



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

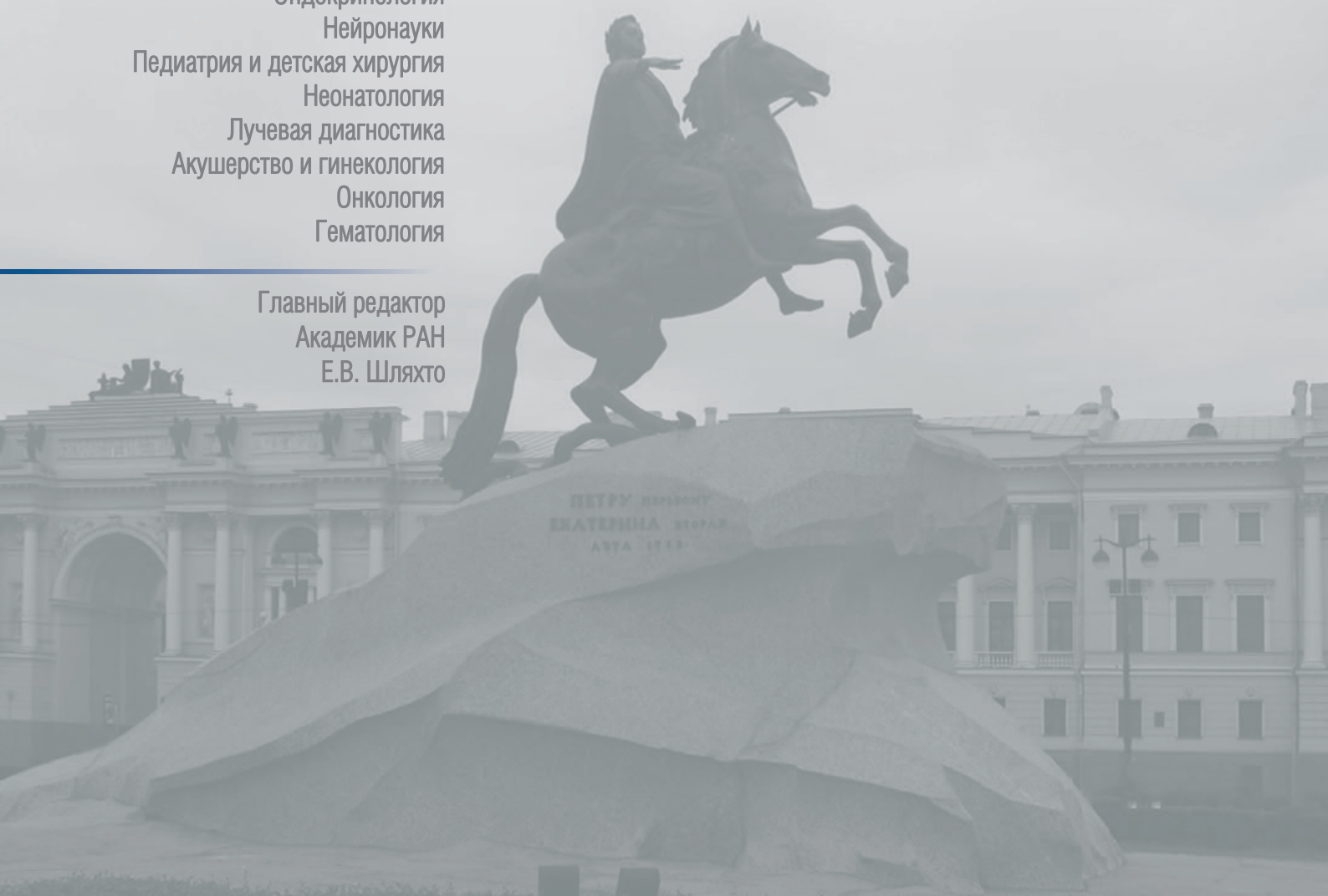
Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 7 №6 / 2020

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 7 №6 / 2020

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

Журнал включен Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации в «Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук».

Периодичность — 6 выпусков в год. Тираж — 1100 экземпляров.

Тематическая рассылка по специалистам.

Верстка — Л. П. Попова. Корректурa — А. А. Попова

18+

Издательство «ФОНД АЛМАЗОВА»

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

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

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

Подписка по каталогу агентства «Роспечать»: подписной индекс 57996

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

Все права защищены. © 2020.

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) | M. Karpenko (Saint-Petersburg) |
| E. Baranova (Saint-Petersburg) | E. Komlichenko (Saint-Petersburg) |
| E. Barancevich (Saint-Petersburg) | A. Kostareva (Saint-Petersburg) |
| T. Vavilova (Saint-Petersburg) | D. Lebedev (Saint-Petersburg) |
| A. Vasiliev (Moscow) | Yu. Lishmanov (Tomsk) |
| M. Gordeev (Saint-Petersburg) | O. Moiseeva (St. Petersburg) |
| E. Grineva (Saint-Petersburg) | A. Nedoshivin (Saint-Petersburg) |
| A. Zhloba (Saint-Petersburg) | I. Nikitina (Saint-Petersburg) |
| A. Zaritskiy (Saint-Petersburg) | E. Parmon (Saint-Petersburg) |
| E. Zvartau (Saint-Petersburg) | D. Ryzhkova (Saint-Petersburg) |
| D. Ivanov (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. Zaklyazminskaya (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

The journal is listed among Russian peer-reviewed scientific journals approved by the Higher Attestation Commission of the Russian Ministry of Education and Science for the publication of major scientific results of theses for academic degrees of Doctor and Candidate of Sciences.

Periodicity — 6 issues per year. Edition 1100 copies.

Distribution to specialists.

18+

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

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. © 2020.

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

6 Березина А. В., Беркович О. А., Беляева О. Д.,
Баженова Е. А., Кулешова Э. В.

**ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ
ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ ФИЗИЧЕСКОЙ
РАБОТОСПОСОБНОСТИ ДЛЯ ОЦЕНКИ
БЛАГОПРИЯТНОЙ ДИНАМИКИ
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА
У БОЛЬНЫХ АБДОМИНАЛЬНЫМ
ОЖИРЕНИЕМ**

16 Карев Е. А., Вербило С. Л., Малев Э. Г.,
Прокудина М. Н., Мочалов П. А., Боброва Е. А.,
Малинина Н. П., Козленок А. В.

**КОЛИЧЕСТВЕННАЯ УЛЬТРАЗВУКОВАЯ
ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЕФОРМАЦИИ
МИОКАРДА: ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ**

29 Горлова И. А., Омельченко М. Ю.,
Соколова Л. А., Бондаренко Б. Б.
**КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ РИСКИ
У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ С ПОМОЩЬЮ
РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ**

39 Осипова Е. В., Осипова Е. А.,
Мельникова Л. В.
**ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА T786C
ГЕНА NOS3 ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ
ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ
ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

НЕВРОЛОГИЯ

46 Черенкова С. Э., Марченко Е. В.,
Александров А. М., Архипова Н. Б.,
Чухловин А. А., Себелев К. И., Александров М. В.
**ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНАЯ ВИСОЧНАЯ
ЭПИЛЕПСИЯ: ВЗАИМООТНОШЕНИЕ
ЭПИЛЕПТИФОРМНОЙ АКТИВНОСТИ
И СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ
В ГИППОКАМПЕ**

АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ

55 Баутин А. Е., Аптекарь В. В., Лапшин К. Б.,
Семенов А. П., Минеева Е. В., Анохина Н. А.,
Титова И. Э., Тян Н. А., Загородникова К. А.,
Лестьева Н. А., Кашерининов И. Ю.
**ЭКЗОГЕННЫЙ СУРФАКТАНТ В
КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛОЙ
ПНЕВМОНИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ
SARS-COV-2**

CONTENT

CARDIOVASCULAR MEDICINE

6 Berezina A. V., Bercovich O. A., Belyaeva O. D.,
Bezhenova E. A., Kuleshova E. V.

**PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CHANGES IN
THE LEVEL PHYSICAL CAPACITY TO ASSESS
THE FAVORABLE DYNAMICS OF METABOLIC
SYNDROME IN PATIENTS WITH ABDOMINAL
OBESITY**

16 Karev E. A., Verbilo S. L., Malev E. G.,
Prokudina M. N., Mochalov P. A., Bobrova E. A.,
Malinina N. P., Kozlenok A. V.

**MYOCARDIAL STRAIN
ECHOCARDIOGRAPHIC ASSESSMENT: FROM
THEORY TO PRACTICE**

29 Gorlova I. A., Omelchenko M. Ju.,
Sokolova L. A., Bondarenko B. B.
**CARDIOVASCULAR RISKS IN INFANTS BORN
WITH REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES**

39 Osipova E. V., Osipova E. A.,
Melnikova L. V.
**VALUE OF THE NOS3 GENE T786C
POLYMORPHISM FOR EARLY DIAGNOSIS
OF KIDNEY DAMAGE IN PATIENTS WITH
ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION**

NEUROLOGY

46 Cherenkova S. E., Marchenko E. V.,
Alexandrov A. M., Arkhipova N. B., Chukhlovina A. A.,
Sebelev K. I., Alexandrov A. M.
**PHARMACORESISTANT TEMPORAL
EPILEPSY: THE RELATIONSHIP OF
EPILEPTIFORM ACTIVITY AND STRUCTURAL
CHANGES IN THE HIPPOCAMPUS**

PAIN, CRITICAL CARE, AND ANESTHESIA

55 Bautin A. E., Aptekar V. V., Lapshin K. B.,
Semenov A. P., Mineeva E. V., Anokhina N. A.,
Titova I. E., Tyan N. A., Zagorodnikova K. A.,
Lesteva N. A., Kasherininov I. Yu.
**EXOGENOUS SURFACTANT IN THE
TREATMENT OF SEVERE PNEUMONIA
CAUSED BY THE SARS-COV-2 VIRUS**

СОДЕРЖАНИЕ

- 65** Смок А. М., Малкова А. М., Кудлай Д. А.,
Старшинова А. А.
**ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ
ГЕПАТОТОКСИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ НА
ФОНЕ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С COVID-19
(ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ)**

ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

- 73** Франциянц Е. М., Каплиева И. В.,
Трепитаки Л. К.
**СОДЕРЖАНИЕ КОМПОНЕНТОВ СИСТЕМЫ
IGF ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОМ ПОРАЖЕНИИ
ЛЕГКИХ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОМ
ДЕЙСТВИИ 1,3-ДИЭТИЛБЕНЗИМИДАЗОЛИЯ
ТРИОДИДА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 82** Торопова Я. Г., Бельская Н. В.,
Бельский Ю. П., Королев Д. В., Гареев К. Г.
**ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ОДНОКРАТНОГО
И МНОГОКРАТНОГО ВНУТРИВЕННОГО
ВВЕДЕНИЯ МАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦ НА
ОСНОВЕ ОКСИДА ЖЕЛЕЗА НА ПОКАЗАТЕЛИ
СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРЫС**

CONTENT

- 65** Smok A. M., Malkova A. M., Kudlay D. A.,
Starshinova A. A.
**POSSIBILITIES FOR CORRECTING
HEPATOTOXIC REACTIONS DURING
THERAPY IN PATIENTS WITH COVID-19 (CASE
REPORT)**

CANCER RESEARCH

- 73** Frantsiyants E. M., Kaplieva I. V.,
Trepitaki L. K.
**LEVELS OF THE IGF SYSTEM COMPONENTS
IN MALIGNANT LESIONS OF THE
LUNGS WITH PREVENTIVE EFFECT OF
1,3-DIETHYLBENZIMIDAZOLIUM TRIODIDE
IN THE EXPERIMENT**

EXPERIMENTAL STUDIES

- 82** Toropova Ya. G., Belskaya N. V.,
Belsky Yu. P., Korolev D. V., Gareev K. G.
**THE EFFECT OF SINGLE AND MULTIPLE
INTRAVENOUS ADMINISTRATION OF
MAGNETIC IRON OXIDE NANOPARTICLES
TO RATS ON THE BLOOD COAGULATION**

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ ДЛЯ ОЦЕНКИ БЛАГОПРИЯТНОЙ ДИНАМИКИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Березина А. В.^{1,2}, Беркович О. А.^{1,2}, Беляева О. Д.^{1,2},
Баженова Е. А.^{1,2}, Кулешова Э. В.¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Березина Аэлита Валерьевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: aelitaberezina@mail.ru

Статья поступила в редакцию 08.07.2020
и принята к печати 04.11.2020.

Резюме

Актуальность. Абдоминальное ожирение (АО) — является ключевым компонентом метаболического синдрома (МС) и фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Уровень физической работоспособности (ФР) является важным диагностическим и прогностическим критерием и фактором стратификации риска у здоровых и больных ССЗ. **Цель.** Оценить влияние изменения уровня ФР на течение МС у больных АО на фоне немедикаментозной коррекции массы тела. **Материалы и методы.** Проведено трехлетнее проспективное исследование по снижению массы тела немедикаментозными способами у 153 больных с АО и МС и/или факторами риска ССЗ. Оценивалась динамика МС, показателей углеводного и липидного обмена, уровня артериального давления в зависимости от изменения уровня ФР. **Результаты.** Благоприятное течение метаболического синдрома встречалось чаще у пациентов с приростом уровня ФР, чем у пациентов со снижением этого показателя (82,3 и 37,5 % соответственно; $p = 0,0001$). При увеличении $VO_{2peak} > 5\%$ до 15% шанс благоприятного течения МС возрастает в 5,8 (1,5–22,3) и в 15,1 (5,7–39,9) раза соответственно. **Заключение.** Повышение уровня ФР ассоциируется с благоприятной динамикой МС.

Ключевые слова: абдоминальное ожирение, кардиопульмональное тестирование, метаболический синдром, физическая работоспособность.

Для цитирования: Березина А.В., Беркович О.А., Беляева О.Д. и др. Прогностическая значимость изменения уровня физической работоспособности для оценки благоприятной динамики метаболического синдрома у больных абдоминальным ожирением. Трансляционная медицина. 2020; 7 (6): 6-15. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-6-6-15

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CHANGES IN THE LEVEL PHYSICAL CAPACITY TO ASSESS THE FAVORABLE DYNAMICS OF METABOLIC SYNDROME IN PATIENTS WITH ABDOMINAL OBESITY

Berezina A. V.^{1,2}, Bercovich O. A.^{1,2}, Belyaeva O. D.^{1,2},
Bazhenova E. A.^{1,2}, Kuleshova E. V.¹

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

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

Corresponding author:

Berezina Aelita V.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.

E-mail: aelitaberezina@mail.ru

Received 08 July 2020; accepted
04 November 2020.

Abstract

Background. Abdominal obesity (AO) is a key factor of metabolic syndrome (MS) and risk factor of cardiovascular diseases (CVD). The level of physical capacity (PC) is an important diagnostic and prognostic criteria and a risk stratification factor in healthy individuals and patients with CVD. **Objective.** To evaluate the effect of changes in the level of PC on the course of MS in patients with AO on the background of non-drug correction of body weight. **Design and methods.** A 3-year prospective study was conducted on weight loss by non-drug methods in 153 patients with AO and MS and /or CVD risk factors. The dynamics of MS, indicators of carbohydrate and lipid metabolism, and blood pressure levels were evaluated depending on changes in the level of PC. **Results.** The favorable course of the MS was more common in patients with an increase in the level of PC than in patients with a decrease in this indicator (82.3 and 37.5 %, respectively; $p = 0.0001$). When increasing VO_{2peak} > the 5 % to 15 % chance of a favorable course of MS increases by 5.8 (1.5–22.3) and 15.1 (5.7–39.9) times, respectively. **Conclusion.** An increase in the level of PC is associated with a favorable MS dynamic.

Key words: abdominal obesity, cardiopulmonary exercise testing, metabolic syndrome, physical capacity.

For citation: Berezina AV, Bercovich OA, Belyaeva OD, et al. Prognostic significance of changes in the level physical capacity to assess the favorable dynamics of metabolic syndrome in patients with abdominal obesity. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2020; 7 (6): 6-15. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-6-6-15

Список сокращений: АД — артериальное давление, АО — абдоминальное ожирение, БЖМТ — безжировая масса тела, ЖМТ — жировая масса тела,

ИМТ — индекс массы тела, ИР — инсулино-резистентность, МС — метаболический синдром, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды,

ФН — физическая нагрузка, ФР — физическая работоспособность, ХСЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХСЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЭКГ — электрокардиография, ОР — отношение шансов.

Введение

Уровень физической работоспособности (ФР), определяемый по пиковому потреблению кислорода (VO_{2peak}), является важным диагностическим и прогностическим критерием и служит значимым фактором стратификации риска у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [1]. В многочисленных эпидемиологических и клинических исследованиях было установлено, что низкий уровень ФР ассоциируется с повышенным риском общей и сердечно-сосудистой смертности как у здоровых, так у больных ССЗ [2, 3]. Низкий уровень ФР является независимым предиктором смерти у людей с различной массой тела [3, 4]. Так, было

рассчитано, что низкий уровень ФР обуславливает общую и сердечно-сосудистую смертность в 39 и 44 % случаев соответственно у физически неактивных пациентов с ожирением. Исследователи полагают, что низкий уровень ФР у больных ожирением усиливает негативный эффект непосредственно самой избыточной жировой массы тела на смертность этой категории пациентов.

Абдоминальное ожирение (АО) — один из ведущих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [4, 5]. Более того, АО является ключевым компонентом сердечно-сосудистого метаболического синдрома (МС) — кластера, объединяющего также артериальную гипертензию, дислипидемию, инсулинорезистентность и гипергликемию. Риск развития ССЗ и сахарного диабета 2 типа у больных МС резко возрастает [6]. В связи с этим ранняя диагностика и лечение известных факторов риска сердечно-сосудистого МС, и особенно абдоминального ожирения, являются приоритетными задачами современной медицины.

В настоящее время существует немногочисленное количество исследований, посвященных изучению связей между уровнем ФР у больных ожирением и сердечно-сосудистым риском. Так, в 8-летнем проспективном исследовании Aerobic Center Longitudinal Study установили, что у физически активных людей риск смерти от общих и сердечно-сосудистых причин, обусловленных избыточной массой тела, полностью нивелируется. Более того, худые физически неактивные люди имеют больший риск смерти от вышеуказанных причин, чем физически активные пациенты с избытком абдоминального жира. Установлено, что у больных ожирением, имеющих средний или высокий уровень ФР, риск смерти на 71 % ниже, чем у лиц с ожирением, ведущих сидячий образ жизни [7]. Вместе с тем в 22-летнем проспективном исследовании Lipid Research Clinics Study не было выявлено влияния уровня ФР на связь между ожирением и повышенной смертностью [8].

Однако P. Franks и соавторы (2004) выявили отрицательную связь между уровнем ФР и МС [9]. В проспективном исследовании M. J. LaMonte и соавторов (2005) было показано, что уровень ФР является независимым предиктором риска развития МС как у мужчин, так и у женщин. В ряде исследований было показано, что у больных ожирением с нормальным уровнем ФР артериальное давление (АД) в покое ниже, меньшее количество жировой массы тела, в частности висцерального жира, и меньшая выраженность метаболических расстройств, чем у лиц с ожирением и низким уровнем ФР [10–13]. Исследователи полагают, что

определяющим фактором, влияющим на риск развития ССЗ у больных с разным уровнем ФР, является именно количество висцерального жира, а не уровень ФР. Однако в 6-летнем проспективном исследовании Quebec Family Study было показано, что как изменение количества висцерального жира, так и уровня ФР ассоциировано с параметрами липидного и углеводного обмена, уровнем С-реактивного белка. Исследователи заключили, что сочетание поддержания высокого уровня ФР и малого количества висцерального жира является важным фактором кардиометаболического здоровья человека [14–17].

Таким образом, в литературе имеются неоднозначные данные о связи и независимом влиянии ФР на уровень АД, количество висцерального жира и метаболические нарушения у больных ожирением, что может быть обусловлено малым количеством работ, в которых выполнялось прямое измерение VO_{2peak} с помощью кардиопульмонального тестирования. Более того, существует ограниченное количество работ, посвященных изучению изменения уровня ФР при лечении ожирения немедикаментозными методами и влиянии ее изменения на кардиометаболический риск у больных АО.

Цель исследования — оценить влияние изменения уровня физической работоспособности на течение метаболического синдрома у больных абдоминальным ожирением на фоне немедикаментозной коррекции массы тела.

Материалы и методы

Проведено 3-летнее проспективное исследование по снижению массы тела немедикаментозными способами у больных с АО и МС и/или факторами риска ССЗ. Для диагностики МС у пациентов, включенных в исследование, были использованы критерии Международной федерации диабета (IDF 2005), согласно которым, АО с окружностью талии (ОТ) у мужчин, равной или более 94 см, и ОТ у женщин, равной или более 80 см, является обязательным компонентом этого синдрома. Кроме того, для установления диагноза МС должны присутствовать еще как минимум 2 из следующих критериев: 1) триглицериды (ТГ) сыворотки крови натощак $\geq 1,7$ ммоль/л; 2) холестерин липопротеинов высокой плотности (ХСЛПВП) $< 1,03$ ммоль/л у мужчин или $< 1,29$ ммоль/л у женщин; 3) АД $\geq 130/85$ мм рт. ст. или ранее диагностированная артериальная гипертензия; 4) глюкоза плазмы крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л или ранее диагностированный сахарный диабет 2 типа.

В исследовании приняли участие 153 человека, подписавшие информированное согласие для

участия в исследовании. Пациенты были рандомизированы методом «несимметричной монеты» в 2 группы лечения ожирения с помощью гипокалорийной диеты, сбалансированной по нутриентам ($n = 74$), и сочетания такой же диеты с физическими нагрузками разной интенсивности ($n = 79$). Всем пациентам были даны индивидуальные рекомендации по питанию и физическим нагрузкам, которые подбирались на основании пищевых дневников и уровня физической тренированности, оцениваемой по результатам кардиопульмонального теста. За 3-летний период исследования было проведено 2 вводных визита по обучению пациентов рациональному питанию, подсчету калорийности питания и содержания жиров в пищевом рационе и 6 основных визитов в 3, 12, 18, 24 и 36 месяцев, на которых оценивались приверженность к лечению, динамика антропометрических и метаболических показателей и выполнялся кардиопульмональный тест. В промежутках между визитами с интервалом в 3 месяца осуществлялся обязательный телефонный контакт. В это исследование было включено 59 (35,3 %) мужчин и 99 (64,7 %) женщин сопоставимого возраста (средний возраст $43,01 \pm 0,6$ лет). Окружность талии у женщин в среднем была $98,8 \pm 1,1$ см, у мужчин — $107,5 \pm 0,9$ см. Индекс массы тела (ИМТ) в общей группе составил $31,9 \pm 0,3$ кг/м² и не отличался у мужчин и женщин ($31,0 \pm 0,4$ кг/м² и $32,4 \pm 0,5$ кг/м² соответственно; $p > 0,05$). Избыточную массу тела имели 48 (31,4 %) пациентов, ожирение I степени — 72 (47,1 %), ожирение II степени — 26 (17,0 %), ожирение III степени — 7 (4,6 %).

Клиническое обследование пациентов включало анализ жалоб, анамнеза, физикальный осмотр и оценку антропометрических показателей. Композицию тела — количество жировой массы тела (ЖМТ) и безжировой массы тела (БЖМТ) — определяли методом калиперометрии. Биохимическое исследование включало в себя количественное определение глюкозы и показателей липидного спектра крови (общий холестерин, триглицериды, холестерин липопротеинов низкой плотности и холестерин липопротеинов высокой плотности) в венозной крови стандартными методами. Специальные исследования: оценку уровней инсулина сыворотки крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием наборов фирмы DRG (EIA-2935) (США). Уровень инсулинорезистентности определен с помощью модели оценки гомеостаза (homeostasis model assesment) — с вычислением индекса инсулинорезистентности НОМА-ИР. Уровень ФР, характеризующийся пиковым потреблением кислорода (VO_{2peak}), определяли методом кардиопуль-

монального тестирования с помощью газоанализатора (V_{max} 29 Series, SensorMedics Yorba Linda, California, USA) при возрастающей физической нагрузке, выполняемой на тредмиле. Использовался ступенчато-возрастающий нагрузочный протокол с длительностью ступени 3 минуты. Начальная скорость движения дорожки была 2,5 км/ч, угол наклона 1 %. На каждой ступени скорость движения дорожки увеличивалась на 1 км/ч, а угол наклона не менялся. При скорости движения дорожки 8,5 км/ч, угол наклона увеличивался до 2 %, и в дальнейшем его прирост составил 0,5 % на каждой ступени нагрузки. Электрокардиография (ЭКГ), пульсоксиметрия регистрировались постоянно в течение теста. АД измерялось каждые 3 минуты. Критериями прекращения физической нагрузки являлись: достижение максимально возможной для индивидуума физической нагрузки (ФН) или появление симптомов, лимитирующих ее выполнение, таких как выраженная усталость, ишемические изменения на ЭКГ, боли за грудиной, снижение АД. Критериями выполнения максимальной нагрузки являлись: достижение максимального предсказуемого значения потребления кислорода (VO_{2max}) и минутной вентиляции, максимальной предсказуемой мощности нагрузки и частоты сердечных сокращений, значения дыхательного коэффициента более 1,15 и субъективных ощущений пациента соответствующих 9–10 баллам по шкале Борга. При достижении критериев максимальной нагрузки потребление кислорода на высоте ФН расценивалось как максимальное (VO_{2max}). При выполнении симптом-лимитирующей нагрузки наивысшее значение потребления кислорода расценивалось как пиковое (VO_{2peak}).

Полученные в процессе исследования медико-биологические данные обрабатывались с использованием программной системы STATISTICA for Windows (версия 5.5). Характеристики выборок были представлены в виде средней $\pm$ ошибка средней. Для описания относительного риска развития заболевания рассчитывали отношение шансов (OR). Как отсутствие ассоциации рассматривали $OR = 1$, как положительную ассоциацию $OR > 1$ и как отрицательную $OR < 1$. Доверительный интервал представляет собой интервал значений, в пределах которого с вероятностью 95 % находится ожидаемое значение OR. Доверительные интервалы для частотных показателей рассчитывались с использованием точного метода Фишера. Сопоставление изучаемых показателей при разных способах классификации и оценки в динамике (парные выборки) выполнялось с помощью критерия знаков, критерия Вилкоксона, критерия Фридмана. Модель оценки

вероятности благоприятного исхода метаболического синдрома у больных абдоминальным ожирением с разной эффективностью и способами лечения разработана на основе метода классификационных деревьев. Критерием статистической достоверности получаемых результатов считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$.

Результаты

При включении в исследование была проанализирована распространенность факторов риска ССЗ и МС у больных АО и их взаимосвязь с уровнем ФР. Встречаемость компонентов МС, помимо ОТ, которая соответствовала критериям МС у 100 % обследованных, распределялась следующим образом: сниженный уровень ХСЛПВП был выявлен у 57,5 % пациентов, повышенный уровень ТГ, глюкозы и АД у 32,0; 29,4 и 14,4% пациентов соответственно. Метаболический синдром, согласно критериям Международной федерации диабета, был выявлен у 59 (38,6 %) пациентов с АО. Среди них полный МС имели 2 (3,4 %) пациента, 4 и 3 компонента МС имели 20 (33,9 %) и 37 (62,7 %) пациентов соответственно.

