коллагеном или жировой тканью [39]. В доклинических исследованиях блокирование натриевых каналов аймалином приводило к блокаде проведения и утрате возбудимости, которая была ассоциирована с подъемом сегмента ST на ЭКГ [55]. Компьютерное моделирование продемонстрировало, что изменение баланса между входящими и выходящими токами может влиять на возбудимость сердца и вызывать подъем сегмента ST [55]. Таким образом, уменьшение I_{to}

или увеличение I_{Ca} может компенсировать падение I_{Na} , снижая степень подъема сегмента. Эти исследования согласуются с результатами, полученными *in vivo* [54]. Данные на сердце человека продемонстрировали нарушение локального возбуждения, но не задержку активации или раннюю реполяризацию, коррелирующую с увеличением сегмента ST [54]. У пациентов с синдромом Бругада обнаруживаются структурные изменения в правом желудочке и выходном тракте правого желудочка, которые увеличивают дисбаланс токов и вызывают нарушение возбудимости сердца [34,56,57]. В недавнем клиническом исследовании когорты пациентов с синдромом Бругада проходила обследование с помощью метода активационного картирования, которое показало, что задержка проведения и подъем сегмента ST вероятнее всего обусловлены структурными изменениями в субэпикарде правого желудочка и выходящего тракта правого желудочка [39]. Предполагается, что прерывистые нарушения I_{to} могут приводить к задержке проведения. Нарушения деполяризации действуют не изолированно, но согласованно с прерыванием проведения, приводя к развитию аритмии [35]. Эта гипотеза согласуется с наблюдением, что у пациентов с синдромом Бругада желудочковые аритмии развиваются

в возрасте после тридцати лет, когда начинает развиваться фиброз миокарда [20,31,34].

Патофизиология канала $Na_v1.5$ при синдроме Бругада

По разным оценкам, от 20 до 35% пациентов с синдромом Бругада являются носителями мутаций в гене SCN5A, кодирующем поро-образующую альфа-субъединицу потенциал-зависимого натриевого канала сердца [58,59].

Семейство потенциал-чувствительных натриевых каналов включает в себя 9 изоформ $Nav1.1$ – $Nav1.9$, экспрессирующихся в различных органах и тканях организма [60]. Натриевые каналы сердца (изоформа $Na_v1.5$) кодируются геном SCN5A в хромосоме 3p21 и представляют собой трансмембранные белки, локализованные в сарколемме предсердных и желудочковых кардиомиоцитов, волокон Пуркинью [61]. Кроме того, экспрессия $Na_v1.5$ была обнаружена в клетках сино-атриального и атрио-вентрикулярного узла, где данный канал вносит вклад в генерацию сердечного ритма.

Физиологическая роль $Na_v1.5$ заключается в сильном и быстром проведении входящего I_{Na} во время начальной фазы сердечного ПД (фаза 0). I_{Na} лежит в основе инициации и распространения ПД и, таким образом, определяет возбудимость миокарда и скорость проведения электрических стимулов [62].

Существуют различные сплайс-варианты гена SCN5A. В общем случае мРНК $Na_v1.5$ формируется из 28 экзонов, причем экзоны 2–28 содержат кодирующую последовательность белка, а экзон 1 и начало экзона 2 включают 5'-некодирующую область. Для $Na_v1.5$ человека известно пять белковых продуктов SCN5A/Q1077, hH1, hH1a, hH1b, andH1c/ Q1077del, отличающихся в пяти из 2016 аминокислот [21,63–65]. Для мутации V1340I показано более сильное изменение биофизических свойств для сплайс-варианта delQ, чем для более распространенного варианта SCN5A/Q1077 [66].

Альфа-субъединица потенциал-зависимого натриевого канала образована одной полипептидной цепью, имеющей четыре повтора DI – DIV, каждый из которых включает шесть трансмембранных спиральных сегментов. Сегменты S1–S4 образуют четыре потенциал-чувствительных модуля. Поро-образующий модуль образован сегментами S5 и S6, соединёнными внеклеточными петлями (Р-петли). Аминокислоты D, E, K, A в составе Р-петель обеспечивают селективность к ионам натрия. Сегменты S4 содержат положительно заряженные аминокислоты (аргинин и лизин), которые обеспечивают перемещение этих сегментов при изменении мембранного потенциала [62]. При потенциале покоя

каналы находятся в закрытом состоянии. Деполяризация приводит к переходу канала в открытое состояние, что, в свою очередь, запускает механизм быстрой инактивации канала. При длительной и многократно повторяющейся деполяризации каналы переходят в состояние медленной инактивации. Инактивированные каналы со временем переходят в закрытое состояние.

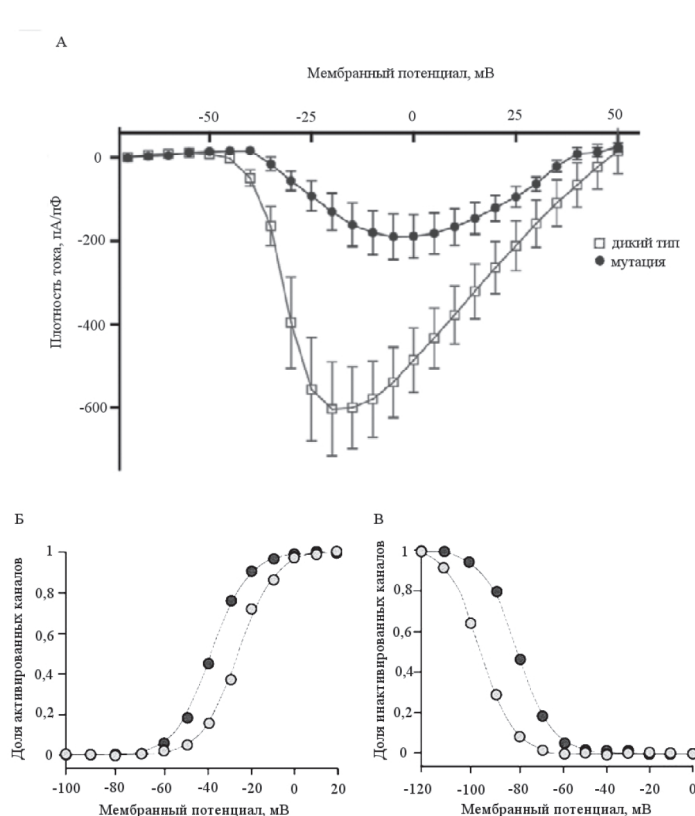
О ключевой роли каналов $Na_v1.5$ в формировании нормальной электрической активности сердца свидетельствует наличие, помимо синдрома Бругада, целого спектра различных заболеваний, ассоциированных с мутациями в гене SCN5A. К таким патологическим состояниям относятся синдром удлиненного интервала QT тип 3 (LQT3), прогрессирующая проводящая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, дилатационная кардиомиопатия, синдром внезапной смерти детей (SIDS), синдром слабости синусового узла, семейная идиопатическая фибрилляция желудочков и другие [67]. Мутации могут передаваться по наследству или возникать de novo (преимущественно гетерозиготы). Эффект аминокислотной замены может выражаться в изменении биофизических свойств канала, затруднении доставки данного белка на плазматическую мембрану или в нарушении взаимодействия с другими белками.

$Na_v1.5$ является эффектором множества внутриклеточных сигнальных каскадов в кардиомиоцитах, взаимодействует с большим количеством цитоплазматических и трансмембранных белков [68] и входит в состав функционально различных макромолекулярных комплексов, локализованных в латеральной мембране и вставочных дисках кардиомиоцитов [69]. Альфа-субъединица $Na_v1.5$ работает в комплексе с бета-субъединицами, которые имеют один трансмембранный домен и регулируют работу канала [70]. У пациентов с врождёнными аритмогенными синдромами были выявлены аминокислотные замены в ряде белков, взаимодействующих с натриевыми каналами сердца. Это подчеркивает значимость точной регуляции I_{Na} в физиологических условиях. Так, было показано, что повышенная экспрессия GPDL-1 приводит к уменьшению натриевого тока [71]. Важность взаимодействия $Na_v1.5$ со структурными белками кардиомиоцитов подчеркивается экспериментальными данными: подавление экспрессии анкирина у новорожденных крыс приводит к уменьшению тока через натриевые каналы сердца [72].

Электрофизиологические механизмы синдрома Бругада 1 типа

Уменьшение функциональной активности каналов может сопровождаться изменением ряда

Рисунок 3. Основные биофизические механизмы развития синдрома Бругада



А. Типичная вольт-амперная характеристика для мутаций, ассоциированных с синдромом Бругада. Б. Характерный сдвиг кривой стационарной активации в сторону деполяризации. Серым цветом обозначена кривая, характерная для мутаций при синдроме Бругада, чёрным – типичная для каналов дикого типа. В правой части рисунка приведён протокол для электрофизиологических исследований, представляющий собой подачу деполяризующих импульсов. В. Типичный сдвиг кривой стационарной инактивации в сторону гиперполяризации. Для получения данной кривой используется протокол, состоящий из двух импульсов: преимпульса (P1), варьирующего по величине, и стандартного тестирующего импульса (P2). График кривой стационарной инактивации представляет собой долю инактивированных каналов (ответ на тестирующий импульс, нормированный на максимальное значение силы тока) в зависимости от величины преимпульса [88].

электрофизиологических характеристик канала: падением плотности тока, замедлением кинетики активации и ускорением кинетики инактивации или быть вызвано нарушением доставки канала на мембрану. Регистрацию этих характеристик проводят методом локальной фиксации потенциала (patch-clamp).

Плотность тока определяется как отношение силы тока к ёмкости клетки. Вольт-амперная характеристика натриевого канала (Рис. 3А) отражает зависимость плотности тока от значений потенциала, поддерживаемого на мембране. При мутациях, ассоциированных с синдромом Бругада, часто наблюдается падение пиковой плотности тока относительно каналов дикого типа. На значение плотности тока влияет число ионных каналов на единицу площади мембраны, проводимость ка-

налов для натрия, а также вероятность открытого состояния канала.

Уменьшение функциональной активности $Na_v1.5$ также может быть обусловлено сдвигом кривой стационарной инактивации в сторону гиперполяризации, приводящим к уменьшению доступных для активации каналов при потенциале покоя, и положительным сдвигом кривой стационарной активации, приводящим к повышению порогового уровня, необходимого для генерации ПД. Таким образом, в зависимости от величины сдвига уменьшается I_{Na} и потенциал, соответствующий началу фазы 1 ПД. Большинство мутаций с нормальным значением плотности I_{Na} демонстрируют сдвиг по крайней мере одной из данных кривых. Кинетика активации и инактивации подвержена регуляции различными факторами, такими как температура,

гормональный контроль, пост-трансляционные модификации канала.

Кривая стационарной активации представляет собой график зависимости нормированной проводимости (доля активированных каналов) от поддерживаемого на мембране потенциала. При мутациях, вызывающих уменьшение активности натриевых каналов, может наблюдаться сдвиг кривой стационарной активации в сторону деполяризации, т. е. значение $V_{1/2}$ для данной кривой у каналов с мутацией будет больше соответствующего значения для каналов дикого типа (Рис. 3Б).

Кривая стационарной инактивации представляет собой график зависимости нормированных значений тока (доля инактивированных каналов), наблюдаемых в ответ на тестирующий импульс, от мембранного потенциала преимпульса. При мутациях, вызывающих уменьшение активности натриевых каналов, может наблюдаться сдвиг кривой стационарной инактивации в сторону гиперполяризации, т. е. значение $V_{1/2}$ для данной кривой у каналов с мутацией будет меньше соответствующего значения для каналов дикого типа (Рис. 3 В).

Некоторые исследователи выделяют ускорение инактивации в качестве отдельного механизма, обуславливающего падение I_{Na} при синдроме Бругада [73]. Быстрый переход каналов в инактивированное состояние приводит к уменьшению входа натрия во время начала фазы плато сердечного ПД. Быстрое затухание тока характерно для многих мутаций, ассоциированных с синдромом Бругада, однако данное изменение биофизических характеристик было показано и для ряда аминокислотных замен, ассоциированных с синдромом LQT [73].

При мутациях, сопровождающихся аномальным фолдингом белка канала и нарушением взаимодействия с белками везикулярного транспорта, натриевый канал локализуется в перинуклеарной области и не достигает плазматической мембраны (Рис. 4). В частности, задержка мутантных каналов в эндоплазматическом ретикулуме была продемонстрирована с помощью флуоресцентной микроскопии для мутаций R1432G [74], I1660V [75], G1743R [76] и T353I [77].

На сегодняшний день известно более 400 мутаций в гене SCN5A, ассоциированных с патологическими состояниями [67]. Около 50% данных мутаций обнаружены у пациентов, страдающих синдромом Бругада, и 30% мутаций — у пациентов с синдромом LQT [67].

Мутации, ассоциированные с синдромом Бругада, были обнаружены в разных участках канала. Наиболее высокая частота встречаемости (12% пациентов с синдромом Бругада) наблюдается при

мутациях в сегментах S5 и S6 порообразующего модуля [73]. Сегменты S1-S4 и внутриклеточные участки значительно реже затрагиваются при синдроме Бругада (5,8% и 4% соответственно) [73].

На данный момент биофизический фенотип показан менее чем для 25% мутаций в гене SCN5A, ассоциированных с синдромом Бругада. Уменьшение функциональной активности натриевых каналов может быть связано со следующими основными механизмами:

- нарушение доставки канала на мембрану,
- уменьшение плотности тока,
- активация канала при более положительных потенциалах,
- инактивация канала при более отрицательных потенциалах.

Проблема смешанных синдромов

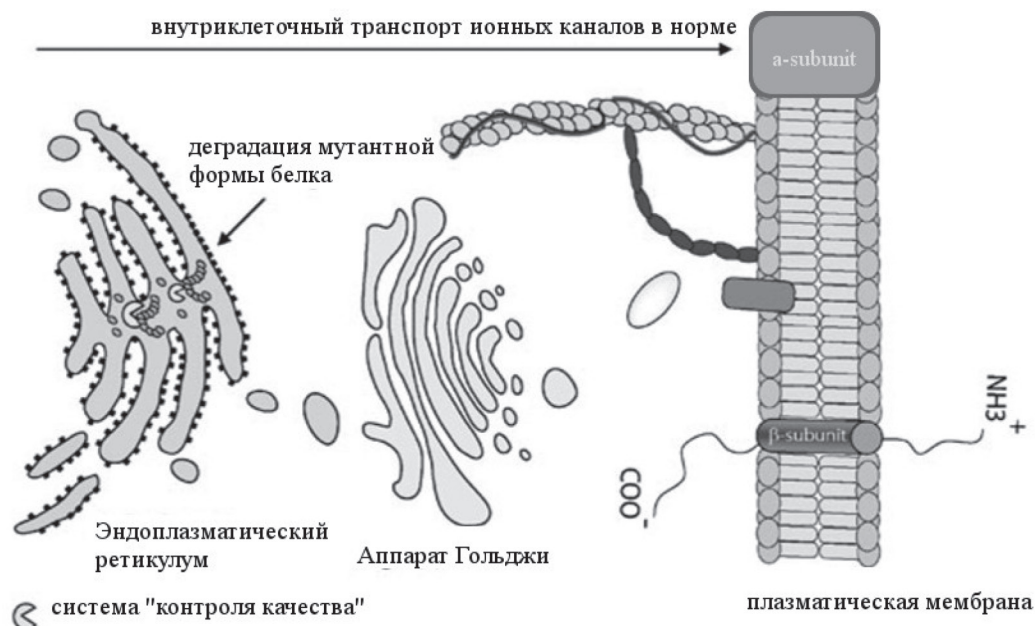
Известны клинические случаи, при которых мутация в гене SCN5A приводит к развитию у пациента смешанного фенотипа, сочетающего признаки синдрома Бругада и синдрома LQT. Электрофизиологические исследования в таких случаях позволяют установить, что одни биофизические характеристики канала демонстрируют усиление, а другие — уменьшение активности каналов. Так, для мутации L1786Q было показано увеличение неинактивируемой компоненты I_{Na} , типичное для синдрома LQT, и значительный сдвиг кривой стационарной активации в сторону деполяризации, сдвиг кривой стационарной инактивации в сторону гиперполяризации и уменьшение пиковой амплитуды тока, характерные для мутаций, ассоциированных с синдромом Бругада [78].

Электрофизиологические исследования как источник информации для планирования терапевтических стратегий

Потенциал-зависимые натриевые каналы сердца — ключевая терапевтическая мишень при ряде аритмий, характеризующихся как усилением, так и уменьшением функциональной активности каналов. Данные электрофизиологии свидетельствуют в пользу потенциал-зависимого и доза-зависимого блокирования $Na_v1.5$ антиаритмиками [79,80]. Потенциал-зависимые изменения конформации канала изменяют доступность участка связывания для действующего вещества, скорость его диссоциации и аффинность данного взаимодействия [81].

Были предложены различные модели для объяснения того, как взаимодействие ионного канала с лекарственным соединением уменьшает I_{Na} . Модель прямой блокады тока основана на данных многочисленных мутаций, свидетельствующих

Рисунок 4. Нарушение доставки потенциал-зависимого натриевого канала сердца на мембрану как механизм развития синдрома Бругада [94]



о связывании действующего вещества с сегментами S6, выстилающими пору $\text{Na}_v1.5$ [82]. Другой предлагаемый механизм – аллостерическое блокирование каналов – основан, в частности, на данных по мутациям во внутриклеточной петле между доменами DIII и DIV. Показано, что аминокислотные замены в данном участке канала элиминируют инактивацию канала и уменьшают блокирование Nav1.4 местными анестетиками [83]. Увеличение числа электрофизиологически охарактеризованных мутаций в гене *SCN5A* привело к пониманию того, что некоторые мутантные формы канала демонстрируют измененную восприимчивость к действию противоаритмических агентов. Падение I_{Na} при миссенс-мутациях, ассоциированных с уменьшением количества каналов на мембране, может быть скомпенсировано фармакологическими агентами, блокирующими $\text{Na}_v1.5$ [76,84].

В ряде случаев препараты, мишенью которых не является сердечно-сосудистая система, могут оказывать проаритмическое действие. Так, при мутации L1825P, характеризующейся уменьшением I_{Na} и увеличением неинактивирующейся компоненты I_{NaP} , прокинетики цисаприд приводит к удлинению интервала QT и развитию тахикардии по типу «пируэт». Предположительно, эффект препарата связан с компенсацией аномального фолдинга каналов [84,85]. Блокирование мутантного канала стабилизирует белок, и он не распознается внутриклеточными системами «контроля качества» как неправильно свернутый; таким образом осуществ-

ляется нормальная доставка канала к цитоплазматической мембране клетки [87]. Таким образом, восстановление транспорта каналов с помощью лекарственных средств может привести к доставке дефектного мутантного канала на мембрану и задействовать другой механизм развития аритмии.

Мутации могут влиять на взаимодействие канала с лекарственными агентами. Например, при мутациях D1790G и Y1795H, локализованных в сегменте S6 повтора IV, была обнаружена более высокая чувствительность к флекаиниду, чем у каналов дикого типа, что дает основания предположить, что мутации в данном участке изменяют сродство антиаритмиков к данному сайту связывания [88]. В качестве другого примера можно привести мутацию N406S, локализованную в DIS6 [89]. У пациента не обнаружено ожидаемого ответа на ЭКГ-тест с использованием блокатора натриевых каналов пилсикаида (антиаритмик класса Ic), и авторы работы [89] предположили, что это отражает отсутствие доза-зависимого блокирования при действии антиаритмика при данной мутации. Интересно, что каналы N406S демонстрировали усиленное частотно-зависимое блокирование под действием хинидина, которое может отражать разницу физико-химических свойств данных противоаритмических агентов [81]. Для мутации N406S также было показано, что действие лидокаина приводит к аномальному ускорению восстановления мутантных каналов из инактивированного состояния [90].

Хотя дефекты доставки канала на мембрану могут быть скомпенсированы в системах *in vitro*, трансляция в клиническую практику затрудняется не только потому, что доставленные на мембрану каналы находятся под действием ингибитора, но и потому, что множество мутаций SCN5A приводит к проявлению смешанного фенотипа, сочетающего симптомы синдрома Бругада и синдрома удлиненного интервала QT; в таком случае компенсация фенотипа, характерного для синдрома Бругада, увеличит риск проявления фенотипа LQT, как предполагалось в ряде случаев [85,91].