Встречаемость МС у мужчин и женщин с АО не различалась (53,9 и 66,1 % соответственно; $p > 0,05$). Не было выявлено различий между пациентами с МС и без МС по возрасту, полу, наследственной предрасположенности к ожирению, давности ожирения, пищевому поведению и характеру питания, уровню физической активности ($p > 0,05$). Антропометрические параметры, такие как: окружность талии, соотношение окружности та-

лии/окружности бедер, масса тела, ЖМТ и БЖМТ, были сопоставимы у пациентов с наличием и отсутствием МС ($p > 0,05$). Вместе с тем ИМТ у больных АО и МС был больше, чем значение этого показателя у больных АО без МС ($32,8 \pm 0,5$ кг/м² и $31,4 \pm 0,4$ кг/м² соответственно; $p = 0,04$).

При сравнении средних значений показателей углеводного и липидного обменов у пациентов с абдоминальным ожирением с МС и без МС были выявлены различия (табл. 1).

Так, помимо традиционных показателей, входящих в состав МС, у больных АО с МС были повышены уровни инсулина, общий холестерин (ОХС), индекс инсулинорезистентности НОМА-ИР, по сравнению со значениями этих показателей у больных АО без МС.

При включении в исследование уровень ФР был определен у 153 пациентов с АО. У 62 (40,5 %) пациентов с АО VO_{2peak} было нормальным и у 91 (59,5 %) — значение этого показателя было снижено. При включении в исследование встречаемость МС не различалась у пациентов с АО с нормальным или сниженным уровнем ФР (VO_{2peak}) (42,8 и 32,3 %; $p > 0,05$). Вместе с тем средние значения VO_{2peak} были ниже, но без статистически значимой достоверности у больных АО с МС, чем у больных АО без МС ($22,9 \pm 0,8$ мл/мин/кг и $24,9 \pm 0,7$ мл/мин/кг соответственно; $p = 0,06$). Среди пациентов с АО с нормальным и сниженным уровнем ФР (VO_{2peak}) встречаемость больных с артериальной гипертензией, нарушениями углеводного и липидного обменов достоверно не различалась ($p > 0,05$). У женщин с низким уровнем ФР уровни инсулина,

Таблица 1. Показатели углеводного и липидного обменов у пациентов с абдоминальным ожирением с наличием и отсутствием метаболического синдрома

Показатель	Группа		p
	АО без МС (n = 94)	АО + МС (n = 59)	
Глюкоза, ммоль/л	$5,2 \pm 0,1$	$5,9 \pm 0,2$	$p = 0,0001$
Инсулин, мкМЕ/мл	$15,9 \pm 0,8$	$23,6 \pm 2,4$	$p = 0,01$
НОМА-ИР	$4,0 \pm 0,3$	$6,4 \pm 0,8$	$p = 0,002$
ОХС, ммоль/л	$5,4 \pm 0,1$	$5,9 \pm 0,1$	$p = 0,01$
ХСЛПВП, ммоль/л	$1,3 \pm 0,04$	$1,0 \pm 0,04$	$p = 0,0001$
ХСЛПНП, ммоль/л	$3,6 \pm 0,1$	$3,9 \pm 0,2$	$p = 0,07$
ТГ, ммоль/л	$1,2 \pm 0,04$	$1,9 \pm 0,1$	$p = 0,0001$
АД сист., мм рт. ст.	$119,7 \pm 1,3$	$125,5 \pm 2,0$	$p = 0,05$
АД диат., мм рт. ст.	$84,0 \pm 1,1$	$87,7 \pm 1,3$	$p = 0,06$

Таблица 2. Степень изменения показателей углеводного и липидного обменов при разной динамике уровня физической работоспособности у больных абдоминальным ожирением

Показатель	Группа		p
	Прирост VO_{2peak} (n = 113)	VO_{2peak} снизился или не изменился (n = 40)	
ΔГлюкоза, ммоль/л	-0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,2	p = 0,04
ΔИнсулин, мкМЕ/мл	-5,0 ± 1,1	-1,3 ± 0,4	p = 0,005
ΔНОМА-ИР	-1,6 ± 0,4	-0,1 ± 0,4	p = 0,04
ΔОХС, ммоль/л	0,03 ± 0,1	0,2 ± 0,1	p = 0,09
ΔХСЛПВП, ммоль/л	0,05 ± 0,03	-0,2 ± 0,04	p = 0,0001
ΔХСЛПНП, ммоль/л	0,04 ± 0,1	0,3 ± 0,2	p = 0,04
ΔТГ, ммоль/л	-0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,1	p = 0,0001
ΔСАД, мм рт. ст.	-1,3 ± 1,3	8,1 ± 1,9	p = 0,0001
ΔДАД, мм рт. ст.	-4,9 ± 1,1	0,8 ± 1,8	p = 0,02

индекса инсулинорезистентности, диастолического АД были выше, чем значения этих показателей у женщин с нормальным уровнем ФР ($18,7 \pm 1,2$ мкМЕ/мл и $11,1 \pm 1,9$ мкМЕ/мл соответственно; $p = 0,008$, $5,1 \pm 0,5$ и $2,2 \pm 0,4$ соответственно; $p = 0,01$, $4,8 \pm 0,4$ мг/л и $2,3 \pm 0,6$ мг/л соответственно; $p = 0,0001$, $85,4 \pm 1,0$ мм рт. ст. и $78,8 \pm 2,7$ мм рт. ст. соответственно; $p = 0,04$). У мужчин с низким уровнем ФР средние значения ТГ и глюкозы были выше, чем значения этих показателей у мужчин с нормальным уровнем ФР ($6,0 \pm 0,3$ ммоль/л и $5,3 \pm 0,1$ ммоль/л соответственно; $p = 0,009$, $2,0 \pm 0,3$ ммоль/л и $1,4 \pm 0,1$ ммоль/л соответственно; $p = 0,02$). Следует отметить, что как у женщин, так и у мужчин с разным уровнем ФР антропометрические показатели, такие как окружность талии, ЖМТ, не различались ($p > 0,05$). Таким образом, у больных АО с низким уровнем ФР средние значения некоторых метаболических показателей были хуже, чем значения этих показателей у больных АО с нормальным уровнем ФР.

Через 3 года наблюдения и лечения физическая работоспособность увеличилась у 113 (73,9 %) пациентов, снизилась у 34 (22,2 %) и не изменилась у 6 (3,9 %) пациентов. Так, отрицательная динамика VO_{2peak} была выявлена у пациентов, которые вели сидячий образ жизни как при включении в исследование, так и в течение периода наблюдения. Уровень ФР увеличился у пациентов, снизивших массу тела. Причем у пациентов с положительным эффектом лечения ожирения на фоне диеты в сочетании с ФН прирост VO_{2peak} был значимо больше,

чем у пациентов на фоне эффективного лечения ожирения диетой ($7,8 \pm 0,8$ мл/мин/кг и $4,9 \pm 0,5$ мл/мин/кг соответственно; $p = 0,01$). Такие различия могут быть обусловлены лучшим изменением композиции тела с одной стороны, и лучшей адаптацией сердечно-легочной системы к физическим нагрузкам с другой у пациентов на фоне лечения диетой в сочетании с ФН. Так, у пациентов, соблюдавших диету в сочетании с ФН, БЖМТ увеличилась, в то время как у пациентов, соблюдавших только диету, наоборот, снизилась ($1,1 \pm 0,3$ кг и $1,8 \pm 0,3$ кг соответственно; $p = 0,0001$). Степень снижения ЖМТ была больше у больных АО на фоне комбинированного лечения, чем у больных АО, соблюдавших диету ($3,8 \pm 5,6$ % и $1,7 \pm 0,6$ % соответственно; $p = 0,006$).

Через 3 года было проанализировано изменение показателей липидного спектра, углеводного обмена, артериального давления и МС при разной динамике уровня физической работоспособности у 153 пациентов с АО. При включении в исследование встречаемость пациентов с нормальными и повышенными значениями вышеуказанных показателей и МС не различались у пациентов с АО, уровень ФР которых в дальнейшем изменился по-разному ($p > 0,05$). Было установлено, что среди пациентов с приростом VO_{2peak} было значимо больше лиц с нормогликемией, чем среди пациентов со снижением VO_{2peak} ($85,8$ и $18,2$ % соответственно; $p = 0,0001$). Однако встречаемость лиц с повышенными уровнями инсулина и индекса НОМА-ИР достоверно не различалась у пациентов с приростом

Таблица 3. Показатели липидного спектра и углеводного обмена, уровня артериального давления через 3 года исследования у больных абдоминальным ожирением и с разной динамикой уровня физической работоспособности

Показатель	Группа		p
	Прирост VO_{2peak} (n = 113)	VO_{2peak} снизился или не изменился (n = 40)	
Глюкоза, ммоль/л	5,5 ± 0,04	5,7 ± 0,1	p = 0,0001
Инсулин, мкМЕ/мл	13,6 ± 0,7	18,7 ± 2,4	p = 0,02
НОМА-ИР	3,3 ± 0,2	4,8 ± 0,7	p = 0,005
ОХС, ммоль/л	5,5 ± 0,1	6,1 ± 0,2	p = 0,003
ХСЛПВП, ммоль/л	1,2 ± 0,03	0,9 ± 0,04	p = 0,0001
ХСЛПНП, ммоль/л	3,7 ± 0,1	4,2 ± 0,1	p = 0,003
ТГ, ммоль/л	1,3 ± 0,1	1,8 ± 0,1	p = 0,0001
САД, мм рт. ст.	119,8 ± 1,1	132,5 ± 2,1	p = 0,0001
ДАД, мм рт. ст.	80,0 ± 0,7	87,8 ± 1,4	p = 0,0001

и снижением ΔVO_{2peak} ($p > 0,05$). При анализе встречаемости нарушений липидного обмена у пациентов с разной динамикой VO_{2peak} было установлено, что среди пациентов с приростом ΔVO_{2peak} значимо больше лиц с нормальными уровнями ОХС (89,7 и 68,4 % соответственно; $p = 0,01$), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХСЛПНП) (92,1 и 67,8 % соответственно; $p = 0,001$) и ТГ (84,1 и 50,0 % соответственно; $p = 0,0001$). Также было выявлено, что среди пациентов с приростом VO_{2peak} было больше лиц, у которых за 3-летний период наблюдения зарегистрировано снижение систолического АД в покое (49,6 и 22,5 % соответственно; $p = 0,002$), при этом не было выявлено подобных различий по уровню диастолического АД в покое (52,2 и 37,5 % соответственно; $p > 0,05$). Таким образом, встречаемость различных метаболических нарушений была меньше у пациентов с увеличением уровня ФР.

При анализе изменения показателей углеводного и липидного обмена, артериального давления были выявлены различия в зависимости от динамики ФР у больных АО (табл. 2).

Таким образом, при возрастании уровня ФР отмечается положительная динамика большинства анализируемых показателей, в то время как при снижении ФР — степень изменения этих показателей незначительная или отрицательная.

При включении в исследование средние значения анализируемых показателей не отличались у пациентов с разной динамикой VO_{2peak} ($p > 0,05$).

Однако через 3 года были выявлены значимые различия по этим показателям у пациентов с увеличением и снижением уровня VO_{2peak} (табл. 3).

Таким образом, у пациентов с приростом физической работоспособности средние значения исследуемых показателей были значимо лучше, чем у пациентов со снижением уровня ФР.

При проведении корреляционного анализа были выявлены связи между приростом VO_{2peak} и показателями углеводного и липидного обмена, а также артериальным давлением. Результаты анализа представлены в таблице 4.

Таблица 4. Корреляционные связи между пиковым потреблением кислорода и показателями углеводного и липидного обмена, артериальным давлением при динамическом наблюдении у больных абдоминальным ожирением

Показатель	ΔVO_{2peak}
ΔИнсулин	$r = -0,3$; $p = 0,0001$
ΔНОМА-ИР	$r = -0,2$; $p = 0,006$
ΔХСЛПВП	$r = 0,3$; $p = 0,0001$
ΔТГ	$r = -0,4$; $p = 0,0001$
ΔСАД	$r = -0,4$; $p = 0,0001$
ΔДАД	$r = -0,3$; $p = 0,0001$

В проведенном исследовании была оценена динамика метаболического синдрома в зависимости от изменения уровня ФР. В начале исследования встречаемость МС не различалась у пациентов с АО с разным уровнем ФР (42,8 и 32,3 %, $p > 0,05$). Однако через 3 года исследования было установлено, что у пациентов с увеличением ФР метаболический синдром встречался реже, чем у пациентов со снижением уровня ФР (17,7 и 62,5 % соответственно; $p = 0,0001$). Более того, количество пациентов с благоприятным течением МС, под которым подразумевалось исчезновение признаков МС или отсутствие МС как при включении, так и в конце исследования, было достоверно больше в группе пациентов с увеличением ФР, чем среди пациентов со снижением этого показателя (82,3 и 37,5 % соответственно; $p = 0,0001$).

Проведен анализ по выявлению взаимосвязи изменения физической работоспособности с динамикой МС. Методом построения классификационных деревьев были выявлены 2 уровня увеличения $\Delta VO_{2peak} > 5-15\%$ и $> 15\%$, при которых течение МС достоверно различалось. Установлено, что у пациентов, достигших этих порогов, чаще наблюдалась благоприятная динамика МС, чем среди тех, у кого изменение значения этого показателя было ниже порогового уровня (82,3 и 37,5 % соответственно; $p = 0,0001$). На основании полученных порогов были рассчитаны отношения шансов для случаев достижения благоприятного течения МС. Так, при увеличении $VO_{2peak} > 5\%$ до 15% шанс благоприятного течения МС возрастает в 5,8 (1,5–22,3) раза, а при $\Delta VO_{2peak} > 15\%$ в 15,1 (5,7–39,9) раза соответственно.

Обсуждение

В проведенном исследовании было установлено, что низкий уровень ФР ассоциируется с различными метаболическими расстройствами у больных АО, что согласуется с результатами других исследований [5, 8, 9]. Через 3 года немедикаментозной коррекции массы тела уровень ФР увеличился у больных с положительным эффектом лечения АО, и степень снижения антропометрических параметров у них была значимо больше, чем у пациентов со снижением этого показателя.

В настоящее время рассматривается несколько потенциальных механизмов влияния повышения VO_{2peak} на снижение жировой массы тела у больных ожирением. К ним относятся: увеличение уровня циркулирующих катехоламинов и улучшение чувствительности их рецепторов, что приводит к усилению липолиза; снижение уровня инсулина как во время, так и после ФН, что в свою очередь снижает

антилиполитическое действие инсулина; уменьшение реэстрификации свободных жирных кислот, что способствует мобилизации свободных жирных кислот из жировой ткани [18–21]. Предполагается, что сочетание этих механизмов может по крайней мере частично объяснить снижение жировой массы тела при увеличении уровня ФР на фоне лечения ожирения.

При включении в исследование встречаемость пациентов с нормальными и повышенными значениями углеводного и липидного обменов не различалась у пациентов с АО, уровень ФР которых в дальнейшем изменился по-разному. Однако через 3 года исследования встречаемость различных метаболических нарушений была меньше у пациентов с увеличением уровня ФР.

Более того, при возрастании уровня ФР отмечалась положительная динамика глюкозы, инсулина, НОМА-ИР, ХСЛПВП, ХСЛПНП, ТГ, АД, в то время как при снижении ФР — степень изменения этих показателей была незначительной или отрицательной. В результате через 3 года исследования средние значения этих показателей были достоверно лучше у пациентов с приростом ФР, чем у пациентов со снижением этого показателя. Несомненно, что одним из факторов улучшения метаболического профиля больных АО является снижение массы тела, абдоминальной и общей жировой массы тела. Вместе с тем были выявлены корреляционные связи между динамикой VO_{2peak} и изменением инсулина, НОМА-ИР, ХСЛПВП, ТГ, САД, ДАД. Следует отметить, что при включении в исследование таких связей выявлено не было. Таким образом, увеличение уровня ФР вносит свой вклад как в улучшение антропометрических, так и метаболических показателей у больных АО.

Полученные данные согласуются с результатами других исследований. Так, в крупных проспективных исследованиях, в которые были включены исходно нормотензивные здоровые женщины среднего возраста, была выявлена сильная обратная корреляция между уровнем ФР и случаями артериальной гипертензии [18]. Причем эта связь сохранялась даже после учета некоторых потенциально влияющих факторов, включая ЖМТ. Подобные данные были получены и у мужчин [19]. Механизмы, объясняющие взаимосвязь между VO_{2peak} и изменением АД, до конца не изучены. Предполагается, что высокий уровень оксид азота, который ассоциируется с высоким уровнем ФР, способствует снижению сосудистого сопротивления и снижению АД [20]. Кроме того, низкие уровни в плазме норэпинефрина, ренина и ангиотензина описаны у пациентов с высоким уровнем ФР [21, 22]. Уста-

новлено, что экспрессия гена эндотелина 1, который является потенциальным вазоконстриктором и, соответственно, ключевым регулятором АД, также снижается при хорошем уровне ФР [23, 24].

В проведенном исследовании были установлены 2 пороговых уровня повышения ФР $VO_{2peak} > 5-15\%$ и $> 15\%$, при которых течение МС достоверно различалось. Установлено, что у пациентов, достигших этих порогов, чаще наблюдалась благоприятная динамика МС, чем среди тех, у кого изменение значения этого показателя было ниже порогового уровня. Было установлено, что при увеличении $VO_{2peak} > 5\%$ до 15% шанс благоприятного течения МС возрастает в 5,8 раз, а при $\Delta VO_{2peak} > 15\%$ в 15,1 раза. В литературе не встречаются подобные данные, однако в проспективном исследовании Quebec Family Study было установлено, что сочетание снижения висцеральной жировой массы тела и увеличения уровня ФР у мужчин и женщин с факторами риска ССЗ предотвращает развитие МС или уменьшает степень его выраженности. В тоже время у пациентов с увеличением абдоминального жира и/или снижением уровня ФР за исследуемый 6-летний период частота различных метаболических нарушений увеличивается [25]. М. LaMonte с соавторами (2005) в проспективном исследовании людей с различным ИМТ показал, что увеличение уровня ФР на 1 MET, то есть на 3,5 мл/кг/мин, ассоциируется со снижением риска МС у женщин на 16%, а у мужчин на 17% соответственно [26].

Заключение

Таким образом, повышение уровня ФР вносит свой вклад в улучшение как антропометрических, так и метаболических показателей. Более того, чем выше прирост уровня ФР, тем больший эффект достигается в отношении профилактики и лечения МС.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Arena R, Myers J, Williams MA, et al. Assessment of functional capacity in clinical and research settings: a scientific statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention of the council on clinical cardiology and the council on cardiovascular nursing. *Circulation*. 2007; 116 (3): 329–343.
2. Hallal PC, Andersen LB, Bull FC, et al. Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. *Lancet*. 2012; 380 (9838): 247–257.

3. WHO Global Recommendations on Physical Activity for Health. WHO. Geneva. 2010.
4. Muers J, Kokkinos P, Nyelin E. Physical Activity, Cardiorespiratory Fitness, and the Metabolic Syndrome. *Nutrients*. 2019; 11 (7): 1652.
5. Flint AJ, Rexrode KM, Hu FB, et al. Body mass index, waist circumference, and risk of coronary heart disease: a prospective study among men and women. *Obes Res Clin Pract*. 2010; 4 (3): e171–e181.
6. Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56 (14): 1113–1132.
7. Barlow CE, Kohl 3rd HW, Gibbons LW, et al. Physical fitness, mortality and obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1995; 19 Suppl 4: S41–S44.
8. Stevens J, Cai J, Evenson KR, et al. Fitness and fatness as predictors of mortality from all causes and from cardiovascular disease in men and women in the lipid research clinics study. *Am J Epidemiol*. 2002; 156 (9): 832–841.
9. Franks PW, Ekelund U, Brage S, et al. Does the association of habitual physical activity with the metabolic syndrome differ by level of cardiorespiratory fitness? *Diabetes Care*. 2004; 27 (5): 1187–1193.
10. Lee SH, Lee Y, Seo JH, et al. Association between Exercise and metabolic syndrome in Koreans. *J Obes Metab Syndr*. 2018; 27 (2): 117–124.
11. Huang C-Y, Chen H-Y, Liu S-S. The relationship between physical fitness capacity and risk factors of metabolic syndrome. *Physiotherapy*. 2015; 101 Suppl 1: e598–e599.
12. Rheaume C, Arsenault BJ, Belangers S, et al. Low cardiorespiratory fitness levels and elevated blood pressure: what is the contribution of visceral adiposity? *Hypertension*. 2009; 54 (1): 91–97.
13. Arsenault BJ, Lachance D, Lemieux I, et al. Visceral adipose tissue accumulation, cardiorespiratory fitness, and features of the metabolic syndrome. *Arch Intern Med*. 2007; 167 (14): 1518–1525.
14. Hidalgo-Santamaria M, Fernandez-Motero A, Martinez-Gonzales MA, et al. Exercise intensity and incidence of metabolic syndrome: The SUN Project. *Am J Prev Med*. 2017; 52 (4): e95–e101.
15. Botosaneanu A, Ambrosius WT, Beavers DP, et al. Prevalence of metabolic syndrome and its association with physical capacity, disability, and self-rated health in lifestyle interventions and independence for elders study participants. *J Am Geriatr Soc*. 2015; 63 (2): 222–232.
16. Rheaume C, Arsenault BJ, Dumas M-P, et al. Contribution of cardiorespiratory fitness and visceral adiposity to six-year changes in cardiometabolic risk markers in apparently healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96 (5): 1462–1468.
17. Arner P. Impact of exercise on adipose tissue metabolism in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1995; 19 Suppl 4: S18–S21.
18. Kirwan JP, Kohrt WM, Wojta DM, et al. Endurance exercise training reduces glucose-stimulated insulin levels in 60- to 70-year-old men and women. *J Gerontol*. 1993; 48 (3): M84–M90.
19. Hodgetts V, Coppack SW, Frayn KN, et al. Factors controlling fat mobilization from human subcutaneous adipose tissue during exercise. *J Appl Physiol*. 1991; 71 (2): 445–451.

20. Wolf RR, Klein S, Carraro F, et al. Role of triglyceride-fatty acid cycle in controlling fat metabolism in humans during and after exercise. *Am J Physiol.* 1990; 258 (2 Pt 1): E382–E389.

21. Barlow CE, LaMonte MJ, Fitzgerald SJ, et al. Cardiorespiratory fitness is an independent predictor of hypertension incidence among initially normotensive healthy women. *Am J Epidemiol.* 2006; 163 (2): 142–150.

22. Chase NL, Sui X, Lee D, et al. The association of cardiorespiratory fitness and physical activity with incidence of hypertension in men. *Am J Hypertens.* 2009; 22 (4): 417–424.

23. Ratajczak M, Skrypnik D, Bogdanski P, et al. Effects of endurance and endurance-strength training on endothelial function in women with obesity: a randomized trail. *Int J Environ Res Public Health.* 2019; 16 (21): 4291.

24. Pialoux V, Brown AD, Leigh R, et al. Effect of cardiorespiratory fitness on vascular regulation and oxidative stress in postmenopausal women. *Hypertension.* 2009; 54 (5): 1014–1020.

25. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, et al. American college of sports medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc.* 2004; 36 (3): 533–553.

26. LaMonte MJ, Barlow CE, Jurca R, et al. Cardiorespiratory fitness is inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: a prospective study of men and women. *Circulation.* 2005; 112 (4): 505–512.

Информация об авторах:

Березина Аэлита Валерьевна, д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель НИЛ кардиопульмонального тестирования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; ассистент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Беркович Ольга Александровна, д.м.н., ведущий научный сотрудник НИЛ метаболического синдрома Института эндокринологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Беляева Ольга Дмитриевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник НИЛ метаболического синдрома Института

эндокринологии, профессор кафедры внутренних болезней Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Баженова Елена Анатольевна, к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ метаболического синдрома Института эндокринологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; доцент кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Кулешова Эльвира Владимировна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник НИО ишемической болезни сердца, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Berezina Aelita V., MD, Dr. Sci., Chief Researcher, Head of the Laboratory of Cardiopulmonary testing, Almazov National Medical Research Centre; Assistant, Department of Faculty Therapy, Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Bercovich Olga A., MD, Dr. Sci., Leading Researcher, Research Laboratory of Metabolic Syndrome, Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre; Professor, Department of Faculty Therapy, Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Belyaeva Olga D., MD, Dr. Sci., Leading Researcher, Research Laboratory of Metabolic Syndrome, Institute of Endocrinology, Professor, Department of Internal Medicine, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre; Professor, Department of Faculty Therapy, Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Bazhenova Elena A., MD, PhD, Senior Researcher, Research Laboratory of Metabolic Syndrome, Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre; Associate Professor, Department of Faculty Therapy, Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Kuleshova Elvira V., MD, Dr. Sci., Professor, Chief Researcher, Coronary Artery Disease Research Department, Almazov National Medical Research Centre.

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЕФОРМАЦИИ МИОКАРДА: ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ

Карев Е. А.¹, Вербило С. Л.¹, Малев Э. Г.¹, Прокудина М. Н.²,
Мочалов П. А.², Боброва Е. А.¹, Малинина Н. П.², Козленок А. В.¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

²ООО «Международный центр сердца», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Карев Егор Андреевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: karevea@mail.ru

Статья поступила в редакцию 12.08.2020
и принята к печати 07.11.2020.

Резюме

Оценка систолической и диастолической функции миокарда является одной из основных задач эхокардиографии. Однако использования стандартных параметров иногда оказывается недостаточно для принятия клинических решений и определения прогноза у пациента. В связи с этим в клиническую практику активно внедряются новые показатели деформации и скорости деформации миокарда, которые дают ценную информацию о начальных изменениях, происходящих в миокарде при различных клинических состояниях. Эти методики количественной оценки систолической функции левого и правого желудочков находят свое применение у пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, гипертрофической и дилатационной кардиомиопатиями, а также при наличии клапанных пороков сердца, таких как аортальный стеноз, аортальная и митральная недостаточность. Кроме того, особой нишей для использования деформации миокарда стал анализ серошальных изображений у пациентов с болезнями накопления миокарда, пациентов, получающих кардиотоксические препараты по поводу онкологических заболеваний, и пациентов после трансплантации сердца. В данном литературном обзоре продемонстрированы возможности клинического применения оценки деформации миокарда при различных патологических состояниях, при которых этот анализ может иметь клиническое значение.

Ключевые слова: деформация миокарда, кардиология, стресс-эхокардиография, функция миокарда, эхокардиография.

Для цитирования: Карев Е.А., Вербило С.Л., Малев Э.Г. и др. Количественная ультразвуковая оценка показателей деформации миокарда: от теории к практике. Трансляционная медицина. 2020; 7 (6): 16-28. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-6-16-28

MYOCARDIAL STRAIN ECHOCARDIOGRAPHIC ASSESSMENT: FROM THEORY TO PRACTICE

Karev E. A.¹, Verbilo S. L.¹, Malev E. G.¹, Prokudina M. N.²,
Mochalov P. A.², Bobrova E. A.¹, Malinina N. P.², Kozlenok A. V.¹

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

²«International Centre of the Heart», Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Karev Egor A.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: karevea@mail.ru

Received 12 August 2020; accepted
07 November 2020.

Abstract

Assessment of systolic and diastolic ventricular function is one of the main goals of echocardiography. Nevertheless, some patients require data beyond standard echocardiographic protocol for making more precise clinical decision and prognosis determination. The spectrum of novel parameters, including myocardial strain and strain rate, provides more comprehensive evaluation of the initial changes in myocardium in a variety of clinical conditions. New methods of quantifying the systolic function of left and right ventricles can be applied in patients with arterial hypertension, coronary heart disease, hypertrophic and dilated cardiomyopathies, also in patients with valvular heart disease such as aortic stenosis, aortic and mitral insufficiency. Besides strain analysis in patients with myocardial storage diseases, patients on cardiotoxic chemotherapy and patients with heart transplant turned out to be a specific niche for the method. Here, we provide the possibilities of strain analysis in variable heart pathologies in clinical practice.

Key words: cardiology, echocardiography, myocardial function, myocardial strain stress-echocardiography.

For citation: Karev EA, Verbilo SL, Malev EG, et al. Myocardial strain echocardiographic assessment: from theory to practice. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2020; 7 (6): 16-28. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-6-16-28

Список сокращений: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АС — аортальный стеноз, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ГПД — глобальная продольная деформация, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, МН — митральная недостаточность, ПСИ — постсистолический индекс, стресс-эхоКГ — стресс-эхокардиография, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭхоКГ — эхокардиография, ASE — Американское общество эхокардиографии.

Введение

Объективная оценка глобальной и локальной сократительной способности миокарда левого же-

лудочка (ЛЖ) является одной из основных задач эхокардиографии (ЭхоКГ), однако существует субъективизм в оценке нарушений регионарной сократимости и зависимость получаемых результатов от опыта исследователя. Кроме того, фракция выброса (ФВ) ЛЖ может значимо не меняться, в то время как в миокарде уже идет патологический процесс, что говорит о недостаточной чувствительности данного метода для определения субклинической систолической дисфункции ЛЖ. Повысить чувствительность, точность и воспроизводимость измерений призвано использование количественных методов, отражающих степень и скорость деформации миокарда. Методика анализа деформации и скорости деформации миокарда ЛЖ в режиме отслеживания вкраплений в серошальных 2D и 3D-изображениях (speckle tracking) все более ак-

тивно внедряется в клиническую практику. Созданная на рубеже 1990-х — начале 2000-х, технология изначально носила экспериментальный характер, однако накопленный опыт и улучшение качества программного обеспечения для анализа в настоящее время позволяют говорить о ее возможном клиническом применении.

Под деформацией миокарда (strain, ϵ) понимают степень изменения размера объекта по отношению к его исходной величине. Деформация миокарда измеряется в процентах и рассчитывается по формуле: $\epsilon = (L - L_0)/L_0$, где L — конечная его длина, а L_0 — исходная длина объекта. При уменьшении длины объекта (систола) значение будет иметь отрицательную размерность, при увеличении (диастола) — положительную. Систолическая деформация миокарда состоит из трех процессов, протекающих одновременно: продольного (лонгитудинального) укорочения, радиального утолщения и циркуферентного укорочения. Параметр, характеризующий суммарную деформацию миокарда в трехмерном пространстве, называется 3D strain, а регионарную трехмерную деформацию — area strain. Под скоростью деформации миокарда (strain rate) понимают ту скорость, с которой происходит деформация миокарда, она измеряется в с^{-1} .

Для расчета деформации миокарда применяются два метода. Исторически первым был метод, базирующийся на тканевой доплерографии (TDI). Безусловно, он имеет пользу, но не лишен недостатков, таких как необходимость использования большой частоты кадров, зависимость от угла сканирования, чувствительность к артефактам, реверберациям, влияние эффекта подтягивания окружающих тканей (tethering) и большая трудоемкость анализа. В связи с этим метод не получил широкого распространения в клинической практике. Актуальным для практикующих врачей является анализ деформации миокарда с помощью технологии отслеживания пятен на двухмерных серошкальных изображениях (speckle tracking), который оказался более воспроизводимым и технически простым [1]. Пример отслеживания движения пятен представлен на рисунке 1.

Нормальные значения показателей деформации миокарда были определены в ходе метаанализа 24 исследований с суммарной выборкой 2597 человек [2]. Референтные интервалы для деформации составили:

- глобальная продольная деформация (ГПД): от $-15,9$ до $-22,1$ % (среднее $-19,7$ %; 95 % доверительный интервал (ДИ) от $-20,4$ до $-18,9$ %);
- глобальная циркуферентная деформация: от $-20,9$ до $-27,8$ % (среднее $-23,3$ %; 95 % ДИ от $-24,6$ до $-22,1$ %);

- глобальная радиальная деформация: от $35,1$ до $59,0$ % (среднее $47,3$ %; ДИ от $43,6$ до $51,0$ %).

Пример анализа циркуферентной деформации миокарда шести сегментов ЛЖ в коротком сечении на уровне папиллярных мышц представлен на рисунке 2.

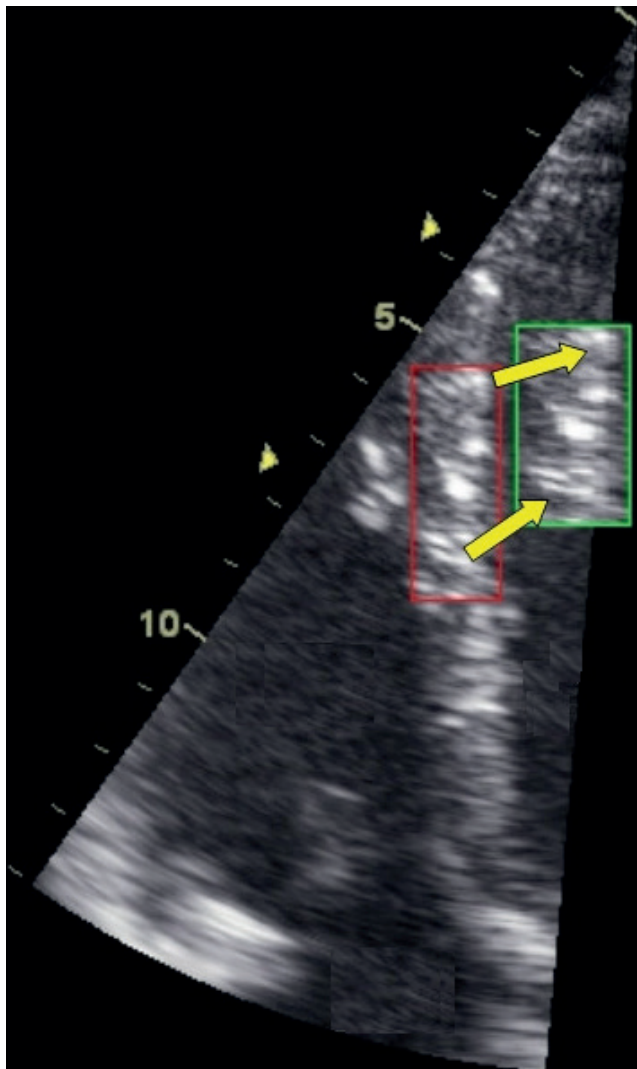


Рис. 1. Пример отслеживания движения пятен на серошкальном изображении в срединном сегменте межжелудочковой перегородки

Референтные интервалы для ГПД в покое и на различных ступенях нагрузки на горизонтальном велоэргометре были установлены F. von Scheidt et al. на выборке, включавшей 50 здоровых подростков и взрослых людей молодого возраста. В покое при частоте сердечных сокращений (ЧСС) $79,4 \pm 12,0$ ударов в минуту ГПД и скорость продольной деформации составили $-20,4 \pm 1,3$ % и $-1,1 \pm 0,15$ /сек, при нагрузке с ЧСС $117,1 \pm 8,7$ ударов в минуту $-22,6 \pm 1,6$ % и $-1,5 \pm 0,16$ /сек, а при достижении субмаксимальной ЧСС $154,2 \pm 7,0$ ударов в минуту $-23,7 \pm 1,1$ % и $-1,9 \pm 0,29$ /сек [3].

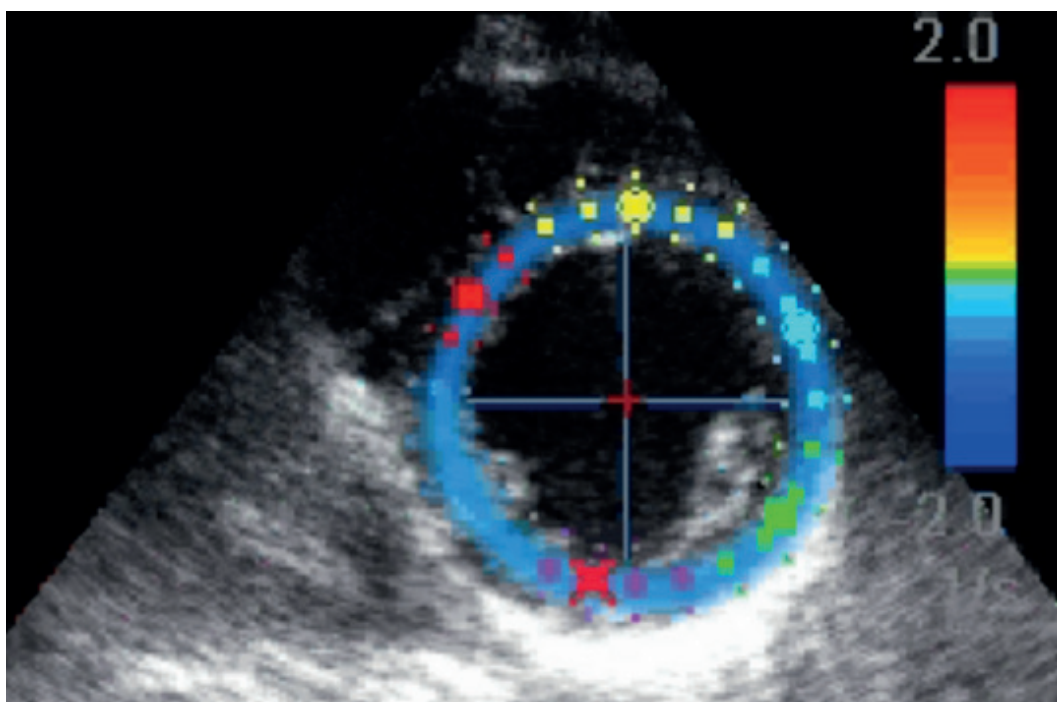


Рис. 2. Циркумферентная деформация миокарда шести сегментов левого желудочка в коротком сечении на уровне папиллярных мышц

Артериальная гипертензия, гипертрофическая кардиомиопатия

Известно, что значения деформации миокарда отличаются у пациентов с гипертрофией ЛЖ в сравнении со здоровой популяцией, более того в вышеупомянутом метаанализе показано, что вариабельность изучаемых показателей в рамках группы здоровых субъектов была обусловлена в значительной степени разницей в цифрах артериального давления (АД) [2]. Очевидно, в отличие от ФВ ЛЖ деформация миокарда в систолу в большей степени подвержена влиянию показателей преднагрузки и постнагрузки на ЛЖ [4]. Показано, что гипертензивная реакция на нагрузку может ухудшать сократимость ЛЖ при стресс-эхокардиографии (стресс-эхоКГ), что чаще наблюдается у женщин [5, 6]. Вероятно, подверженность стенок ЛЖ чрезмерному стрессу может вызывать фиброз миокарда и обуславливать развитие его систоло-диастолической дисфункции. Так, у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и сохранной ФВ ЛЖ наблюдается снижение показателей деформации миокарда, являющееся маркером субклинической дисфункции ЛЖ и худшего прогноза [7]. Кроме того, О. Н. Чевплянская и соавторы продемонстрировали, что даже у пациентов без АГ, но с высоким нормальным АД снижаются значения ГПД [8]. На рисунке 3 представлен пример снижения ГПД до -12% у пациента с АГ, выраженной гипертро-

фией ЛЖ и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохранной ФВ ЛЖ.

Показано, что различение паттернов гипертрофии ЛЖ и анализ в режиме тканевой доплерографии позволяют дифференцировать синдром спортивного сердца от патологической гипертрофии ЛЖ, тогда как при анализе ГПД миокарда можно выделить среди пациентов тех, кто имеет гипертрофическую кардиомиопатию (ГКМП). В частности, ГПД менее $-14,3\%$ позволяет диагностировать ГКМП с чувствительностью 77% и специфичностью 97% [9]. Кроме того, у пациентов с установленной ГКМП ГПД отражает функциональный статус [10] и дает новую опцию для мониторинга сократимости миокарда после хирургического вмешательства [11].

Ишемическая болезнь сердца

Наиболее важной для диагностики ишемической болезни сердца (ИБС) является оценка регионарной сократительной способности миокарда, визуальная оценка которой зависит от квалификации эксперта. Использование деформации миокарда может помочь в преодолении известного субъективизма и повысить диагностическую точность исследования. Ишемизированный миокард характеризуется снижением или отсутствием прироста показателей регионарного систолического продольного и циркумферентного укорочения и радиального утолщения. Постсистолическое уко-

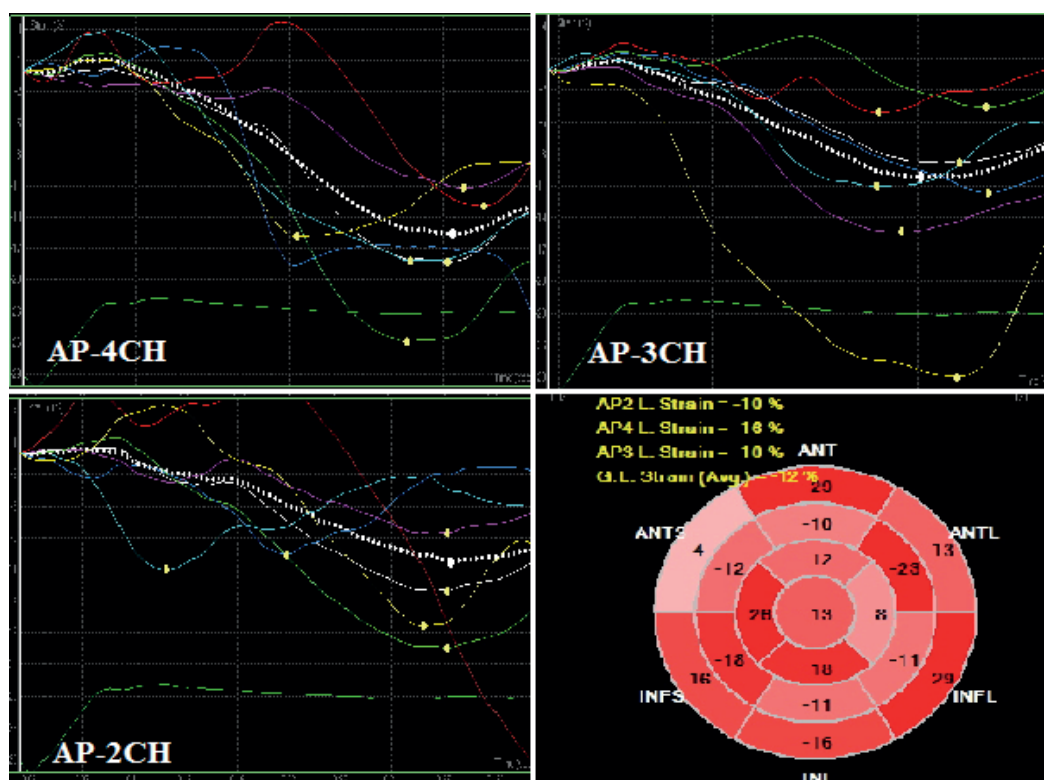


Рис. 3. Анализ продольной деформации у пациента с гипертонической болезнью, выраженной гипертрофией ЛЖ и ХСН с сохранной фракцией выброса ЛЖ.

AP-4CH, AP-2CH, AP-3CH — графики сегментарной деформации в апикальных двух-, трех- и четырехкамерных сечениях соответственно. Внизу справа представлена итоговая диаграмма типа «бычий глаз» (Bull's eye). ГПД снижена до -12 %

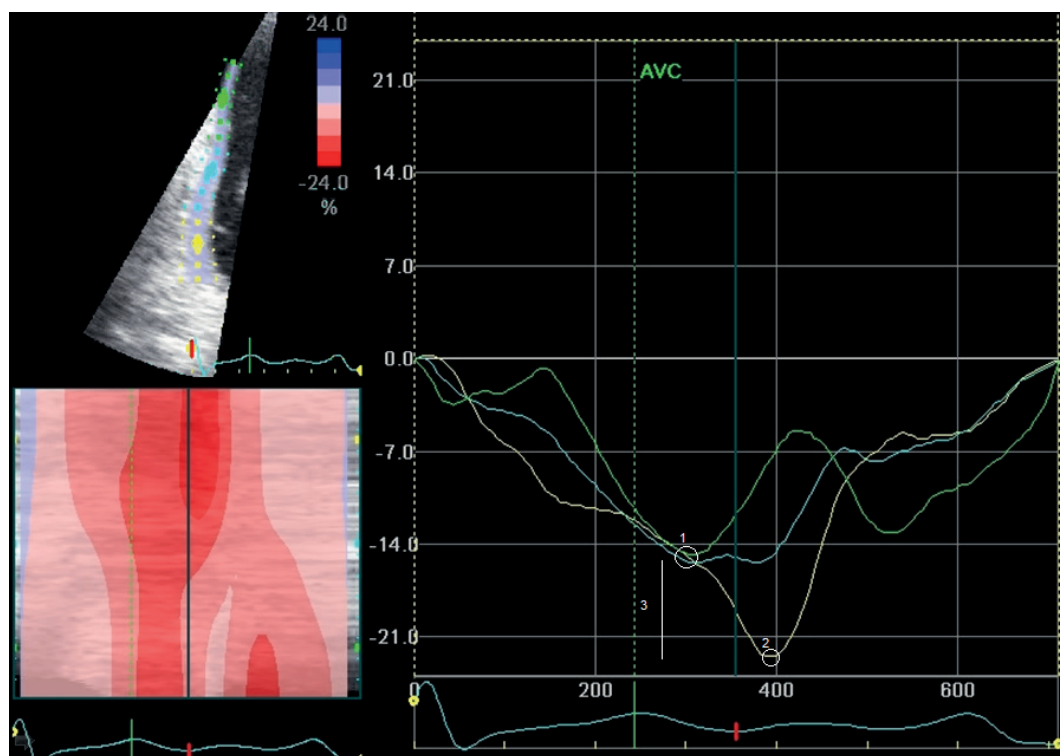


Рис. 4. Оценка постсистолической деформации базального сегмента нижней стенки ЛЖ:

1 — величина систолической деформации, 2 — величина постсистолической деформации, 3 — разница между величинами систолической и постсистолической деформации, ПСИ = $(2)/(3) \times 100$

рочение после закрытия аортального клапана является частой находкой при острой ишемии. Пример оценки постсистолической деформации и расчета постсистолического индекса (ПСИ) представлен на рисунке 4. Сегментарная продольная деформация и скорость деформации оказываются сниженными в сегментах, которые при визуальном анализе кажутся нормокинетическими, но кровоснабжаются из бассейна артерии со стенозом $> 70\%$ [12], а в исследовании B. Sjøli et al. достоверным критерием ишемизированного миокарда стало снижение сегментарной циркуферентной деформации миокарда менее $13,3\%$ [13]. У больных с инфарктом миокарда (ИМ) ГПД коррелирует с пиковым уровнем тропонина Т и обширностью ИМ [14], а ГПД, измеренная сразу после реперфузионной терапии, является надежным предиктором ремоделирования ЛЖ и развития ХСН или летального исхода [15]. При сопоставлении данных магнитно-резонансной томографии сердца и показателей продольной деформации миокарда последние коррелировали с количеством рубцовой ткани и глубиной трансмурального повреждения [16]. В исследовании

П. И. Медведева и соавторов у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий наиболее выраженное снижение продольной деформации наблюдалось в сегментах, кровоснабжаемых из бассейна передней межжелудочковой артерии [17], а Е. Н. Павлюкова с соавторами показала, что снижение ГПД после стентирования коронарных артерий у пациентов со стабильной ИБС может быть ассоциировано с повышением уровня тропонина выше референтного значения, но ниже порогового значения для ИМ 4 типа, что объясняется микрососудистой эмболией [18].

Стресс-эхокардиография для оценки преходящей ишемии миокарда

Одно из наиболее перспективных направлений использования деформации миокарда — метод стресс-эхоКГ. По данным литературы, анализ ГПД при стресс-эхоКГ с добутамином может улучшать точность метода [19], однако, согласно рекомендациям по проведению стресс-эхокардиографии Американского общества эхокардиографии (ASE), конкретного параметра, достоверно отражающего

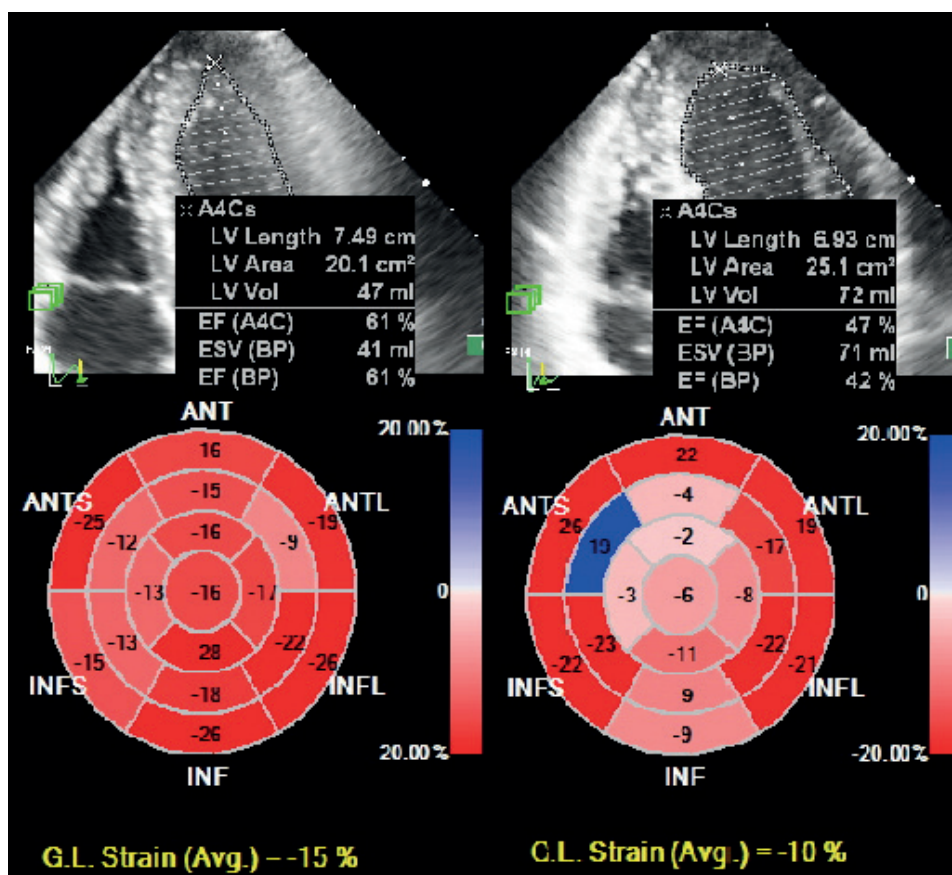


Рис. 5. Пример снижения регионарной и глобальной деформации миокарда при положительном результате стресс-эхоКГ у пациента со стенозом передней межжелудочковой артерии.

Слева сверху — данные анализа фракции выброса левого желудочка, снизу — диаграмма «бычий глаз» до нагрузки, справа — после нагрузки

ишемии миокарда, в настоящий момент не найдено, и в целом анализ деформации пока не позволяет повысить чувствительность исследования в сравнении с визуальной оценкой [20]. Тем не менее в работе V. Uusitalo et al. при сопоставлении результатов стресс-эхоКГ с добутамином и ПЭТ-КТ с оценкой перфузии миокарда у 50 пациентов с известной анатомией коронарных артерий увеличенный ПСИ и сниженное значение ГПД в раннем восстановительном периоде оказались достоверными предикторами стенозов коронарных артерий, а диагностическая точность при комбинировании визуальной оценки сократимости и оценки деформации или ПСИ оказалась выше, чем только при визуальной оценке сократимости [21]. С. Aggeli et al. провели анализ показателей деформации при стресс-эхоКГ с добутамином у 100 пациентов с известными данными коронарографии. Чувствительность и специфичность теста в выявлении стенозов коронарных артерий при визуальной оценке была 78 и 88 %, при оценке ГПД — 81 и 72 %, при оценке скручивания ЛЖ — 81 и 82 % соответственно. Комбинирование визуальной оценки со скручиванием ЛЖ позволило увеличить чувствительность до 91 %, при снижении специфичности — до 79 % [22]. Наконец, A. C. Ng et al. сравнили комбинации визуальной оценки с тремя видами глобальной деформации ми-

окарда (продольной, радиальной и циркуферентной) при стресс-эхоКГ с добутамином у 102 пациентов с выполненной коронарографией. Дополнение визуальной оценки регионарной сократимости ГПД позволило увеличить показатели чувствительности с 76 до 100 %, точности с 82,1 до 96,3 %, однако, со снижением специфичности с 92,9 до 87,5 % [23].

Пример снижения регионарной и глобальной деформации миокарда при положительном результате стресс-эхоКГ у пациента со стенозом передней межжелудочковой артерии представлен на рисунке 5.

Таким образом, применение деформации миокарда при стресс-эхоКГ представляется перспективным. Стоит отметить, что особое внимание при трактовке показателей деформации при нагрузке необходимо уделять постнагрузке на ЛЖ, то есть уровню АД [24, 25].