Заключение

Нарушение баланса входящих и выходящих токов в кардиомиоцитах за счет уменьшения I_{Na} может лежать в основе тяжелых нарушений сердечного ритма и являться причиной внезапной сердечной смерти. За последние 25 лет достигнут существенный прогресс в понимании клеточных и молекулярных механизмов натриевых каналов сердца и появилась возможность своевременной диагностики синдрома Бругада. Однако остается нерешенным вопрос о взаимосвязи расположения аминокислотной замены, изменения биофизических характеристик канала и клиническом проявлении каналопатии у конкретных пациентов. В разрешении данной проблемы перспективно применение компьютерного молекулярного моделирования, которое позволяет предсказывать изменения стабильности открытого и закрытого состояния канала в результате мутаций. Сочетание анализа структурных моделей и классических электрофизиологических исследований является перспективным направлением в области исследования каналопатий сердца.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ 17-15-01292.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J et. al. Brugada Syndrome: From Cell to Bedside. *Curr Probl Cardiol.* 2005;6:2166–2171.
2. Brugada P, Brugada J Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome A multicenter report. *J Am. Coll. Cardiol.* 1992; 20:1391–1396.
3. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M et. al. Brugada Syndrome: Report of the Second Consensus Conference: Endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circ J.* 2005; 111:659–670.
4. Priori SG, Wilde AA, Horie M et. al. Executive Summary: HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes. *Heart Rhythm.* 2013; 10:e85–e108.
5. Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S et. al. Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J Am. Coll. Cardiol.* 27 1996;27:1061–1070.
6. Manohar S, Dahal BR, Gitler B, Fever-Induced Brugada Syndrome. *J Investig. Med. high impact case reports.* 2015; 3:1-4.
7. Peters CH, Abdelsayed M, Ruben PC, Triggers for arrhythmogenesis in the Brugada and long QT 3 syndromes. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2016; 120:77–88.
8. Keller DI., Rougier JS, Kucera JP et. al. Brugada syndrome and fever: Genetic and molecular characterization of patients carrying SCN5A mutations. *CardiovasC Res.* 2005; 67:510–519.
9. Gehi AK, Duong TD, Metz LD et. al. Risk Stratification of Individuals with the Brugada Electrocardiogram: A Meta-Analysis. *J Cardiovasc. Electrophysiol.* 2006; 17:577–583.
10. Nademanee K, Veerakul G, Nimmannit S et. al. Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men, *Circ J.* 1997; 96:2595–600.
11. Junttila MJ, Gonzalez M, Lizotte E et. al. Induced Brugada-Type Electrocardiogram, a Sign for Imminent Malignant Arrhythmias. *Circ J.* 2008; 117:1890–1893.
12. Donohue D, Tehrani F, Jamehdor R et. al. The prevalence of Brugada ECG in adult patients in a large university hospital in the western United States. *Am. Heart Hosp. J.* 2008; 6:48–50.
13. Sinner MF, Pfeufer A, Perz S et.al. Spontaneous Brugada electrocardiogram patterns are rare in the German general population: results from the KORA study, *Europace.* 2009; 11:1338–1344.
14. Matsuo K, Akahoshi M, Nakashima E et.al. The prevalence, incidence and prognostic value of the Brugada-type electrocardiogram: a population-based study of four decades. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38:765–770.
15. Matsuo K, Kurita T, Inagaki M et.al. The circadian pattern of the development of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Eur. Heart J.* 1999; 20:465–470.
16. Mizumaki K, Fujiki A, Tsuneda T et.al. Vagal Activity Modulates Spontaneous Augmentation of ST Elevation in the Daily Life of Patients with Brugada Syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2004; 15:667–673.
17. Martini B, Nava A, Thiene G et.al. Ventricular fibrillation without apparent heart disease: description of six cases. *Am. Heart J.* 1989; 118:1203–1209.
18. Leoni AL, Gavillet B, Rougier JS et.al. Variable Na(v)1.5 protein expression from the wild-type allele correlates with the penetrance of cardiac conduction disease in the Scn5a(+/-) mouse model. *PLoS One.* 2010; 5:e9298.

19. Boukens BJ, Sylva M, de Gier-de Vries C et.al. Reduced sodium channel function unmasks residual embryonic slow conduction in the adult right ventricular outflow tract. *Circ. Res.* 2013; 113:137–141.
20. Schweizer PA, Fink T, Yampolsky P et.al. Generation and characterization of SCN5A loss-of-function mutant mice modeling human brugada syndrome. *Eur. Heart J.* 2014; 34:4556–4556.
21. Royer A, van Veen T, Le Bouter S et.al. Mouse model of SCN5A-linked hereditary Lenègre's disease: age-related conduction slowing and myocardial fibrosis. *Circ J.* 2005; 111:1738–1746.
22. Cohen SA Immunocytochemical localization of rH1 sodium channel in adult rat heart atria and ventricle Presence in terminal intercalated disks. *Circ J.* 1996; 94:3083–3086.
23. Rhett JM, Gourdie RG The perinexus: a new feature of Cx43 gap junction organization. *Heart Rhythm.* 2012; 9:619–623.
24. Rhett JM, Veeraraghavan R, Poelzing S et.al. The perinexus: sign-post on the path to a new model of cardiac conduction? *Trends Cardiovasc. Med.* 2013; 23:222–228.
25. Agullo-Pascual E, Cerrone M, Delmar M Arrhythmogenic cardiomyopathy and Brugada syndrome: diseases of the connexome. *FEBS Lett.* 2014; 558:1322–1330.
26. Veeraraghavan R, Poelzing S, Gourdie RG, Old cogs, new tricks: a scaffolding role for connexin43 and a junctional role for sodium channels? *FEBS Lett.* 2014; 558:1244–1248.
27. Veeraraghavan R, Gourdie RG, Poelzing S Mechanisms of cardiac conduction: a history of revisions. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2014; 306:H619–627.
28. Veeraraghavan R, Lin J, Hoeker GS et.al. Sodium channels in the Cx43 gap junction perinexus may constitute a cardiac ephapse: an experimental and modeling study. *Pflugers Arch.* 2015; 467:2093–2105.
29. George SA, Sciuto KJ, Lin J et.al. Extracellular sodium and potassium levels modulate cardiac conduction in mice heterozygous null for the Connexin43 gene. *Pflugers Arch.* 2015; 467:2287–2297.
30. Campuzano O, Fernández-Falgueras A, Iglesias A et.al. Brugada Syndrome and PKP2: Evidences and uncertainties. *Int. J. Cardiol.* 2016; 214:403–405.
31. Nademanee K, Raju H, de Noronha S V et.al. Fibrosis, Connexin-43, and Conduction Abnormalities in the Brugada Syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 66:1976–1986.
32. Nagase S, Kusano KF, Morita H et.al. Epicardial electrogram of the right ventricular outflow tract in patients with the Brugada syndrome: using the epicardial lead. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39:1992–1995.
33. Tukkie R, Sogaard P, Vleugels J et.al. Delay in right ventricular activation contributes to Brugada syndrome. *Circ J.* 2004; 109:1272–1277.
34. Coronel R, Casini S, Koopmann TT et.al. Right ventricular fibrosis and conduction delay in a patient with clinical signs of Brugada syndrome: a combined electrophysiological, genetic, histopathologic, and computational study. *Circ J.* 2005; 112:2769–2777.
35. Postema PG, van Dessel PFHM, de Bakker JMT et.al. Slow and discontinuous conduction conspire in Brugada syndrome: a right ventricular mapping and stimulation study. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2008; 1:379–386.
36. Postema PG, van Dessel PFHM, Kors JA et.al. Local depolarization abnormalities are the dominant pathophysiologic mechanism for type 1 electrocardiogram in brugada syndrome a study of electrocardiograms, vectorcardiograms, and body surface potential maps during ajmaline provocation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55:789–797.
37. Lambiase PD, Ahmed AK, Ciaccio EJ et.al. High-density substrate mapping in Brugada syndrome: combined role of conduction and repolarization heterogeneities in arrhythmogenesis. *Circ J.* 2009; 120:106–117.
38. Nademanee K, Veerakul G, Chandanamattha P et.al. Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. *Circ J.* 2011; 123:1270–1279.
39. Ten Sande JN, Coronel R, Conrath CE et.al. ST-Segment Elevation and Fractionated Electrograms in Brugada Syndrome Patients Arise From the Same Structurally Abnormal Subepicardial RVOT Area but Have a Different Mechanism. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2015; 8:1382–1392.
40. Zhang J, Sacher F, Hoffmayer K et.al. Cardiac electrophysiological substrate underlying the ECG phenotype and electrogram abnormalities in Brugada syndrome patients. *Circ J.* 2015; 131:1950–1959.
41. Brugada J, Pappone C, Berruezo A et.al. Brugada Syndrome Phenotype Elimination by Epicardial Substrate Ablation. *Circ. Arrhythmia Electrophysiol.* 2015; 8:1373–1381.
42. Di Diego JM, Antzelevitch C Cellular basis for ST-segment changes observed during ischemia. *J. Electrocardiol.* 2003; 36:1–5.
43. Antzelevitch C, Oliva A Amplification of spatial dispersion of repolarization underlies sudden cardiac death associated with catecholaminergic polymorphic VT, long QT, short QT and Brugada syndromes. *J. Intern. Med.* 2006; 259:48–58.
44. Antzelevitch C. Brugada syndrome. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2006; 29:1130–1159.
45. Tsuboi M, Antzelevitch C Cellular basis for electrocardiographic and arrhythmic manifestations of Andersen-Tawil syndrome (LQT7). *Heart Rhythm* 2006; 3:328–335.
46. Sicouri S, Blazek J, Belardinelli L et.al. Electrophysiological characteristics of canine superior vena cava sleeve preparations: effect of ranolazine. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2012; 5:371–379.
47. Yan GX., Antzelevitch C Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. *Circ J.* 1999; 100:1660–1666.
48. Antzelevitch C Transmural dispersion of repolarization and the T wave. *Cardiovasc. Res.* 2001; 50:426–431.
49. Fish JM, Antzelevitch C Role of sodium and calcium channel block in unmasking the Brugada syndrome. *Heart Rhythm.* 2004; 1:210–217.
50. Fish JM, Antzelevitch C Cellular mechanism and arrhythmogenic potential of T-wave alternans in the Brugada syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2008; 19:301–308.
51. Veldkamp MW, Viswanathan PC, Bezzina C et.al. Two distinct congenital arrhythmias evoked by a multidysfunctional Na(+) channel. *Circ. Res.* 2000; 86:E91–97.

52. Tse G, Liu T, Li KHC et.al. Electrophysiological mechanisms of Brugada syndrome: Insights from pre-clinical and clinical studies. *Front. Physiol.* 2016; 7:467.
53. Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM et.al. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circ J.* 2007; 115:442–449.
54. Hoogendijk MG, Potse M, Linnenbank AC et.al. Mechanism of right precordial ST-segment elevation in structural heart disease: Excitation failure by current-to-load mismatch. *Heart Rhythm.* 2010; 7:238–248.
55. Hoogendijk MG, Potse M, Vinet A et.al. ST segment elevation by current-to-load mismatch: an experimental and computational study. *Heart Rhythm.* 2011; 8:111–118.
56. Frustaci A, Priori SG, Pieroni M et.al. Cardiac Histological Substrate in Patients With Clinical Phenotype of Brugada Syndrome. *Circ J.* 2005; 112:3680–3687.
57. Catalano O, Antonaci S, Moro G et.al. Magnetic resonance investigations in Brugada syndrome reveal unexpectedly high rate of structural abnormalities. *Eur. Heart J.* 2009; 30:2241–2248.
58. Schulze-Bahr E, Eckardt L, Breithardt G et.al. Sodium channel gene (SCN5A) mutations in 44 index patients with Brugada syndrome: Different incidences in familial and sporadic disease. *Hum. Mutat.* 2003; 21:651–652.
59. Nielsen MW, Holst AG, Olesen SP et.al. The genetic component of Brugada syndrome. *Front. Physiol.* 2013; 4:179.
60. Catterall WA, Goldin AL, Waxman SG International Union of Pharmacology XLVII Nomenclature and Structure-Function Relationships of Voltage-Gated Sodium Channels. *Pharmacol. Rev.* 2005; 57:397–409.
61. Wang Q., Li Z., Shen J et.al. Genomic organization of the human SCN5A gene encoding the cardiac sodium channel. *Genomics.* 1996; 34:9–16.
62. Balser JR The Cardiac Sodium Channel: Gating Function and Molecular Pharmacology. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2001; 33:599–613.
63. Rivolta I., Abriel H, Tateyama M et.al. Inherited Brugada and Long QT-3 Syndrome Mutations of a Single Residue of the Cardiac Sodium Channel Confer Distinct Channel and Clinical Phenotypes. *J. Biol. Chem.* 2001; 276:30623–30630.
64. Olson TM, Michels V V, Ballew JD et.al. Sodium Channel Mutations and Susceptibility to Heart Failure and Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2005; 293:447.
65. Ruan Y, Liu N, Bloise R et.al. Gating properties of SCN5A mutations and the response to mexiletine in long-QT syndrome type 3 patients. *Circ J.* 2007; 116:1137–1144.
66. Samani K, Wu G, Ai T et.al. A novel SCN5A mutation V1340I in Brugada syndrome augmenting arrhythmias during febrile illness. *Heart Rhythm* 2009; 6:1318–1326.
67. Huang W, Liu M, Yan SF et.al. Structure-based assessment of disease-related mutations in human voltage-gated sodium channels. *Protein Cell*, 8 (2017) 401–438.
68. Abriel H Cardiac sodium channel Nav15 and interacting proteins: Physiology and pathophysiology. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2010; 48:2–11.
69. Shy D, Gillet L, Abriel H Cardiac sodium channel Nav15 distribution in myocytes via interacting proteins: The multiple pool model. *Biochim. Biophys. Acta – Mol. Cell Res.* 2013; 1833:886–894.
70. Brackenbury WJ, Isom LL Na Channel β Subunits: Overachievers of the Ion Channel Family. *Front. Pharmacol.* 2011; 2:53.
71. London B, Michalec M, Mehdi H et.al. Mutation in Glycerol-3-Phosphate Dehydrogenase 1-Like Gene (GPD1-L) Decreases Cardiac Na⁺ Current and Causes Inherited Arrhythmias. *Circ J.* 2007; 116:2260–2268.
72. Lowe JS, Palygin O, Bhasin N et.al. Voltage-gated Na v channel targeting in the heart requires an ankyrin-G-dependent cellular pathway. *J. Cell Biol.* 2008; 180:173–186.
73. Zimmer T, Surber R SCN5A channelopathies – An update on mutations and mechanisms. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2008; 98:120–136.
74. Baroudi G, Pouliot V, Denjoy I. et.al. Novel Mechanism for Brugada Syndrome Surface Defective Mutant Scn5a (R1432G). *Circ. Res.* 2001; 88:E78–E83
75. Cordeiro JM, Barajas-Martinez H, Hong K et.al. Compound heterozygous mutations P336L and I1660V in the human cardiac sodium channel associated with the Brugada syndrome. *Circ J.* 2006; 114:2026–2033.
76. Valdivia CR, Tester DJ, Rok BA et.al. A trafficking defective, Brugada syndrome-causing SCN5A mutation rescued by drugs. *Cardiovasc. Res.* 2004; 62:53–62.
77. Pfahnl AE, Viswanathan PC, Weiss R et.al. A Sodium Channel Pore Mutation Causing Brugada Syndrome. *Heart Rhythm.* 2007; 27:590–609.
78. Kanters JK, Yuan L, Hedley PL et.al. Flecainide Provocation Reveals Concealed Brugada Syndrome in a Long QT Syndrome Family With a Novel L1786Q Mutation in SCN5A. *Circ. J.* 2014; 78:1136–1143.
79. Hille B. Local anesthetics: hydrophilic and hydrophobic pathways for the drug-receptor reaction. *J. Gen. Physiol.* 1977; 69:497–515.
80. Hondeghem LM, Katzung BG. Antiarrhythmic Agents: The Modulated Receptor Mechanism of Action of Sodium and Calcium Channel-Blocking Drugs. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1984; 24:387–423.
81. Roden DM. Pharmacology and Toxicology of Nav1.5-Class 1 anti-arrhythmic drugs. *Card Electrophysiol Clin.* 2014; 6:695–704.
82. Tikhonov DB, Zhorov BS Mechanism of sodium channel block by local anesthetics, antiarrhythmics, and anticonvulsants. *J. Gen. Physiol.* 2017; 149:465–481.
83. Balser JR, Nuss HB, Orias DW et.al. Local anesthetics as effectors of allosteric gating Lidocaine effects on inactivation-deficient rat skeletal muscle Na channels. *J. Clin. Invest.* 1996; 98:2874–2886.
84. Valdivia CR, Ackerman MJ, Tester DJ et.al. A novel SCN5A arrhythmia mutation, M1766L, with expression defect rescued by mexiletine. *Cardiovasc. Res.* 2002; 55:279–289.
85. Makita N, Horie M, Nakamura T et.al. Drug-induced long-QT syndrome associated with a subclinical SCN5A mutation. *Circ J.* 2002; 106:1269–1274.
86. Liu K, Yang T, Viswanathan PC et.al. New mechanism contributing to drug-induced arrhythmia: rescue of a misprocessed LQT3 mutant. *Circ J.* 2005; 112:3239–3246.
87. Bezzina CR, Tan HL Pharmacological rescue of mutant ion channels. *Cardiovasc. Res.* 2002; 55:229–232.
88. Liu H, Clancy C, Cormier J et.al. Mutations in cardiac sodium channels: clinical implications. *Am. J. Pharmacogenomics.* 2003; 3:173–179.

89. Itoh H, Shimizu M, Takata S et.al. A novel missense mutation in the SCN5A gene associated with Brugada syndrome bidirectionally affecting blocking actions of antiarrhythmic drugs. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2005; 16:486–493.

90. Itoh H, Tsuji K, Sakaguchi T et.al. A paradoxical effect of lidocaine for the N406S mutation of SCN5A associated with Brugada syndrome. *Int. J. Cardiol.* 2007; 121:239–248.

91. Ruan Y, Denegri M, Liu N et.al. Trafficking defects and gating abnormalities of a novel SCN5A mutation question gene-specific therapy in long QT syndrome type 3. *Circ. Res.* 2010; 106:1374–1383.

92. Gourraud J-B, Barc J, Thollet A et.al. The Brugada Syndrome: A Rare Arrhythmia Disorder with Complex Inheritance. *Front Cardiovasc Med.* 2016; 3:9.

93. Zimmer T, Haufe V, Blechschmidt S Voltage-gated sodium channels in the mammalian heart. *Glob. Cardiol. Sci. Pract.* 2014; 58:449–463.

94. Amin AS, Asghari-Roodsari A, Tan HL Cardiac sodium channelopathies. *Pflugers Arch. Eur. J. Physiol.* 2009; 460:223–237.

Информация об авторах:

Зайцева Анастасия Константиновна, м.н.с., Институт Молекулярной Биологии и Генетики, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»; студент магистратуры СПбГУ;

Карпушев Алексей Валерьевич, к.б.н., с.н.с., Институт Молекулярной Биологии и Генетики, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»;

Михайлов Евгений Николаевич, д.м.н., зав. НИЛ нейромодуляции ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»;

Жоров Борис Соломонович, д.б.н., профессор, гл.н. сотр. ИЭФБ РАН, с.н.с. ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»;

Костарева Анна Александровна, к.м.н., директор Института Молекулярной Биологии и Генетики, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова».

Author information:

Anastasiya K. Zaytseva, young research fellow, Almazov National Medical Research Centre, student of St. Petersburg State University;

Alexey V. Karpushev, PhD, senior research fellow, Almazov National Medical Research Centre; Evgeniy N. Mikhaylov, PhD, MD, head of the laboratory of neuromodulation, Almazov National Medical Research Centre;

Boris S. Zhorov, Dr.Sc., prof., principal scientist, Sechenov Institute, senior scientist, Almazov National Medical Research Centre;

Anna A. Kostareva, PhD, MD, head of the Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ФЕТО-ФЕТАЛЬНОГО ТРАНСФУЗИОННОГО СИНДРОМА

Овсянников Ф.А.¹, Романовский А.Н.^{2,3}

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

² Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение
здравоохранения «Родильный дом 17», Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Северо-Западный
государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Овсянников Филипп Андреевич
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: sivers1@yandex.ru

*Статья поступила в редакцию 20.02.2017
и принята к печати 20.09.2017.*

Резюме

Фето-фетальный трансфузионный синдром – тяжелое специфическое осложнение монохориального многоплодия, которое развивается примерно в 10-15% монохориальных двоен. Целью настоящего обзора является представление современного взгляда на подходы к лечению и наблюдению беременности, осложненной фето-фетальным трансфузионным синдромом. При выжидательной тактике перинатальная смертность при фето-фетальном трансфузионном синдроме достигает 95%. Для лечения применяются фетоскопическая лазерная коагуляция анастомозов плаценты, амниоредукция, селективная редукция одного плода из двойни или прерывание беременности. Наиболее эффективной методикой считается фетоскопическая лазерная коагуляция сосудистых анастомозов плаценты, которая обеспечивает наиболее высокую выживаемость плодов и благоприятные отдаленные исходы для плодов, при этом имеет минимальный риск осложнений для матери. При фето-фетальном трансфузионном синдроме I стадии обсуждается эффективность трансабдоминальных амниоредукций, которые в некоторых случаях приводят к дальнейшему разрешению ФФТС. Внутриутробные вмешательства позволяют лечить аномальные состояния плода и плаценты, предотвращая развитие заболеваний в детском и взрослом возрасте.

Ключевые слова: фето-фетальный трансфузионный синдром, фетоскопическая лазерная коагуляция, амниоредукция, монохориальное многоплодие, синдром анемии-полицитемии.

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2017; 4 (4): 36–42.

CURRENT TREATMENT OF TWIN-TO-TWIN TRANSFUSION SYNDROME

Ovsyannikov F.A.¹, Romanovsky A.N.^{2,3}

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Maternity Clinic 17, Saint Petersburg, Russia

³ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Fillip A. Ovsyannikov
Almazov National Medical Research Centre
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341
E-mail: sivers1@yandex.ru

Received 20 February 2017; accepted
20 September 2017.

Abstract

Twin-to-twin transfusion syndrome – severe specific complication of monochorionic pregnancy, which occurs in 10–15% monochorionic twins. The object of this paper is describing current treatment modalities of twin-to-twin transfusion syndrome. Perinatal loss in case of conservative approach in twin-to-twin transfusion syndrome is more than 95%. Fetoscopic laser coagulation, amnioreduction, selective fetocide and pregnancy termination are the current treatment modalities of twin-to-twin transfusion syndrome. Fetoscopic laser coagulation is considered the most effective approach with highest rates of livebirth and the lowest maternal risks. In I stage twin-to-twin transfusion syndrome transabdominal amnioreductions can be effective, leading to resolving the disease. Intrauterine fetal surgery is the treatment of choice, preventing future morbidity in childhood and adolescence.

Key words: twin-to-twin transfusion syndrome, fetoscopic laser coagulation, амниоредукция, monochorionic twin, twin anemia-polycythaemia syndrome.

For citation: Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2017; 4 (4): 36–42.

Список сокращений:

ФФТС – фето-фетальный трансфузионный синдром, ФЛК – фетоскопическая лазерная коагуляция, ТАР – трансабдоминальная амниоредукция.

Введение

Монохориальное многоплодие является беременностью высокого риска в отношении неблагоприятных перинатальных исходов. Ангиоархитектура единой для двух плодов плаценты определяет как характер специфических осложнений, так и подходы к их коррекции. Фето-фетальный трансфузионный синдром (ФФТС) – тяжелое осложнение исключительно монохориального многоплодия, развивающееся в 10-15% таких двоен, то есть примерно с частотой 1-3 на 10 000 беременностей [1,2]. Применение вспомогательных репродуктивных технологий, в особенности интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ) и от-

сроченного переноса эмбриона, увеличивает риск монохориальной плацентации и соответственно ФФТС в 3-4 раза. Целью настоящего обзора является представление современного взгляда на подходы к лечению и наблюдению беременности, осложненной ФФТС.

Наблюдение беременных с ФФТС

До определения типа плацентации все беременности двойней должны рассцениваться как группа риска по развитию ФФТС. Определение хориальности наиболее достоверно на ранних сроках беременности, уже к 9-й неделе можно достоверно оценить тип многоплодия. Монохориальные двойни требуют наиболее тщательного наблюдения, учитывая, что сроки развития и темпы прогрессирования ФФТС крайне вариабельны, а ранняя диагностика и соответствующее лечение позволяют пролонгировать беременность и улучшить

выживаемость плодов. Ультразвуковые признаки, указывающие в I триместре на высокий риск развития ФФТС, включают дискордантность величин толщины воротникового пространства, патологический кровоток в венозном протоке в сочетании с различием в размерах плодов более 25%. Начиная с 16-ти недель беременности, показано проведение ультразвукового исследования каждые 2 недели. Необходимо оценивать максимальный и минимальный карманы амниотических вод, размеры мочевых пузырей и динамику роста плодов. Ежедневное ультразвуковое исследование показано при подозрении на формирование ФФТС, первым признаком которого является дисбаланс околоплодных вод. На исход монохориальной беременности, осложненной ФФТС, прогностически неблагоприятно влияет также неравномерное расположение “экватора” плаценты и также оболочечное прикрепление пуповины. Степень выраженности диссоциации роста плодов часто коррелирует с неравномерным разделением плаценты и аномалиями прикрепления пуповины. Учитывая вышеизложенное, при выявлении в I триместре аномалий прикрепления пуповины эти пациентки требуют тщательного наблюдения, учитывая высокий риск развития у них раннего ФФТС с неблагоприятным прогнозом в отношении плодов [1,3].

Лечение фето-фетального трансфузионного синдрома

При выжидательной тактике перинатальная смертность при ФФТС достигает 95% [1,2]. Для лечения применяются фетоскопическая лазерная коагуляция анастомозов плаценты (ФЛК), трансабдоминальная амниоредукция (ТАР), селективная редукция одного плода из двойни или прерывание беременности. Факторами, влияющими на выбор тактики, являются срок беременности, длина шейки матки, а также технические возможности, ограничивающие проведение фетоскопии (локализация плаценты, места прикрепления пуповин, расположение плодов).

Подходы к коррекции ФФТС I стадии в настоящее время являются предметом активных дискуссий, так как описаны случаи спонтанного разрешения или отсутствия прогрессии данного состояния в 90%. До получения данных рандомизированного исследования, сравнивающего результаты выжидательной тактики и лазерной терапии, при I стадии возможно применение консервативной тактики, амниоредукций или лазерной хирургии. При прогрессировании ФФТС или укорочении шейки матки в связи с нарастанием многоводия показано проведение фетоскопической лазерной коагуляции [4,5].

При выявлении ФФТС II-IV стадии при сроке 16-26 недель беременности показано проведение ФЛК. Метод воздействует на причину развития синдрома путем абляции сосудистых анастомозов плаценты [6,7]. Эта операция выполняется с помощью эндоскопов диаметром 3,3 мм, которые используются для прямой визуализации сосудов на поверхности плаценты. После выявления коммуникантных анастомозов выполняется их коагуляция с использованием лазерной энергии, которая проводится в амниотическую полость с помощью кварцевого волокна через операционный канал эндоскопа. Техника хирургического вмешательства претерпела несколько модификаций. Вначале пересекались все сосуды, пересекающие амниотическую мембрану [6,7,8]. Учитывая, что в таком случае пересекаются также сосуды, не соединяющие системы циркуляции обоих плодов и не участвующие в развитии синдрома фето-фетальной трансфузии, R. Quintero с соавторами разработали методику селективной лазерной коагуляции [9,10]. При этом подходе коагулируются только коммуникантные сосуды, которые могут анатомически быть не связаны с амниотической перегородкой. По данным двух контролируемых нерандомизированных исследований, в которых сравнивались серийные амниоредукции и селективная ФЛК анастомозов плаценты, частота выживания хотя бы одного плода составила 79% и 83,1% [11,12,13]. Сравнивая данные этих исследований, частота выживаемости в группе ТАР составила 64,4% (78/121) по сравнению с 81,5% (137/168) в группе лазерной терапии ($p=0,001$). Отдаленная неврологическая заболеваемость в этих группах варьировала от 4,2 до 5,6% [14,15].

На этапе дебатов о потенциальной эффективности двух подходов к лечению ФФТС группа Eurofetus провела рандомизированное контролируемое исследование, в котором сравнивали серийные амниоредукции и селективную ФЛК анастомозов плаценты [14]. Предварительный статистический анализ показал необходимость включения в исследование 172 пациенток, чтобы подтвердить значимые различия между двумя терапевтическими подходами. Однако, после включения 142 пациенток, статистический анализ показал перинатальную выживаемость хотя бы одного плода в группе амниоредукции 51% (36/70) по сравнению с 76% (55/72) в группе лазерной коагуляции, в связи с чем исследование было остановлено [14,15]. Также была выявлена четырехнедельная разница в продолжительности беременности между 2 группами (29 недель и 33 недели, амниоредукции и ФЛК, соответственно, $p=0,003$) [14,15]. В группе применения амниоредукции частота неврологических

отклонений была значительно выше (14% и 6%, $p=0,02$). Эта разница сохранялась в течение 6-месячного наблюдения [15].

В последние годы научная группа R. Quintero предложила третью модификацию ФЛК. Эта техника предполагает пересечение артерио-венозных анастомозов от донора к реципиенту в первую очередь, с последующей коагуляцией оставшихся коммуникантов (последовательная селективная лазерная коагуляция анастомозов). Выполнение лазерной абляции в такой последовательности позволяет предотвратить сброс крови донора в систему гемокрикуляции реципиента во время операции. Последовательная селективная лазерная коагуляция анастомозов характеризуется повышением частоты выживаемости обоих плодов по сравнению с селективной лазерной коагуляцией (74% и 57%, $p=0,005$). Частота выживаемости хотя бы одного плода из двойни такая же (91% и 88%) [13].

Противопоказаний к применению ФЛК нет, хотя укорочение длины шейки матки менее 15 мм может повышать риск преждевременных родов и требовать постановки акушерского пессария с целью коррекции истмико-цервикальной недостаточности. Лазерная хирургия должна проводиться перед амниоредукцией, которая может провоцировать разрыв амниотической мембраны или приводить к ухудшению визуализации вследствие кровотечения в амниотическую полость. Эти осложнения снижают эффективность фетоскопического вмешательства.

ТАР является терапией второй линии при отсутствии возможности выполнения ФЛК в силу срока беременности более 26 недель или технических сложностей. ТАР – технически простая процедура, которая заключается в дренаже избыточного количества амниотической жидкости плода-реципиента с помощью вакуумного аспиратора, присоединенного к игле 18-20 G [18]. Объем удаляемой амниотической жидкости варьирует, обычно добиваются размера максимального кармана реципиента 6 см и менее [19]. Проведение амниоредукции уменьшает количество амниотической жидкости у реципиента, таким образом снижая растяжение матки и риск преждевременных родов и недоношенности. Международный регистр пациентов, получавших лечение методов серийных амниоредукций, опубликован Magi с соавторами [19,20]. Несмотря на отсутствие уверенности в том, что все 223 пациентки соответствовали современным критериям ФФТС, перинатальная выживаемость как минимум одного плода в этом регистре составила 70,8% [20]. Сходные результаты были получены в ходе двух контролируемых нерандомизированных исследований, сравнивавших исходы двух разных подходов

к лечению ФФТС, которые показали выживаемость хотя бы одного плода из двойни в группе амниоредукции 60,5% и 66,7% [19,20] в группе лазерной терапии. Однако серийные амниоредукции являются паллиативной мерой, так как борются только с одним симптомом, а именно с многоводием, и не воздействует на причину развития патологического состояния. Так как сосудистые анастомозы продолжают функционировать, физиологический стресс у плодов сохраняется, что клинически подтверждается высокой неонатальной смертностью среди выживших плодов. Данные отдаленных исходов развития нервной системы при лечении ФФТС методом амниоредукции показывают частоту церебрального паралича 5,8-22,5% и задержку развития 7,5-22,5% [21,22,23]. В связи с этим в настоящее время амниоредукция считается методом выбора только при I стадии ФФТС или при сроке беременности более 24 недель, когда выполнение ФЛК технически может быть затруднено в связи с высоким риском развития кровотечения из коагулируемых анастомозов большого диаметра.

В последней публикации Общества Материнско-плодовой медицины (SMFM), посвященной ФФТС, отмечено, что “фетоскопическая лазерная коагуляция анастомозов плаценты считается большинством экспертов наилучшим подходом к терапии II, III и IV стадий фето-фетального трансфузионного синдрома при сроке менее 26 недель, однако мета-анализ не подтверждает его эффективность в отношении увеличения выживаемости плодов” [13].

Селективный фетотомия применяется в случае выраженного селективного замедления роста одного плода с высоким риском его гибели, наличием аномалий развития или повреждения головного мозга одного плода из двойни. Наиболее часто применяется лазерная или биполярная коагуляция пуповины редуцируемого плода.

Подводя итог, современные данные подтверждают, что фетоскопическая лазерная коагуляция в специализированных центрах является терапией первой линии при ФФТС с 16-й по 26-ю неделю [13,14,15].

Исходы

Перинатальная смертность при ФФТС достигает без лечения 90-95%. При использовании серийных ТАР перинатальная выживаемость достигала по данным различных исследований 68%. Перинатальная выживаемость после применения ФЛК анастомозов плаценты со временем улучшилась с 50% до 80-88%. К сожалению, риск потери беременности после этих процедур высок по-прежнему.

ФФТС приводит к высокому риску внутриутробной гибели плода, однако прогноз для новорожденного зависит во многом и от степени недоношенности. Анализ неонатальной заболеваемости показывает, что новорожденные после ФФТС страдают характерными нарушениями органов и систем. У этих детей чаще встречается острая почечная недостаточность вследствие сниженной продукции мочи и высокий уровень креатинина в плазме крови, гипотензия, требующая инотропной поддержки, высока частота отклонений при ультразвуковом исследовании головного мозга, вплоть до 28%. У 35% пациентов с ФФТС выявляются признаки антенатальных церебральных ишемических инсультов, приводящих к кистам белого вещества, повышенной экзогенности базальных ганглиев, умеренной дилатации желудочков головного мозга. При использовании ТАР частота повреждений головного мозга составляет до 25%. Исследования, посвященные неврологическим последствиям при применении лазерной терапии, выявили меньшую частоту повреждений головного мозга, с частотой не более 5%. Следует отметить, что почти 70% родов в этой группе произошло при сроке беременности более 32 недель [21,22,23,24,25].

Как уже было описано выше, частым осложнением при ФФТС является гибель одного плода из двойни. При этом в случае гибели плода-реципиента происходит сброс крови по закону сообщающихся сосудов от плода-донора, вызывая еще большую его анемию и гиповолемию, и, как правило, приводя к летальному исходу. При гибели плода-донора прогноз для реципиента более благоприятный, так как у него снижается степень гиперволемии. В случае гибели одного плода *in utero*, у выжившего плода развивается острая анемия, вследствие того, что кровь от выжившего плода оттекает к мертвому по плацентарным анастомозам плаценты. Изменения гемодинамики выжившего плода можно описать как острую кровопотерю, которая происходит сразу после гибели другого плода. Трансфузия крови от выжившего реципиента к донору уменьшает объем, перегружающий его кровеносную систему, приводящую к быстрому прогрессивному восстановлению функции сердца. Поэтому ранняя гибель плода-донора может играть значительную роль в улучшении состояния гемодинамики реципиента. Описанный выше сценарий частично объясняет, почему перинатальный исход зависит от того, кто из плодов погибает первым, донор или реципиент. R. Vajaria с соавт. наблюдал спонтанное разрешение многоводия и отека плода в 6 из 10 случаев выживания реципиента после гибели плода-донора. Альтернативным путем можно

добиться благоприятного исхода для реципиента можно путем пересечения однонаправленных анастомозов в плаценте. Случаи внутриутробной гибели донора могут также быть в ситуации, когда имеет место тяжелый синдром задержки развития плода у донора в сочетании с тяжелой кардиоваскулярной недостаточностью у реципиента или выраженным гемодинамическим дисбалансом между донором и реципиентом, приводящим к высокой смертности заболеваемости в случае выживания реципиента. По данным рандомизированных исследований заболеваемость выжившего при гибели одного плода из двойни при лечении ФФТС методом серийных ТАР выше (35%), чем при использовании ФЛК анастомозов плаценты (7%) [33,37]. Это можно объяснить предотвращением сброса крови к мертвому плоду путем коагуляции анастомозов. Выявление анемии или ишемических повреждений головного мозга у выжившего плода свидетельствует о неполной коагуляции анастомозов. Признаки недостаточности правых отделов сердца (выраженный реверсный кровоток в предсердие и высокие значения пульсационного индекса в венозном протоке) быстро исчезают в случае гибели плода-донора. Благоприятный исход может быть достигнут с помощью ограничения кровотока по трансплацентарным анастомозам от донора к реципиенту, который может персистировать до гибели донора. Однако, восстановление кардиальной функции плода-реципиента в такой ситуации требует гораздо большего времени, по сравнению со случаями, в которых происходит острая кровопотеря. Факт, что во многих случаях у плода при рождении не отмечается анемии, можно объяснить длительным временным промежутком с момента внутриутробной гибели одного плода до рождения. Если первым погибает плод-донор, сброс крови усугубляет уже имеющуюся анемию в результате фето-фетальной трансфузии, что приводит к его гибели или тяжелым ишемическим повреждениям головного мозга [34,35,36].

Заключение

Монохориальное многоплодие представляет собой одну из самых неоднозначных клинических ситуаций в акушерстве и фетальной терапии. Большие усилия приложены к пониманию патофизиологических механизмов, обуславливающих развитие осложнений, так же как и к разработке инструментов и хирургических методик для их коррекции. С развитием медицинской техники и пренатальной диагностики доступ к фетоплацентарной системе с помощью минимально инвазивных методик становится все важнее для оказания помощи

еще не родившемуся пациенту. Внутриутробные вмешательства позволяют лечить аномальные состояния плода и плаценты, предотвращая развитие заболеваний в детском и взрослом возрасте. Это особенно важно при монохориальном осложненном многоплодии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Mikhailov AV, Romanovsky AN, Shlykova AV. Some specific complications of monochorionic multiple pregnancy. In: *The Fetus and Neonate as the Patient*. SPb.: «Petropolis», 2015:922-931. In Russian [Михайлов А.В., Романовский А.Н., Шлыкова А.В. Некоторые специфические осложнения монохориального многоплодия. Плод и новорожденный как пациенты. ИД «Петрополис», Санкт-Петербург, 2015: 922-931.]
2. WAPM consensus group on Twin-to-Twin Transfusion, Baschat A, Chmait RH, Deprest J et al. Twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS). *J Perinat Med*. 2011; 39(2):107 – 112.
3. Mikhailov A., Romanovsky A. Multiple pregnancy under ultrasound umbrella. *Donald School Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2011; 5 (3): 219-230.
4. Mikhailov AV, Romanovsky AN, Kashtanova TA. Amnioreduction in stage I twin-to-twin transfusion syndrome. *Vestnik Ros. Voenno-medicinskoy akademii*. 2017; 1 (57): 82-84. In Russian [Михайлов А.В., Романовский А.Н., Каштанова Т.А. Применение амниоредукции при фето-фетальном трансфузионном синдроме I стадии Вестник Российской военно-медицинской академии. 2017; 1(57): 82-84].
5. Jauniaux E, Holmes A, Hyett J, et al. Rapid and radical amniodrainage in the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn*. 2001; 21(6): 471 – 476.
6. Deprest J, Jani J, Lewi L et al. Fetoscopic surgery: encouraged by clinical experience and boosted by instrument innovation. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006; 11(6): 398 – 412.
7. Quintero RA, Ishii K, Chmait RH, et al. Sequential selective laser photocoagulation of communicating vessels in twin-twin transfusion syndrome. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med*. 2007; 20(10):763-768.
8. De Lia J, Fisk N, Hecher K, et al. Twin-to-twin transfusion syndrome--debates on the etiology, natural history and management. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000; 16(3): 210-213.
9. Quintero R, Comas C, Bornick PW. Selective photocoagulation of placental vessels in twin-twin transfusion syndrome: Evolution of a surgical technique. *Obstet Gynecol Surv*. 1998; 53(12): 97-103.
10. Quintero RA, Ishii K, Chmait RH, et al. Sequential selective laser photocoagulation of communicating vessels in twin-twin transfusion syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2007; 20(10): 763-768.
11. Quintero RA, Bornick PW, Morales WJ, et al. Selective photocoagulation of communicating vessels in the treatment of monochorionic twins with selective growth retardation. *Am J Obstet Gynecol*. 2001; 185(3): 689-696.
12. Quintero R, Morales W. Operative fetoscopy: a new frontier in fetal medicine. *Contemp Ob/Gyn*. 1999; 44: 45-68.
13. Roberts D, Gates S, Kilby M, Neilson JP. Interventions for twin-twin transfusion syndrome: a Cochrane review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008; 31(6):701-711.
14. Chmait RH, Korst LM, Llanes A. Stage-based outcomes of 682 consecutive cases of twin-twin transfusion syndrome treated with laser surgery: the USFetus experience. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 204(5): 393-398.
15. Crombleholme TM, Shera D, Lee HL. A prospective, randomized, multicenter trial of amnioreduction vs selective fetoscopic laser photocoagulation for the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 197(4): 396-400.
16. Hecher K, Plath H, Bregenzler T, et al. Endoscopic laser surgery versus serial amniocenteses in the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 180(3 Pt 1): 717 – 724.
17. Huber A, Diehl W, Hackeler B. Perinatal outcome in monochorionic twin pregnancies complicated by amniotic fluid discordance without severe twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006; 27(1): 48 – 52.
18. Mari G, Roberts A, Detti L et al. Perinatal morbidity and mortality rates in severe twin-twin transfusion syndrome: results of the International Amnioreduction Registry. *Am J Obstet Gynecol*. 2001; 185(3): 708-715.
19. Mari G, Detti L, Oz U, Abuhamad AZ. Long-term outcome in twin-twin transfusion syndrome treated with serial aggressive amnioreduction. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 183(1): 211-217.
20. Bajoria R, Wigglesworth J, Fisk NM. Angioarchitecture of monochorionic placentas in relation to the twin –twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1995; 172(3): 856 – 863.
21. Cincotta RB, Gray PH, Phythian G, et al. Long term outcome of twin-twin transfusion syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000; 83(3):171 – 176.
22. Dickinson JE, Duncombe GJ, Evans SF, et al. The long term neurologic outcome of children from pregnancies complicated by twin-to-twin transfusion syndrome. *Bjog*. 2005; 112(1): 63 – 68.
23. Frusca T, Soaregaroli M, Platto C, et al. Pregnancies complicated by Twin – Twin transfusion syndrome: outcome and long – term neurological follow-up. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003; 107(2): 145 – 150.
24. Golombeck K, Ball RH, Lee H, et al. Maternal morbidity after maternal-fetal surgery. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 194(3): 834 – 839.
25. Haverkamp F, Lex C, Hanish C, et al. Neurodevelopmental risks in twin-to-twin transfusion syndrome: preliminary findings. *Eur J Paediatr Neurol*. 2001; 5(1):21 – 27.
26. Larroche JC, Droullé P, Delezoide AL, et al. Brain damage in monozygous twins. *Biol Neonate*. 1990; 57(5): 261-278.
27. Lenclen R, Paupe A, Ciarlo G, et al. Neonatal outcome in preterm monochorionic twins with twin-to-twin transfusion syndrome after intrauterine treatment with

amnioreduction or fetoscopic laser surgery: comparison with dichorionic twins. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 196(5): 450-457.