Оценка жизнеспособности миокарда

Продемонстрировано, что улучшение показателей деформации и скорости деформации при пробе с малыми дозами добутина является маркером жизнеспособного миокарда [26]. В то же время в текущих рекомендациях ASE по стресс-эхоКГ роли деформации миокарда при выполнении данного исследования для оценки жизнеспособности отводится достаточно скромная роль [20]. Методи-

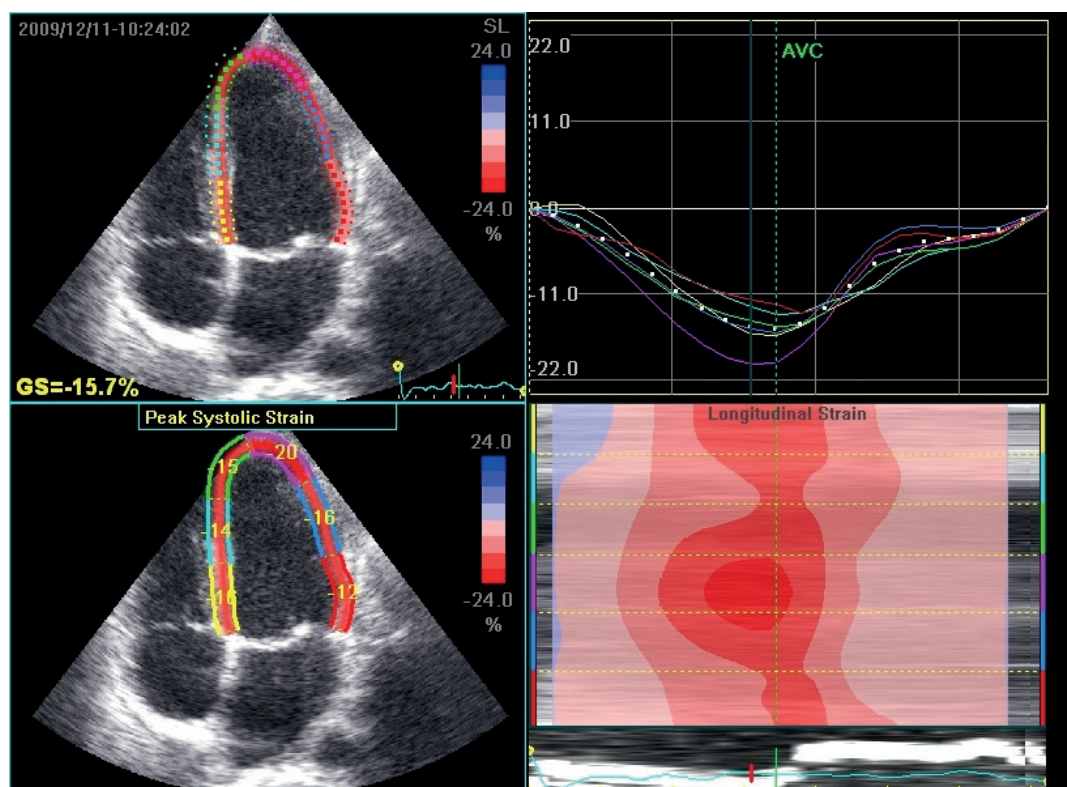


Рис. 6. Пример снижения ГПД при сохранной фракции выброса ЛЖ у пациента с фиброзеластозной недостаточностью и тяжелой митральной регургитацией [56]

ка может применяться в дополнение к визуальной оценке регионарной сократимости ЛЖ, однако результаты проведенных небольших исследований являются недостаточно убедительными [27].

Пороки аортального и митрального клапанов

Параметры деформации и скорости деформации миокарда меняются у пациентов с пороками клапанов сердца на фоне изменений пред- и постнагрузки на ЛЖ и отражают субклиническую систолическую дисфункцию ЛЖ и прогноз. Так, у бессимптомных пациентов с тяжелым аортальным стенозом (АС) снижение ГПД менее -15% служит маркером неблагоприятного исхода [28] даже при нормальной ФВ ЛЖ [29], а при низкоградиентном тяжелом АС на фоне низкой ФВ ЛЖ ГПД в покое менее -9% и при тесте с добутином менее -10% коррелирует с высокой трехгодичной смертностью [30]. По данным О. С. Чумаковой и соавторов степень снижения ГПД при тяжелом АС коррелирует с площадью аортального клапана, ФВ и степенью гипертрофии миокарда ЛЖ и может служить дополнительным прогностическим маркером при отборе пациентов на хирургическое лечение [31].

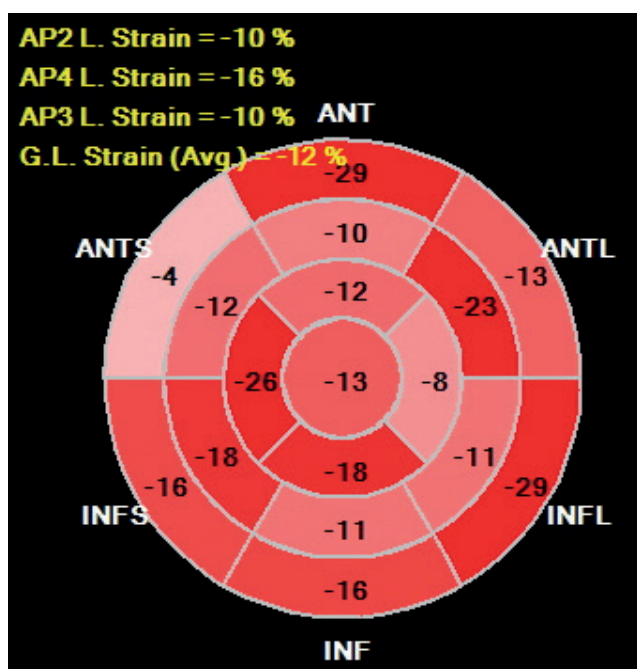


Рис. 7. Пример снижения глобальной продольной деформации при сохранной фракции выброса ЛЖ у пациента с тяжелой аортальной регургитацией

Объемная перегрузка ЛЖ у пациентов с тяжелой аортальной и митральной недостаточностью (МН) также влияет на деформацию миокарда. Так,

ГПД менее -18% является предиктором систолической дисфункции ЛЖ в послеоперационном периоде у пациентов с тяжелой МН и может использоваться для их отбора на кардиохирургическое лечение [32], а Ю. И. Бузиашвили и соавторы продемонстрировали снижение систолической скорости деформации ЛЖ и папиллярных мышц при тяжелой ишемической МН [33].

При тяжелой и умеренной аортальной недостаточности ГПД также может быть предиктором дисфункции ЛЖ [34], в частности установлено ее пороговое значение $-19,5\%$ для пациентов моложе 16 лет [35]. Пример снижения ГПД у пациента с тяжелой МН на фоне миксоматозной дегенерации створок представлен на рисунке 6, у пациента с тяжелой аортальной недостаточностью — на рисунке 7. В обоих случаях ФВ ЛЖ сохранна.

Важным моментом во внедрении технологии оценки ГПД в диагностический алгоритм при пороках клапанов сердца стало ее упоминание в рекомендациях 2016 года по проведению стресс-эхоКГ у пациентов с неишемической болезнью сердца. Прирост ГПД менее 2% , согласно этому документу, отражает снижение резерва сократимости ЛЖ [36].

Болезни накопления с вовлечением миокарда

Поскольку деформация миокарда характеризует ткань сердечной мышцы и позволяет дифференцировать ее активное и пассивное движение, методика оказалась актуальна при различных некоронарогенных заболеваниях миокарда, сопровождающихся фиброзом ЛЖ. Так, у пациентов с амилоидозом сердца значение ГПД миокарда менее $-11,78\%$ имеет большее прогностическое значение в сравнении с ФВ ЛЖ и некоторыми клиническими и биохимическими показателями [37]. ГПД ЛЖ играет роль при болезни Фабри и атаксии Фридриха [38], а значение отношения продольной систолической деформации миокарда межжелудочковой перегородки на апикальном и базальном уровнях менее $2,1$ у пациентов с гипертрофией ЛЖ позволяет предположить наличие амилоидоза с чувствительностью 88% и специфичностью 85% . Значение же этого показателя более $2,1$ говорит в пользу того, что гипертрофия ЛЖ скорее обусловлена АГ, болезнью Фабри или атаксией Фридриха [39]. Пример снижения ГПД при сохранной ФВ ЛЖ при доказанном AL-амилоидозе сердца представлен на рисунке 8.

Оценка кардиотоксических эффектов химиотерапии

Развитие кардиотоксического эффекта химиотерапии является одной из главных причин инва-

лизидации и смертности у успешно пролеченных пациентов с онкологическими заболеваниями [40], причем у больных с симптомами ХСН смертность в течение двух лет достигает 60 %. Поскольку снижение ФВ ЛЖ является далеко не первым проявлением дисфункции ЛЖ, очевидна необходимость использования более чувствительных маркеров развития кардиотоксического эффекта [41]. Оптимальной в оценке кардиотоксичности принято считать ГПД [42], снижение которой на 10–15 % от исходного уровня имеет наибольшую чувствительность для предсказания кардиотоксичности [43]. В 2014 году был дан старт первому многоцентровому рандомизированному исследованию SUCCOUR, целью которого является установление роли ГПД в назначении и подборе кардиопротекторной терапии у пациентов, получающих химиотерапию [44].

Наконец, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по оценке кардиотокси-

ческих эффектов химиотерапии 2016 года, пороговым значением для выявления кардиотоксичности принято относительное снижение ГПД на 15 % по сравнению с исходным на фоне проведения химиотерапии [45]. Таким образом, в данной относительно новой области кардиологии оценка деформации миокарда заняла свое место в качестве стандарта диагностики.

Пациенты после трансплантации сердца

По данным А. Tseng et al., у реципиентов после трансплантации сердца с нормальной ФВ ЛЖ снижение ГПД менее –8,11 % позволяет определить отторжение трансплантата с чувствительностью 76 % и специфичностью 88 %, а снижение скорости продольной деформации миокарда менее –1,03 1/сек — с чувствительностью 67 % и специфичностью 93 % [46]. В исследовании F. Sera et al. снижение ГПД ниже –14,8 % позволяло выявить пациентов с оттор-

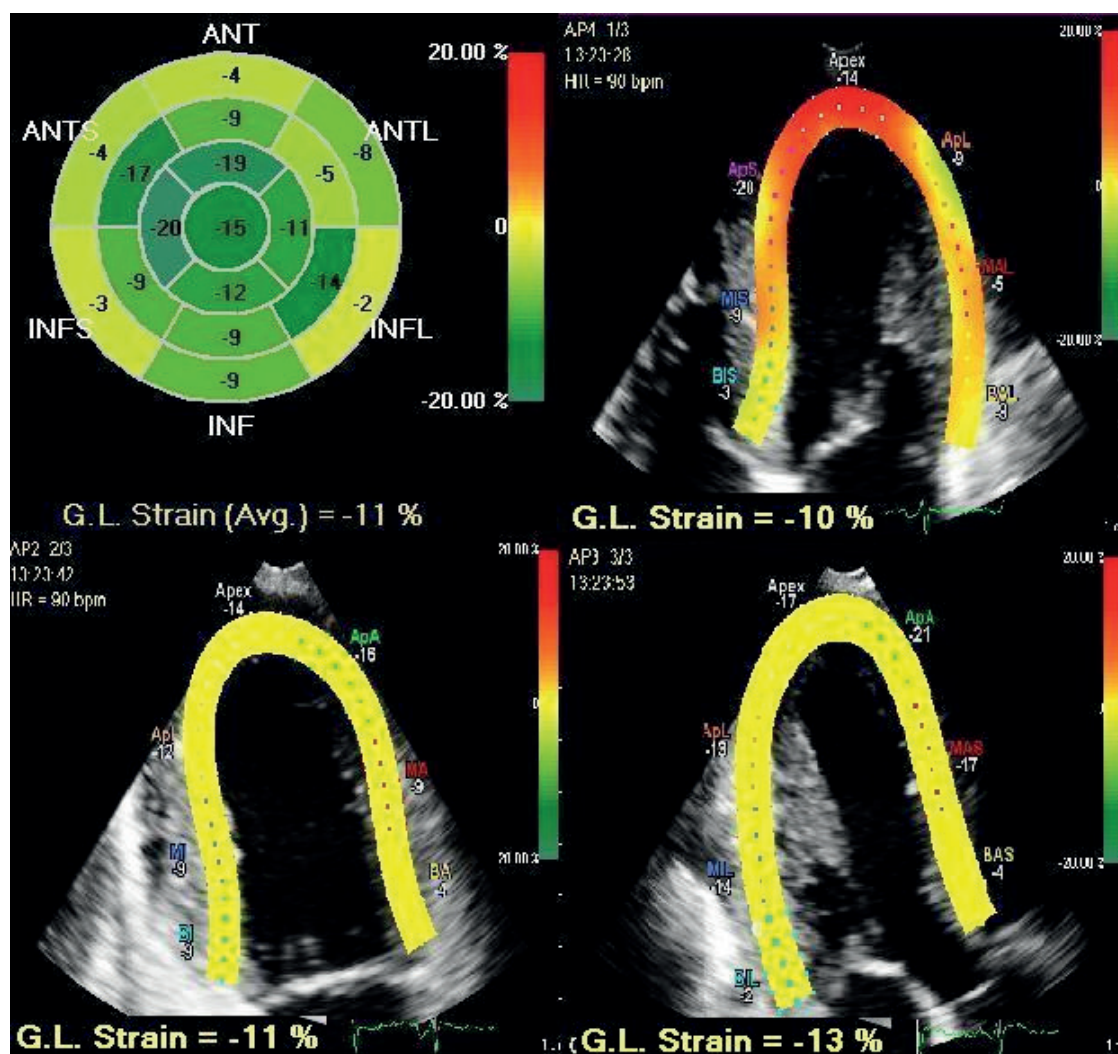


Рис. 8. Пример снижения глобальной продольной деформации при сохранной фракции выброса ЛЖ у пациентки с установленным AL-амилоидозом сердца

жением трансплантированного сердца, требующих медикаментозного лечения данной реакции, с чувствительностью 64 % и специфичностью 63 % [47].

Анализ деформации миокарда в трехмерном режиме

Несмотря на то, что трехмерные видео-изображения имеют более низкую частоту кадров и разрешающую способность, возможности анализа полного объема ЛЖ на одном изображении по-прежнему привлекают исследователей [48]. С. Yodwut et al. показали, что при записи трехмерного изображения из 4 и 6 кинопетель (18 и 25 кадров в секунду соответственно) показатели деформации сопоставимы с данными, полученными при анализе двухмерных изображений на большой частоте кадров; качественная же потеря информации о движении пятен в трехмерном объеме происходит при снижении количества используемых для построения изображения кинопетель до 1 и 2 (5 и 10 кадров в секунду соответственно) [49]. Несомненным преимуществом методики трехмерной оценки деформации миокарда является ее быстрота и меньшая зависимость результатов от формы ЛЖ. Нормальные значения трехмерной деформации в разных возрастных группах были определены S.A. Kleijn et al. на выборке, включавшей 303 пациента в возрасте от 18 до 82 лет [50]. A. Thorstensen et al. выявили корреляцию между

результатами такого анализа и результатами магнитно-резонансной томографии сердца у пациентов с недавно перенесенным ИМ [51]. 3D-ГПД оказалась снижена у пациентов с аортальными пороками в сравнении со здоровыми субъектами из группы контроля, причем при АС показатели продольной деформации снижаются в большей степени (–14,3 % vs. 19,3 %), чем при аортальной недостаточности (–16,9 % vs. –19,3 %), а показатели циркуферентной деформации напротив ниже при аортальной недостаточности (–15,9 % vs. –18,5 %), чем при АС (–18,2 % vs. –18,5 %) [52]. У пациентов с АГ значения трехмерной деформации также отличаются от показателей у субъектов без АГ [53], причем большему влиянию при АГ подвержена регионарная трехмерная деформация (global area strain) $-29,1 \pm 2,5\%$ vs. $-33,6 \pm 3,4\%$. Данная технология может применяться для определения прогноза и тактики лечения у пациентов с АГ, ИБС и различными кардиомиопатиями [54].

Недостатком методики является малая доступность эхокардиографических датчиков и программного обеспечения, необходимых для трехмерного анализа. Также стоит сказать о нерешенной проблеме межвендорной вариабельности 3D-деформации миокарда, когда у одного и того же пациента результаты анализа могут различаться при работе с разным программным обеспечением [55].

Таблица 1. Пороговые значения глобальной продольной деформации миокарда в норме и при различных вариантах поражения миокарда

Нозология	Пороговое значение GLS, %	Ссылка на литературный источник
Норма	(–15,9) – (–22,1)	[2]
ГКМП	–14,3	[9]
АС	–15	[9]
Низкоградиентный АС	–9 в покое –10 при тесте с добутамином	[30]
АН	–19,5	[35]
МН	–18	[32]
Кардиотоксичность	(–10) – (–15)	[43]
Амилоидоз	–11,78	[37]
ТС	–8,11	[46]
ТС	–14,8	[47]

Примечания: GLS — global longitudinal strain, глобальная продольная деформация, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, АС — аортальный стеноз, АН — аортальная недостаточность, МН — митральная недостаточность, ТС — трансплантация сердца.

В таблице 1 представлены пороговые значения ГПД миокарда в норме и при различных заболеваниях сердца, освещенных в разделах данной статьи.

Выводы

Очевидно, что анализ деформации и скорости деформации является полезным и перспективным инструментом в современной кардиологии, о чем говорят данные крупных исследований. В настоящее время наиболее актуальным представляется поиск той когорты пациентов, в которой использование этой методики позволит скорректировать тактику лечения и повлиять на принятие клинического решения.

Опубликованные данные свидетельствуют о возможности использования анализа деформации миокарда при принятии клинических решений как у пациентов с такой распространенной патологией, как ИБС, АГ, пороки клапанов сердца и кардиомиопатия, так и при более редких состояниях, таких как амилоидоз, болезни накопления и токсическое поражение миокарда, а также после трансплантации сердца.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Kozlov PS, Malev EG, Prokudina MN, et al. Strain and strain rate—novel technique for quantification of regional myocardial function. *Arterial'naya gipertenziya=Arterial Hypertension*. 2010; 16(2):215–217. In Russian [Козлов П.С., Малев Э.Г., Прокудина М.Н. и др. Деформация и скорость деформации — новые возможности количественной оценки регионарной функции миокарда. Артериальная гипертензия. 2010; 16 (2): 215–217].
2. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, et al. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013; 26 (2): 185–191.
3. von Scheidt F, Kiesler V, Kaestner M, et al. Left ventricular strain and strain rate during submaximal semisupine bicycle exercise stress echocardiography in healthy adolescents and young adults: systematic protocol and reference values. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020; 33 (7): 848–857.
4. Burns AT, La Gerche A, D'hooge J, et al. Left ventricular strain and strain rate: characterization of the effect of load in human subjects. *Eur J Echocardiogr*. 2010; 11 (3): 283–289.
5. Ha J-W, Juracan EM, Mahoney DW, et al. Hypertensive response to exercise: a potential cause for new wall motion abnormality in the absence of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39 (2): 323–327.
6. Shin J-H, Shiota T, Kim Y-J, et al. False-positive exercise echocardiograms: impact of sex and blood pressure response. *Am Heart J*. 2003; 146 (5): 914–919.
7. Ayoub AM, Keddeas VW, Ali YA, et al. Subclinical LV dysfunction detection using speckle tracking echocardiography in hypertensive patients with preserved LV ejection fraction. *Clin Med Insights Cardiol*. 2016; 10: 85–90.
8. Chevplyanskaya ON, Dudarev MV, Mel'nikov AV. Strain rate and the coronary blood flow in patients with high normal blood pressure. *Arterial'naya gipertenziya=Arterial hypertension*. 2016; 22 (3): 282–290. In Russian [Чевплянская О.Н., Дударев М.В., Мельников А.В. Продольная деформация левого желудочка и состояние коронарного кровотока у пациентов с высоким нормальным артериальным давлением. Артериальная гипертензия. 2016; 22 (3): 282–290].
9. Afonso L, Kondur A, Simegn M, et al. Two-dimensional strain profiles in patients with physiological and pathological hypertrophy and preserved left ventricular systolic function: a comparative analyses. *BMJ Open*. 2012; 2 (4): e001390.
10. Abozguia K, Nallur-Shivu G, Phan TT, et al. Left ventricular strain and untwist in hypertrophic cardiomyopathy: relation to exercise capacity. *Am Heart J*. 2010; 159 (5): 825–832.
11. Faber L, Prinz C, Welge D, et al. Peak systolic longitudinal strain of the lateral left ventricular wall improves after septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a follow-up study using speckle tracking echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2011; 27 (3): 325–333.
12. Hoit BD. Strain and strain rate echocardiography and coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011; 4 (2): 179–190.
13. Sjøli B, Ørn S, Grenne B, et al. Diagnostic capability and reproducibility of strain by Doppler and by speckle tracking in patients with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009; 2 (1): 24–33.
14. Bertini M, Mollema SA, Delgado V, et al. Impact of time to reperfusion after acute myocardial infarction on myocardial damage assessed by left ventricular longitudinal strain. *Am J Cardiol*. 2009; 104 (4): 480–485.
15. Park YH, Kang S-J, Song J-K, et al. Prognostic value of longitudinal strain after primary reperfusion therapy in patients with anterior-wall acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008; 21 (3): 262–267.
16. Roes SD, Mollema SA, Lamb HJ, et al. Validation of echocardiographic two-dimensional speckle tracking longitudinal strain imaging for viability assessment in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction and comparison with contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Am J Cardiology*. 2009; 104 (3): 312–317.
17. Medvedev PI, Alekhin MN, Sidorenko BA. Value of longitudinal systolic deformation of a myocardium of the left ventricle at patients with coronary heart diseases. *Kremlevskaya medicina. Klinicheskij vestnik=Kremlin medicine. Clinical bulletin*. 2017; 3:79–86. In Russian [Медведев П.И., Алехин М.Н., Сидоренко Б.А. Значение продольной систолической деформации миокарда левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2017; 3: 79–86].
18. Pavlyukova EN, Gladkikh NN, Baev AE, et al. Global longitudinal strain of the left ventricle after coronary stenting in stable ischemic heart disease. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal=Russian Journal of Cardiology*. 2016; 21 (2): 37–42. In Russian [Павлюкова Е.Н., Гладких Н.Н., Баев А.Е. и др. Глобальная деформация левого желудочка в продольном направлении после стентирования коронарных артерий у пациентов со стабильной

ишемической болезнью сердца. Российский кардиологический журнал. 2016; 21 (2): 37–42].

19. Dandel M, Lehmkuhl H, Knosalla C, et al. Strain and strain rate imaging by echocardiography — basic concepts and clinical applicability. *Curr Cardiol Rev*. 2009; 5(2): 133–148.

20. Pellikka PA, Arruda-Olson A, Chaudhry FA, et al. Guidelines for performance, interpretation, and application of stress echocardiography in ischemic heart disease: from the American society of echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020; 33 (1): 1–41.

21. Uusitalo V, Luotolahti M, Pietila M, et al. Two-dimensional speckle-tracking during dobutamine stress echocardiography in the detection of myocardial ischemia in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016; 29 (5): 470–479.

22. Aggeli C, Lagoudakou S, Felekos I, et al. Two-dimensional speckle tracking for the assessment of coronary artery disease during dobutamine stress echo: clinical tool or merely research method. *Cardiovasc Ultrasound*. 2015; 13: 43.

23. Ng ACT, Sitges M, Pham PN, et al. Incremental value of 2-dimensional speckle tracking strain imaging to wall motion analysis for detection of coronary artery disease in patients undergoing dobutamine stress echocardiography. *Am Heart J*. 2009; 158 (5): 836–844.

24. Donal E, Bergerot C, Thibault H, et al. Influence of afterload on left ventricular radial and longitudinal systolic functions: a two-dimensional strain imaging study. *Eur J Echocardiogr*. 2009; 10 (8): 914–921.

25. Rhea IB, Rehman S, Jarori U, et al. Prognostic utility of blood pressure-adjusted global and basal systolic longitudinal strain. *Echo Res Pract* 2016; 3 (1): 17–24.

26. Hoffmann R, Altiok E, Nowak B, et al. Strain rate measurement by doppler echocardiography allows improved assessment of myocardial viability in patients with depressed left ventricular function. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39 (3): 443–449.

27. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2012; 126 (25): e354–471.

28. Yingchoncharoen T, Gibby C, Rodriguez LL, et al. Association of myocardial deformation with outcome in asymptomatic aortic stenosis with normal ejection fraction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012; 5 (6): 719–725.

29. Kusunose K, Goodman A, Parikh R, et al. Incremental prognostic value of left ventricular global longitudinal strain in patients with aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014; 7 (6): 938–945.

30. Dahou A, Bartko PE, Capoulade R, et al. Usefulness of global left ventricular longitudinal strain for risk stratification in low ejection fraction, low-gradient aortic stenosis: results from the multicenter True or Pseudo-Severe Aortic Stenosis study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015; 8 (3): e002117.

31. Chumakova OS, Tipteva TA, Alekhin MN, et al. Early systolic dysfunction of left ventricular myocardium is reflected on electrocardiogram of patients with aortic

stenosis. *Kardiologiya=Cardiology*. 2015; 55 (12): 42–48. In Russian [Чумакова О.С., Типтева Т.А., Алехин М.Н. и др. Отражение ранней систолической дисфункции миокарда левого желудочка на электрокардиограмме у больных с аортальным стенозом. *Кардиология*. 2015; 55 (12): 42–48].

32. Mascle S, Schnell F, Thebault C, et al. Predictive value of global longitudinal strain in a surgical population of organic mitral regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012; 25 (7): 766–772.

33. Buziashvili YuI, Koksheneva IV, Asymbekova EU, et al. Left ventricular and papillary muscles deformation in patients with coronary artery disease and ischemic mitral regurgitation. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya hirurgiya=Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2019; 12 (2): 100–109. In Russian [Бузиашвили Ю.И., Кокшенева И.В., Асымбекова Э.У. и др. Деформация миокарда левого желудочка и папиллярных мышц митрального клапана у больных с ишемической болезнью сердца и ишемической митральной регургитацией. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2019; 12 (2): 100–109].

34. Park SH, Yang YA, Kim KY, et al. Left ventricular strain as predictor of chronic aortic regurgitation. *Cardiovasc Ultrasound*. 2015; 23 (2): 78–85.

35. Di Salvo G, Rea A, Mormile A, et al. Usefulness of bidimensional strain imaging for predicting outcome in asymptomatic patients aged ≤ 16 years with isolated moderate to severe aortic regurgitation. *Am J Cardiol*. 2012; 110 (7): 1051–1055.

36. Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, et al. The clinical use of stress echocardiography in non-ischaemic heart disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016; 17 (11): 1191–1229.

37. Buss SJ, Emami M, Mereles D, et al. Longitudinal left ventricular function for prediction of survival in systemic light-chain amyloidosis: incremental value compared with clinical and biochemical markers. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60 (12): 1067–1076.

38. Liu D, Hu K, Nordbeck P, et al. Longitudinal strain bull's eye plot patterns in patients with cardiomyopathy and concentric left ventricular hypertrophy. *Eur J Med Res*. 2016; 21 (1): 21.

39. Liu D, Hu K, Niemann M, et al. Effect of combined systolic and diastolic functional parameter assessment for differentiation of cardiac amyloidosis from other causes of concentric left ventricular hypertrophy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013; 6 (6): 1066–1072.

40. Chatterjee K, Zhang J, Honbo N, et al. Doxorubicin cardiomyopathy. *Cardiology*. 2010; 115 (2): 155–162.

41. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol*. 2011; 107 (9): 1375–1380.

42. Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014; 27 (9): 911–939.

43. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim K-D, et al. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and

after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63 (25 Pt A): 2751–2768.

44. Ornell D. Assessing cardiotoxicity due to cancer therapy. *Imaging Technology News, radiation oncology.* <https://www.itnonline.com/article/assessing-cardiotoxicity-due-cancer-therapy-0> (07 September 2016).

45. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016; 37 (36): 2768–2801.

46. Tseng AS, Clavell AL, Pellicka PA, et al. Can strain echocardiography predict rejection in heart transplant recipients with normal ejection fraction? *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61 (Suppl 10): E1124.

47. Sera F, Kato TS, Farr M, et al. Left ventricular longitudinal strain by speckle-tracking echocardiography for the detection of treatment-requiring rejection in clinically asymptomatic heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61 (Suppl 10): E1028.

48. Perez de Isla L, Balcones DV, Fernandez-Golfín C, et al. Three-dimensional-wall motion tracking: a new and faster tool for myocardial strain assessment: comparison with two-dimensional-wall motion tracking. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009; 22 (4): 325–330.

49. Yodwut C, Weinert L, Klas B, et al. Effects of frame rate on three-dimensional speckle-tracking-based measurements of myocardial deformation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012; 25 (9): 978–985.

50. Kleijn SA, Pandian NG, Thomas JD, et al. Normal reference values of left ventricular strain using three-dimensional speckle tracking echocardiography: results from a multicentre study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015; 16 (4): 410–416.

51. Thorstensen A, Dalen H, Hala P, et al. Three-dimensional echocardiography in the evaluation of global and regional function in patients with recent myocardial infarction: a comparison with magnetic resonance imaging. *Echocardiography.* 2013; 30 (6): 682–692.

52. Li C-M, Li C, Bai W-J, et al. Value of three-dimensional speckle-tracking in detecting left ventricular dysfunction in patients with aortic valvular diseases. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013; 26 (11): 1245–1252.

53. Galderisi M, Esposito R, Schiano-Lomoriello V, et al. Correlates of global area strain in native hypertensive patients: a three-dimensional speckle-tracking echocardiography study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2012; 13 (9): 730–738.

54. Sun Y-J, Wang F, Zhang R-S, et al. Incremental value of resting three-dimensional speckle-tracking echocardiography in detecting coronary artery disease. *Exp Ther Med.* 2015; 9 (6): 2043–2046.

55. Streiff C, Zhu M, Shimada E, et al. Mitigation of variability among 3D echocardiography-derived regional strain values acquired by multiple ultrasound systems by vendor independent analysis. *PLoS One.* 2016; 11 (5): e0153634.

56. Malev E, Kim G, Mitrofanova L, Zemtsovsky E. Preoperative left ventricular function in degenerative mitral valve disease. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2014; 15 (3): 222–229.

Информация об авторах:

Карев Егор Андреевич, врач функциональной диагностики, врач-кардиолог, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Вербилло Сергей Леонидович, врач функциональной диагностики, врач-кардиолог, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Малев Эдуард Геннадиевич, д.м.н., ведущий научный сотрудник НИЛ соединительно-тканых дисплазий, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Прокудина Мария Николаевна, д.м.н., профессор, врач-кардиолог, врач функциональной диагностики, ООО «Международный центр сердца»;

Мочалов Павел Александрович, врач-кардиолог, врач функциональной диагностики, ООО «Международный центр сердца»;

Боброва Екатерина Александровна, врач функциональной диагностики, врач-кардиолог, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Малинина Надежда Петровна, врач-кардиолог, врач функциональной диагностики, ООО «Международный центр сердца»;

Козленок Андрей Валерьевич, к.м.н., руководитель НИО клинической физиологии кровообращения, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Karev Egor A., Functional Diagnostics Specialist, Cardiologist, Almazov National Medical Research Centre;

Verbilo Sergey L., Functional Diagnostics Specialist, Cardiologist, Almazov National Medical Research Centre;

Malev Eduard G., MD, PhD, Leading Researcher of Research Laboratory for Connective Tissue Disorders, Almazov National Medical Research Centre;

Prokudina Maria N., M.D., Dr. Sci., Professor, Cardiologist, International Centre of the Heart;

Mochalov Pavel A., Functional Diagnostics Specialist, Cardiologist, International Center of the Heart;

Bobrova Ekaterina A., Functional Diagnostics Specialist, Cardiologist, Almazov National Medical Research Centre;

Malinina Nadejda P., Functional Diagnostics Specialist, Cardiologist, International Center of the Heart;

Kozlenok Andrey V., MD, PhD, Head of Research Department for Circulatory Physiology, Almazov National Medical Research Centre.

КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ РИСКИ У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ С ПОМОЩЬЮ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Горлова И. А., Омельченко М. Ю., Соколова Л. А.,
Бондаренко Б. Б.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Горлова Ирина Александровна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: gorlova_ia@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 26.07.2020
и принята к печати 07.12.2020.

Резюме

Россия занимает второе место среди европейских стран по количеству выполняемых циклов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Доля детей, зачатых с применением ВРТ, увеличивается ежегодно. В представленном обзоре собраны данные о влиянии новых репродуктивных технологий на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Потенциальные риски для здоровья плода при использовании ВРТ возможны на всех этапах эмбрио- и органогенеза. Наиболее актуальным считается увеличение частоты врожденных пороков развития (ВПР) у детей после ВРТ по сравнению с их частотой в естественной популяции. Частота ВПР связывается не только с применением ВРТ, но и с такими факторами, как генетические особенности, возраст и состояние здоровья матери, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, многоплодие, низкая масса тела при рождении плода. У детей, зачатых при помощи ВРТ, отмечается появление ранних признаков системной эндотелиальной дисфункции, метаболических нарушений (липидный обмен, повышение уровня глюкозы), врожденных пороков сердца (дефект межжелудочковой перегородки, малая аномалия развития сердца (ложная хорда), открытый артериальный проток, открытое овальное окно). Признаются необходимыми совершенствование методов пренатальной диагностики ВПР на ранних сроках беременности и регулярные медицинские обследования детей, зачатых с использованием ВРТ.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, кардиоваскулярный риск, нарушения липидного обмена, пороки развития, пороки сердца, эндотелиальная дисфункция.

Для цитирования: Горлова И.А., Омельченко М.Ю., Соколова Л.А. и др. Кардиоваскулярные риски у детей, рожденных с помощью репродуктивных технологий. Трансляционная медицина. 2020; 7 (6): 29-38. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-6-29-38

CARDIOVASCULAR RISKS IN INFANTS BORN WITH REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

Gorlova I. A., Omelchenko M. Ju., Sokolova L. A., Bondarenko B. B.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Gorlova Irina A.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: gorlova_ia@almazovcentre.ru

Received 26 July 2020; accepted
07 December 2020.

Abstract

Russia is on the second place among European countries in the number of completed cycles of assisted reproductive technologies (ART). The proportion of children conceived using ART becomes annually higher. The present review summarises data on the impact of new reproductive technologies on the risk of developing cardiovascular diseases are presented. Potential health risks in the introduction of ART in babies born are discussed in numerous studies, the impact on all stages of embryo- and organogenesis is noted. The greatest problem is a possible increase in the incidence of congenital malformations (CM) in children after ART compared to the latter in the natural population. The frequency of CM is due not only to the use of ART, but also to factors such as genetic characteristics, age and state of health of the mother, aggravated obstetric-gynecological history, multiplicity, low birth weight of the fetus. In children conceived with ART, often appear early symptoms of systemic endothelial dysfunction, metabolic disorders (lipid metabolism, glucose level), congenital heart defects (interventricular septum defect, small cardiac development abnormality (false chord), open arterial duct, open oval window). There is a need to improve prenatal diagnostics of CM in early pregnancy and regular medical examinations of children conceived with ART.

Key words: assisted reproductive technologies, cardiovascular risk, congenital heart defects, congenital malformations, endothelial dysfunction, lipid metabolism disorders.

For citation: Gorlova IA, Omelchenko MJu, Sokolova LA, et al. Cardiovascular risks in infants born with reproductive technologies. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2020; 7 (6): 29-38. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-6-29-38

Список сокращений: АД — артериальное давление, ВПР — врожденный порок развития, ВПС — врожденный порок сердца, ВРТ — вспомогательные репродуктивные технологии, ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки, ДМПП — дефект межпредсердной перегородки, ЕЗ — естественное зачатие, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, МГВ — малый гестационный возраст, НМТ — низкая масса тела, ОАП — открытый артериальный проток, ООО — открытое овальное окно, ЦНС — центральная нервная система, ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение, ICSI — интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида, Lp(a) — липопротеин А, PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексин типа 9.

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) по праву относятся к одним из наиболее выдающихся достижений XX века, которое сформировалось в результате длительных совместных исследований эмбриологов, биологов, иммунологов, эндокринологов и специалистов других медико-биологических направлений. Главные из этих технологий — экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов (ICSI, IntraCytoplasmic Sperm Injection), — как правило, обеспечивают не только решение проблемы бесплодия, но и рождение обычно здоровых детей, с нормальным развитием и без каких-либо последствий в течение жизни.

В настоящее время 2–5 % детей рождаются при использовании ВРТ [1]. Ежегодно на свет с помощью ВРТ появляется более 300 000 детей. За период с 1978 по 2010 год в мире рождены с помощью ВРТ более 5 000 000 детей [2]. В России в 2003 году посредством ВРТ родилось 1830 детей, в 2011 году их число увеличилось до 14 533, а в 2015 году — уже 30 039 [3, 4].

В основе роста популярности новой репродуктивной технологии лежит несколько причин. К ним относят изменение репродуктивного поведения женщин в сторону более позднего возраста рождения первого ребенка, значительная частота женского и мужского бесплодия, рост доступности ВРТ и программы государственной поддержки их применения.

Хотя использование ВРТ, как правило, считается прогностически благоприятным, тем не менее не исключаются опасения относительно родовых, перинатальных и долгосрочных рисков для ребенка. По мере накопления мирового опыта потенциальные риски для здоровья у рождающихся детей при внедрении ВРТ обсуждаются в литературе все шире [5–8]. По данным литературы, детям, рожденным с применением ВРТ, свойственны повышенный риск перинатальной заболеваемости из-за сниженного гестационного возраста и задержки внутриутробного развития, высокая частота врожденных аномалий развития, нарушений в физическом и психическом развитии. Отмечается большая вероятность последующих госпитализаций, частоты инвалидности, поведенческих и психических нарушений, частоты внутриутробных инфекций и инфекционных заболеваний на первом году жизни [9–12].

Эпидемиологические исследования продемонстрировали связь между патологическими событиями во время развития плода и будущим сердечно-сосудистым риском, тенденцией к ремоделированию сердечно-сосудистой системы, изменениям микроциркуляторного русла у плодов, зачатых ВРТ.

Признается целесообразность оценки влияния «родительских факторов» и факторов, непосредственно связанных с процедурами ВРТ, с учетом различных параметров здоровья детей [13]. Перинатальные исходы беременности, наступившей в результате использования ВРТ, связываются со следующими «родительскими факторами»:

- возраст супружеских пар (в среднем он составляет 35 лет, что увеличивает шансы генетических нарушений у будущего ребенка и осложнений беременности);
- медицинские и генетические проблемы родителей, которые могут оказывать влияние на состояние здоровья будущего поколения.

Бесплодие рассматривается как один из факторов риска ранних сердечно-сосудистых осложнений у женщин [14–17]. У пациенток со сниженным овариальным резервом часто встречается инсулинорезистентность, повышенный уровень С-реактивного белка, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности [14]. По мнению А. Н. Плаксиной (2011), отклонения в состоянии здоровья детей, рожденных при помощи ВРТ, связаны с отягощающими факторами анамнеза матерей, патологическим течением настоящей беременности, преждевременными родами [18].

Искусственное зачатие как метод лечения бесплодия может негативно влиять на все этапы эмбрио- и органогенеза будущего ребенка [19–22]. Исследования последних лет показали, что патология внутриутробного периода развития может определяться не только воздействием неблагоприятных факторов (недостаток питания, гипоксия), но и сама процедура имплантации плодного яйца способна оказать влияние на формирование кардиометаболических заболеваний [23]. ICSI приписывают более высокий риск врожденных дефектов и возможную передачу «плохого качества спермы» мужскому потомству, тогда как донорство ооцитов связывается с повышенным риском преэклампсии и рождения младенцев с низкой массой тела (НМТ) [24].

Установлено, что плодам, как зачатым с помощью ВРТ, так и при малом гестационном возрасте (МГВ), свойственно возникновение сердечно-сосудистого ремоделирования уже в утробе матери. Оба условия часто взаимосвязаны. При этом особенности перинатальной среды могут отражаться как на сердечно-сосудистых структурах плода, так и на их функциях. Впервые это было продемонстрировано на плодах с МГВ, доля которых составляет 7–10 % всех беременностей и которые являются основной причиной перинатальной заболеваемости и смертности. Плодам с МГВ свойственны реконструированные и менее функционально эффективные сердца, большая встречаемость шаровых желудочков с уменьшенным продольным движением и нарушением расслабления. Эти изменения, формирующиеся в утробе матери, сохраняются и после рождения [25]. Показано, что у плодов, зачатых с помощью ВРТ, указанные изменения (шаровидные сердца, расширенное предсердие и пониженная продольная сердечная функция) способны сохраняться до подросткового возраста (11–13 лет). Не исключается вероятность ассоциации ремоделирования сердечно-сосудистой системы плода с низким весом при рождении с последующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертностью во взрослом возрасте [25].

К числу основных проблем применения ВРТ, наряду с невынашиванием и состоянием здоровья потомства, причисляется обусловленное самой технологией многоплодие. Широкое использование в настоящее время ВРТ привело к увеличению его частоты до 30–80 % среди всех случаев многоплодных беременностей [26]. Имеются данные о том, что внутриутробное развитие детей от многоплодной беременности после ВРТ протекает в неблагоприятных условиях в связи с наличием у матерей хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, органов дыхания и гениталий, осложнений беременности в виде угрозы прерывания, анемии, гестоза, многоводия и хронической плацентарной недостаточности [27]. Здоровые доношенные дети от многоплодной беременности после ЭКО по физическому, психомоторному развитию и заболеваемости на первом году жизни и в возрасте 3-х лет не отличаются от детей, родившихся после спонтанной многоплодной беременности. В то же время недоношенные дети от многоплодной беременности после ВРТ на первом году жизни отстают в физическом, психомоторном развитии, часто болеют рахитом, анемией, острыми респираторными вирусными инфекциями, патологией желудочно-кишечного тракта и органов дыхания [27].

Наиболее актуальной проблемой признается риск увеличения у детей после ВРТ частоты врожденных пороков развития (ВПР) по сравнению с частотой их возникновения в естественной популяции [28, 29]. В их структуре основными являются врожденные пороки сердца (ВПС). По данным А. В. Лысенко и соавторов (2013), в структуре заболеваний новорожденных после применения ВРТ преобладали поражение центральной нервной системы (ЦНС) — в 59,4 % случаев, малые аномалии развития органов и систем — в 71,1 %, задержка внутриутробного развития 2–3-й ст. — в 15,4 %, ВПР, в числе которых основными являются пороки сердца — в 6,3 % [30]. По данным выполненного в Финляндии исследования состояния здоровья 304 детей, рожденных после ЭКО в 1990–1995 годах, в сравнении с контрольной группой (569 детей), сформированной по принципу случайной выборки, выявлено, что у «ЭКО-детей» в 4 раза выше распространенность ВПС, преимущественно дефектов межжелудочковой перегородки (ДМЖП) [31]. При оценке состояния здоровья 96 новорожденных после ВРТ [из них доношенных детей 40 (41,6 %), а недоношенных 56 (58,4 %)], аномалии развития были выявлены у 48 (50 %), из них ВПС — у 36 (48 %), ДМЖП — у 1 (1 %), малая аномалия развития сердца (ложная хорда) — у 10 (10,5 %), открытый артериальный проток (ОАП) — у 13 (13,5 %), открытое овальное окно (ООО) — у 12

(12,5 %) [32]. По результатам исследования Ю. В. Черненко и соавторов (2015), при анализе историй развития 83 новорожденных недоношенных детей, рожденных с помощью ВРТ в Саратове, ВПР выявлены у 53 (63,8 %), из них ВПС — у 40 (48,1 %), из них ДМЖП — у 5 (6,0 %), малая аномалия развития сердца (ложная хорда) — у 4 (4,8 %), ОАП — у 13 (15,6 %), ООО — у 18 (21,7 %) [33]. Подчеркивается связь между степенью увеличения предсердий и шаровидности желудочков с выраженностью систолической и диастолической дисфункций [34].

Tararbit K. и соавторы (2013) наблюдали у детей от беременности после применения ВРТ высокий риск развития ВПС в виде дефектов предсердной и межжелудочковой перегородок, аномального отхождения магистральных сосудов от правого желудочка, аномалий проводящей системы сердца [35]. По результатам метаанализа Giorgione V. и соавторы (2018) констатировали повышение риска развития ВПС после применения ВРТ на 50 % [24].

По данным В. О. Мансимова (2011), ВПР были выявлены у 27,6 % детей, родившихся после ВРТ, против общепопуляционной нормы 1,7–3,6 %. Среди пороков развития преобладали ВПС (42,8 %) [36]. Гаджимурадова Н. Д. (2017) сообщает, что у детей, родившихся от одноплодной беременности после ЭКО, чаще, чем в общей популяции, встречаются врожденные малые аномалии развития сердца [37]. Многие виды ВПС встречаются не только изолированно, но и в различных сочетаниях друг с другом, что значительно утяжеляет структуру дефекта. Почти в трети случаев аномалии сердца сочетаются с врожденными пороками ЦНС, опорно-двигательного аппарата, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), мочеполовой системы и др. В работе Соевой Т. В. с соавторами (2016) при обследовании 74 детей, рожденных с применением метода ICSI, показано, что в 24,3 % случаев выявлены врожденные пороки и аномалии развития, и касаются они в основном сердечно-сосудистой, мочевыделительной, пищеварительной и опорно-двигательной систем [38].

По данным Михеевой Е. М. (2019), при комплексном обследовании 82 новорожденных детей, родившихся от одноплодной и многоплодной беременности с применением ВРТ, включая 35 доношенных и 47 недоношенных детей, аномалии сердечно-сосудистой системы [дефект межпредсердной перегородки (ДМПП), ДМЖП, ОАП] отмечались в 35,0 % случаев. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы были выявлены у 42,8 % доношенных детей, родившихся с применением ВРТ. Наиболее часто регистрировались малые аномалии развития: ООО (28,6 %) и аномалии

хордального аппарата (14,3 %). Нарушений кровообращения не выявлено. Малые аномалии развития сердца у недоношенных детей, родившихся с использованием ВРТ, составили в сумме 74,4 %. Структура ВПС была представлена следующим образом: ДМПП — 50,0 %, ДМЖП — 37,5 %, ОАП — 12,5 %. У всех обследуемых недоношенных новорожденных аномалии сердца сопровождались развитием сердечной недостаточности I–II функционального класса. Хирургическая коррекция пороков сердца была признана необходимой 2 детям с ДМЖП. По данным электрокардиографии в группе недоношенных детей, родившихся с использованием ВРТ, зарегистрированы диффузные обменно-дистрофические нарушения в миокарде, признаки перегрузки правого предсердия, перегрузки правого желудочка, ускорение синусового ритма, нарушения проведения в системе правой ножки пучка Гиса [39].

Среди пороков сердечно-сосудистой системы, по данным Зюзиковой З. С. с соавторами (2019), чаще встречались ДМЖП, ДМПП, ложные хорды, дополнительные трабекулы в желудочках, ОАП. Наиболее часто регистрировались дефекты перегородок сердца — 44,4 % [40].

Данные о долгосрочном прогнозе и рисках для здоровья родивших после ВРТ в настоящее время ограничены ввиду коротких сроков от начала внедрения репродуктивных технологий. Их оценка признается возможной не ранее середины XXI века. Однако уже сейчас обращает на себя внимание тенденция к увеличению артериального давления (АД) у детей, рожденных с помощью ВРТ [41]. Одним из первых признаков повышения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у детей, зачатых ВРТ, признается появление ранних признаков системной эндотелиальной дисфункции. Для ее диагностики используют ультразвуковые методы с измерением диаметра артерий верхних конечностей в ответ на реактивную гиперемию. Также отмечено увеличение скорости проведения пульсовой волны по сонным и бедренным артериям, что отражает повышение жесткости сосудистой стенки. У детей, рожденных с помощью ВРТ, отмечено и увеличение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий [42] и аорты [43].

Высказывается мнение о том, что ВРТ индуцируют сосудистую дисфункцию у детей [44]. По данным метаанализа 19 исследований, проведенного Guo X. Y. и соавторами (2017), при сравнении 2112 детей и молодых людей, рожденных после ЭКО, с 4096 после спонтанного зачатия у первых отмечалось повышение систолического АД на 1,88 мм рт. ст. и диастолического АД на 1,51 мм рт. ст. В дру-

гом метаанализе (7 исследований) при сравнении 477 детей, зачатых после ЭКО, с 1852 спонтанно зачатыми детьми у первых отмечалась тенденция к аномальному метаболизму глюкозы: значительное повышение уровня инсулина (0,38 мМЕ/л) при отсутствии существенной разницы уровней глюкозы натощак ($-0,03$ мМ), инсулинорезистентность. Убедительных данных в пользу ожирения или соответствующих нарушений липидного обмена у детей, зачатых с помощью ЭКО, получено не было [45].

По сообщению von Wolff M. и соавторов (2017), согласно результатам пяти исследований, в которых 402 ребенка, зачатых с помощью ЭКО, сравнивались с 382 спонтанно зачатыми, у первых отмечалась диастолическая дисфункция и большая толщина кровеносных сосудов [46].

Отмечено, что у детей, зачатых с использованием ВРТ, выше уровень глюкозы в крови натощак [47], выше уровень липопротеидов высокой плотности и выше или ниже уровень триглицеридов [48]. Указанные различия были незначимы и соответствовали пределам нормальных возрастных диапазонов. У детей, рожденных в результате ВРТ, также отмечается повышение систолического и диастолического АД [47, 48]. Имеются указания и на более высокий индекс массы тела, процент жировой массы, увеличение окружностей плеча и талии, периферической складки кожи у девочек подросткового возраста, зачатых с применением ВРТ, по сравнению с контрольной группой [49].

При изучении уровня таких значимых факторов риска развития атеросклероза, как PCSK9 (пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексин типа 9) и Lp(a) (липопротеин А), у детей, родившихся после ВРТ, по сравнению с контролем естественного зачатия (ЕЗ) отмечено, что уровни PCSK9 повышаются с возрастом у детей с ВРТ, в то время как они снижаются с возрастом у детей с ЕЗ. У «ЭКО-детей» установлены более высокие уровни скорректированного среднего Lp(a), чем дети ICSI и ЕЗ. Последнее свидетельствует о постепенном ухудшении липидемического профиля, что не исключает в дальнейшем повышение сердечно-сосудистого риска.

Исследования функции сердечно-сосудистой системы у детей подросткового возраста, зачатых с помощью ВРТ, единичны. Так, в работе Meister T. A. и соавторов (2018) приводятся данные об обследовании 54 практически здоровых подростков, рожденных после ВРТ, в сравнении с контрольной группой, в которую вошли 43 подростка, сопоставимые по возрасту и полу. Дважды, с интервалом в 5 лет, проведены исследования эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии, скорости распространения пульсовой волны, жесткости артерий,

24-часовое амбулаторное мониторирование АД и измерение толщины комплекса интима-медиа сонной артерии. В первой группе, в отличие от контрольной, были выявлены признаки эндотелиальной дисфункции при отсутствии других значимых факторов кардиоваскулярного риска, тогда как существенной разницы между уровнями АД в группах выявлено не было. При повторном обследовании через 5 лет в первой группе, в отличие от контрольной, отмечалось прогрессирование эндотелиальной дисфункции и тенденция к повышению как систолического, так и диастолического АД [50].

Актуальность изучения сердечно-сосудистых и метаболических рисков у потомства ВРТ находит отражение как в исследованиях на людях, так и в моделях на животных. Так, в частности, у мышей, выведенных методом ВРТ, были зарегистрированы нарушения: эндотелиальная дисфункция, повышенная жесткость сосудистой сети [51], повышенное систолическое АД [52], изменение параметров инсулинорезистентности [53], нарушение активности ферментов, связанных с метаболизмом жирных кислот [54].

При ВРТ дисфункция сосудов у детей также ассоциируется с изменениями легочного кровообращения, о чем свидетельствует развитие гипоксической «высотной» легочной гипертензии [42]. У детей с ВРТ она была даже более выраженной, чем у матерей с преэклампсией, состоянием, сочетающимся с ее развитием [55]. Не исключается, что популяции ВРТ может в дальнейшем оказаться свойственно развитие повышенного риска устойчивой легочной гипертензии при состояниях, связанных с хронической гипоксемией [42].

На современном этапе развития репродуктивной медицины решением проблемы бесплодия является использование ВРТ. Обеспечивая в большинстве случаев эффективное зачатие, они требуют оптимизации подходов к ведению и родоразрешению у женщин с индуцированной беременностью с целью минимизации перинатальных потерь, способствующих рождению здорового ребенка и сохранению здоровья матери [56].

Согласно накопленному мировому опыту, у большинства детей, зачатых с использованием методов ВРТ, не наблюдается отклонений в физическом и нервно-психическом развитии. Актуальна связь увеличения риска аномалий развития новорожденных с родительскими факторами (бесплодием и его длительностью, возрастом супругов на момент зачатия, их состоянием здоровья). Снижение риска возникновения кардиоваскулярной и других патологий предполагает тщательное обследование и лечение женщин до искусственного оплодотворения, регуляр-

ное наблюдение женщины и адекватное ведение беременности, должную пренатальную диагностику [57]. Последняя, как средство профилактики врожденных аномалий, обеспечивает существенное снижение частоты ВПР среди живорожденных детей, в том числе после ВРТ. К настоящему времени появляется все больше доказательств того, что частота ВПР у детей, рожденных после применения ВРТ, не превышает популяционных значений и обусловлена не вспомогательными технологиями, а такими факторами, как генетические характеристики, возраст и состояние здоровья матери, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, НМТ при рождении плода.

Профилактика ВПС предполагает тщательность планирования беременности, исключение воздействия неблагоприятных факторов на плод, медико-генетическое консультирование и проведение разъяснительной работы среди женщин групп риска по рождению детей с сердечной патологией, пренатальную диагностику порока (УЗИ, биопсия хориона, амниоцентез) и оценку показаний к сохранению/прерыванию беременности. Giorgione V. и соавторы (2018) рекомендуют проведение эмбриональной эхокардиографии всем женщинам, забеременевшим после процедуры ЭКО/ICSI, в соответствии с существующими практическими рекомендациями Американской ассоциации кардиологов (American Heart Association), и незамедлительное обращение их к соответствующему специалисту в подозрительных на наличие порока случаях [24].

Опубликованные в 2018 году данные свидетельствуют о необходимости выполнения ВРТ в высокоспециализированных центрах, что резко снижает частоту ВПР и хромосомных аномалий, а уровень первичной заболеваемости рожденных после ЭКО в 2 раза ниже, чем у детей, рожденных без применения ВРТ [58]. Однако соблюдение только указанных мер считается недостаточным. До настоящего времени отсутствуют единые системы мониторинга за состоянием здоровья детей, рожденных при помощи ВРТ, в том числе мониторинга ВПР, даже в случаях, когда беременность, наступившая при помощи вспомогательных технологий, является осложненной. Система раннего выявления и учета ВПР у детей позволяет проследивать их динамику, что необходимо для разработки и проведения целенаправленных и максимально эффективных профилактических мероприятий, приводящих к снижению уровня данной патологии у детей.

Мировым сообществом репродуктологов признано, что отсутствие учета детей, рожденных в результате ВРТ, разработки единых реестров и специальных программ не позволяет достоверно оценить статус ребенка, проследить динамику

его развития и делать выводы о его кардиальных и сердечно-сосудистых рисках. Приходится учитывать и зависимость от желания или нежелания родителей распространяться на тему зачатия. Зачастую родительская пара не знает и не желает вникать в проблемы, предшествующие рождению ребенка. Актуальны и экономическая составляющая, и маркетинговые характеристики рынка ВРТ [59]. Общепризнанно, что «ВРТ оказались прорывом в области преодоления бесплодия, но одновременно вызовом с точки зрения социальных, этических и законодательных вопросов» [60].