28. Lutfi S, Allen VM, Fahey J, et al. Twin-twin transfusion syndrome: a population-based study. *Obstet Gynecol.* 2004; 104(6):1289-1297.

29. Lopriore E, Nagel HT, Vandenbussche FP, Walther FJ. Long-term neurodevelopmental outcome in twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 189(5): 1314-1319.

30. Ong SS, Zamora J, Khan KS, Kilby MD. Prognosis for the co-twin following single-twin death: a systematic review. *Bjog.* 2006; 113(9): 992-998.

31. Quintero RA, Dickinson JE, Morales WJ et al., Stage-based treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 188(5): 1333-1340.

32. Saunders NJ, Snijders RJ, Nicolaides KH. Therapeutic amniocentesis in twin-twin transfusion syndrome appearing in the second trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 166(3): 820-824.

33. Senat MV, Deprest J, Boulivan MV, et al. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med.* 2004; 351(2):136-144.

34. Society for Maternal-Fetal Medicine, Simpson LL. Twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 208(1): 3-18.

35. Mikhailov AV, Romanovsky AN, Shlykova AV. One fetus death in multiple pregnancy. In: *The Fetus and Neonate as the Patient*. SPb.: «Petropolis», 2015: 931-935. In Russian [Михайлов А.В., Романовский А.Н., Шлыкова А.В. Гибель одного из плодов при многоплодии. Плод и новорожденный как пациенты. ИД «Петрополис», Санкт-Петербург, 2015: 931-935].

36. Mikhailov AV, Romanovsky AN, Kashtanova TA. Experience of placental anastomoses laser coagulation in twin-to-twin transfusion syndrome. *Vestnik Ros. Voenno-medicinskoy akademii.* 2016; 3 (55):47-50. In Russian [Михайлов А.В., Романовский А.Н., Каштанова Т.А. Опыт применения лазерной коагуляции сосудистых анастомозов плаценты при фето-фетальном трансфузионном синдроме. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2016; 3(55):47-50].

37. Mikhailov AV, Romanovsky AN, Kashtanova TA. Placental anastomoses laser coagulation in twin-to-twin transfusion syndrome. *Tavrisheskii medico-biologicheskii vestnik.* 2016; 19(2):167-171. In Russian [Михайлов А.В., Романовский А.Н., Каштанова Т.А. Применение лазерной коагуляции сосудистых анастомозов плаценты при фето-фетальном трансфузионном синдроме. Таврический медико-биологический вестник. 2016; 19 (2):167-171].

Информация об авторах:

Овсянников Филипп Андреевич, к.м.н, врач акушер-гинеколог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Романовский Артем Николаевич, акушер-гинеколог родильного отделения СпбГБУЗ «Родильный дом 17», аспирант кафедры акушерства и гинекологии им. С. Н. Давыдова ФГБОУ «СЗГМУ им. И. И. Мечникова».

Author information:

Fillip A. Ovsyannikov, PhD, obstetrician-gynecologist, Almazov National Medical Research Centre;

Artem N. Romanovsky, obstetrician-gynecologist, PhD student, maternity Clinic 17, North-Western I. I. Mechnikov State Medical University.

РЕАКЦИЯ КЛЕТОЧНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ КРОВИ НА КОНТАКТ С ГРАНУЛИРОВАННЫМИ СВЕРХСШИТЫМ ПОЛИСТЕРОЛОМ И КРЕМНЕЗЕМАМИ

Кузнецов С.И.¹, Киричук О.П.^{1,2}, Буркова Н.В.^{1,3}, Даванков В.А.⁴, Постнов В.Н.^{1,5}, Литвиненко Е.В.¹

Контактная информация
Буркова Наталья Владимировна
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Пархоменко, д. 15 лит. Б, Санкт-Петербург, Россия, 194156.
E-mail: n.burk@list.ru

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

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», Санкт-Петербург, Россия

³ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова» РАН, Москва, Россия

⁵ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Статья поступила в редакцию 23.06.2017
и принята к печати 20.09.2017.

Резюме

Проведена апробация гранулированных полимерных материалов: сверхсшитого полистирола марки MN-202 (СПС) и двух кремнеземов – крупнозернистого силикагеля крупнопористого-2 (КСК-2) и Силохрома-120, обладающих сорбционными свойствами, в качестве активационных гемоконтактных препаратов. Гемоконтактное взаимодействие проводили в стендовых условиях с использованием донорской крови в ротационном режиме. Пробы крови брали до начала эксперимента и через 5, 20, 40 и 60 мин. Оценивали изменения в клеточных и субклеточных популяциях крови с помощью гематологического анализатора Sysmex XT 1800i (26 параметров), что давало возможность косвенно судить об активации клеток крови. Проведено 45 экспериментов по 15 на каждом из гемоконтактных препаратов. Результаты. Эритроциты не реагировали на контактное взаимодействие с сорбентами. Степень выраженности активационных свойств сорбентов для тромбоцитов падает в ряду: Силохром С-120 > СПС > КСК-2. Для лейкоцитов данный показатель возрастает от КСК-2 < Силохром С-120 < СПС. КСК-2 практически не обладает адгезивными свойствами для лейкоцитов. Сдвиг лейкоцитарной формулы (гранулоциты/мононуклеары) наиболее выражен на гранулах СПС (1,40→0,76), несколько меньше на Силохроме С-120 (1,41→0,97) и наименее выражен на КСК-2 (1,38→1,26). Заключение. Апробированные гранулированные полимерные материалы могут быть использованы в качестве гемоконтактных препаратов для активации клеток крови (тромбоциты, лейкоциты) и изменения спектра (качественно и количественно) биоактивных субстанций в крови при проведении малообъемной гемоперфузии.

Ключевые слова: контактная активация крови, гранулированные препараты, сверхсшитый полистирол, кремнеземы, клеточные популяции крови, лейкоцитарная формула.

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2017; 4 (4): 43–55.

REACTION OF THE CELLULAR ELEMENTS OF THE BLOOD TO THE CONTACT WITH THE GRANULATED HYPERCROSS-LINKED POLYSTYRENE AND SILICA

Kuznetsov S.I.¹, Kirichuk O.P.^{1,2}, Burkova N.V.^{1,3}, Davankov V.A.⁴, Postnov V.N.^{1,5}, Litvinenko E.V.¹

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Peter the Great Saint-Petersburg Polytechnic University, Saint-Petersburg, Russia

³ Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy, Saint-Petersburg, Russia

⁴ A. N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of Russian Academy of Sciences

⁵ Saint Petersburg University, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Natalia V. Burkova
Almazov National Medical Research Centre
Parkhomenko str. 15-B, Saint Petersburg,
Russia, 194156
E-mail: n.burk@list.ru

Received 23 June 2017; accepted 20 September 2017.

Abstract

The purpose of the study was the testing of granular polymer materials (hypercross-linked polystyrene MN-202 (HPS) and two silica – coarse-grained silica gel large-pore 2 (CSL-2) and silochrome S-120 possessing sorption properties as activating hemocontact preparations. Materials and methods. The hemocontact interaction was carried out under bench conditions using donor blood in a rotary mode. Blood samples were taken before the beginning of the experiment and after 5, 20, 40 and 60 minutes. Changes in cell and subcellular blood populations were assessed using the Sysmex XT 1800i hematology analyzer (26 parameters), which made it possible to indirectly estimate the activation of blood cells. 45 experiments were conducted on 15 for each of the hemocontact preparations. Results. Erythrocytes did not react to contact interaction with sorbents. The degree of expression of activation properties of sorbents for platelets falls in the series: Silochrom S-120 > HPS > CSL-2. For leukocytes, this indicator increases from CSL-2 < Silochrom S-120 < HPS. CSL-2 has practically no adhesive properties for leukocytes, i.e. it doesn't activate leukocytes. The shift of the leukocyte formula (granulocytes / mononuclears) is most pronounced on the HPS granules (1,40 → 0,76), a bit less on Silochrome S-120 (1,41 → 0,97) and very weakly on CSL-2 (1,38 → 1,26). Conclusion. Approved granular polymer materials can be used as hemocontact preparations for the activation of blood cells (platelets, leukocytes) and changes in the spectrum (qualitatively and quantitatively) of bioactive substances in the blood when carrying out low-volume hemoperfusion

Key words: contact activation of blood, granulated preparations, hypercross-linked polystyrene, silica, cellular blood populations, leukocyte formula.

For citation: Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2017; 4 (4): 43–55.

Список сокращений

МОГ – малообъемная гемоперфузия
СПС – сверхсшитый полистирол MN-202
КСК-2 – крупнозернистый силикагель крупно-пористый-2
Метод БЭТ (BET) – метод Брюнера-Эммета-Теллера (Brunauer-Emmett-Teller)
Метод БДХ (BJH) – метод Баррета-Джойнера-Халенды (Barret-Joyner-Halenda)
ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота

Введение

В настоящее время доказана высокая эффективность гемосорбции как метода активного удаления из крови различных токсических продуктов путем контакта крови с сорбентом вне организма при некоторых видах патологии. Эффекты лечебного действия гемосорбции обусловлены, в основном, двумя механизмами. Во-первых, адсорбция, которая определяется силами молекулярного сцепления и образованием связей различной природы между

токсическими субстанциями экзогенного и эндогенного происхождения и сорбентом, то есть фиксация на гранулах сорбента и удаление из кровотока (имитация первой фазы фагоцитарной функции некоторых видов клеток). Во-вторых, развитие активационных процессов в гуморальных и клеточных системах крови при ее контактном взаимодействии с гранулами сорбентов (активационная функция). Результатом такого взаимодействия является появление в кровотоке большого разнообразия биологически активных продуктов клеточного и гуморального происхождения, которые с током крови могут быть доставлены в пораженные органы и ткани и оказать лечебное воздействие. С позиции развития активационных процессов при гемоконтактном взаимодействии был предложен принцип твердофазной контактной гемомодуляции [1,2,3].

В практическом плане был разработан метод лечебного воздействия – малообъемная гемоперфузия (МОГ) в двух вариантах: целевая малообъемная гемоперфузия – артериальный вариант (ЦМОГ) и региональная малообъемная гемоперфузия – венозный вариант (РМОГ). Предложенный метод МОГ был успешно использован для эффективного лечения некоторых видов тяжелой патологии: термических поражений нижних конечностей [4,5], критической ишемии нижних конечностей [6,7], воспалительных и гнойно-некротических заболеваний пальцев и кисти [8,9]. Для проведения процедуры МОГ разработано гемоконтактное устройство [10]. В качестве активационного препарата использовали углеродный гемосорбент СКТ-6А ВЧ, разрешенный для применения в клинической практике. Согласно проведенным экспериментам *ex vivo* и клиническим данным, углеродный гемосорбент СКТ-6А ВЧ хорошо проявил себя как активационный агент: индукция активированных клеток крови и создаваемый при этом спектр биоактивных веществ в плазме приводили к коррекции гемодинамических нарушений в перфузируемом сосудистом регионе, улучшению ближайших и отдаленных результатов лечения больных с вышеперечисленными видами патологии [11]. Но были выявлены и недостатки углеродного гемосорбента СКТ-6А ВЧ: 1) гранулы хрупкие и «пылят», т.е. в кровоток пациента могут попасть микрочастицы гемосорбента; 2) низкие модификационные свойства поверхности углеродных гранул, что делает невозможным получение на его основе новых селективных гемоконтактных препаратов. Поэтому в данной работе в качестве гемоконтактных препаратов были апробированы в стендовых условиях новые твердофазные гранулированные сорбенты: СПС, КСК-2 и Силохром С-120.

Цель исследования состояла в оценке возможности применения исследуемых гранулированных препаратов *ex vivo* в качестве гемоактиваторов при малообъемной гемоперфузии.

Материалы и методы исследования

В стендовых условиях исследовали способность трех нативных (не модифицированных) гранулированных препаратов (СПС, КСК-2 и Силохром С-120) вызывать активацию клеток крови. Донорскую кровь получали на станции переливания крови ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, которую забирали у здоровых волонтеров из локтевой вены в вакуумную пробирку с гепарином в объеме 9,0 мл.

Гемоконтактные препараты:

1. СПС – гранулы темно-коричневого цвета размером 0,3–1,2 мм. Удельная поверхность 800–1000 м²/г, суммарный объем пор – 1,0–1,1 мл/г. Поры двух типов: транспортные – диаметром 80 нм и нанопоры – диаметром 1–3 нм. Полимер нейтрален, не содержит функциональных групп, обладает гидрофобной поверхностью, не меняет объема в средах в интервале pH 1–14 независимо от ионной силы раствора.

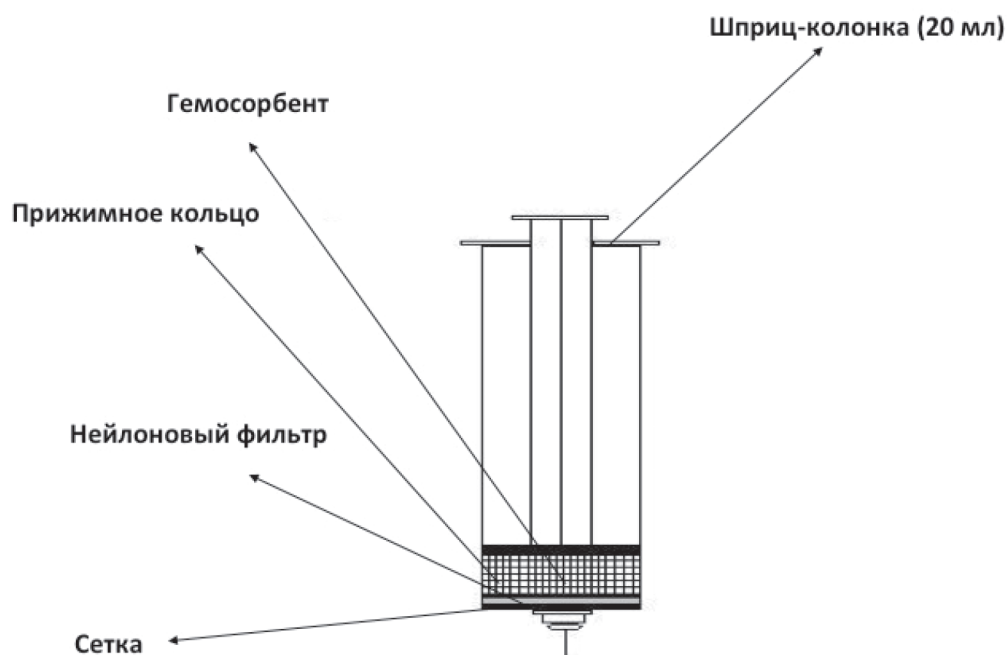
2. КСК-2 – прозрачные гранулы размером 2,0 – 5,0 мм. Удельная поверхность 350 м²/г. Размер пор – 14 нм.

3. Силохром С-120 – гранулы белого цвета неправильной формы размером 0,3–0,5 мм. Удельная поверхность гранул – 130 м²/г, размер пор – 28 нм.

У исследуемых гемоконтактных препаратов удельную поверхность определяли по низкотемпературной адсорбции методом БЕТ, анализ пористой структуры проводили методом БДХ. Измерения осуществляли на автоматическом анализаторе удельной поверхности и пористости ASAP 2020MP.

Стендовые эксперименты проводили в гемоконтактных одноразовых шприц-колонках, объемом 20 мл (Рис. 1). В шприц-колонку помещали фильтр из нетканого материала и капроновую сетку, которые плотно фиксировали у торцевой поверхности шприца прижимным кольцом, и загружали гемоконтактные препараты, хранящиеся в 20% растворе этанола, в объеме 1,8 мл. Перед началом работы из колонок удаляли раствор этанола, гемоконтактные препараты 3 раза промывали стерильным физраствором (1:10), а затем еще 3 раза физраствором с гепарином (20 ед/мл). Затем в шприц-колонку забирали гепаринизированную донорскую кровь из вакуумной пробирки из расчета сорбент: кровь (1:4). Предварительно из этой же пробирки отбирали пробу крови «до контакта». Загруженные кровью шприцы-колонки помещали в горизонтальном

Рисунок 1. Схема гемоконтактной шприц-колонки



положении на роторную мешалку и включали вращение. Эксперименты проводили в течение 60 мин при комнатной температуре в постоянном ротационном режиме. Брали пробы крови каждые 5, 20, 40 и 60 мин от начала эксперимента в объеме 1,8 мл в пробирки с ЭДТА. До подсчета клеток пробы крови хранили в холодильнике. После завершения эксперимента во всех пробах регистрировали показатели крови (26 параметров) с использованием гематологического анализатора SySmex XT 1800i. Выполнено 45 экспериментов (по 15 с каждым из исследуемых гемоконтактных препаратов).

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием прикладных пакетов Statistica 7.0 for Windows и Excel 2013. Достоверность изменения показателей внутри групп оценивали с помощью t критерия Стьюдента для попарно связанных выборок и критерия Вилкоксона для парных сравнений, достоверность различий показателей между группами – с помощью t критерия Стьюдента для независимых выборок и U -критерия Манн-Уитни. Для анализа непараметрических показателей применяли метод Фишера, тест χ^2 Пирсона. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля): Me (25%; 75%). Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Анализ полученных результатов проводили по каждому из исследуемых гемоконтактных пре-

паратов. Анализ эритроцитарного пула при гемоконтактном взаимодействии с гранулами полимера СПС показал, что количество эритроцитов (RBC) достоверно снижалось в пробе 5 мин и далее оставалось практически неизменным на протяжении всего эксперимента. Аналогично изменялись показатели уровня гемоглобина (HGB) и гематокрит (HCT), который может служить показателем разведения крови. Известно, что любая колонка, загруженная сорбционным или хроматографическим материалом, имеет свободный объем. После промывания колонки между и внутри гранул сорбентов остается физиологический раствор с гепарином, который и разбавляет добавленную в колонку кровь на этот объем. Этим можно объяснить падение гематокрита в пробе 5 мин и сохранение данного показателя неизменным во всех последующих пробах. Такое же объяснение оправдано для уровня гемоглобина и количества эритроцитов. Отношение в любой временной точке к пробе «до контакта» для всех показателей (RBC, HGB, HCT) оставалось практически неизменным и составляло около 0,85, что свидетельствовало о разведении крови на колонках примерно на 15%. Другие эритроцитарные индексы (средний объем эритроцита – MCV; средний объем содержания гемоглобина в эритроците – MCH; среднее содержание гемоглобина в эритроцитарной массе – MCHC; гетерогенность эритроцитов по объему – RDW-SD; индекс анизоцитоза – RDW-CV), зависящие от разведения крови, оставались неизменными на протяжении

Таблица 1. Изменение клеточных популяций крови в процессе гемоконтактной процедуры на СПС

№ п/п	Показатель	Время контакта, мин				
		0 («до»)	5	20	40	60
Эритроциты						
1	RBC (10 ¹² /л)	5,05(4,7;5,22)	4,31*(4,06;4,6)	4,28*(3,99;4,54)	4,3*(4,02;4,45)	4,24*(3,97;4,45)
2	HGB (г/л)	143(134;150)	121*(119;127)	122*(117;126)	121*(117;126)	122*(117;126)
3	HCT (%)	42,6(41,7;43,8)	36,8*(35,2;38,4)	35,9*(35,1;37,8)	36,3*(34,7;37,4)	36*(34,9;37,7)
4	MCV (фл)	83,4(82,4;86,5)	84(83;89,6)	83,9(82,7;89,9)	84,4(83,1;90)	84,7(83,3;90,3)
5	MCH (пг)	28,4(27,7;29,9)	28,4(26,8;30,8)	28,2(28,3;30,3)	27,9(27,1;30,5)	28,1(27,5;30,8)
6	MCHC (г/л)	337(335;346)	334(323;345)	331(325;344)	330(324;341)	333(323;344)
7	RDW-SD (фл)	41(39,9;44,6)	41,8(39,1;43,7)	41,5(39;43,9)	41,6(39,1;43,4)	41,6(39,4;43,4)
8	RDW-CV (%)	13,7(13,1;14,7)	13,5(12,9;14,9)	13,5(12,9;14,8)	13,3(12,8;14,8)	13,3(12,8;14,7)
9	Коэф. RBCt/RBCдо	1	0,853	0,847	0,851	0,840
10	Коэф. HGBt/HGBдо	1	0,846	0,853	0,846	0,853
11	Коэф. HCTt/HCTдо	1	0,864	0,843	0,852	0,845
Тромбоциты						
1	PLT (10 ³ /мкл)	181*(173;225)	56*(43;82)	34*(27;68)	34*(24;51)	41*(31;60)
2	PDW (фл)	13(11,9;17,2)	12,2(11,3;15,5)	11,5*(10,9;12,8)	12,05(10,7;12,7)	13(11,5;14,2)
3	MPV (фл)	11(10,5;12,3)	10,55(10,4;11,4)	10,3*(10,1;10,4)	10,15*(9,6;10,9)	10,7(10;11)
4	P-LCR (%)	31,8(28,9;41,3)	29,1(27,5;34,1)	26,9*(25,9;29,5)	26,4*(23,9;30,5)	29(25;32,2)
5	PCT (%)	0,22(0,2;0,24)	0,07*(0,05;0,09)	0,04*(0,03;0,07)	0,035*(0,03;0,05)	0,05*(0,04;0,06)
6	Коэф. PLTt/PLTдо	1	0,309	0,188	0,188	0,227
7	Коэф. PCTt/PCTдо	1	0,318	0,182	0,159	0,227
Лейкоциты						
1	WBC (10 ⁹ /л)	5,86(5,05;7,03)	3,66*(3,07;4,51)	3,01*(2,46;3,71)	2,62*(2,2;3,38)	2,9*(2,57;3,59)
2	NEUT#	3,01(2,59;3,91)	1,63*(1,39;2,54)	1,17*(0,94;1,94)	1,09*(0,78;1,69)	1,37*(1,2;1,89)
3	LYMPH#	1,75(1,6;2,16)	1,49(1,22;1,83)	1,46(1,26;1,76)	1,35*(1,18;1,72)	1,43*(1,02;1,67)
4	MONO#	0,47(0,38;0,71)	0,24*(0,18;0,32)	0,11*(0,09;0,23)	0,08*(0,04;0,11)	0,06*(0,04;0,1)
5	EO#	0,19(0,05;0,27)	0,06*(0,04;0,12)	0,05*(0,02;0,07)	0,04*(0,02;0,06)	0,05*(0,02;0,08)
6	BASO#	0,02(0,02;0,03)	0,01*(0,01;0,01)	0,01*(0;0,01)	0*(0;0,01)	0,01*(0;0,01)
7	IG#	0,01(0,01;0,01)	0*(0;0,01)	0*(0;0,01)	0*(0;0,01)	0*(0;0,01)
8	Коэф. WBCt/WBCдо	1	0,624	0,514	0,447	0,495

* – различия достоверны по сравнению с группой «до» начала контакта ($p < 0,05$)

всего эксперимента. Эти результаты доказывают, что контакт эритроцитов с гранулами СПС не влияет на количественные и функциональные характеристики данных клеток крови.

Иная реакция развивалась на контакт тромбоцитов (PLT) с гранулами СПС. Уже через 5 мин после контакта количество тромбоцитов в жидкой фазе

крови составляло 30% от исходных значений. При дальнейшем взаимодействии крови с гранулами количество тромбоцитов снижалось еще на 11% к 40 мин и возрастало до 23% от исходных значений к завершению эксперимента. Аналогично изменялись и показатели тромбокриты (PCT). Их динамика была схожа с тромбоцитами. Несколько иначе изме-

Рисунок 2. Изменение лейкоцитарной формулы в процессе гемоконтактной процедуры на СПС (%/мин) (до – 5 мин – 20 мин – 40 мин – 60 мин)

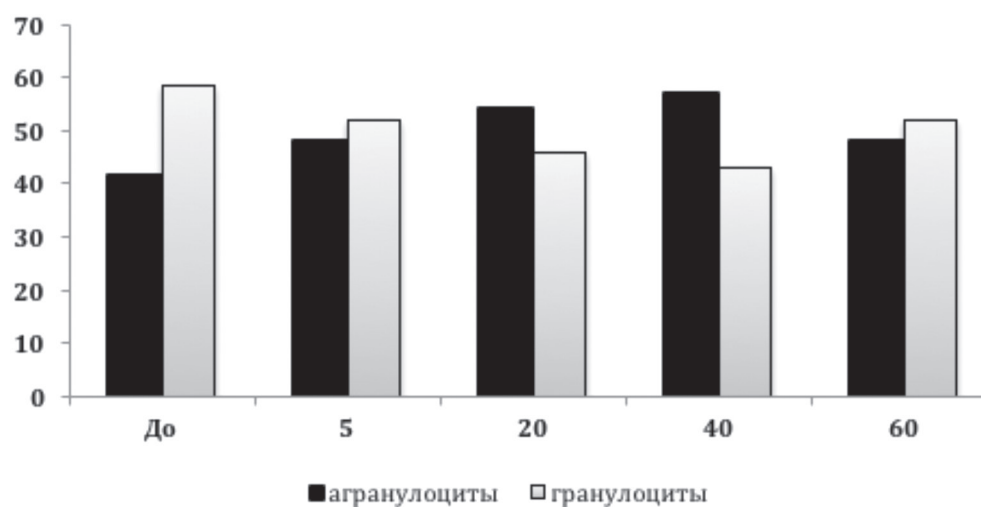


Рисунок 3. Изменение лейкоцитарной формулы в процессе гемоконтактной процедуры на КСК-2 (%/мин) (до – 5 мин – 20 мин – 40 мин – 60 мин)

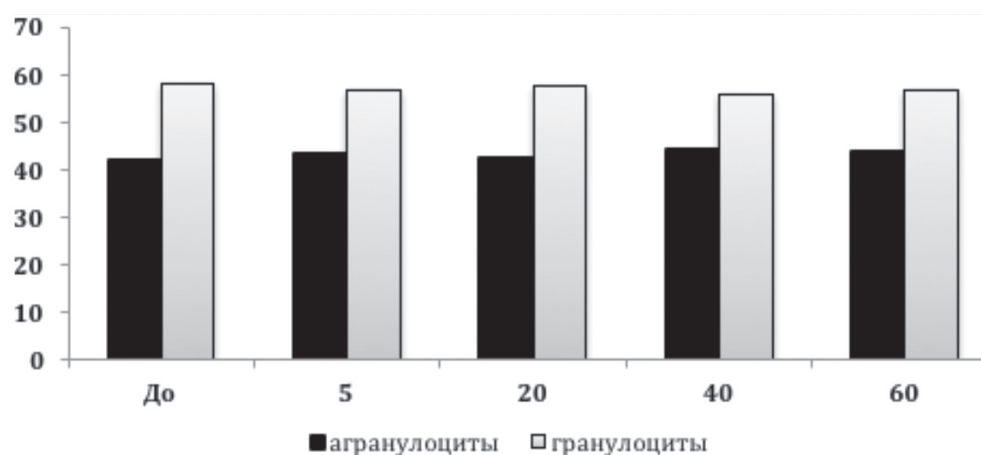
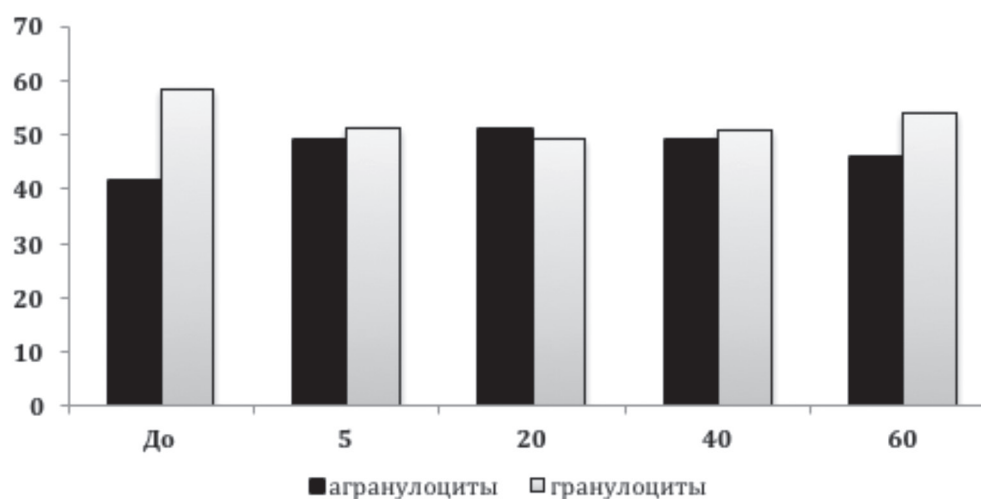


Рисунок 4. Изменение лейкоцитарной формулы в процессе гемоконтактной процедуры на Силохроме С-120 (%/мин) (до – 5 мин – 20 мин – 40 мин – 60 мин).



нялись тромбоцитарные индексы. P-LCR достоверно снижался в пробах 20 мин и 40 мин. Это может свидетельствовать о том, что большие тромбоциты выводятся из жидкой фазы крови и фиксируются на гранулах СПС. Отмечали достоверное снижение относительной ширины распределения тромбоцитов по объему (падает гетерогенность клеток по объему – PDW) в пробе 20 мин и достоверное уменьшение среднего объема тромбоцитов (MPV) в пробах 20 мин и 40 мин. Соотношение тромбоцитов (PLT t/PLT«до») на 5 мин составлял 0,31 с дальнейшим уменьшением до 0,19 на 20 и 40 мин. Можно полагать, что достоверное снижение тромбоцитов идет не только и не столько за счет разведения крови на колонках, сколько за счет активации тромбоцитов с их экспрессией на мембране адгезивных белковых структур и активной фиксации этих клеток на гранулах препарата СПС, максимум которой приходился на период с 20 мин по 40 мин взаимодействия. Подобная динамика была характерна и для тромбокрита (PCT t/PCT«до»).

Реакция лейкоцитов крови на контактное взаимодействие с гранулами полимера СПС схожа с тромбоцитарным ответом (табл.1). При взаимодействии крови с СПС общее количество лейкоцитов достоверно снижалось в пробе 40 мин. Однако интенсивность выведения лейкоцитов из жидкой фазы и фиксация их на СПС была в 2 раза ниже, чем для тромбоцитов. Причем гранулоциты практически полностью повторяли динамику изменения общего количества лейкоцитов. Это характерно для нейтрофилов, эозинофилов и базофилов. Подобная динамика наблюдалась у моноцитов, но количество моноцитов продолжало уменьшаться до конца эксперимента. Коэффициенты отношения клеток крови: эритроциты – 0,85, тромбоциты – 0,32, лейкоциты – 0,62, т.е. уменьшение лейкоцитов в пробах идет как за счет разведения крови на колонке, так и за счет активной фиксации клеток на гранулах СПС, но примерно в 2 раза менее интенсивно, чем фиксация тромбоцитов.

Изменение лейкоцитарной формулы крови (гранулоциты/агранулоциты) в процессе гемоконтактной процедуры с СПС представлено на рисунке 2. Соотношение клеточных субпопуляций гранулоциты/агранулоциты до начала контакта соответствовало 58,4%/41,6%, что находится в пределах нормы. После начала взаимодействия крови с СПС это соотношение смещалось в сторону преобладания агранулоцитов, достигая максимума к 40 мин (43,08%/56,92%). В пробе 60 мин преобладали гранулоциты.

Реакция эритроцитов на КСК-2 была однотипна (табл. 2). Показатели, зависящие от разведения крови на колонке, начиная с пробы 5 мин, достоверно

снижались и оставались практически неизменными во всех последующих пробах. Коэффициенты разведения находились в пределах 0,81 – 0,84. Эритроцитарные индексы, которые не зависят от разведения, оставались неизменными, как и при контакте крови с СПС.

Тромбоцитарный ответ на контакт крови с КСК-2 имел некоторые отличия от СПС. Во-первых, он был менее выражен (коэф. PLT t/PLT «до» на 5 мин был равен 0,54 (СПС – 0,31)) и, во-вторых, для КСК-2 проба 5 мин имела минимальные значения по количеству тромбоцитов. Аналогично изменялся тромбоцит. Сходные изменения наблюдались при оценке количества больших тромбоцитов (P-LCR) и показателя гетерогенности тромбоцитов (PDW) в пробах. Эти показатели достоверно уменьшались в пробе 5 мин с последующим их снижением к пробе 40 мин.

Количество лейкоцитов на КСК-2 достоверно снижалось в пробе 5 мин и до конца эксперимента не менялось. Коэффициент WBC t/WBC«до» во всех пробах находился в пределах 0,81 – 0,86. Это свидетельствует о практическом отсутствии адгезии лейкоцитов на гранулах сорбента. Существенно снижалось в течение эксперимента только количество моноцитов (коэф. – 0,72), что подтверждает незначительную, но активную их фиксацию на гранулах КСК-2. Динамика лейкоцитарной формулы на контакт крови с гранулами КСК-2 представлена на рисунке 3. Соотношение гранулоциты / агранулоциты в пробах «до» соответствует норме и составляет 57,98%/42,02%, а на протяжении всего эксперимента это соотношение практически не менялось (min 55,83% / 44,17% в пробе 20 мин).

Реакция эритроцитов крови на контакт с кремнеземом Силохром С-120 была схожа с другими гемоконтактными препаратами (табл.3). Достоверное снижение показателей отмечено для эритроцитов, гемоглобина и гематокрита: коэффициенты RBC t/RBC «до»; HGB t/HGB «до» и HCT t/HCT «до» колеблются от 0,81 до 0,84. Реакция тромбоцитов на контакт крови с препаратом Силохром С-120 более выражена. Коэффициент PLT t/PLT«до» равен 0,18 (СПС – 0,31; КСК-2 – 0,54), что демонстрирует более выраженные активационные свойства данного препарата для тромбоцитов и фиксацию их на сорбенте в первые 5 мин. В динамике эксперимента количество тромбоцитов в пробах повышалось до 76% от исходного уровня к пробе 60 мин. Подобным образом изменялся и тромбоцит.

В отличие от КСК-2 реакция лейкоцитов на Силохром С-120 также более выражена. В ней присутствует и активный компонент адгезии, который

Таблица 2. Изменение клеточных популяций крови в процессе гемоконтактной процедуры на КСК-2

№ п/п	Показатель	Время контакта, мин				
		0 («до»)	5	20	40	60
Эритроциты						
1	RBC (10 ¹² /л)	5,09(4,84;5,35)	4,23*(4,03;4,55)	4,25*(3,72;4,57)	4,22*(3,72;4,53)	4,25*(3,72;4,53)
2	HGB (г/л)	145(131;157)	119*(111;132)	121*(108;134)	122*(109;134)	122*(109;134)
3	HCT (%)	42,4(39,1;45,2)	35,7*(33,1;37,8)	37,7*(31,6;38,2)	35,9*(30,8;38)	34,5*(30;37,8)
4	MCV (фл)	84,4(81,5;88,8)	84,4(81,9;89,5)	84,7(82,5;89,6)	83,3(81,5;87,2)	80,5(78,1;87,2)
5	MCH (пг)	29,1(27,4;31,4)	28,9(27,4;31,3)	29(27,4;31,3)	29(27,7;31,5)	28,8(27,5;31,2)
6	MCHC (г/л)	342(335;354)	336(333;348)	336(332;354)	341(334;355)	347(336;370)
7	RDW-SD (фл)	40,6(39,5;45)	39,8(39;40)	40,7(40,1;44)	42,2(40,6;44,1)	42,8(40,9;44,9)
8	RDW-CV (%)	13,5(13;14,9)	13,3(12,8;14,5)	13,6(13;14,5)	14,4(13,5;15,2)	15,2*(13,8;15,9)
9	Коэф. RBCт/RBCдо	1	0,831	0,835	0,829	0,835
10	Коэф. HGBт/HGBдо	1	0,821	0,834	0,841	0,841
11	Коэф. HCTт/HCTдо	1	0,842	0,899	0,847	0,814
Тромбоциты						
1	PLT (10 ³ /мкл)	174(156;221)	94*(76;152)	121*(110;160)	123*(106;143)	122*(100;131)
2	PDW (фл)	14,3(12,5;15,5)	12,3(11,8;14,2)	12,2*(11,6;13,8)	12,3(11,4;14,7)	13,3(11,5;15,3)
3	MPV (фл)	11,1(10,9;11,6)	10,7*(10,2;11,2)	10,6*(10,4;11,1)	10,5*(10,3;11,1)	10,7(10,2;11,7)
4	P-LCR (%)	33,5(31,7;37,5)	30,1*(26,9;33,9)	29*(26,8;34,4)	28,3*(26,9;33,5)	30,3(27,2;36,6)
5	PCT (%)	0,21(0,17;0,24)	0,1*(0,09;0,16)	0,13*(0,11;0,17)	0,13*(0,12;0,15)	0,14*(0,12;0,15)
6	Коэф. PLTт/PLTдо	1	0,540	0,695	0,707	0,701
7	Коэф. PCTт/PCTдо	1	0,476	0,619	0,619	0,667
Лейкоциты						
1	WBC (10 ⁹ /л)	5,83(5;6,5)	4,77*(3,73;5,61)	5*(4,05;5,94)	4,74*(4,14;5,61)	5,01(4,41;5,66)
2	NEUT#	3,46(2,7;4,01)	2,69(1,94;3,01)	2,81(1,99;3,84)	2,6(2,01;3,71)	2,61(2,01;3,46)
3	LYMPH#	1,77(1,67;2,22)	1,53(1,45;1,9)	1,65(1,49;2,45)	1,67(1,5;2,21)	1,61(1,55;2,09)
4	MONO#	0,47(0,41;0,57)	0,34*(0,3;0,47)	0,375*(0,31;0,45)	0,375*(0,35;0,51)	0,46(0,41;0,53)
5	EO#	0,18(0,08;0,22)	0,12(0,08;0,17)	0,145(0,11;0,18)	0,11(0,1;0,17)	0,14(0,1;0,21)
6	BASO#	0,02(0,01;0,03)	0,02(0,01;0,03)	0,02(0,02;0,04)	0,03*(0,02;0,06)	0,04*(0,02;0,09)
7	IG#	0,01(0,01;0,01)	0,01(0,01;0,02)	0,01(0,01;0,02)	0,02*(0,01;0,02)	0,02*(0,02;0,03)
8	Коэф. WBCт/WBCдо	1	0,818	0,858	0,813	0,859

* - различия достоверны по сравнению с группой «до» начала контакта ($p < 0,05$)

приводит к достоверному снижению в пробах лейкоцитов (кроме лимфоцитов, которые имеют лишь тенденцию к снижению). Максимум снижения отмечали в пробе 20 мин.

Изменение лейкоцитарной формулы крови под влиянием Силохрома С-120 представлено на рисунке 4. Соотношение гранулоциты/агранулоциты

в пробах «до» составляло 58,49%/41,51% и соответствовало норме в группах на других сорбентах (СПС и КСК-2). На Силохроме С-120 динамика изменения этого соотношения более выражена, чем на КСК-2, но менее, чем на СПС. Максимальное отклонение от нормы отмечали в пробах 20 мин (49,17%/ 50,83%).