Учитывая молодой возраст детей современных ВРТ-популяций, данные о конечных точках оценки возможных изменений сердечно-сосудистой системы будут доступны через 20–30 лет. Однако уже сейчас когортные исследования детей, рожденных с помощью ВРТ, признаются необходимыми для раннего выявления сердечно-сосудистых изменений с целью предотвращения или оптимального лечения сердечно-сосудистых осложнений. Суммированные в настоящем обзоре материалы отражают значимость должной информированности широкого круга врачей в отношении обсуждаемых вопросов для обеспечения адекватной реализации принципов и мер профилактической кардиологии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Scherrer U, Rexhaj E, Allemann Y, et al. Cardiovascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies. *Eur Heart J*. 2015; 36 (25): 1583–1589.
- Präg P, Mills MC. Assisted reproductive technology in Europe: usage and regulation in the context of cross-border reproductive care. In: Kreyenfeld M, Konietzka D. eds. *Childlessness in Europe: contexts, causes, and consequences*. Cham: Springer Open. 2017: 289–309.
- Solovyeva EV. Developmental characteristics of children conceived by assisted reproductive technologies. *Sovremennaya zarubezhnaya psihologiya=Modern foreign psychology*. 2014; 3 (4): 33–48. In Russian [Соловьева Е.В. Особенности развития детей, зачатых при помощи вспомогательных репродуктивных технологий. Современная зарубежная психология. 2014; 3 (4): 33–48].
- Korsak VS, Smirnova AA, Shurygina OV. Register of VRT centers in Russia: report for 2015. *Problemy reprodukcii=Reproduction problems*. 2017; 23 (5): 8–22. In Russian [Корсак В.С., Смирнова А.А., Шурьгина О.В. Регистр центров ВРТ в России. Отчет за 2015 г. Проблемы репродукции. 2017; 23 (5): 8–22].
- Kallen B, Finnström O, Lindam A, et al. Cancer risk in children and young adults conceived by in vitro fertilization. *Pediatrics*. 2010; 126 (2): 270–276.
- DeBaun MR, Niemitz EL, Feinberg AP. Association of in vitro fertilization with Beckwith-Wiedemann syndrome and epigenetic alterations of LIT1 and H19. *Am J Hum Genet*. 2003; 72 (1): 156–160.
- Messerlian C, Maclagan L, Basso O. Infertility and the risk of adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2013; 28 (1): 125–137.
- Pinborg A. IVF/ICSI twin pregnancies: risks and prevention. *Hum Reprod Update*. 2005; 11 (6): 575–593.
- Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D, et al. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2004; 328 (7434): 261.
- Pandey S, Shetty A, Hamilton M. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012; 18 (5): 485–503.
- Middelburg KJ, Heineman MJ, Bos AF, et al. Neuromotor, cognitive, language and behavioural outcome in children born following IVF or ICSI — a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2008; 14 (3): 219–231.
- Chaika VK, Batman YuA, Zelenskaya EI. Clinical and physiological features of adaptation of newborns obtained by IVF. In: *Fundamentals of reproductive medicine: a practical guide*. Donetsk: Almateo LLC, 2001: 429–435. In Russian [Чайка В.К., Батман Ю.А., Зеленская Е.И. Клинико-физиологические особенности адаптации новорожденных, полученных методом ЭКО. В кн: Основы репродуктивной медицины: практическое руководство. Донецк: ООО «Альматео», 2001: 429–435].
- Keshishian ES, Tsaregorodtsev AD, Ziborova MI. The health status of children born after in vitro fertilization. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii=Russian bulletin of perinatology and pediatrics*. 2014; 59 (5): 15–25. In Russian [Кешишян Е.С., Царегородцев А.Д., Зиборова М.И. Состояние здоровья и развитие детей, рожденных после экстракорпорального оплодотворения. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2014; 59 (5): 15–25].
- Verit FF, Akyol H, Sakar MN. Low antimullerian hormone levels may be associated with cardiovascular risk markers in women with diminished ovarian reserve. *Gynecol Endocrinol*. 2016; 32 (4): 302–305.
- Halland F, Morken N-H, DeRoo LA, et al. Association of women's reproductive history with long-term mortality and effect of socioeconomic factors. *Obstet Gynecol*. 2015; 126 (6): 1181–1187.
- Parikh NI, Jeppson RP, Berger JS, et al. Reproductive risk factors and coronary heart disease in the women's health initiative observational study. *Circulation*. 2016; 133(22): 2149–2158.
- Krutova VA, Dudnikova AV. Relationship between reproductive dysfunction and high cardiovascular risk. *Akusherstvo i ginekologiya=Obstetrics and gynecology*. 2019; 5: 19–24. In Russian [Крутова В.А., Дудникова А.В. Взаимосвязь нарушений репродуктивной функции и высокого сердечно-сосудистого риска. Акушерство и гинекология. 2019; 5: 19–24].
- Plaksina AN. Predicting the health and quality of life of children born using assisted reproductive technologies: Diss. ... candidate of medical sciences: 14.01.08. Yekaterinburg, 2011. In Russian [Плакшина А.Н. Прогнозирование здоровья и качества жизни детей, рожденных с помощью вспомогательных репродуктив-

ных технологий. Дисс. ... кандидата медицинских наук: 14.01.08. Екатеринбург, 2011].

19. Rishchuk SV, Mirsky VE. The state of health of children and the features of pregnancy after the use of assisted reproductive technologies. *Terra Medica*. 2010; 1 (60): 34–37. In Russian [Ришук С.В., Мирский В.Е. Состояние здоровья детей и особенности течения беременности после применения вспомогательных репродуктивных технологий. *Terra Medica*. 2010; 1 (60): 34–37].

20. Rishchuk SV, Mirskij VE. Assisted reproductive technologies as an iatrogenic factor in the deterioration of the health of the child population. *Byulleten' Orenburgskogo nauchnogo centra UrO RAN=Bulletin of the Orenburg Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences*. 2013; 4: 8. In Russian [Ришук С.В., Мирский В.Е. Вспомогательные репродуктивные технологии как ятрогенный фактор ухудшения здоровья детского населения. *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН*. 2013; 4: 8].

21. Rishchyuk SV, Dushenkova TA, Mirsky VE. Assisted reproductive technologies and health of population. *Medicinskij al'manah=Medical almanac*. 2014; 4 (34): 71–74. In Russian [Ришук С.В., Душенкова Т.А., Мирский В.Е. Вспомогательные репродуктивные технологии и здоровье населения. *Медицинский альманах*. 2014; 4 (34): 71–74].

22. Rishchuk SV. Reproductive medicine today is a threat to Russia's national security. *Zdorov'e — osnova chelovecheskogo potenciala: problemy i puti ih resheniya=Health is the foundation of human capacity: problems and ways to solve them*. 2015; 10(1): 27–42. In Russian [Ришук С.В. Репродуктивная медицина сегодня — как угроза национальной безопасности России. *Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. 2015; 10 (1): 27–42].

23. Ludwig AK, Sutcliffe AG, Diedrich K, et al. Post-neonatal health and development of children born after assisted reproduction: a systemic review of controlled studies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006; 127 (1): 3–25.

24. Giorgione V, Parazzini F, Fesslova V, et al. Congenital heart defects in IVF/ICSI pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018; 51 (1): 33–42.

25. Valenzuela-Alcaraz B, Crispi F, Cruz-Lemini M, et al. Differential effect of assisted reproductive technology and small-for-gestational age on fetal cardiac remodeling. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017; 50 (1): 63–70.

26. Kobzar NN, Zhakasheva EK, Yerbulatova ST, et al. The problem of multiple pregnancy after in vitro fertilization. *Reproduktivnaya medicina=Reproductive medicine*. 2012; 3–4 (12–13): 31–34. In Russian [Кобзарь Н.Н., Жакашева Э.К., Ербулатова С.Т. и др. Проблема многоплодия после экстракорпорального оплодотворения. *Репродуктивная медицина*. 2012; 3–4 (12–13): 31–34].

27. Maslyanyuk NA. Condition of newborn children and their further development in multiple pregnancies after in vitro fertilization. Diss. ... candidate of medical sciences: 14.00.01. St. Petersburg, 2005. In Russian [Маслянюк Н.А. Состояние новорожденных детей и их дальнейшее развитие при многоплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения. Дисс. ... кандидата медицинских наук: 14.00.01. СПб, 2005].

28. Palermo GD, Neri QV, Hariprasad JJ, et al. ICSI and its outcome. *Semin Reprod Med*. 2000; 18 (2): 161–169.

29. Diedrich K, Ludwig M. Outcome of children born after in vitro fertilization (IVF) and in-tracytoplasmic sperm injection (ICSI). In: Rabe T, Diedrich K, Strowitzki T, eds. *Manual on assisted reproduction*. 2nd updated ed. Beerfelden: Springer, 2000: 461–472.

30. Lysenko AV, Markelova MI, Sudakova NM. Analysis of risk factors for pregnancy and the early neonatal period of newborns after assisted reproductive technologies. *Sovremennye nauchnye issledovaniya i innovacii=Modern scientific research and innovation*. 2013; 1: 19773. In Russian [Лысенко А.В., Маркелова М.И., Судакова Н.М. Анализ факторов риска беременности и раннего неонатального периода новорожденных после вспомогательных репродуктивных технологий. *Современные научные исследования и инновации*. 2013; 1: 19773].

31. Koivurova S, Hartikainen A-L, Gissler M, et al. Neonatal outcome and congenital malformations in children born after in-vitro fertilization. *Hum Reprod*. 2002; 17 (5): 1391–1398.

32. Chernenkov YuV, Nechaev VN, Stasova YuV. Estimation of health indicators of children born by means of application of reproductive technologies. *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal=Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2014; 10 (4): 683–688. In Russian [Черненко Ю.В., Нечаев В.Н., Стасова Ю.В. Оценка показателей здоровья детей, рожденных с помощью применения репродуктивных технологий. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2014; 10 (4): 683–688].

33. Chernenkov YV, Nechaev VN, Stasova YV, et al. Premature infants' health at multiple induced pregnancy. *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal=Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2015; 11(3): 305–309. In Russian [Черненко Ю.В., Нечаев В.Н., Стасова Ю.В. и др. Здоровье недоношенных детей при многоплодной индуцированной беременности. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2015; 11 (3): 305–309].

34. Valenzuela-Alcaraz B, Serafini A, Sepulveda-Martinez A, et al. Postnatal persistence of fetal cardiovascular remodelling associated with assisted reproductive technologies: a cohort study. *BJOG*. 2019; 126 (2): 291–298.

35. Tararbit K, Lelong N, Thieulin A-C, et al. The risk for four specific congenital heart defects associated with assisted reproductive techniques: a population-based evaluation. *Hum Reprod*. 2013; 28 (2): 367–374.

36. Mansimova V.O. State of health and quality of life of premature infants born after in vitro fertilization. Diss. ... candidate of medical sciences: 14.02.03. Moscow, 2011. In Russian [Мансимова В. О. Состояние здоровья и качество жизни недоношенных детей грудного возраста, родившихся после экстракорпорального оплодотворения. Дисс. ... кандидата медицинских наук: 14.02.03. Москва, 2011].

37. Gadzhimuradova ND. State of health and prediction of its disorders in children of the first year of life born of a single-fruit pregnancy after in vitro fertilization. Diss. ... candidate of medical sciences: 14.01.08. Perm, 2017. In Russian [Гаджимурадова Н. Д. Состояние здоровья и прогнозирование его нарушений у детей первого года жизни, родившихся от одноплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения. Дисс. ... кандидата медицинских наук: 14.01.08. Пермь, 2017].

38. Stoieva TV, Synenko VV, Strechen EA. Congenital malformations in children born using assisted reproductive

- technologies. *Sovremennaya pediatriya*=Modern pediatrics. 2016; 8 (80): 45–48. In Russian [Стоева Т.В., Синенко В.В., Стречень Е.А. Врожденные пороки развития у детей, рожденных с применением вспомогательных репродуктивных технологий. Современная педиатрия. 2016; 8 (80): 45–48].
39. Mikheeva EM, Penkina NI. Features of the neonatal period in babies born as a result of assisted reproductive technologies. *Prakticheskaya medicina*=Practical Medicine. 2019; 17 (5): 180–184. In Russian [Михеева Е.М., Пенкина Н.И. Течение неонатального периода у детей, родившихся с использованием вспомогательных репродуктивных технологий. Практическая медицина. 2019; 17 (5): 180–184].
40. Zyuzikova ZS, Volevodz NN, Shestakova MV, et al. Analysis of the structure and prevalence of congenital anomalies in children born following assisted reproductive technologies. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*=Questions of gynecology, obstetrics and perinatology. 2019; 18 (6): 85–91. In Russian [Зюзикова З.С., Волеводз Н.Н., Шестакова М.В. и др. Анализ структуры и частоты врожденных пороков развития у детей, рожденных с помощью вспомогательных репродуктивных технологий. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019; 18 (6): 85–91].
41. Berntsen S, Söderström-Anttila V, Wennerholm U-B, et al. The health of children conceived by ART: ‘The chicken or the egg?’. *Hum Reprod Update*. 2019; 25 (2): 137–158.
42. Scherrer U, Rimoldi SF, Rexhaj E, et al. Systemic and pulmonary vascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies. *Circulation*. 2012; 125 (15): 1890–1896.
43. Valenzuela-Alcaraz B, Crispi F, Bijnsens B, et al. Assisted reproductive technologies are associated with cardiovascular remodeling in utero that persists postnatally. *Circulation*. 2013; 128 (13): 1442–1450.
44. Zandstra H, van Montfoort APA, Dumoulin JCM, et al. Increased blood pressure and impaired endothelial function after accelerated growth in IVF/ICSI children. *Hum Reprod Open*. 2020; 2020 (1): hoz037.
45. Guo X-Y, Liu X-M, Jin L, et al. Cardiovascular and metabolic profiles of offspring conceived by assisted reproductive technologies: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2017; 107 (3): 622–631.
46. von Wolff M, Haaf T. In vitro fertilization technology and child health. *Dtsch Arztebl Int*. 2020; 117 (3): 23–30.
47. Ceelen M, van Weissenbruch MM, Roos JC, et al. Body composition in children and adolescents born after in vitro fertilization or spontaneous conception. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92 (9): 3417–3423.
48. Sakka SD, Loutradis D, Kanaka-Gantenbein C, et al. Absence of insulin resistance and low-grade inflammation despite early metabolic syndrome manifestations in children born after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2010; 94 (5): 1693–1699.
49. Belva F, Henriët S, van den Abbeel E, et al. Neonatal outcome of 937 children born after transfer of cryopreserved embryos obtained by ICSI and IVF and comparison with outcome data of fresh ICSI and IVF cycles. *Hum Reprod*. 2008; 23 (10): 2227–2238.
50. Meister TA, Rimoldi SF, Soria R, et al. Association of assisted reproductive technologies with arterial hypertension during adolescence. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72 (11): 1267–1274.
51. Rexhaj E, Bloch J, Jayet P-Y, et al. Fetal programming of pulmonary vascular dysfunction in mice: role of epigenetic mechanisms. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011; 301 (1): H247–252.
52. De Geyter C. Assisted reproductive medicine in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2012; 142: w13569.
53. Nyboe Andersen A, Erb K. Register data on Assisted Reproductive Technology (ART) in Europe including a detailed description of ART in Denmark. *Int J Androl*. 2006; 29 (1): 12–16.
54. Chen S-L, Shi X-Y, Zheng H-Y, et al. Aberrant DNA methylation of imprinted H19 gene in human preimplantation embryos. *Fertil Steril*. 2010; 94 (6): 2356–2358.
55. Scherrer U, Allemann Y, Rexhaj E, et al. Mechanisms and drug therapy of pulmonary hypertension at high altitude. *High Alt Med Biol*. 2013; 14 (2): 126–133.
56. Krasnopolsky VI, Dolgieva LU. Place of caesarean section in the delivery of women with a single pregnancy after IVF. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*=Journal of Obstetrics and Women’s Diseases. 2010; 59 (5): 103–109. In Russian [Краснопольский В.И., Долгиева Л.У. Место кесарева сечения при родоразрешении женщин с одноплодной беременностью после ЭКО. Журнал акушерства и женских болезней. 2010; 59 (5): 103–109].
57. Pitskhelauri EG, Strizhakov AN, Timokhina EV, et al. The health status of children born through assisted reproductive technologies: probable risks and possible complications. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*=Obstetrics, gynecology and reproduction. 2018; 12 (3): 56–63. In Russian [Пицхелаури Е.Г., Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В. и др. Здоровье детей после вспомогательных репродуктивных технологий: вероятные риски и возможные осложнения. Акушерство, гинекология и репродукция. 2018; 12 (3): 56–63].
58. Kuzmichev KA, Tyumina OV, Chertuhina OB. Tongenital malformations and chromosomal abnormalities in children born after IVF. *Zhurnal nauchnyh statej zdorov’e i obrazovanie v XXI veke*=Journal of scientific articles health and education in the XXI century. 2018; 20 (1): 82–86. In Russian [Кузьмичев К.А., Тюмина О.В., Чертухина О.Б. Врожденные пороки развития и хромосомные аномалии у детей после ЭКО. Журнал научных статей здоровье и образование в XXI веке. 2018; 20 (1): 82–86].
59. Isupova OG, Rusanova NE. Marketing characteristics of the market of assisted reproductive technologies. *REK-2009. M.; 2009*. In Russian [Исупова О.Г., Русанова Н.Е. Маркетинговые характеристики рынка вспомогательных репродуктивных технологий. РЭК-2009. М.; 2009].
60. Isupova OG. Assisted reproductive technologies: new opportunities. *Demograficheskoe obozrenie*=Demographic review. 2017; 4 (1): 35–64. In Russian [Исупова О.Г. Вспомогательные репродуктивные технологии: новые возможности. Демографическое обозрение. 2017; 4 (1): 35–64].

Информация об авторах:

Горлова Ирина Александровна, к.м.н., научный сотрудник НИЛ профилактической кардиологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Омельченко Марина Юрьевна, к.м.н., научный сотрудник НИЛ профилактической кардиологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Соколова Людмила Андреевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник НИЛ профилактической кардиологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Бондаренко Борис Борисович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник НИЛ профилактической кардиологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Gorlova Irina A., PhD, Researcher, Department of Preventive Cardiology, Almazov National Medical Research Centre;

Omelchenko Marina Yu., PhD, Researcher, Department of Preventive Cardiology, Almazov National Medical Research Centre;

Sokolova Lyudmila A., Dr Sci, Professor, Leading Researcher Department of Preventive Cardiology, Almazov National Medical Research Centre;

Bondarenko Boris B., Dr. Sci., Professor, Chief Researcher, Department of Preventive Cardiology, Almazov National Medical Research Centre.

ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА T786C ГЕНА NOS3 ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Осипова Е. В.¹, Осипова Е. А.², Мельникова Л. В.³

¹Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пенза, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пензенский государственный университет», Медицинский институт, Пенза, Россия

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация:

Осипова Елена Валентиновна,
ПИУВ — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России,
ул. Стасова, д. 8А, Пенза, Россия, 440060.
E-mail: giuv-nauka@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 06.11.2020
и принята к печати 09.11.2020.

Резюме

Актуальность. Эссенциальная артериальная гипертензия (АГ) является глобальной проблемой здравоохранения, при этом поражение почек может усугублять течение болезни, а важная роль в развитии гипертензивной нефропатии принадлежит генетическим факторам: у 50 % больных выявляется наследственная предрасположенность. **Цель исследования.** Изучение взаимосвязи генетических нарушений и особенностей внутривисцерального кровотока у больных АГ. **Материалы и методы.** Обследовано 114 больных (49 мужчин и 65 женщин) в возрасте от 35 до 58 лет с гипертонической болезнью I–II стадии, артериальной гипертензией 1–3 степени. Проводили дуплексное сканирование почечных артерий на ультразвуковом сканере Vivid-7 Dimension, генотипирование полиморфизма T786C гена NOS3 методом полимеразной цепной реакции в реальном времени; анализировали расчетную скорость клубочковой фильтрации (по формуле СКД-EPI). Обследованных пациентов разделили на 2 группы: в 1-ю вошли лица со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) более или равной 60 мл/мин/1,73 м² (32 мужчины и 40 женщин), во 2-ю — с СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м² (17 мужчин и 25 женщин). **Результаты.** У больных АГ с СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м² обнаружено преобладание генотипа CC и аллели-C, а среди больных с СКФ более или равной 60 мл/мин/1,73 м² превалировал генотип TC и аллель-T. Во 2-й группе по сравнению с 1-й наблюдались более высокие значения индексов периферического сопротивления. Также выявлено, что лица с генотипами TC и CC отличались более высокими показателями индексов периферического сопротивления внутривисцерального кровотока по сравнению с пациентами, имеющими генотип TT. **Заключение.** Наличие в генотипе больных артериальной гипертензией 786C-аллели и генотипа CC гена NOS3 может предрасполагать к раннему поражению почек, а возрастание индексов периферического сопротивления кровотока в междолевых почечных артериях может служить критерием развития гипертензивной нефропатии у больных артериальной гипертензией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, полиморфизм гена *NOS3*, почечный кровоток, скорость клубочковой фильтрации.

Для цитирования: Осипова Е.В., Осипова Е.А., Мельникова Л.В. Значение полиморфизма T786C гена *NOS3* для ранней диагностики поражения почек у больных эссенциальной артериальной гипертензией. *Трансляционная медицина*. 2020; 7 (6): 39-45. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-6-39-45

VALUE OF THE NOS3 GENE T786C POLYMORPHISM FOR EARLY DIAGNOSIS OF KIDNEY DAMAGE IN PATIENTS WITH ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION

Osipova E. V.¹, Osipova E. A.², Melnikova L. V.³

¹Penza Institute for Further Training of Physicians — Branch Campus of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russia

²Penza State University, Medical Institute, Penza, Russia

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Corresponding author:

Osipova Elena V.,
Penza Institute for Further Training of
Physicians — Branch Campus of Russian
Medical Academy of Continuous Professional
Education,
Stasova str. 8A, Penza, Russia, 440060.
E-mail: giuv-nauka@yandex.ru

Received 06 November 2020; accepted 09
November 2020.

Abstract

Background. Essential arterial hypertension (AH) is a global problem of the healthcare system. Kidney damage could aggravate the course of the disease, and genetic factors play an important role in the development of hypertensive nephropathy: approximately 50% of patients are carriers of genetic polymorphisms that predispose to the occurrence of hypertensive nephropathy. **Objective.** Studying the relationship between genetical disorders and features of intrarenal blood flow among patients with AH. **Design and methods.** 114 patients (49 men and 65 women) aged 35 to 58 years with stage I–II hypertension and 1–3 degrees of arterial hypertension were examined. Duplex scanning of renal arteries was performed using a Vivid-7 Dimension ultrasound scanner, genotyping of the T786C polymorphism of the *NOS3* gene using a real-time polymerase chain reaction; the calculated glomerular filtration rate (using the CKD-EPI formula) was analyzed. The examined patients were divided into 2 groups: the 1st group included individuals with glomerular filtration rate (GFR) greater than or equal to 60 ml/min/1,73 m² (32 men and 40 women), the 2nd group — with GFR 45–59 ml/min/1,73 m² (17 men and 25 women). **Results.** In patients with hypertension with GFR 45–59 ml/min/1,73 m², the predominance of the CC genotype and allele-C was found, and among patients with GFR greater than or equal to 60 ml/min/1,73 m², the TC genotype and allele-T prevailed. In the second group, higher values of peripheral resistance indices were observed in comparison with the first group. It was also found that individuals with TC and CC genotypes had higher indices of peripheral resistance of intrarenal blood flow compared to patients with TT genotype. **Conclusion.** The presence in the genotype of patients with arterial hypertension of the 786C allele and the CC genotype of the *NOS3* gene can predispose to early kidney damage, and an increase in the indices of peripheral resistance of blood flow in the interlobar renal arteries can serve as a criterion for the development of hypertensive nephropathy in patients with arterial hypertension.

Key words: arterial hypertension, glomerular filtration rate, renal blood flow, polymorphism of the *NOS3* gene.

For citation: Osipova EV, Osipova EA, Melnikova LV. Value of the *NOS3* gene T786C polymorphism for early diagnosis of kidney damage in patients with essential arterial hypertension. *Translyatsionnaya meditsina*=Translational Medicine. 2020; 7 (6): 39-45. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-6-39-45

Список сокращений:

АГ — артериальная гипертензия,
СКФ — скорость клубочковой фильтрации

Введение

Эссенциальная артериальная гипертензия (АГ) является в настоящее время глобальной проблемой здравоохранения во всем мире. Распространенность ее среди взрослого населения составляет около 40 % [1, 2]. Основная опасность артериальной гипертензии заключается в ее влиянии на сердечно-сосудистую систему, в ремоделировании сосудов, которое приводит к поражению органов-мишеней: сердца, головного мозга, почек, а в конечном итоге и к возрастанию инвалидизации и смертности.

Поражение почек при АГ значительно усугубляет течение болезни. Несмотря на то, что смертность таких больных от терминальной почечной недостаточности невысока [3], в настоящее время доказано, что появление ремоделирования почечных сосудов, сопровождающееся гибелью клубочков и уменьшением объема почечной паренхимы, ускоряет течение сердечно-сосудистого континуума [4] и ведет к гибели пациентов от инфарктов, инсультов, хронической сердечной недостаточности.

Важная роль в появлении гипертензивной нефропатии принадлежит генетическим факторам. Примерно у 50 % больных выявляется наследственная предрасположенность, которая ассоциируется с полиморфизмом определенных генов [5]. Ряд исследований подтверждает взаимосвязь гена NO-синтазы с развитием АГ [6, 7]. NO-синтаза — это белок-фермент, который продуцирует оксид азота, обеспечивающий в организме реализацию важных физиологических функций. Нарушение его синтеза может привести к появлению сердечно-сосудистых заболеваний [8]. При АГ дефицит оксида азота может быть связан со снижением активности эндотелиальной NO-синтазы, расщеплением NO и нарушением влияния оксида азота на гладкомышечные клетки [9, 10].

По данным Casas J. P., et al. (2006), мутация T786C в промоторной области гена оказывает влияние на экспрессию гена. Более низкий уровень мРНК гена *NOS3* и сывороточного показателя нитратов/нитритов был отмечен у лиц с наличием аллели 786C [11].

Считается, что генотипы *TC* и *CC* являются генетическими маркерами предрасположенности к развитию артериальной гипертензии. По данным Дегаева Т. А. (2013), была выявлена взаимосвязь полиморфизма T786C с типом сосудистой реакции на нагрузку у юношей европеоидной расы. У мо-

лодых людей с гипертонической реакцией на нагрузку в 3,5 раза чаще встречался генотип *CC* [12]. Однако другие исследователи не выявили связи полиморфизма гена *NOS3* с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [13, 14].

Проведенный анализ отечественной и зарубежной литературы показал, что взаимосвязь генетических мутаций и поражения почек при АГ в настоящее время изучена недостаточно. В то же время патогенетическое обоснование доплерографических особенностей почечной гемодинамики позволило бы диагностировать развитие гипертензивной нефропатии на раннем доклиническом этапе.

Таким образом, целью данной работы стало изучение взаимосвязи генетических нарушений и особенностей внутривисцерального кровотока у больных АГ.

Материалы и методы

Обследовано 114 амбулаторных больных (49 мужчин и 65 женщин) в возрасте от 35 до 58 лет (средний возраст $50,4 \pm 6,5$ лет) с гипертонической болезнью I–II стадии, артериальной гипертензией 1–3 степени (по классификации Российского кардиологического общества) с низким, средним, высоким сердечно-сосудистым риском. Критериями включения в исследование были наличие эссенциальной артериальной гипертензии (гипертонической болезни) и подписанного информированного согласия на проведение исследования. Критериями исключения являлись: наличие сахарного диабета и нарушений углеводного метаболизма, признаков атеросклеротического поражения по данным дуплексного сканирования брахиоцефальных, почечных артерий, артерий нижних конечностей; вторичная артериальная гипертензия; хронические заболевания почек, не связанные с артериальной гипертензией; неудовлетворительная ультразвуковая визуализация почек и почечных артерий.

Диагноз эссенциальной артериальной гипертензии устанавливался на основании данных анамнеза, объективного статуса, лабораторного и инструментального исследования. Давность АГ с момента установления диагноза и по анамнестическим данным составила от 5 до 13 лет, в среднем $9,1 \pm 4,3$ лет. В нашем исследовании функция почек анализировалась по скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле CKD-EPI.

С целью исключения возможного влияния антигипертензивной терапии на состояние почечных сосудов больным рекомендовалось отменить прием препаратов согласно периоду их полувыведения.

Для исследования внутривисцерального кровотока производилось дуплексное сканирование почеч-

ных артерий на ультразвуковом сканере Vivid-7 Dimension, натошак, после 15-минутного отдыха в горизонтальном положении. Из бокового доступа анализировался кровоток в 3 междолевых артериях верхнего, среднего и нижнего полюсов правой почки в положении лежа (клиностаз). Определялись: пиковая систолическая скорость кровотока (V_{ps}), конечная диастолическая скорость (V_d), усредненная по времени максимальная скорость кровотока ($TAMX$), индекс резистентности (RI), пульсационный индекс (PI). Рассчитывались средние значения трех измерений.

Исследовался полиморфизм $T786C$ ($rs2070744$) гена $NOS3$, который опосредован замещением тимина цитозином в позиции 786, что приводит к уменьшению синтеза эндотелиального NO [15, 16]. Генотипирование полиморфизма $T786C$ гена $NOS3$ всем больным артериальной гипертензией проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. ДНК выделяли из 1 мл венозной крови, взятой с 0,05 М раствора ЭДТА с помощью реагента «ДНК-Экспрес-Кровь» («НПО Литех», Россия). Для выявления полиморфизма гена использовали наборы «SPN-Экспресс» («НПО Литех», Россия). Амплификацию проводили на приборе ДТ-Lite («ДНК-Технология», Россия). Результат считали положительным, если значение C_t образца < 27 , и отрицательным, если C_t образца > 30 . Результаты анализа позволяли дать три типа заключений: 1) гомозигота по аллели 1 (TT); 2) гетерозигота (TC); 3) гомозигота по аллели 2 (CC).

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета программ Statistica 6.0. Определяли характер распределения методом Кол-

могорова–Смирнова. В случае нормального распределения (при значении вероятности $p > 0,05$) вычисляли среднюю арифметическую величину (M), стандартное отклонение (σ). При сравнении групп по качественному признаку проводилась проверка гипотез с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Для сравнения групп по количественному признаку использовали двухвыборочный (непарный) критерий Стьюдента или непараметрический критерий Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Обследованные больные АГ были разделены на две группы в зависимости уровня СКФ. В первую вошли 72 пациента со СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м²: 32 мужчины и 40 женщин, средний возраст $49,8 \pm 6,5$ лет, длительность артериальной гипертензии $7,3 \pm 2,1$ лет, среднее систолическое артериальное давление $157,8 \pm 28,7$ мм рт. ст., среднее диастолическое артериальное давление $96,7 \pm 18,9$ мм рт. ст.; во вторую: 42 человека со СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м² (17 мужчин и 25 женщин, средний возраст $50,5 \pm 4,9$ лет, длительность артериальной гипертензии $9,1 \pm 3,8$ лет, среднее систолическое артериальное давление $169,6 \pm 18,2$ мм рт. ст., среднее диастолическое артериальное давление $98,0 \pm 11,4$ мм рт. ст.).

При проведении доплерографического исследования внутривисцеральной гемодинамики были обнаружены данные, представленные в таблице 1.

Достоверных различий в скоростных и временных характеристиках кровотока между группами обнаружено не было ($p > 0,05$). Наблюдалось существенное увеличение индекса резистентности

Таблица 1. Параметры внутривисцерального кровотока у больных артериальной гипертензией в зависимости от скорости клубочковой фильтрации ($M \pm \sigma$)

Параметр	СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м ² (n = 72)	СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м ² (n = 42)	p
	1	2	
V_{ps} , см/с	$32,6 \pm 8,3$	$31,2 \pm 9,8$	0,5889
V_d , см/с	$13,6 \pm 2,8$	$11,4 \pm 3,0$	0,0551
$TAMX$, см/с	$20,7 \pm 4,9$	$17,9 \pm 4,3$	0,1638
RI	$0,57 \pm 0,05$	$0,62 \pm 0,07$	0,0004
PI	$0,92 \pm 0,1$	$1,05 \pm 0,22$	0,0006

Примечания: V_{ps} — пиковая систолическая скорость; V_d — конечная диастолическая скорость; $TAMX$ — усредненная по времени максимальная скорость кровотока; RI — индекс резистентности.

Таблица 2. Распределение аллелей и генотипов полиморфизма *T786C* гена *NOS3* у больных артериальной гипертензией

Группы	Частота аллелей, n (%)			Частота генотипов, n (%)		
	T	C	Всего	TT	TC	CC
СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м ² (n = 72)	84 (58)	60 (42)	144 (100)	18 (25)	48 (67)	6 (8)
СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м ² (n = 42)	24 (29)	60 (71)	84 (100)	6 (14)	18 (43)	18 (43)
p	0,0001	0,0001	—	0,0510	0,0008	0,0001

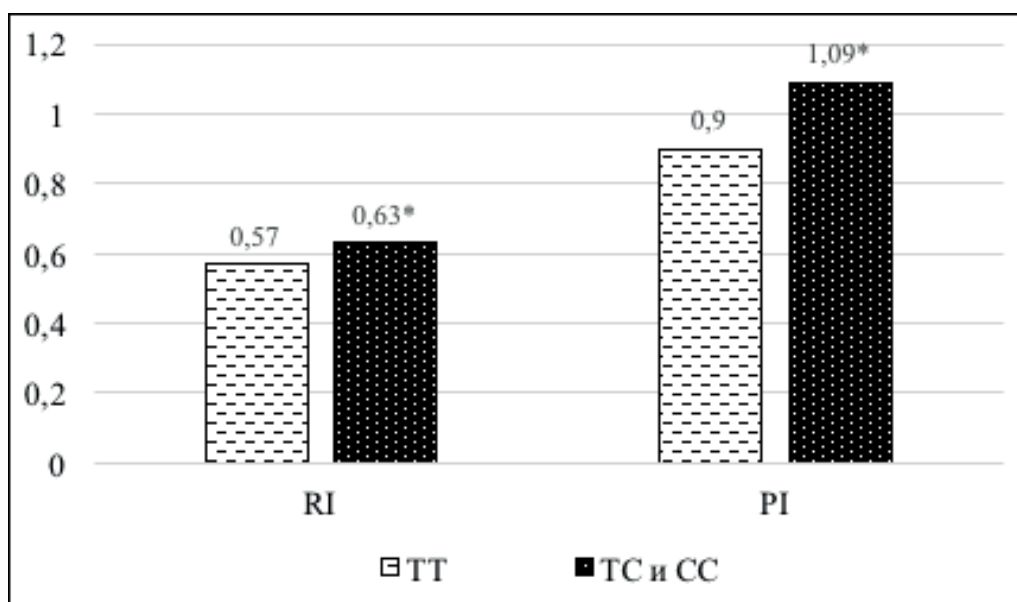


Рис. 1. Индексы периферического сопротивления в междольковых артериях больных артериальной гипертензией в зависимости от генотипа:

RI — индекс резистентности; PI — пульсационный индекс; * — $p < 0,0001$.

и пульсационного индекса у больных АГ второй группы ($0,62 \pm 0,07$ и $1,05 \pm 0,22$) по сравнению с первой ($0,57 \pm 0,05$ и $0,92 \pm 0,1$ соответственно; $p < 0,05$).

Всем пациентам, включенным в исследование, производилось генотипирование полиморфизма гена *NOS3* (*T786C*). Изучение распределения аллелей и генотипов полиморфизма *T786C* гена *NOS3* обнаружило повышение встречаемости аллели С среди больных АГ со СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м² — 60 из 84 (71 %), по сравнению с группой больных со СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² — 60 из 144 (42 %), $p = 0,0001$ (табл. 2).

В первой группе частота встречаемости аллели Т — 84 из 144 (58 %) была достоверно выше, чем во второй группе — 24 из 84 (29 %), $p = 0,0001$. Генотип ТС преобладал у больных АГ с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² — 48 из 72 (67 %) по сравнению с пациентами 2-й группы — 18 из 42 (43 %), $p = 0,0008$. Встречаемость генотипа СС была больше во второй группе — 18 из 42 (43 %), чем в первой — 6 из 72 (8 %), $p = 0,0001$.

Для анализа внутривисцерального кровотока в зависимости от выявленного генотипа больные артериальной гипертензией были разделены на 2 группы: пациенты с генотипом ТТ полиморфизма *T786C*

гена *NOS3* были отнесены к одной группе ($n = 24$), больные с носительством аллели С (генотипы ТС и СС) — ко второй ($n = 90$). В группе с генотипами ТС и СС наблюдались более высокие показатели индексов периферического сопротивления в междолевых почечных артериях ($RI\ 0,63 \pm 0,06$ и $PI\ 1,09 \pm 0,19$) по сравнению с группой больных, имеющих генотип ТТ ($RI\ 0,57 \pm 0,05$ и $PI\ 0,9 \pm 0,13$; $p = 0,0001$ при сравнении соответствующих параметров между собой) (рис. 1).

Обсуждение

В последние годы возросла роль доплерографического исследования почечных артерий в диагностике ранних нарушений внутрипочечного кровотока при артериальной гипертензии [17]. Полученные нами результаты о повышении индексов периферического сопротивления у больных с более низкой скоростью клубочковой фильтрации согласуются с данными других авторов [18, 19]. Обращает на себя внимание тот факт, что в проведенном исследовании у больных с хронической болезнью почек 3А стадии (СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м²) *RI* был существенно выше, чем у пациентов с СКФ более или равной 60 мл/мин/1,73 м². Вместе с тем данный показатель не превышал значения 0,7, что, по мнению ряда авторов, свидетельствовало бы о значительном необратимом почечном повреждении [20–22]. Поэтому повышение *RI* может указывать на сосудистое ремоделирование и рассматриваться как ранний, доклинический признак поражения почек у больных артериальной гипертензией.

В нашем исследовании установлена достоверно более высокая частота встречаемости аллели С и генотипов ТС и СС у больных артериальной гипертензией со сниженной СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м², которая соответствует 3А стадии хронической болезни почек, по сравнению с пациентами с СКФ более 60 мл/мин/1,73 м². Это согласуется с данными Дегаевой Т. А. (2013), отмечавшей больший риск развития артериальной гипертензии у гомозигот СС по сравнению с гомозиготами ТТ [12]. Также выявлено, что лица с генотипами ТС и СС отличались более высокими показателями индексов периферического сопротивления внутрипочечного кровотока по сравнению с пациентами, имеющими генотип ТТ. Ранее было известно, что только лица с генотипом — гомозиготой по аллели С отличались более высоким тоном периферических сосудов [23].

Таким образом, наличие аллели 786С и генотипа СС способствует снижению экспрессии гена *NOS3*, что вызывает нарушение продукции эндотелиальной NO-синтазы, и как следствие — снижение образования оксида азота, проявляющееся

сужением сосудов и повышением сопротивления в междолевых почечных артериях.

Заключение

1. Присутствие в генотипе больных артериальной гипертензией 786С-аллели и генотипа СС гена *NOS3* может предрасполагать к раннему поражению почек.

2. Возрастание индексов периферического сопротивления кровотока в междолевых почечных артериях наблюдается у пациентов АГ со скоростью клубочковой фильтрации 45–59 мл/мин/1,73 м², что может служить критерием развития гипертензивной нефропатии у больных артериальной гипертензией.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Badin YuV, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. ЕРОЧА-АН 1998–2017. Dynamics of prevalence, awareness of arterial hypertension, treatment coverage, and effective control of blood pressure in the european part of the Russian Federation. *Kardiologiya=Cardiology*. 2019; 59 (1S): 34–42. In Russian [Бадин Ю.В., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. ЭПОХА-АГ 1998–2017 гг.: динамика распространенности, информированности об артериальной гипертензии, охвате терапией и эффективного контроля артериального давления в Европейской части РФ. *Кардиология*. 2019; 59 (1S): 34–42].
2. Shalnova SA, Konradi AO, Balanova YuA, et al. What factors do influence arterial hypertension control in Russia. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika=Cardiovascular therapy and prevention*. 2018; 17 (4): 53–60. In Russian [Шальнова С.А., Конради А.О., Баланова Ю.А. и др. Какие факторы влияют на контроль артериальной гипертензии в России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018; 17 (4): 53–60].
3. Mann JF, Gerstein HC, Dulau-Florea I, et al. Cardiovascular risk in patients with mild renal insufficiency. *Kidney Int Suppl*. 2003; 84: S192–196.
4. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JFE. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation*. 2007; 116 (1): 85–97.
5. Dolgikh VV, Kolesnikova LI. Pathogenesis of essential arterial hypertension in children. Irkutsk: VSNTs SO RAMS, 1999. p. 218. In Russian [Долгих В.В., Колесникова Л.И. Патогенез эссенциальной артериальной гипертензии у детей. Иркутск: ВСНЦ СО РАМН, 1999. С. 218].
6. Shakhanov AV, Uryasev OM. Effect of the NOS3 786C/T polymorphism on the levels of nitric oxide in patients with asthma and comorbid hypertension. *Vestnik Rossijskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta=Bulletin of the Russian State Medical University*. 2018; 3: 56–60. In Russian. [Шаханов А.В., Уряев О.М. Влияние полиморфизма NOS3 786C/T на уровень окси-

- да азота у коморбидных больных бронхиальной астмой и гипертонической болезнью. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2018; 3: 56–60].
7. Sedashkina OA, Makovetskaya GA, Pechkurov DV. Role of some genetic factors in chronic kidney disease progressing in children. *Prakticheskaya medicina=Practical medicine*. 2015; 7 (92): 72–77. In Russian [Седашкина О.А., Маковецкая Г.А., Печкуров Д.В. Роль некоторых генетических факторов в прогрессировании хронической болезни почек у детей. *Практическая медицина*. 2015; 7 (92): 72–77].
 8. Zhang X, Lynch AI, Davis BR, et al. Pharmacogenetic association of NOS3 variants with cardiovascular disease in patients with hypertension: the GenHAT study. *PLoS One*. 2012; 7 (3): e34217.
 9. Grunfeld S, Hamilton CA, Mesaros S, et al. Role of superoxide in the depressed nitric oxide production by the endothelium of genetically hypertensive rats. *Hypertension*. 1995; 26 (6 Pt 1): 854–857.
 10. Sever PS, Poulter NR. Management of hypertension: is it the pressure or the drug? Blood pressure reduction is not the only determinant of outcome. *Circulation*. 2006; 113: 2754–2774.
 11. Casas JP, Cavalleri GL, Bautista LE, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and cardiovascular disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol*. 2006; 164 (10): 921–935.
 12. Degaeva TA, Radajkina OG, Usanova AA, et al. Polymorphism of the nitric oxide-3 endothelial synthase gene in patients with arterial hypertension and type II diabetes living in the territory of the Republic of Mordovia. *Vestnik Mordovskogo universiteta=Bulletin of the Mordovian University*. 2013; 1–2: 53–56. In Russian [Дераева Т.А., Радайкина О.Г., Усанова А.А. и др. Полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота-3 у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом II типа, проживающих на территории Республики Мордовия. *Вестник Мордовского университета*. 2013; 1–2: 53–56].
 13. Guzik TJ, Black E, West NE, et al. Relationship between the G894T polymorphism (Glu298Asp variant) in endothelial nitric oxide synthase and nitric oxide-mediated endothelial function in human atherosclerosis. *Am J Med Genet*. 2001; 100 (2): 130–137.
 14. Hingorani AD. Endothelial nitric oxide synthase polymorphisms and hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2003; 5 (1): 19–25.
 15. Chernova AA, Nikulina SYu, Maksimov VN, et al. Polymorphic allele variants of eNOS gene in patients with disorders of cardiac conduction. *Kardiologiya=Cardiology*. 2014; 54 (10): 26–31. In Russian [Чернова А.А., Никулина С.Ю., Максимов В.Н. и др. Полиморфные аллельные варианты гена eNOS у больных с нарушениями проводимости сердца. *Кардиология*. 2014; 54 (10): 26–31].
 16. Oliveira-Paula GH, Lacchini R, Tanus-Santos JE. Clinical and pharmacogenetic impact of endothelial nitric oxide synthase polymorphisms on cardiovascular diseases. *Nitric Oxide*. 2017; 63: 39–51.
 17. Bruno RM, Salvati A, Barzacchi M, et al. Predictive value of dynamic renal resistive index (DRIN) for renal outcome in type 2 diabetes and essential hypertension: a prospective study. *Cardiovasc Diabetol*. 2015; 14: 63.
 18. Zhuravleva OA, Vinniczskaya IV, Koshelskaya OA. Intrarenal vascular resistance in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus: relation to the level of arterial blood pressure and value of glomerular filtration rate. *Sibirskij medicinskij zhurnal=Siberian medical journal*. 2016; 31 (1): 17–21. In Russian [Журавлева О.А., Винницкая И.В., Кошельская О.А. Внутривисцеральное сосудистое сопротивление у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом: связь с уровнем артериального давления и величиной скорости клубочковой фильтрации. *Сибирский медицинский журнал*. 2016; 31 (1): 17–21].
 19. Doi Y, Iwashima Y, Yoshihara F, et al. Renal resistive index and cardiovascular and renal outcomes in essential hypertension. *Hypertension*. 2012; 60 (3): 770–777.
 20. Koshelskaya OA, Zhuravleva OA, Karpov RS. Markers of chronic kidney disease in high-risk hypertensive patients: relationship with abnormal circadian blood pressure profile and intrarenal vascular resistance. *Arterial'naya gipertenziya=Arterial hypertension*. 2018; 24 (4): 478–489. In Russian [Кошельская О.А., Журавлева О.А., Карпов Р.С. Маркеры хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска: связь с нарушением суточного профиля артериального давления и уровнем внутривисцерального сосудистого сопротивления. *Артериальная гипертензия*. 2018; 24 (4): 478–489].
 21. Bige N, Levy PP, Callard P, et al. Renal arterial resistive index is associated with severe histological changes and poor renal outcome during chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2012; 13: 139.
 22. Sugiura T, Wada A. Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24 (9): 2780–2785.
 23. Bebyakova NA, Khromova AV, Feliksova OM, et al. T-786C polymorphism in endothelial nitric oxide synthase gene is associated with peripheral vasoconstriction. *Fundamental'nye issledovaniya=Fundamental research*. 2013; 12 (2): 176–179. In Russian [Белякова Н.А., Хромова А.В., Феликсова О.М. Взаимосвязь периферической вазоконстрикции с полиморфизмом T-786C гена эндотелиальной синтазы оксида азота. *Фундаментальные исследования*. 2013; 12 (2): 176–179].

Информация об авторах:

Осипова Елена Валентиновна, к.м.н., ассистент кафедры ультразвуковой диагностики ПИУВ — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России;

Осипова Екатерина Андреевна, студентка Медицинского института ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»;

Мельникова Людмила Владимировна, д.м.н., доцент, профессор кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Author information:

Osipova Elena V., PhD, Assistant, Department of Ultrasonic Diagnostics, Penza Institute for Further Training of Physicians — Branch Campus of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education;

Osipova Ekaterina A., Student, Medical Institute of Penza State University;

Melnikova Lyudmila V., Dr. Sci., Associate Professor, Professor, Department of the General Medical Practice and Polyclinic Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.

ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНАЯ ВИСОЧНАЯ ЭПИЛЕПСИЯ: ВЗАИМООТНОШЕНИЕ ЭПИЛЕПТИФОРМНОЙ АКТИВНОСТИ И СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ГИППОКАМПЕ

Черенкова С. Э.^{1,2}, Марченко Е. В.², Александров А. М.³,
Архипова Н. Б.², Чухловин А. А.², Себелев К. И.²,
Александров М. В.²

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия
²Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт
имени профессора А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им.
В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
³Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет имени академика
И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
Черенкова София Эдуардовна,
РНХИ им. проф. А. Л. Поленова —
филиал ФГБУ «НМИЦ им.
В. А. Алмазова» Минздрава России,
ул. Маяковского, д. 12, Санкт-Петербург,
Россия, 191014.
E-mail: Ajnaredelven.X@yandex.ru

*Статья поступила в редакцию 06.08.2020
и принята к печати 07.11.2020.*

Резюме

Актуальность. Склероз гиппокампа является наиболее распространенным структурным поражением при эпилепсии. Стандартом медицинской помощи в лечении фармакорезистентной височной эпилепсии на фоне гиппокампального склероза является резективная хирургия с передней височной лобэктомией. Объем резекции зависит от вовлеченности склероза гиппокампа в эпилептическую систему. **Цель исследования.** На основе результатов интраоперационной электросубкортикографии (ЭСубКоГ) определить зависимость между вовлечением гиппокампа в эпилептическую систему и наличием в нем структурных изменений, найденных по данным МРТ. **Материалы и методы.** В статье представлены результаты оригинального ретроспективного исследования зависимости признаков склероза гиппокампа по данным нейровизуализации и формирования эпилептиформной активности у 36 пациентов, проходивших лечение в клинике РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России в 2015–2018 гг. **Результаты.** В зависимости от наличия склероза гиппокампа и эпилептиформной активности в нем пациенты были разделены на 4 группы: 1) пациенты с совместным наличием как склероза гиппокампа, так и эпилептиформной активности в медиобазальных структурах (15 человек); 2) пациенты с выявленным склерозом гиппокампа без регистрации специфической активности по результатам ЭСубКоГ (8 человек); 3) пациенты с эпилептиформной активностью, однако, с МР-негативными данными (10 человек); 4) пациенты без эпилептиформной активности и без признаков склероза гиппокампа по данным МРТ (3 человека). После статистической проверки распределения больных было установлено, что распределение носит случайный характер. **Заключение.** Факт наличия структурных изменений в гиппокампе не является патогномоничным признаком включения гиппокампально-энториального комплекса в эпилептическую систему.

Ключевые слова: интраоперационная электросубкортикаграфия, нейрофизиология, склероз гиппокампа, структурная эпилепсия, фармакорезистентная эпилепсия.

Для цитирования: Черенкова С.Э., Марченко Е.В., Александров А.М. и др. Фармакорезистентная височная эпилепсия: взаимоотношение эпилептиформной активности и структурных изменений в гиппокампе. Трансляционная медицина. 2020; 7 (6): 46-54. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-6-46-54

PHARMACORESISTANT TEMPORAL EPILEPSY: THE RELATIONSHIP OF EPILEPTIFORM ACTIVITY AND STRUCTURAL CHANGES IN THE HIPPOCAMPUS

Cherenkova S. E.^{1,2}, Marchenko E. V.², Alexandrov A. M.³,
Arkhipova N. B.², Chukhlovina A. A.², Sebelev K. I.²,
Alexandrov A. M.²

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

²Polenov Neurosurgical Institute, Saint Petersburg, Russia

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

Corresponding author:

Cherenkova Sofia E.,
Polenov Neurosurgical Institute,
Mayakovskaya str. 12, Saint Petersburg,
Russia, 191014.
E-mail: Ajnaredelven.X@yandex.ru

Received 06 August 2020; accepted
07 November 2020.

Abstract

Background. Hippocampal sclerosis is one of the most common structural lesions associated with epilepsy. The standard medical care in the treatment of drug-resistant temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis is surgery with anterior temporal lobectomy. The extent of resection depends on the involvement of hippocampal sclerosis in the epileptic system. **Objective.** Determine the relationship between the involvement of the hippocampus in the epileptic system (on the basis of the results of intraoperative electrocorticography (ECoG)) and the presence of structural changes in it, found on the basis of MRI data. **Materials and methods.** The present article presents an original retrospective study of the dependence of the signs of hippocampal sclerosis according to neuroimaging data and the formation of epileptiform activity in 36 patients treated at the Polenov Neurosurgical Institute — branch of Almazov National Medical Research Centre in 2015–2018. **Results.** Depending on the presence of hippocampal sclerosis and epileptiform activity, patients were divided into 4 groups: 1) patients with the presence of both hippocampal sclerosis and epileptiform activity in the mesiobasal structures (n = 15); 2) patients with identified sclerosis of the hippocampus, without registration of specific activity according to the results of ECoG (n = 8); 3) patients with epileptiform activity, while MR-negative (n = 10); 4) patients without epileptiform activity and without signs of hippocampal sclerosis according to MRI (n = 3). After a statistical check of the distribution of patients, it was found that the distribution was random. **Conclusion.** The fact of the presence of structural changes in the hippocampus could not be a pathognomonic sign of the inclusion of the hippocampal-entorial complex in the epileptic system.

Key words: hippocampal sclerosis, intraoperative electrocorticography, neurophysiology, pharmacoresistant epilepsy, structural epilepsy.

For citation: Cherenkova SE, Marchenko EV, Alexandrov AM, et al. Pharmacoresistant temporal epilepsy: the relationship of epileptiform activity and structural changes in the hippocampus. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2020; 7 (6): 46-54. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-6-46-54

Список сокращений: видео-ЭЭГ — видеоэлектроэнцефалография, ВЭ — височная эпилепсия, МВС — мезиальный височный склероз, МРТ — магнитно-резонансная томография, САГТ — селективная радиочастотная аминдалогиппокампотомия, ЭКоГ — электрокортикография, ЭСубКоГ — электросубкортикография.

Введение

Височная эпилепсия (ВЭ) является одной из наиболее распространенных форм локально обусловленной эпилепсии [1–3]. Считается, что классическим эпилептогенным поражением головного мозга, сопряженным с медиобазальной височной эпилепсией, является мезиальный височный склероз (МВС) или склероз гиппокампа [4]. Оценка наличия склероза гиппокампа проводится при помощи методов нейровизуализации, в частности магнитно-резонансной томографии (МРТ). Тем не менее с момента первого описания склероза гиппокампа Bouchet и Cazauvieilh в 1825 году и по сегодняшний день вопрос его роли в эпилептогенезе остается дискуссионным [5, 6]. Определенной группе больных с фармакорезистентной височной эпилепсией показано хирургическое удаление эпилептического очага, что в некоторых случаях включает удаление структурно измененного гиппокампа при наличии эпилептиформной активности в нем, а значит, вовлечении в эпилептогенную систему [7]. Для ин-

траоперационной верификации эпилептического очага применяются электрокортикография (ЭКоГ) и электросубкортикография (ЭСубКоГ) — методы прямой регистрации биоэлектрической активности коры и глубоких структур головного мозга с использованием глубинных и субдуральных электродов [8, 9]. Регистрация эпилептиформной активности на ЭСубКоГ позволяет достаточно уверенно считать, что гиппокампальный комплекс включен в эпилептическую систему и, следовательно, входит в объем резекции [10, 11].