Таблица 3. Изменение клеточных популяций крови в процессе гемоконтактной процедуры на Силохроме С-120

№ п/п	Показатель	Время контакта, мин				
		0 («до»)	5	20	40	60
Эритроциты						
1	RBC (10 ¹² /л)	5,17(4,61;5,55)	4,33*(3,82;4,68)	4,16*(3,77;4,44)	4,19*(3,68;4,46)	4,19*(3,72;4,44)
2	HGB (г/л)	147(135;157)	122*(110;131)	119*(108;126)	118*(109;124)	118*(109;124)
3	HCT (%)	42,5(40,3;45,3)	35,7*(34;38,9)	35*(33;36,3)	35,3*(33;36,3)	35,3*(33,2;36,5)
4	MCV (фл)	86,1(81,3;87)	87,3(82,3;88,5)	87,6(83,3;88,9)	87,7(83,5;88,7)	87,8(83,2;89,2)
5	MCH (пг)	29,1(28,3;30,1)	28,5(27,9;30,3)	29,1(27,5;30,3)	28,8(27,4;29,8)	28,8(27,4;29,8)
6	MCHC (г/л)	339(336;352)	333(325;343)	332*(323;342)	329*(326;337)	330*(323;336)
7	RDW-SD (фл)	42,9(39,8;47,4)	42,4(39,2;45,8)	42,4(39,1;46,2)	42,6(39,6;46,8)	42,6(39,8;47,5)
8	RDW-CV (%)	13,8(13,1;15)	13,7(12,9;14,9)	13,7(12,8;14,8)	13,7(12,9;14,9)	13,7(13;15)
9	Коэф. RBCt/ RBCдо	1	0,838	0,805	0,810	0,810
10	Коэф. HGBt/ HGBдо	1	0,830	0,810	0,803	0,803
11	Коэф. HCTt/ HCTдо	1	0,840	0,824	0,831	0,831
Тромбоциты						
1	PLT (10 ³ /мкл)	203(165;228)	36*(30;52)	70*(51;84)	116*(96;155)	154*(119;190)
2	PDW (фл)	12,7(12,4;13,9)	13,2(12,2;13,9)	13,1(12;14,5)	13,8(12;14,7)	13,3(12,6;14,7)
3	MPV (фл)	11,1(10,8;11,2)	11,1(10,8;11,5)	10,3(10,1;11,1)	10,4*(9,6;11)	10,05*(9,9;11)
4	P-LCR (%)	33(29,8;34,9)	32,8(30,4;35)	29,75(26,3;33,6)	28,8(23,1;32,9)	26,8*(25,4;31,8)
5	PCT (%)	0,235(0,18;0,25)	0,04*(0,04;0,05)	0,075*(0,06;0,08)	0,13*(0,1;0,15)	0,16*(0,14;0,18)
6	Коэф. PLTt/PLTдо	1	0,177	0,345	0,571	0,759
7	Коэф. PCTt/ PCTдо	1	0,170	0,319	0,553	0,681
Лейкоциты						
1	WBC (10 ⁹ /л)	5,52(4,78;7,03)	3,52*(3,16;4,18)	3,17*(2,8;3,79)	3,71*(3,11;4,26)	4,14*(3,56;4,78)
2	NEUT#	3,16(2,54;4,11)	1,65*(1,41;2,03)	1,43*(1,25;1,94)	1,75*(1,29;2,07)	2,21*(1,57;2,41)
3	LYMPH#	1,78(1,38;2,23)	1,57(1,26;1,81)	1,41(1,26;1,95)	1,5(1,35;2,11)	1,61(1,43;2,06)
4	MONO#	0,5(0,45;0,68)	0,24*(0,18;0,28)	0,19*(0,13;0,22)	0,22*(0,12;0,27)	0,24*(0,14;0,28)
5	EO#	0,18(0,08;0,23)	0,09*(0,03;0,13)	0,08*(0,03;0,1)	0,1*(0,06;0,12)	0,12(0,08;0,16)
6	BASO#	0,02(0,01;0,03)	0,01*(0;0,01)	0,01*(0,01;0,01)	0,02(0,01;0,02)	0,02(0,01;0,03)
7	IG#	0,01(0;0,02)	0,01(0;0,01)	0,01(0;0,01)	0,01(0,01;0,01)	0,01(0,01;0,03)
8	Коэф. WBCt/ WBCдо	1	0,638	0,574	0,672	0,750

* – различия достоверны по сравнению с группой «до» начала контакта ($p < 0,05$)

Обсуждение результатов

Разница между нормой и патологией заключается в различной мере осуществления регуляции процессов жизнедеятельности органов и систем организма. Чем совершеннее механизмы регуляции, тем точнее мера осуществления их функций [12]. Используя принцип твердофазной контактной гемомуляции, суть которого сводится к запуску и цепному развитию активационных процессов в гуморальных и клеточных системах крови при ее взаимодействии с гемоконтактными препаратами, можно качественно и количественно воздействовать на регуляторные и биоцидные структуры крови, новый спектр которых будет доставлен к очагу поражения и вызывать лечебный эффект. При этом основной действующий элемент, вызывающий изменения регуляторного и биоцидного профиля крови, это гемоконтактный препарат.

Эритроциты – инертные клетки, которые не могут индуцировать биоактивные структуры, но способны влиять на количество и спектр биоактивных молекул в плазме в результате переноса на поверхности их клеточной мембраны молекул различных классов, гуморальных регуляторных соединений, лекарственных препаратов, токсических веществ и т.д. [13]. Сорбционную активность эритроцитарной мембраны, которая может быть неспецифической или селективной (т.е. содержит высокоаффинные специфические рецепторы, например для ИЛ-8), обеспечивает ее строение [14].

Общая тенденция в реакции тромбоцитов на контактное взаимодействие однотипна для всех исследуемых гемосорбентов. Однако интенсивность этой реакции уменьшается в ряду: Силохром С-120 > СПС > КСК-2. Можно полагать, что уменьшение количества тромбоцитов в пробах крови связано с активной фиксацией этих клеток на гранулах сорбентов за счет экспрессии на мембране молекул клеточной адгезии, которые представлены: интегринами (ГП IIb-IIIa, $\alpha\beta$ 3-интегрином, α 2 β 1-интегрином и др.); лейцин-обогащенными белками (ГП IIb-V-IX); семейством иммуноглобулинов (ГП VI, PECAM); селектинами (Р-селектин) и др.. Наиболее активные адгезивные лиганды (коллаген I и III типов) также эффективно стимулируют секрецию из гранул, синтез тромбоспандина A2 и образование поверхностных агрегатов [15,16]. Предполагается, что адгезия тромбоцитов на искусственных поверхностях связана с эндогенными адгезивными белками (фибриноген, фибронектин и др.), которые присутствуют в следовых количествах даже в изолированных тромбоцитах (это белки плазмы и белки, секретируемые α -гранулами тромбоцитов). Адгезия тромбоцитов к искусственным по-

верхностям значительно снижается в присутствии высоких концентраций альбумина, что актуально для наших исследований с использованием цельной крови. Однако наши эксперименты показали, что активация тромбоцитов идет и в этих условиях и зависит от вида гемоконтактного препарата и времени контакта. Динамика адгезии тромбоцитов на СПС отлична от кремнеземов КСК-2 и Силохром С-120, на которых она однотипна, но более выражена на последнем.

При активации тромбоцитов растворимыми и иммобилизованными агонистами во внеклеточную среду высвобождается большое количество низкомолекулярных и белковых соединений, которые обладают выраженной биологической активностью. Из плотных гранул секретируются низкомолекулярные соединения – АДФ, АТФ, серотонин, ионы кальция и магния, ГДФ, ГТФ и др. Белковые факторы секретируются из α -гранул, которые по функциональным свойствам можно разделить на ряд групп: адгезивные белки (фактор Виллебранда, фибриноген, тромбоспондин и др.); факторы свертывания и фибринолиза (фибриноген, плазминоген, протеин S и др.); провоспалительные цитокины и хемокины (PF-4, β -тромбомодулин, RANTES и др.); ростовые факторы (PlGF, VEGF, TGF, EGF и др.); белки, участвующие в мобилизации стволовых клеток (SDF-1 α). Кроме того, некоторые физиологически активные соединения (например, тромбоспан A₂) не содержатся в не активированных тромбоцитах и синтезируются *de novo*, а затем секретируются непосредственно при их активации, которая обеспечивает и частичное высвобождение содержимого их лизосом. При экзцитозе лизосом в межклеточное пространство поступают различные кислые гликогидролазы (β -глюкуронидаза, β -галактозидаза и др.), протеазы (катепсины D и E) и некоторые другие белки [17]. Таким образом, в результате активации тромбоцитов на сорбентах они будут вносить свой вклад в качественное и количественное изменение спектра биоактивных соединений в контактирующей крови за счет поступления в нее пула новых молекул из активированных клеток.

В отличие от эритроцитов, лейкоциты (как и тромбоциты) играют далеко не пассивную роль в индукции биоактивных продуктов активированными контактными взаимодействиями клетками. Об этом свидетельствуют общие тенденции в развитии лейкоцитарной реакции на всех гемоконтактных препаратах. Реакция лейкоцитов менее выражена на КСК-2. Начальная реакция лейкоцитов на СПС и Силохром С-120 схожа, но вектор ее развития отличается (реакция усиливается для СПС к 40 мин,

для Силохрома С-120 – к 20 мин). Таким образом, поступление новых молекул в кровь будет происходить не только за счет активации тромбоцитов, но и из активированных контактным взаимодействием лейкоцитов (причем не только регуляторных, но и биоцидных факторов). Контактное взаимодействие лейкоцитов (как и тромбоцитов) с гранулированными препаратами обеспечивают факторы межклеточного взаимодействия, т.е. адгезивные молекулы. Функция адгезивных структур – обеспечение межклеточных и клеточно-субтрактивных контактов. Взаимодействие клетка–клетка и клетка–субстрат обеспечиваются различными семействами рецепторов, которые в большом разнообразии присутствуют и могут экспрессироваться на мембране лейкоцитов: семейство селектинов, обеспечивающих первичное контактное взаимодействие (L-, P-, E-селектины); семейство интегринов, отвечающих за прочное связывание с субстратом и распластывание лейкоцитов, которое обеспечивается связками CD11a/CD18 – ICAM-1, CD11a/CD18 – ICAM-2 (все виды лейкоцитов), CD11b/CD18 – ICAM-1 и CD11c/CD18 – ICAM-1 (гранулоциты и моноциты), VLA-4–VCAM-1 (лимфоциты, моноциты, эозинофилы, базофилы); суперсемейство иммуноглобулинов, обеспечивающих связывание растворимых и поверхностных лигандов клеток (ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1 и др.); семейство кадгеринов – кальцийзависимые структуры, играющие существенную роль в эмбриологии на начальном этапе межклеточных взаимодействий на стадии морфо- и органогенеза (E-, N-, P-кадгерины) [18,19]. Если адгезия – феномен межклеточного и клеточно-матриксного взаимодействия, то возникает вопрос: за счет чего идет фиксация лейкоцитов на поверхности искусственных гранул? Так как лигандами адгезинов являются мембранные белки клетки-партнера, а также фиксированные на мембране такой клетки белки активированных гуморальных систем, классифицируемые как «приобретенные» рецепторы (iC3b, высокомолекулярный кининоген, фактор X, фибриноген и др.), то можно предположить, что, как и в случае с тромбоцитами, реакцию лейкоцитов будут обеспечивать лиганды плазмы, сорбированные на поверхности гранулированных препаратов. Адгезия лейкоцитов – один из показателей активации клеток. Активированная клетка, в частности нейтрофильный гранулоцит (нейтрофил), будет стереотипно отвечать на внешний стимул (например, контакт с гранулами препаратов), максимально мобилизуя свой защитный потенциал. Нейтрофилы обладают кислородзависимыми и кислороднезависимыми механизмами защиты организма от инфекции. Отличительная черта этих

клеток – наличие специализированных систем целенаправленной продукции активных метаболитов кислорода (АМК). Можно выделить три специализированных генератора АМК – НАДФН-оксидаза, миелопероксидаза и NO-синтаза. Помимо участия АМК в системе биоцидной защиты, они являются неизменными участниками процессов внутриклеточной редокс-регуляции и потенциальными факторами межклеточной коммуникации [20]. К кислороднезависимым защитным биоцидным системам относятся белки и пептиды, находящиеся в гранулах нейтрофилов в готовом к применению состоянии, которые могут функционировать как в фаголизосоме, так и в экстрацеллюлярном пространстве. К ним относится группа катионных белков и пептидов – миелопероксидаза, лактоферрин, бактерицидный проницаемость увеличивающий протеин, эластаза, катепсин G, лизоцим, дефенсины и др. Таким образом, активированные лейкоциты способны создавать взаимоусиливающие кооперативные биоцидные системы, совместная мощь которых существенно превосходит по силе составляющие их элементы [21]. Следует отметить, что эти регуляторные и биоцидные системы могут формироваться в крови и являться результатом контактного взаимодействия лейкоцитов с гранулами сорбентов, изменяя профиль уже существующих в крови биоактивных молекул.

Заключение

Контактное взаимодействие крови с гранулированными препаратами СПС, КСК-2 и Силохром С-120 приводит к развитию реакции ее клеточных популяций различной степени выраженности. Для получения быстрой и сильной реакции в качестве гемоконтактного препарата необходимо использовать Силохром С-120; для менее выраженной, но постепенно усиливающейся – СПС; для слабой реакции, но постоянной интенсивности – КСК-2.

На данном этапе исследования в плане практического использования наиболее перспективным препаратом можно считать сверхсшитый полистирол марки MN-202, т.к. аналог данного препарата (макропористый стирол-дивинилбензольный сополимер) производится в промышленном масштабе (НПП «Биотех-М»). Он разрешен для применения в клинической практике как гемосорбент и успешно используется для удаления из кровотока эндотоксинов и провоспалительных цитокинов при лечении больных с системной воспалительной реакцией, которая сопутствует тяжелым формам болезни, в том числе сепсису.

Возможность использования исследуемых препаратов для проведения малообъемной ге-

моперфузии можно будет констатировать после проведения дальнейших исследований, которые позволят оценить спектр индуцируемых ими биоактивных соединений.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Kulaev VD. Specific hemosorption. Kinetics and physiological effects. Vestnik RAMN=Bulletin of RAMS. 1995; 3: 59–63. In Russian [Кулаев Д.В. Специфическая гемосорбция. Кинетика и физиологические эффекты. Вестник РАМН. 1995; 3: 59–63].
2. Kuznetsov SI. Effector mechanisms of hemoperfusion. Jefferentnaja terapija=Efferent therapy. 1998; 4(4): 28–31. In Russian [Кузнецов С.И. Эффекторные механизмы гемоперфузии. Эфферентная терапия. 1998; 4(4): 28–31].
3. Kuznetsov SI, Burkova NV, Tyukavin AI. Solid-phase contact hemomodulation. Bulletin of Federal Almazov Medical Research Centre. 2013; 6: 28–34. In Russian [Буркова Н.В., Кузнецов С.И., Тюкавин А.И. Контактная твердофазная гемомодуляция. Бюллетень ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова. 2013; 6: 28–34].
4. Kuznetsov SI, Kanaev PA, Burkova NV, et al. A method for the treatment of burn wounds. Patent on the application №2210391, 20.08.2003. In Russian [Кузнецов С.И., Канаев П.А., Буркова Н.В. и др. Способ лечения ожоговых ран. Патент № 2210391 от 08.02.2002г].
5. Kuznetsov SI, Burkova NV, Nokhrin SP, et al. A method for the treatment of patients with critical ischemia of lower extremities. Patent on the application №2233178, 06.05.2002. In Russian [Кузнецов С.И., Буркова Н.В., Нохрин С.П. и др. Способ лечения больных с критической ишемией нижних конечностей. Патент № 2233178 от 06.05.2002г].
6. Burkova NV, Kuznetsov SI, Nohrin SP, Arseniev NA. Clinical effects of small volume hemoperfusion in treatment of critical ischemia of the lower extremities. Jefferentnaja terapija=Efferent therapy. 2010; 16(3): 24–27. In Russian [Буркова Н.В., Кузнецов С.И., Нохрин С.П., Арсений Н.А. Клинические эффекты малообъемной гемоперфузии при лечении критической ишемии нижних конечностей. Эфферентная терапия. 2010; 16(3): 24–27].
7. Kuznetsov SI, Burkova NV, Konychev AV. A method of treating inflammatory purulent-necrotic diseases fingers. Patent on the application №2282466, 11.11.2004. In Russian [Кузнецов С.И., Буркова Н.В., Коньчев А.В. Способ лечения воспалительных и гнойно-некротических заболеваний пальцев и кисти Патент №2282466 от 11.11.2004 г].
8. Burkova NV, Rutenberg DG, Arseniev NA, et al. The use of regional, low-volume hemoperfusion, light therapy and laser radiation in complex treatment of patients with purulent pathology of fingers and wrist. Jefferentnaja terapija=Efferent therapy. 2010; 16(3):34–41. In Russian [Буркова Н.В., Рутенбург Д.Г., Арсений Н.А. и др. Применение регионарной малообъемной гемоперфузии, светотерапии и лазерного излучения в комплексном лечении больных с гнойной патологией пальцев и кисти. Эфферентная терапия. 2010; 16(3):34–41].
9. Kuznetsov SI, Burkova NV, Eismont YA, et al. Blood-contact device and set for carrying out the target small hemoperfusion. Patent on the application №33869, 25.11.2002. In Russian [Кузнецов С.И., Буркова Н.В., Эйсмонт Ю.А. Гемоконтактное устройство и набор для проведения целевой малообъемной гемоперфузии. Патент № 33869 от 25.11.2002г].
10. Burkova NV. Effects of low-volume blood perfusion, the activated hemosorbents. Diss. Doc. Biol. Sciences. 2010. In Russian [Буркова Н.В. Эффекты малообъемной перфузии крови, активированной гемосорбентами. Дисс. док. биол. наук. СПб, 2010].
11. Kryzhanovsky GN, et al. Disregulatory pathology. M.: Medicina, 2002. p.625. In Russian [Крыжановский Г.Н., и др. Дизрегуляторная патология. М: Медицина, 2002. с.625].
12. Dmitrieva LA, Pivovarov YuI, Kurilskaya TE, Sergeeva AS. Modern state of problem of delivery of medicines with use of erythrocytes as cell-carriers. Journal of pathophysiology and experimental therapy. 2016; 60 (3):88–94. In Russian [Дмитриева Л.А., Пивоваров Ю.И., Курильская Т.Е., Сергеева А.С. Современное состояние проблемы доставки лекарственных средств с использованием эритроцитов в качестве клеток-переносчиков. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2016; 60(3):88– 94].
13. Troshkina NA, Tsirkin V I, Dvoryanskiy SA, Red blood cell: structure and function of its membrane. Vjatskij medicinskij vestnik=Vyatka medical Bulletin. 2007; 2–3:32–40. In Russian [Трошкина Н.А., Циркин В.И., Дворянский С.А. Эритроцит: строение и функции его мембраны. Вятский медицинский вестник. 2007; 2–3: 32–40].
14. Ruggeri ZM, Mendolicchio GL. Adhesion mechanisms in platelet function. Circ Res. 2007; 100(12):1673–1685.
15. Varga-Szabo D, Pleines I, Nieswandt B. Cell adhesion mechanisms in platelets. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008; 28(3):403–412.
16. Reed GL. Platelet secretion. In: Platelet Second Edition/ Ed. A. D. Michelson.— Amsterdam, Boston et al.: Academic Press, Elsevier Inc, 2007:309–318.
17. Paltcev MA, Ivanov AA. Intercellular interaction. M.: Medicine, 1995. p. 224. In Russian [Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. М.: Медицина, 1995. с.224].
18. Belotsky SM, Avtalion RR. Inflammation. Cell mobilization and clinical effects. M.:BINOM, 2008. p. 240. In Russian [Белоцкий С.М., Авталион Р.Р. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты. М.:БИНМ, 2008. с. 240].
19. Jankowski OY. Toxicity of oxygen and biological systems (evolutionary, ecological and medical-biological aspects). Spb.: Game, 2000. p.294. In Russian [Янковский О.Ю. Токсичность кислорода и биологические системы (эволюционные, экологические и медико-биологические аспекты). СПб.: Игра, 2000. с. 294].
20. Kokryakov VN. Essays on innate immunity. SPb.: Science, 2006. p. 261. In Russian [Кокряков В.Н. Очерки о врожденном иммунитете. СПб.: Наука, 2006. с.261].

Информация об авторах:

Кузнецов Сергей Иванович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, НИЛ биопротезирования и кардиопротекции, Институт экспериментальной медицины, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»;

Киричук Оксана Петровна, лаборант, НИЛ биопротезирования и кардиопротекции, Институт экспериментальной медицины, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», студент, Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого;

Буркова Наталья Владимировна, д.б.н., доцент, кафедры физиологии и патологии, Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия; ведущий научный сотрудник НИЛ системного кровообращения, Институт экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»;

Даванков Вадим Александрович, д.х.н., профессор, зав. лабораторией стереохимии сорбционных процессов, ИНЭОС РАН;

Постнов Виктор Николаевич, к.х.н., доцент, с.н.с. НИЛ нанотехнологий, Институт экспериментальной медицины, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», доцент кафедры химии твердого тела, Институт химии, Санкт-Петербургский государственный университет;

Литвиненко Елена Валерьевна, зав. клинико-диагностической лабораторией Лечебно-реабилитационного комплекса ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова».

Author information:

Sergei I. Kuznetsov, MD, Dr.Sci., prof. laboratory of bioprototyping and cardioprotection, Institute of experimental medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Oksana P. Kirichuk, undergraduate student Peter the Great Saint-Petersburg Polytechnic University;

Natalia V. Burkova, Dr .Sci, docent, Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy, leading research scientist, laboratory of systemic circulation, Institute of experimental medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Vadim A. Davankov, Dr. Sci., prof., A. N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of Russian Academy of Sciences;

Viktor N. Postnov, PhD, docent, senior researcher, laboratory of nanotechnologies, Institute of experimental medicine, Almazov National Medical Research Centre; Institute of chemistry, Saint Petersburg University;

Elena V. Litvinenko, head of clinical diagnostic laboratory, Almazov National Medical Research Centre.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОЛЛОИДНЫХ КВАНТОВЫХ ТОЧЕК НА ОСНОВЕ $\text{AgInS}_2/\text{ZnS}$ ДЛЯ ФЛЮОРЕСЦЕНТНОГО ИМИДЖИНГА В СРАВНЕНИИ С ФЛЮОРОФОРАМИ, ЗАКРЕПЛЕННЫМИ НА ПОВЕРХНОСТИ НАНОЧАСТИЦ

Истомина М.С.^{1,2}, Королев Д.В.^{2,3}, Почкаева Е.И.², Мазинг Д.С.¹,
Мошников В.А.¹, Гареев К.Г.¹, Бабилова К.Ю.¹, Постнов В.Н.^{3,4}

¹ Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В. И. Ульянова (Ленина), Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Санкт-Петербургский Государственный Университет, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация

Истомина Мария Сергеевна
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Пархоменко, д. 15 лит. Б, Санкт-Петербург, Россия, 194156.
E-mail: istominams1993@mail.ru

Статья поступила в редакцию 09.08.2017
и принята к печати 25.09.2017.

Резюме

В работе исследована флуоресценция двух флуоресцентных красителей — флуоресцеина и индоцианина зеленого, связанных с кремнеземными и магнетитными наночастицами в сравнении с коллоидными квантовыми точками нанокристаллов $\text{AgInS}_2/\text{ZnS}$ в условиях *in vitro* на флуоресцентном визуализаторе IVIS Lumina LT Series III. Проведенные исследования показали, что квантовые точки обладают достаточной в сравнении с флуоресцентными красителями световой отдачей для данного вида диагностики. Обнаружен эффект гашения флуоресценции в смеси с кровью, что не позволяет использовать коллоидные квантовые точки для диагностики *in vivo* без оболочки. Исследование гемодинамики при внутривенном введении коллоидных квантовых точек лабораторным животным показало отсутствие изменений частоты сердечных сокращений. Отмечено снижение среднего артериального давления с последующим восстановлением до нормы, что требует более детального изучения.

Ключевые слова: Коллоидные квантовые точки, флуоресцентная визуализация, модификация наночастиц флуорофорами

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2017; 4 (4): 56–65.

STUDY OF THE POSSIBILITY OF USING OF COLLOIDAL QUANTUM DOTS BASED ON AgInS₂/ZnS FOR FLUORESCENCE IMAGING IN COMPARISON WITH FLUOROPHORES FIXED ON THE SURFACE OF THE NANOPARTICLES

Istomina M.S.^{1,2}, Korolev D.V.^{2,3}, Pochkayeva E.I.², Mazing D.S.¹,
Moshnikov V.A.¹, Gareev K.G.¹, Babikova K.Yu.¹, Postnov V.N.^{3,4}

¹ Saint Petersburg Electrotechnical University "LETI", Saint-Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

³ Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

⁴ Saint Petersburg University, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Mariya S. Istomina
Almazov National Medical Research Centre
Parkhomenko str. 15-B, Saint Petersburg,
Russia, 194156
E-mail: istominams1993@mail.ru

Received 09 August 2017; accepted 25 September 2017.

Abstract

The paper investigated the fluorescence of two fluorescent dyes — fluorescein and indocyanine green bonded with magnetite and silica nanoparticles in comparison with colloidal quantum dots of nanocrystals of AgInS₂/ZnS in vitro on a fluorescent imager IVIS Lumina LT Series III. Studies showed that quantum dots have sufficient luminous efficiency, in comparison with fluorescent dyes, for this type of diagnosis. The effect of quenching of fluorescence in the mixture with blood was observed, which makes impossible the usage of colloidal quantum dots QD for in vivo diagnosis without the shell. The study of hemodynamics with intravenous injection of colloidal quantum dots in laboratory animals showed no changes in the heart rate. A decrease in mean arterial pressure with subsequent recovery to normal was discovered, which requires more detailed study.

Key words: Colloidal quantum dots, fluorescence imaging, modification of nanoparticles by fluorophores

For citation: Translyatsionnaya meditsina= Translational Medicine. 2017; 4 (4): 56–65.

Введение

История флуоресцентной визуализации в медицине насчитывает более 50 лет. При этом только два флуорофора на сегодняшний день разрешены к применению во многих странах мира — это индоцианин зеленый (ИЦЗ) или, как его еще называют, кардиогрин, и различные производные флуоресцеина (ФЛН) [1]. Еще один флуорофор, родамин Б, был одобрен для клинического использования в США в 1966 году, но впоследствии запрещен в 1987 году после обнаружения негативных последствий у лабораторных животных. Поэтому при исследованиях живых организмов на флуоресцентных и люминесцентных микроскопах нередко ставится вопрос при выборе флуорофоров, чтобы

просветить или идентифицировать органы животного или просмотреть распределение лекарственных препаратов. Основным недостатком использования флуорофоров является их низкая устойчивость к фотообесцвечиванию. Решением данной проблемы может быть замена органических флуорофоров коллоидными квантовыми точками (ККТ) для сверхчувствительного детектирования. ККТ представляют собой полупроводниковые нанокристаллы с размером 2–10 нм, носители заряда которых, ограничены трехмерным пространством. Квантовые точки по своим размерам больше традиционных для химии молекулярных кластеров (~1 нм при содержании не больше 100 атомов). ККТ объединяют физические и химические свойства

молекул с оптоэлектронными свойствами полупроводников [2]. Высокая яркость флуоресценции ККТ определяется высоким значением экстинкции и высоким квантовым выходом (для нанокристаллов CdSe/ZnS — до 70%). В зависимости от размеров квантовые точки могут обладать различной шириной запрещенной зоны, таким образом можно варьировать длину волны фотолюминесценции и тем самым менять цвет свечения в пределах видимого диапазона. Например, в случае больших наночастиц, энергетический зазор между валентной зоной и зоной проводимости меньше, что приводит к смещению излучения к более красному оттенку, а с уменьшением размера наночастиц цвет испускаемого излучения смещается в синюю область.

Как известно, квантовые точки достаточно токсичны [3-6], но могут быть инкапсулированы в полимерные матрицы или покрыты оболочкой (core-shell) [7]. Для медицинского использования оптимальными являются ККТ на основе кремнеземных и углеродных соединений [8].

Особенность использования коллоидных квантовых точек связана с тем, что одиночная квантовая точка обладает свойством мерцания (блиннинг). Эффект мерцания связан с тем, что после фотовозбуждения электрон-дырочной пары один из носителей заряда может быть инжектирован в окружение нанокристалла, и в результате квантовая точка оказывается заряженной [9]. При использовании определенных концентраций ККТ происходит усреднение и наблюдается временная стабильность для коллектива светящихся точек. В то же время ККТ обладают достоинством по сравнению с флуороформами, связанное с большей устойчивостью к фотообесцвечиванию [10].

Устойчивость к обесцвечиванию и яркость свечения ККТ делают их отличными кандидатами для визуализации клеток и тканей живых организмов. В исследовании кровеносных сосудов у живых мышей на конфокальном микроскопе при введении внутривенной инъекции с коллоидными квантовыми точками, была показана высокая контрастность и глубина изображения при меньшей мощности возбуждения по сравнению со случаем использования органических красителей [11]. Аналогичное исследование, в котором уделялось внимание долговременной визуализации мышей, показало, что по прошествии нескольких месяцев ККТ были видны в тканях животных, что свидетельствует об их превосходной стабильности [12]. С внедрением новых методик синтеза и материалов удастся существенно увеличить квантовый выход ККТ [13].

В современном мире ККТ играют важную роль, особенно для биомедицинского применения, где

можно визуализировать или определить местонахождение различных патологий, а затем, используя те же ККТ, но уже с привитым лекарством, локально проводить терапию. Одним из серьезных ограничений использования ККТ является их потенциальная токсичность, в особенности, если материал нанокристалла содержит такие элементы, как кадмий и свинец. В связи с этим перспективной выглядит разработка меток на основе ККТ относительно менее токсичных полупроводников группы I-III-VI, таких как CuInS_2 и AgInS_2 . ККТ данного типа характеризуются возможностью перестройки полосы испускания от видимого до ближнего ИК-диапазона, а также относительно большими временами жизни возбужденного состояния.

Целью данной работы является исследование возможности применения коллоидных квантовых точек на основе AgInS_2 для флуоресцентной визуализации биологических объектов и сравнение их эффективности с флуоресцентными красителями, иммобилизованными на поверхности наночастиц.

Материалы и методы

Модификация наночастиц флуорофорами

Для сравнения эффективности коллоидных квантовых точек были взяты два флуоресцентных красителя: индоцианин зеленый и флуоресцеин. Флуоресцентные красители иммобилизовали на три типа наночастиц: промышленно выпускаемые наночастицы кремнезема (НЧК) марки А-200 (Degussa, Германия), наночастицы магнетита и наночастицы магнетита с кремнеземом, синтезированные как описано в [14]. Наночастицы аминировались различными методами как описано в [15], затем, при помощи координационно-ионного взаимодействия, хемосорбировался флуоресцентный краситель (рис. 1,2). Хемосорбированный флуоресцеин достаточно быстро гидролизует, поэтому также применялся карбоимиидный метод иммобилизации, который обеспечивает амидную ковалентную связь (рис. 3).

В результате были получены образцы, приведенные в таблице 1.

Квантовые точки AgInS_2 , синтез и характеристики

Синтез коллоидных нанокристаллов AgInS_2 был осуществлен инъекционным методом в водной среде. С целью достижения баланса реакционной способности катионов серебра и индия в синтезе были использованы два лиганда: L-глутатион и цитрат натрия.

В колбе объемом 10 мл в 5 мл дистиллированной воды были растворены 0,005 ммоль AgNO_3 и 0,02

Рисунок 1. Иммобилизация ФЛН

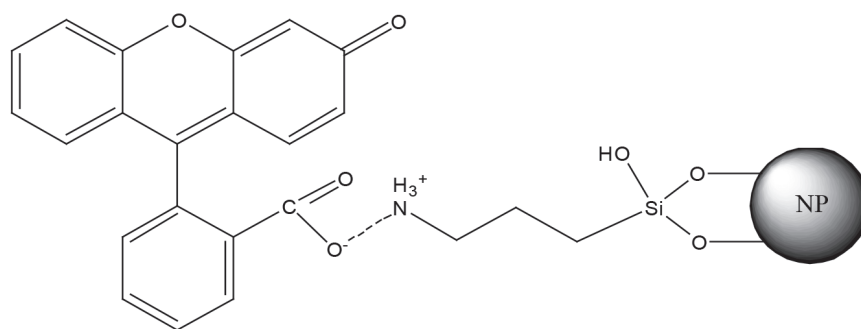


Рисунок 2. Иммобилизация ИЦЗ

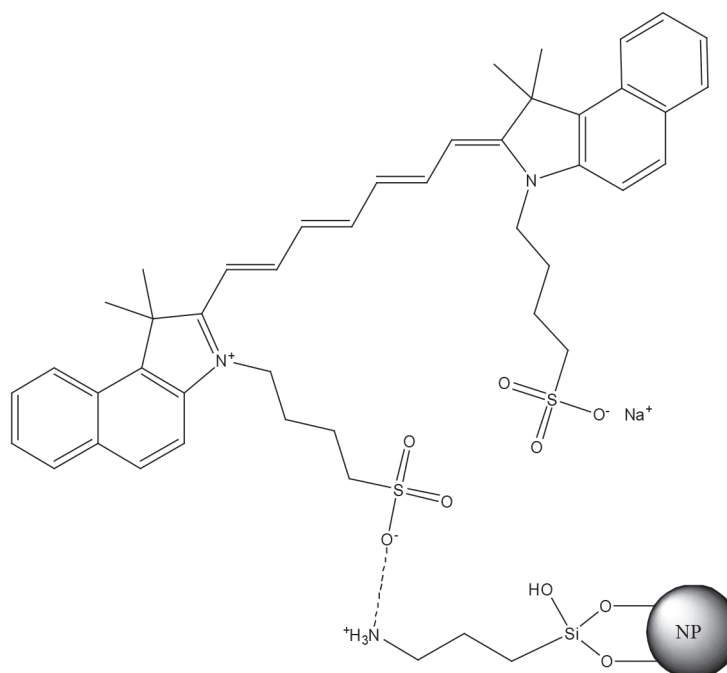


Рисунок 3. Иммобилизация ФЛН карбодиимидным методом

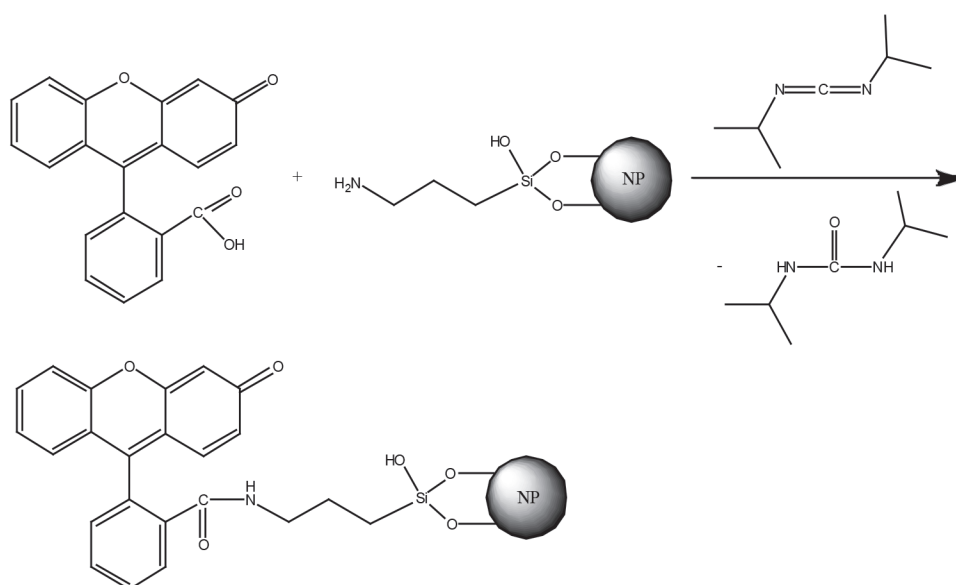
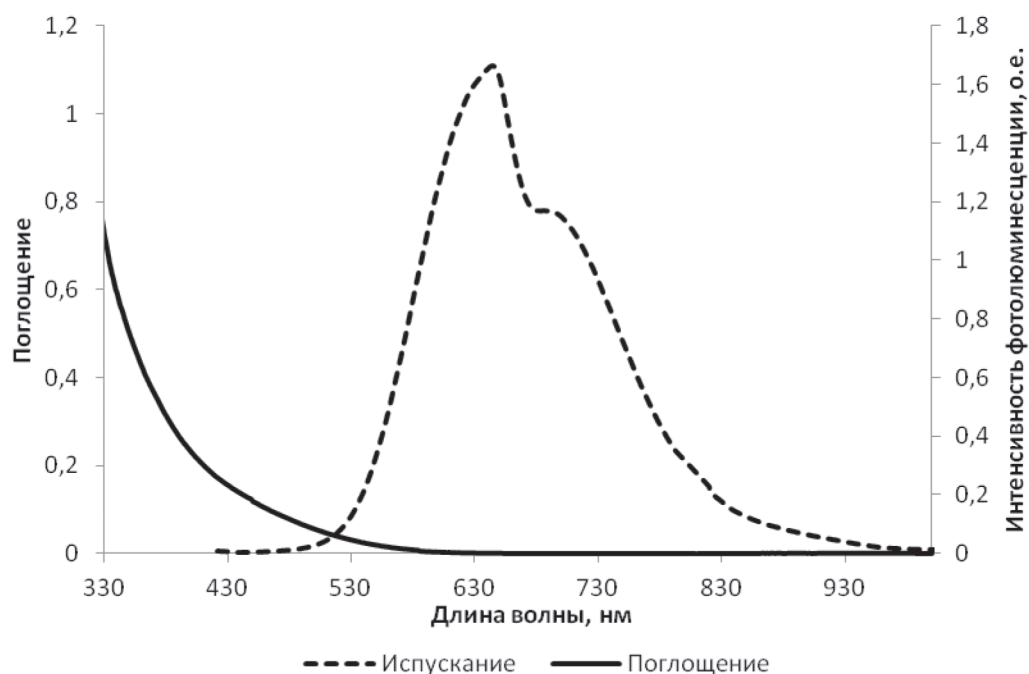


Таблица 1. Свойства модифицированных наноматериалов

№ образца	Тип НЧ	Флуорофор	Способ аминирования/ пришивки флуорофора	Содержание флуорофора, мг/мл
1	—	ФЛН	—	0,005
2	НЧК	ФЛН	Газофазный / ионный	0,013
3	МНЧ1	ФЛН	Из водной среды/ ионный	—
4	МНЧ1	ФЛН	Из этанола/ ионный	—
5	МНЧ2	ФЛН	Из водной среды/ ионный	—
6	МНЧ2	ФЛН	Из этанола/ ионный	—
7	—	ИЦЗ	—	0,005
8	НЧК	ИЦЗ	Газофазный/ ионный	0,007
9	МНЧ1	ИЦЗ	Из водной среды/ ионный	0,005
10	МНЧ1	ИЦЗ	Из этанола/ ионный	0,020
11	МНЧ2	ИЦЗ	Из водной среды/ ионный	0,005
12	МНЧ2	ИЦЗ	Из этанола/ ионный	0,020
13	НЧК	ФЛН	Газофазный / карбодиимидный	—

Рисунок 4. Спектры поглощения и фотолюминесценции нанокристаллов $\text{AgInS}_2/\text{ZnS}$ в дистиллированной воде

ммоль $\text{In}(\text{NO}_3)_3 \cdot 4,5\text{H}_2\text{O}$. В этот раствор были последовательно добавлены 0,01 ммоль L-Глутатиона и 0,08 ммоль цитрата натрия (200 мкл водного раствора). Анионный прекурсорный раствор представлял собой 0,04 ммоль $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ в 500 мкл дистил-

лированной воды. Прекурсорный раствор серы был инжесктирован в исходный раствор при комнатной температуре, затем производился нагрев до 95°C в течение 40 минут. Для нанесения оболочки ZnS в 200 мкл дистиллированной воды были растворены

Рисунок 5. Распределение нанокристаллов AgInS₂/ZnS по размерам по данным исследования методом динамического рассеяния света

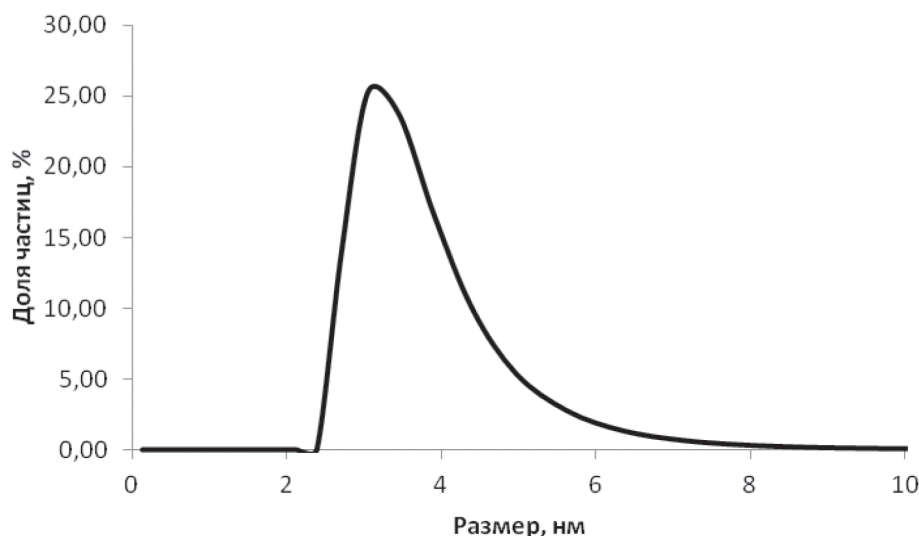


Таблица 2. Свойства образцов с ККТ

№ образца	Среда	Соотношение среда/ККТ
14	кровь	1:1
15	ККТ AgInS ₂ /ZnS	—
16	ККТ AgInS ₂ /ZnS	—
17	глюкоза	1:1
18	кровь	—

0,02 ммоль $Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ и 0,02 ммоль $Na_2S \cdot 9H_2O$. Исходный раствор ядер нанокристаллов был охлажден до комнатной температуры, и в него были введены прекурсорный раствор нитрата цинка (единовременно) и сульфида натрия (покапельно). Затем был произведен нагрев до 95° С в течение 40 минут.

Полученные частицы были выделены из исходного раствора путем добавления изопропилового спирта с последующим центрифугированием. Образец был редиспергирован в дистиллированной воде и охарактеризован методами спектроскопии поглощения и фотолюминесценции (рис. 4).

Спектр фотолюминесценции отличается заметной несимметричностью и достаточно большое значение полуширины на полувысоте. Вместе с большим стоксовым сдвигом это свидетельствует о механизме фотолюминесценции за счет дефектов — внутренних и, возможно, поверхностных [16-18]. В этом случае полуширина спектра может зависеть не только от распределения частиц по размерам, но и от распределения и природы дефектов в нанокристаллах [19]. Спектр поглощения не содержит

ярко выраженных точек перегиба или максимумов, что в целом характерно для нанокристаллов тройных халькогенидов металлов [16,20].

Для определения среднего размера полученных нанокристаллов были проведены исследования методом динамического рассеяния света. Исследования проводились на лазерном анализаторе размера частиц SZ100 (Horiba Jobin Yvon, Kyoto, Japan) с диапазоном измерения диаметров наночастиц от 0.3 нм до 8 мкм. Средний размер частиц составил около 3–3,5 нм (Рисунок 5).

В качестве изотонического раствора для внутривенного введения квантовых точек $AgInS_2/ZnS$ был выбран 5% раствор глюкозы.

Для исследований флуоресценции *in vitro* были приготовлены образцы чистых КТ, смешанных в равных пропорциях с венозной кровью лабораторных животных и с изотоническим раствором глюкозы (табл. 2). Сделано это было с целью исследования влияния органических соединений на интенсивность свечения ККТ для последующего применения в биомедицинских исследованиях.

Таблица 3. Схема, иллюстрирующая изменение артериального давления в эксперименте

Глюкоза			исх-2			ККТ+глюкоза					Глюкоза + вода для инъекций			
исх-1	начало введения	окончание введения	5 мин	исх-2	начало введения	4 мин введения	окончание введения	5 мин	10 мин	15 мин	исх-3	начало введения	окончание введения	10 мин
159	146	152	149	152	131	68,9	138	131	131	130	130	130	134	129
	10 мин введение				10 минут введение			период стабилизации после введения				10 мин введение		

Таблица 4. Схема, иллюстрирующая изменение частоты сердечных сокращений в эксперименте

Глюкоза			исх-2			ККТ+глюкоза					Глюкоза + вода для инъекций			
исх-1	начало введения	окончание введения	5 мин	исх-2	начало введения	4 мин введения	окончание введения	5 мин	10 мин	15 мин	исх-3	начало введения	окончание введения	10 мин
354	342	348	342	348	336	330	324	330	330	336	342	342	342	343
	10 мин введение				10 минут введение			период стабилизации после введения				10 мин введение		

Оценка гемодинамических параметров

Для исследования гемодинамических параметров были выбраны крысы-самцы стока «Вистар» (250 ± 30 г, $n = 5$). Наркотизация животных осуществлялась тиопенталом натрия (50 мг/кг внутривенно). Растворы квантовых точек вводили через катетер, установленный в бедренной вене, в течение 10 минут в объеме 1 мл. Эксперименты проводились в условиях спонтанного дыхания животных при поддержании температуры тела в пределах $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$. С помощью датчика давления (Baxter, США), проводилось непрерывное измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) через катетер, введенный в общую сонную артерию. Регистрация параметров происходила на персональном компьютере с помощью программного обеспечения PhysExp X4 (ООО «Кардиопротект», Россия) [21].

Исследование флуоресценции образцов

Флуоресцентный имиджинг биологических образцов проводился на приборе IVIS Lumina LT Series III (Perkin Elmer, США), который позволяет регистрировать и проводить количественный анализ флуоресцентных и люминесцентных изображений как *in vivo*, так и *in vitro*. Имиджер представляет собой светонепроницаемый темный кабинет с высокочувствительной камерой на основе ПЗС-матрицы и подогреваемым подъемным столиком для животных. Система подключена к газовой анестезии, что позволяет поддерживать состояние наркоза у животных во время получения изображений. Для получения флуоресцентных и люминесцентных изображений используются фильтры возбуждения и фильтры излучения, диапазон работы которых лежит в видимой области спектра (445–875 нм).

Результаты и их обсуждение

Оценка гемодинамических параметров

Оба исследованных флуорофора хорошо изучены, разрешены для клинического применения и не обладают токсичностью кроме случаев индивидуальной гиперчувствительности [1, 22]. Поэтому исследование гемодинамических параметров для образцов с ФЛН и ИЦЗ не проводилось.

Результаты влияния квантовых точек на гемодинамические параметры при их внутривенном введении показали, что инфузия раствора глюкозы (5%) с коллоидными квантовыми точками $\text{AgInS}_2/\text{ZnS}$, приводила к снижению среднего артериального давления (САР) с 150 ± 15 до 80 ± 15 мм рт.ст./мин, при этом частота сердечных сокращений во время проведения экспериментов практически не изменялась – на начало введения 336 мин^{-1} , на конец введения

Таблица 5. Измеренные значения светотдачи флуоресцентного излучения образцов

№ образца	Полная светотдача, $\frac{\Phi / \text{с}}{\text{мкВт} / \text{см}^2} \times 10^{-8}$	Средняя светотдача, $\frac{\Phi / \text{с} / \text{см}^2 / \text{ср}}{\text{мкВт} / \text{см}^2} \times 10^{-8}$	Стандартное отклонение, $\frac{\Phi / \text{с} / \text{см}^2 / \text{ср}}{\text{мкВт} / \text{см}^2} \times 10^{-8}$	Минимальная светотдача, $\frac{\Phi / \text{с} / \text{см}^2 / \text{ср}}{\text{мкВт} / \text{см}^2} \times 10^{-8}$	Максимальная светотдача, $\frac{\Phi / \text{с} / \text{см}^2 / \text{ср}}{\text{мкВт} / \text{см}^2} \times 10^{-8}$
1	2583,000	950,000	180,100	605,600	1300,000
2	2418,000	644,400	109,300	408,700	934,700
3	564,900	153,300	25,490	97,890	224,700
4	596,500	137,100	22,220	80,980	200,800
7	26,550	9,256	1,733	6,008	13,060
8	4,763	1,904	0,415	1,169	3,197
11	7,445	2,694	0,568	1,412	4,540
12	14,840	6,473	1,384	2,934	8,923
13	7389,000	2624,000	414,500	1816,000	4155,000
14	12,420	0,905	0,789	0,099	4,251
15	14,210	1,021	1,642	0,068	11,990
16	20,070	1,760	2,664	0,072	11,565
17	12,900	0,926	1,640	0,111	13,22
18	1,181	0,084	0,042	0,021	0,326

324 мин⁻¹. Отсутствие изменений в частоте сердечных сокращений говорит об отсутствии системных нарушений сердечной деятельности. Снижение среднего артериального давления можно связать с взаимодействием нанообъектов с мелкими сосудами, либо с химическими взаимодействиями, требующими более детального изучения. Последнее косвенно говорит о том, что даже малотоксичные ККТ требуют покрытия поверхности оболочкой.

Исследование флуоресценции образцов

Результаты исследования флуоресценции всех образцов представлены в таблице 5.

Значение средней световой отдачи образца ККТ (образец 16) находится на уровне значения для НЧК с иммобилизованным ИЦЗ, что позволяет сделать вывод о возможности применения ККТ для флуоресцентной диагностики на IVIS Lumina LT Series III. Тем более, что селективность излучения ККТ гораздо выше, чем у флуоресцентных красителей.

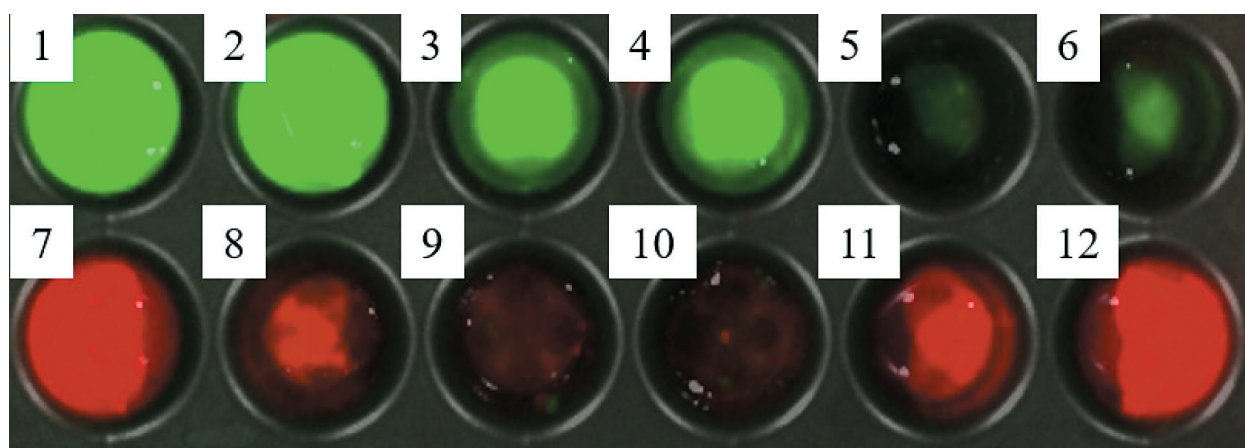
У образца 16 (рис. 5,в), который состоит из однородного раствора нанокристаллов $\text{AgInS}_2/\text{ZnS}$, наблюдается самый интенсивный уровень флуоресценции из образцов ККТ.

Чуть менее интенсивнее проявил себя образец 15, представляющий из себя меньший по объему раствор коллоидных квантовых точек. Наименьшей интенсивностью флуоресценции обладают образцы квантовых точек 14 и 17, смешанные с венозной кровью крысы в пропорциях 1:1 – 14 образец и с глюкозой 1:1 образец 17. Для сравнения, образцы 14-17 были сопоставлены образцу 18, представляющему собой венозную кровь крысы без примесей. Существенное падение уровня флуоресценции образцов ККТ с кровью, косвенно свидетельствует о возможном образовании «белковой короны» на поверхности, что в свою очередь может быть причиной гашения флуоресценции. Исходя из этого, можно сделать вывод, что для диагностики *in vivo* квантовые точки необходимо модифицировать оболочкой, которая будет препятствовать гашению флуоресценции.

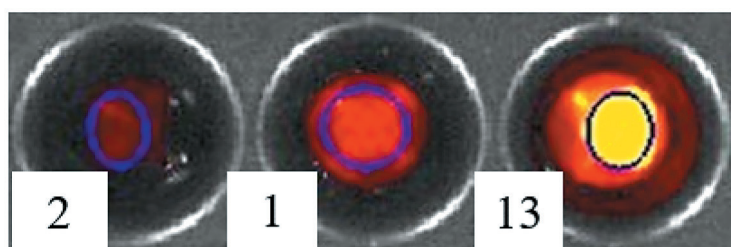
Заключение

Проведенные исследования показали, что коллоидные квантовые точки нанокристаллов $\text{AgInS}_2/\text{ZnS}$ в условиях *in vitro* обладают достаточной

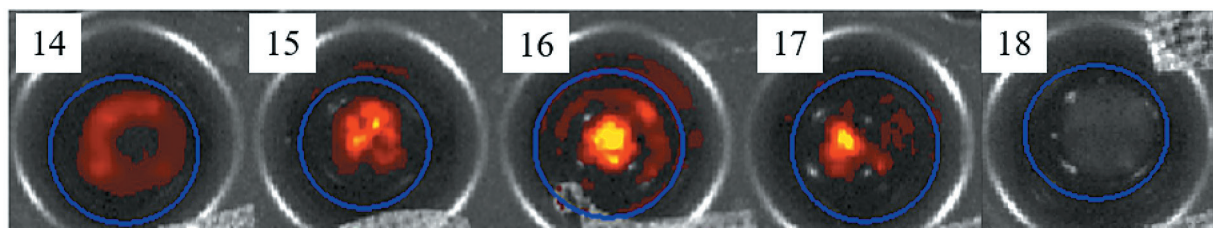
Рисунок 6. Визуализация *in vitro* всех полученных образцов в эксперименте



а) 1-6 – флуоресцеин; 7-12 – индоцианин зеленый



б)



в)

а) – с флуоресцеином и индоцианином зеленым; б) – сравнение флуоресценции чистого ФЛН (14) с ФЛН привязанного ионным методом к НЧ (13) и привязанного к НЧ карбодииимидным методом (15); в) – сравнение флуоресценции венозной крови крысы с квантовыми точками на флуоресцентном томографе IVIS Lumina LT Series III (Perkin Elmer, США)

в сравнении с флуоресцентными красителями световой отдачей для диагностики на IVIS Lumina LT Series III. Обнаружен эффект гашения флуоресценции в смеси с кровью, что не позволяет использовать ККТ для диагностики *in vivo* без оболочки. Исследование гемодинамики при внутривенном введении квантовых точек лабораторным животным показало отсутствие изменений ЧСС. Отмечено снижение среднего артериального давления с последующим восстановлением до нормы, что требует более детального изучения.

Работа выполнена с применением оборудования Ресурсных центров Санкт-Петербургского государственного университета «Инновационные технологии композитных наноматериалов» и «Оптические и лазерные методы исследования вещества».

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Kobayashi H, Ogawa M, Alford R, et al. New Strategies for Fluorescent Probe Design in Medical Diagnostic Imaging. *Chem Rev.* 2010; 110(5): 2620–2640.
2. Vasiliev RB, Dirin DN. Quantum points: synthesis, properties, application. Moscow: MGU, 2007. 50. In Russian [Васильев Р. Б., Дирин Д. Н. Квантовые точки: синтез, свойства, применение. М.: МГУ, 2007. 50.]
3. Brongersma ML, Halas NJ, Nordlander Plasmon-induced hot carrier science and technology. *Nature nanotechnology.* 2015; 10(1): 25-34.
4. Gao W, Thamphiwatana S, Angsantikul P, Zhang, L. Nanoparticle approaches against bacterial infections.

WIRES Nanomed Nanobiotechnol. 2014; 6: 532–547.

5. Lemire JA, Harrison JJ, Turner RJ. Antimicrobial activity of metals: mechanisms, molecular targets and applications. *Nature Reviews Microbiology*. 2013; 11(6): 371–384.

6. Yezhelyev MV, Gao X, Xing Y, et al. Emerging use of nanoparticles in diagnosis and treatment of breast cancer. *Lancet Oncol*. 2006;7(8):657–67.

7. Moshnikov VA, Aleksandrova O.A., Drobintseva (Durnova) A.O. From laser optical microscopy to high-resolution fluorescence microscopy. Colloidal quantum dots-biomarkers in exploratory scientific research. *Biotechnospera*. 2014; 6(36): 16–30. In Russian [Мошников В.А., Александрова О.А., Дробинцева А.О. От лазерной оптической микроскопии до флуоресцентной микроскопии высокого разрешения. Коллоидные квантовые точки-биомаркеры в поисковых научных исследованиях. Биотехносфера. 2014; 6(36): 16–30]

8. Shi J, Chan C, Pang Y, Ye W, Tian F, Lyu J, Zhang Y, Yang M. A fluorescence resonance energy transfer (FRET) biosensor based on graphene quantum dots (GQDs) and gold nanoparticles (AuNPs) for the detection of mecA gene sequence of *Staphylococcus aureus*. *Biosens Bioelectron*. 2015;67:595–600.

9. Efros AL, Nesbitt DJ. Origin and control of blinking in quantum dots. *Nat Nanotechnol*. 2016;11(8):661–671.

10. Moshnikov VA, Alexandrova OA. Nanoparticles, nanosystems and their application. Part 1. Colloidal quantum dots. Ufa: Aetherna, 2015. p. 236. In Russian [Мошников В.А., Александрова О.А. Наночастицы, наносистемы и их применение. Ч.1. Коллоидные квантовые точки. Уфа: Аэтерна, 2015. с. 236].

11. Larson DR, Zipfel WR, Williams RM, et al. Water-soluble quantum dots for multiphoton fluorescence imaging in vivo. *Science*. 2003; 300(5624):1434–1436.

12. Ballou B, Lagerholm BC, Ernst LA, et al. Noninvasive imaging of quantum dots in mice. *Bioconjug Chem*. 2004; 15(1):79–86.

13. Mashford BS, Stevenson M, Popovic Z, et al. High-efficiency quantum-dot light-emitting devices with enhanced charge injection. *Nature photonics*. 2013; 7(5): 407–412.

14. Toropova YG, Golovkin AS, Malashicheva AB, et al. In vitro toxicity of Fe(m)O(n), Fe(m)O(n)-SiO(2) composite, and SiO(2)-Fe(m)O(n) core-shell magnetic nanoparticles. *Int J Nanomedicine*. 2017;12:593–603.

15. Korolev DV, Babikova KYu, Postnov VN. Gas-phase synthesis of aminated silica nanoparticles for medical applications. *Biotechnospera*. 2016; 5(47): 42–47. In Russian [Королев Д.В., Бабилова К.Ю., Постнов В.Н. Газофазное аминирование наночастиц аэросила для медицинского применения. Биотехносфера. 2016; 5(47): 42–47.]

16. Mao B, Chuang C-H, Wang J, Clemens B. Synthesis and photophysical properties of ternary I–III–VI AgInS₂ nanocrystals: intrinsic versus surface states. *J. Phys. Chem*. 2011; 115 (18): 8945–8954.

17. Zhong H, Bai Z, Zou B. Tuning the Luminescence Properties of Colloidal I–III–VI Semiconductor Nanocrystals for Optoelectronics and Biotechnology Applications. *J Phys Chem Lett*. 2012;3(21):3167–75.

18. Leach AD, Macdonald JE. Optoelectronic Properties of CuInS₂ Nanocrystals and Their Origin. *J Phys Chem Lett*. 2016;7(3):572–583.

19. Zang H, Li H, Makarov NS, Velizhanin KA, Wu K, Park YS, Klimov VI. Thick-Shell CuInS₂/ZnS Quantum

Dots with Suppressed “Blinking” and Narrow Single-Particle Emission Line Widths. *Nano Lett*. 2017;17(3):1787–1795.

20. Raevskaya A, Lesnyak V, Haubold D, et al. A Fine Size Selection of Brightly Luminescent Water-Soluble Ag–In–S and Ag–In–S/ZnS Quantum Dots. *J. Phys. Chem*. 2017; 121(16): 9032–9042.

21. Korolev DV, Aleksandrov IV, Galagudza MM, et al. Automation of data acquisition and processing in physiological experiments. *Regional Haemodynamics and Microcirculation*. 2008; 7(2): 79–84. In Russian [Королев Д.В., Александров И.В., Галагудза М.М. и др. Автоматизация получения и обработки данных физиологического эксперимента. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2008; 7(2): 79–84].

22. Butner RW, McPherson AR. Adverse reactions in intravenous fluorescein angiography. *Ann Ophthalmol*. 1983; 15(11):1084–1086.

Информация об авторах:

Истомина Мария Сергеевна, магистрант СПбГЭТУ «ЛЭТИ», м.н.с. ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Королев Дмитрий Владимирович, к.т.н., зав. НИЛ нанотехнологий ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, м.н.с. «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России;

Почкаева Евгения Игоревна, м.н.с. НИЛ математического моделирования, НИЛ метаболизма миокарда ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Мазинг Дмитрий Сергеевич, инженер каф. Микро- и нанoeлектроники СПбГЭТУ «ЛЭТИ»;

Мошников Вячеслав Алексеевич, д.ф.м.н., профессор, зам. зав. кафедрой по научной работе СПбГЭТУ «ЛЭТИ»;

Гареев Камил Газинурович, к.т.н., ассистент каф. Микро- и нанoeлектроники СПбГЭТУ «ЛЭТИ»;

Бабилова Карина Юрьевна, магистрант СПбГЭТУ «ЛЭТИ»;

Постнов Виктор Николаевич, к.х.н., доцент института химии СПбГУ, с.н.с. ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Maria S. Istomina, master student of SPbGETU “LETP”, junior research assistant of the Almazov National Medical Research Centre;

Dmitry V. Korolev, PhD, head of the Research Laboratory of Nanotechnologies Almazov National Medical Research Centre, junior researcher of the PSPbGMU named after. I.P. Pavlov of the Ministry of Health of Russia;

Evgenia I. Pochkaeva, junior researcher, Mathematical Modeling Laboratory, Laboratory of Metabolism Metabolism, Almazov National Medical Research Centre;

Dmitry S. Mazing, engineer of the department micro- and nanoelectronics SPbGETU «LETP»;

Vyacheslav A. Moshnikov, Dr. Sci., prof., Deputy Head. Department for Scientific Work of SPbGETU “LETP”;

Kamil G. Gareev, Phd, assistant of the department micro- and nanoelectronics SPbGETU «LETP»;

Karina Yu. Babikova, master student of SPbGETU “LETP”;

Viktor N. Postnov, PhD, docent of the Institute of Chemistry of St. Petersburg State University, senior researcher of Almazov National Medical Research Centre.