Цель исследования: на основе результатов интраоперационной регистрации ЭСубКоГ определить зависимость между вовлечением гиппокампа в эпилептическую систему и наличием структурных изменений в нем по данным МРТ.

Материалы и методы

В исследование вошли 36 пациентов (20 мужчин, 16 женщин, средний возраст 35 ± 10 лет) с фармакорезистентной формой височной эпилепсии, прооперированные в РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиале ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России в период с 2015 по 2018 гг. Стаж заболевания варьировал от 4 до 38 лет (средняя длительность — 21 ± 17 лет).

Критерии включения в исследование:

- фокально обусловленная височная эпилепсия;

Таблица 1. Стандартный протокол для выявления эпилепсии

Характеристика режимов исследования	Ax T2	Sag T1	Ax T2 FLAIR	Ax 3D SPGR	Cor T1 3D SPGR	Cor T2 FLAIR
FOV	240 × 18	240 × 240	240 × 240	240 × 120	220 × 220	220 × 220
MATRIX	256 × 320	256 × 256	256 × 192	256 × 192	256 × 256	256 × 192
T1 (mS)	—	—	2200	400	—	2000
TR (mS)	5440	500	9000	1184	30	8000
TE (mS)	88	minimum	120	4,2	6	111
FA (градус)	90	90	90	15	25	90
Толщина среза (мм)	5	5	5	1,6	1	3
Расстояние между срезами (мм)	1,5	1,5	1,5	0,8	0	0,5
Количество срезов	24	18	22	172	64	18

Примечания: FOV — поле обзора; Matrix — матрица.

- длительность заболевания более 2 лет;
- подтвержденная фармакорезистентность, согласно критериям ILAE;
- билатеральная эпилептиформная активность по данным мониторинга видеоэлектроэнцефалографии (видео-ЭЭГ);
- выполненное хирургическое удаление эпилептического очага под нейрофизиологическим контролем.

Предоперационное обследование включало в себя клинический анализ картины приступов. Выполнялось высокопольное (1,5–3 Тл) МРТ головного мозга по эпилептологическому протоколу (табл. 1).

Склероз гиппокампа ставился по утвержденным критериям — T1-ВИ: снижение размера гиппокампа, отсутствие нормальной дифференцировки между серым и белым веществом в гиппокампе, возможная атрофия гомолатеральных отделов свода мозга, ипсилатерального сосцевидного тела, волюмометрия гиппокампа; T2-ВИ: наличие атрофии гиппокампа, нечеткость внутренней архитектуры строения гиппокампа, увеличение интенсивности сигнала от гиппокампа, возможная атрофия ипсилатеральных отделов свода мозга, ипсилатерального сосцевидного тела, расширение височного рога ипсилатерального бокового желудочка, возможное патологическое повышение интенсивности сигнала, снижение объема в переднем отделе ипсилатеральной височной доли; FLAIR: повышение интенсивности сигнала от измененного гиппокампа [12]. У 10 пациентов отмечались структурные изменения гиппокампальной области. Нейрофизиологическое обследование включало скальповый видео-ЭЭГ-мониторинг длительностью от 3 до 8 ч. Регистрация биоэлектрической активности проводилась на приборе «Мицар-ЭЭГ-200» (ООО «Мицар», Россия). ЭЭГ регистрировалась в стандартных отведениях по международной системе «10–20». Полоса пропускания: фильтр нижних частот — 1,6 Гц, фильтр высоких частот — 30 Гц.

Всем пациентам выполнялись операции по удалению эпилептического очага: селективная радиочастотная амигдалогиппокампотомия (САГТ) (5 человек), передняя темпоральная лобэктомия (22 человек), блок-резекция передних 2/3 височной области с резекцией передних отделов гиппокампа (9 человек). Оперативные вмешательства выполнялись с интраоперационным нейрофизиологическим мониторингом, который включал одновременную регистрацию скальповой ЭЭГ, ЭКоГ и ЭСубКоГ. Мониторинг проводился на 31-канальном энцефалографе «Мицар-ЭЭГ-202». Скальповая ЭЭГ регистрировалась игольчатыми субдуральными электродами в лобных, височных и затылочных отведениях с обеих сторон.

Регистрация ЭКоГ выполнялась восьмиконтактными (2×4) электродными сетками (AdTech, США). ЭСубКоГ выполнялись с использованием инвазивных четырехконтактных электродов типа Spenser (AdTech, США). Параметры полосы пропускания: постоянная времени 0,3 с (фильтр нижних частот — 1,6 Гц), фильтр высоких частот — 30 Гц.

Исходы хирургического лечения оценивались по шкале Engel (1993) [13]. Исходы были оценены у 20 больных в период 2–3 лет после хирургического удаления эпилептического очага.

Для статистической оценки характера распределения полученных величин использован критерий согласия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Статистическая обработка выполнялась с использованием пакета STATISTICA 10.

Результаты и их обсуждение

Исходя из цели исследования, была сформулирована гипотеза: наличие МРТ-признаков склероза гиппокампа является необходимым и достаточным условием для включения гиппокампа в эпилептическую систему, что, следовательно, должно подтверждаться наличием эпилептиформной активности на ЭСубКоГ. Исходя из этого предположения, теоретическое распределение обследованных больных должно включать две группы:

1. Пациенты с совместным наличием как склероза гиппокампа, так и эпилептиформной активности в медиобазальных структурах.
2. Пациенты, у которых не зарегистрировано как наличие структурных изменений гиппокампа, так и эпилептиформной активности.

Результаты выполненных исследований позволили распределить обследованную когорту больных на четыре группы:

1. Пациенты с совместным наличием как склероза гиппокампа, так и эпилептиформной активности в медиобазальных структурах (15 человек).
2. Пациенты с выявленным склерозом гиппокампа без регистрации специфической активности по результатам ЭСубКоГ (8 человек).
3. Пациенты с эпилептиформной активностью, однако, с МР-негативными данными (10 человек).
4. Пациенты без эпилептиформной активности и без признаков склероза гиппокампа по данным МРТ (3 человека).

Схематично сформулированная гипотеза и результаты исследования представлены на рисунке 1.

Проверка соответствия полученного и теоретического распределения больных проводилась с использованием критерия согласия χ^2 Пирсона. Было установлено, что полученный критерий χ^2 ($\chi^2 = 0,127$) значительно меньше $\chi^2_{\text{крит}}$

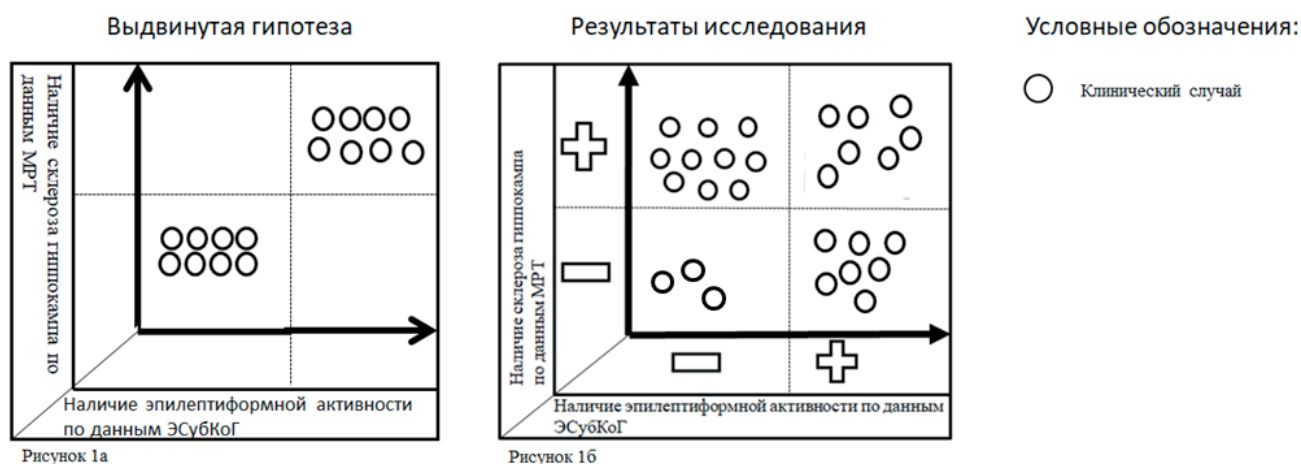


Рис. 1. Теоретическое (А) и эмпирическое (Б) распределение обследованных пациентов в зависимости от результатов ЭСубКоГ (наличие эпилептиформной активности) и данных МРТ (признаки склероза гиппокампа).

Проверка соответствия полученного и теоретического распределения больных проводилась с использованием критерия согласия χ^2 Пирсона. Было установлено, что полученный критерий χ^2 ($\chi^2 = 0,127$) значительно меньше $\chi^2_{\text{крит}}$ ($\chi^2_{\text{крит}} = 3,841$) при числе степеней свободы $f = 1$ (уровень значимости $p < 0,05$), что свидетельствует о случайном характере распределения больных в группы



Рис. 2. Интраоперационный нейрофизиологический мониторинг:

ЭКоГ над правой височной долей (треки 1–6), ЭЭГ (треки 7–10), ЭСубКоГ правого гиппокампа (треки 11–13), ЭКГ (трек 14). Регистрация эпилептиформной активности по типу «полипик — медленная волна» амплитудой до 400–500 мкВ в правом гиппокампе

($\chi^2_{\text{крит}} = 3,841$) при числе степеней свободы $f = 1$ (уровень значимости $p < 0,05$), что свидетельствует о случайном характере распределения больных в группы.

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что в обследованной когорте больных с фармакорезистентной височной эпилепсией наличие МРТ-признаков склероза гиппокампа не является обязательным условием формирования эпилептиформной активности в гиппокампе. Следовательно, факт наличия структурных изменений в гиппокампе не является патогномоничным признаком включения гиппокампально-энториального комплекса в эпилептическую систему, что можно проиллюстрировать следующими клиническими случаями.

Клинический пример № 1

Больной П., 31 год. Диагноз: височная фокальная эпилепсия структурной этиологии (склероз правого гиппокампа) с полиморфными моторными фокальными приступами, фармакорезистентное течение. Длительность заболевания 29 лет. За время заболевания неоднократная смена противоэпилептических препаратов (фенобарбитал, вальпроаты, ламотриджин, топирамат, лакосамид и др.).

Клиническая картина при поступлении в стационар: тонические приступы с замиранием, как правило, без перехода в клоническую фазу; постпри-

ступная афазия. Эпилептические припадки склонны к серийному течению.

Результаты МРТ: склеротические изменения правого гиппокампа.

Видео-ЭЭГ: редуцированные комплексы «острая — медленная волна» в правой височной области с билатеральным распространением.

Выполнена хирургическая операция: костно-пластическая трепанация черепа в правой лобно-височной области, резекция передних 2/3 височной доли, амигдалы и передней трети гиппокампа.

При интраоперационной регистрации ЭКоГ на переднем полюсе правой височной доли и синхронной регистрации ЭСубКоГ правого гиппокампа определялась эпилептиформная активность в виде регулярных комплексов «острая — медленная волна» на височной области, а также синхронная пароксизмальная активность в правом гиппокампе в виде комплексов «острая — медленная волна» (рис. 2).

Приведенный клинический случай иллюстрирует связь генерации эпилептиформной активности в гиппокампе при сопутствующем склерозе гиппокампа у больного с височной эпилепсией.

Клинический пример № 2

Пациентка С., 33 года. Диагноз: правосторонняя височная фокальная эпилепсия структурной этиологии, фармакорезистентное течение. Стаж забо-

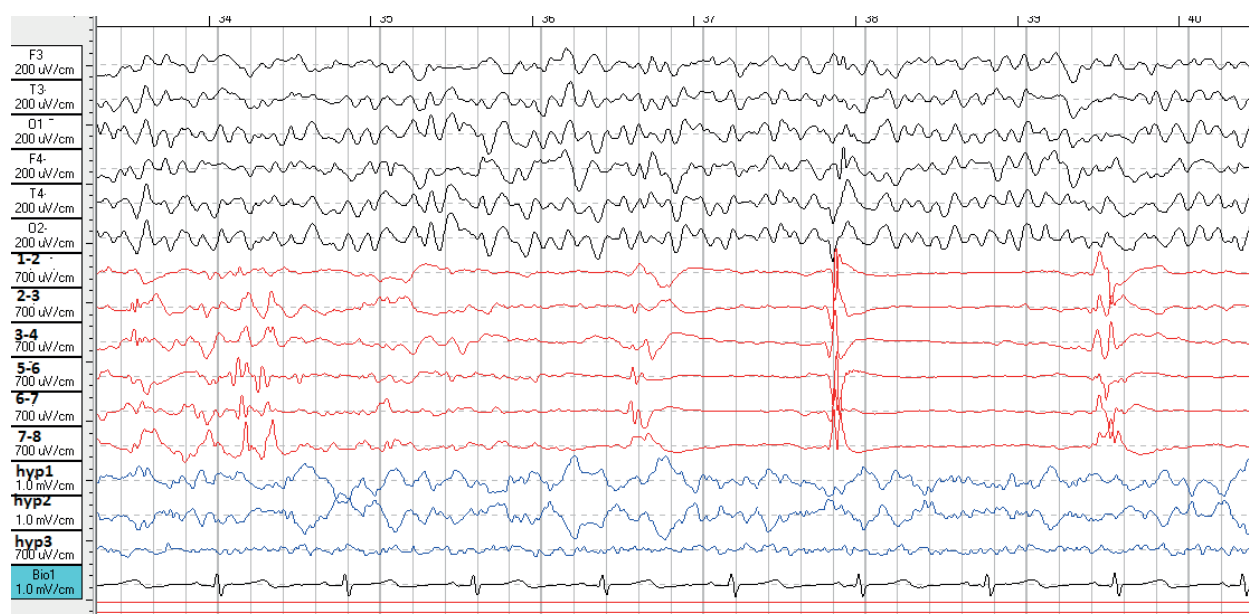


Рис. 3. Интраоперационный нейрофизиологический мониторинг:

ЭЭГ (треки 1–6), ЭКоГ над правой височной долей (треки 7–12), ЭСубКоГ правого гиппокампа (треки 13–15), ЭКГ (трек 16). Регистрация эпилептиформной активности по типу «полипик — медленная волна» амплитудой до 1,0–1,5 мВ над полюсом правой височной доли, которая периодически проводится на скальп. Полиморфная медленно волновая активность в правом гиппокампе, эпилептиформные стигматы не регистрируются

лечения более 12 лет. В анамнезе смена трех курсов противоэпилептических препаратов, которые включали бензонал, финлепсин, кеппра, депакин, прегабалин, трилептал, вимпат.

Клиническая картина на момент госпитализации: частые приступы с потерей сознания по типу амбулаторных автоматизмов длительностью около 5 минут.

На МРТ выраженные признаки глиозно-атрофических изменений правого гиппокампа.

Хирургическое лечение: костно-пластическая трепанация черепа в правой лобно-височной области, резекция передних 2/3 височной доли, амигдалы и передней трети гиппокампа.

Интраоперационно над полюсом правой височной доли были зарегистрированы частые эпилептиформные комплексы по типу «полипик — медленная волна» амплитудой до 1–1,5 мВ, однако при этом на ЭСубКоГ не регистрировалась эпилептиформная активность (рис. 3). Таким образом, несмотря на МРТ-признаки выраженного склеро-

тического процесса в правом гиппокампе, он в не был вовлечен в эпилептическую систему.

Был проведен анализ исходов хирургического лечения у 20 пациентов в период от 2 до 3 лет после выполнения операции (табл. 2).

Проверка характера полученного распределения исходов хирургического лечения проводилась с использованием критерия согласия χ^2 Пирсона. Было установлено, что полученный критерий χ^2 ($\chi^2 = 2,104$) значительно меньше $\chi^2_{\text{крит}}$ ($\chi^2_{\text{крит}} = 3,841$) при числе степеней свободы $f = 1$ (уровень значимости $p < 0,05$). Полученные нами результаты говорят о случайном характере распределения исходов хирургического лечения в обследованной группе пациентов, то есть характер исхода не определялся сочетанием МРТ-признаков склероза гиппокампа и наличием эпилептиформной активности на ЭСубКоГ.

Из 20 пациентов у 6 объем резекции эпилептического очага включал гиппокамп, поскольку по результатам ЭСубКоГ нельзя было исключить его вовлечения в эпилептогенную систему (табл. 3).

Таблица 2. Распределение исходов хирургического лечения височной эпилепсии в обследованной группе

МРТ-признаки склероза гиппокампа	Эпилептиформная активность на ЭСубКоГ	Исход хирургического лечения по J. Engel	Количество человек
Склероз (+)	Epi (+)	I–II	4
		III–IV	5
	Epi (–)	I–II	1
		III–IV	1
Склероз (–)	Epi (+)	I–II	7
		III–IV	2

Таблица 3. Иходы хирургического лечения симптоматической эпилепсии после оперативного лечения с удалением гиппокампа

Пациент №	Пол/возраст	Стаж заболевания	МРТ-признаки склероза гиппокампа	Эпилептиформная активность на ЭСубКоГ	Вид оперативного вмешательства	Исход хирургического лечения по J. Engel
1	М/26	16	+	+	Блок-резекция височной доли	I
2	Ж/36	27	+	+	Левосторонняя САГТ	I
3	М/20	18	–	+	Блок-резекция височной доли	II
4	Ж/22	21	–	+	Блок-резекция височной доли	II
5	М/29	9	+	+	Блок-резекция височной доли	III
6	М/39	35	+	+	Блок-резекция височной доли	IV

Полученные результаты не позволяют утверждать, что хирургическое удаление структурно измененного гиппокампа, в котором регистрируется устойчивая эпилептиформная активность, однозначно приводит к полному освобождению от эпилептических приступов. Так, в наблюдениях № 5 и 6, несмотря на выполненную резекцию гиппокампа, исход хирургического лечения был драматическим.

Выводы

1. В обследованной группе пациентов с фокально обусловленной височной эпилепсией при интраоперационной электросубкортикографии эпилептиформная активность в склерозированном гиппокампе регистрировалась у 42 % больных.

2. Склероз гиппокампа не всегда является патогномоничным признаком вовлечения его в эпилептическую систему.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Благодарности / Acknowledgments

Коллектив авторов выражает благодарность нейрохирургическому отделению № 2 РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, в особенности Нездоровиной В. Г., к.м.н., заведующей НХО № 2 и Одинцовой Г. В., к.м.н., врачу-эпилептологу НХО № 2.

Список литературы / References

1. Guseva EI, Konovalova AB, Gekht AB. Neurology. National leadership. Brief Edition. Moscow: GEOTAR-MEDIA, 2018. p. 688. In Russian [Гусева Е.И., Коновалова А.Б., Гехт А.Б. Неврология. Национальное руководство. Краткое издание. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. с.688].
2. Mukhin Kyu, Gataullina SH, Petrukhin AS. Paleocortical temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: clinical features, diagnosis and treatment (a review). Rossijskij zhurnal detskoy nevrologii=Russian Journal of Pediatric Neurology. 2008; 3(3):41–60. In Russian. [Мухин К.Ю., Гатулина С.Х., Петрухин А.С. Палеокортикальная височная эпилепсия, обусловленная мезиальным височным склерозом: клиника, диагностика и лечение (обзор литературы). Российский журнал детской неврологии. 2008; 3 (3): 41–60].
3. Arzimanoglou A. Temporal lobe epilepsy in children and cognitive dysfunction: comprehensive methodologies for comprehensive research and care. In: Arzimanoglou A., Aldenkamp A., Cross H. et al. Cognitive dysfunction in children with temporal lobe epilepsy. John Libbey Eurotext Ltd, 2005: 275–289.
4. Gataullinana SKh, Mukhin KYu, Petrukhin AS. Mesial temporal sclerosis and its role in the development of

paleocortical temporal lobe epilepsy (a review). Rossijskij zhurnal detskoy nevrologii=Russian Journal of Pediatric Neurology. 2008; 3 (3): 31–40. In Russian. [Гатауллинанна С.Х., Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Мезиальный височный склероз и его роль в развитии палеокортикальной височной эпилепсии (обзор литературы). Российский журнал детской неврологии. 2008; 3 (3): 31–40]

5. Beaumanoir A, Roger J. Historical notes: from psychomotor to limbic seizures. In: Avanzini G, Beaumanoir A, Mira L. Limbic Seizures in Children. Milan: John Libbey Eurotext, 2001: 1–6.

6. Bock C, Robitaille Y, Diadori P, et al. The pathological basis of temporal lobe epilepsy in childhood. Neurology. 2003; 60 (2): 191–195.

7. Alexandrov MV, Ulitin AYU, Bersnev VP. Structural and functional organization of epileptic focus. Rossijskij neirohirurgicheskij zhurnal im. professora A.P. Polenova=Russian neurosurgical journal named after Professor Polenov. 2017; 9 (2): 5–9. In Russian [Александров М.В., Улитин А.Ю., Берснев В.П., и соавт. Структурно-функциональная организация эпилептического очага. Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.П. Поленова. 2017; 9 (2): 5–9].

8. Luders HO. Textbook of epilepsy surgery. London: CRC Press, 2008. p. 1648.

9. Aleksandrov MV, Toporkova OA, Chikurov AA. Neurophysiological intraoperative monitoring in neurosurgery: a guideline. 2nd ed. SPb.: SpetsLit, 2019. P.159. In Russian. [Александров М.В., Топоркова О.А., Чикуров А.А. Нейрофизиологический интраоперационный мониторинг в нейрохирургии: руководство. 2е изд. СПб.: СпецЛит, 2019. С.159].

10. Tatum WO, Vale FL, Anthony KU. Epilepsy surgery. A practical approach to neurophysiologic intraoperative monitoring. New York: Demos, 2008: 283–301.

11. Akiyama T, McCoy B, Go CY, et al. Focal resection of fast ripples on extraoperative intracranial EEG improves seizure outcome in pediatric epilepsy. Epilepsia. 2011; 52 (10): 1802–1811.

12. Duvernoy HM, Cattin F, Risold P-Y. The human hippocampus: functional anatomy, vascularisation, and serial sections with MRI. 4th edition. Berlin: Springer Verlag Berlin Heidelberg, 2013. p. 237.

13. Engel J. Surgical treatment of the epilepsies. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1993. p. 786.

Информация об авторах:

Черенкова София Эдуардовна, аспирант ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, врач-невролог РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Марченко Елена Владимировна, младший научный сотрудник РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Александров Антон Михайлович, студент ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Архипова Настасья Борисовна, врач-невролог, младший научный сотрудник РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Чухловин Александр Алексеевич, к.м.н., врач-невролог, заведующий лабораторией видео-ЭЭГ-мониторинг

га РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Себелев Константин Иванович, д.м.н., заведующий рентгенологическим отделением с ангиографическим комплексом РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Александров Михаил Всеволодович, д.м.н., профессор, заведующий отделом клинической нейрофизиологии РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Cherenkova Sofia E., MD, PhD Student, Neurosurgery Department, Almazov National Medical Research Centre, Neurologist, Polenov Neurosurgical Institute;

Marchenko Elena V., Junior Research Fellow, Polenov Neurosurgical Institute;

Alexandrov Anton M., Student, Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Arkhipova Nastas'ya B., MD, Junior Research Fellow, Polenov Neurosurgical Institute;

Chukhlovin Aleksandr A., MD, PhD, Head of the Video Laboratory — EEG Monitoring, Polenov Neurosurgical Institute;

Sebelev Konstantin I., MD, Dr. Sci., Head of the Radiology Department with Angiographic Complex, Polenov Neurosurgical Institute;

Alexandrov Mikhail V., MD, Dr. Sci., Head of Clinical Neurophysiology Department, Polenov Neurosurgical Institute.

ЭКЗОГЕННЫЙ СУРФАКТАНТ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛОЙ ПНЕВМОНИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ SARS-COV-2

Баутин А. Е.¹, Аптекарь В. В.¹, Лапшин К. Б.¹,
Семенов А. П.¹, Минеева Е. В.¹, Анохина Н. А.¹, Титова И. Э.¹,
Тян Н. А.¹, Загородникова К. А.¹, Лестьева Н. А.²,
Кашерининов И. Ю.¹

Контактная информация:

Баутин Андрей Евгеньевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: abautin@mail.ru

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

²Российский научно-исследовательский нейрохирургический
институт имени профессора А. Л. Поленова — филиал ФГБУ
«НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург,
Россия

Статья поступила в редакцию 11.10.2020
и принята к печати 21.11.2020.

Резюме

Актуальность. Экспериментальные и клинические подтверждения эффективности препаратов сурфактанта при гриппе А/Н1N1 послужили предпосылками для использования экзогенного сурфактанта при лечении пациентов с тяжелым течением COVID-19. **Цель исследования.** Анализ результатов применения препарата сурфактанта при лечении тяжелой пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. **Материалы и методы.** Представлены данные ретроспективного контролируемого исследования, в которое вошли 68 пациентов с тяжелым течением вирусной пневмонии. Критерии включения: подтвержденная инфекция SARS-CoV-2; двусторонняя пневмония с поражением не менее 2 ст. по данным КТ; SpO₂ менее 92 % при ингаляции кислорода через лицевую маску с потоком ≥ 6 л/мин. Критерии не включения: нарушения методики ингаляционного введения препарата Сурфактант-БЛ; инвазивная искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Комплексную терапию и ингаляции препарата Сурфактант-БЛ в дозе 1 мг/кг 2–3 раза в сутки на протяжении 3–5 дней получали 28 пациентов основной группы. Только традиционную комплексную терапию получали 40 пациентов контрольной группы. **Результаты.** В группе пациентов, находившихся на лечении в инфекционном отделении (16 пациентов получали сурфактант, 20 — традиционную терапию), обнаружен значительно больший прирост SaO₂ через сутки сурфактант-терапии, меньший риск перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) (6,25 против 45 %, $p = 0,011$), тенденция к меньшей летальности (6,25 против 30 %, $p = 0,084$). В группе пациентов, находившихся на лечении в ОРИТ и получавших неинвазивную масочную ИВЛ или высокопоточную кислородотерапию (12 пациентов получали сурфактант, 20 — традиционную терапию), обнаружены: значительно больший прирост SaO₂, значительно меньший риск перевода на ИВЛ (25 против 75 %, $p = 0,008$) и значительно меньшая летальность (25 против 75 %, $p = 0,008$). **Заключение.** Включение сурфактант-терапии в комплексное лечение тяжелой пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, позволило улучшить оксигенацию, значительно сократить риск перевода на ИВЛ и снизить летальность. Для подтверждения эффективности методики требуется проведение многоцентровых рандомизированных контролируемых испытаний.

Ключевые слова: вирусная пневмония, острая дыхательная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром, сурфактант, COVID-19.

Для цитирования: Баутин А.Е., Аптекарь В.В., Лапшин К.Б. и др. Экзогенный сурфактант в комплексном лечении тяжелой пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Трансляционная медицина. 2020; 7 (6): 55-64. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-6-55-64

EXOGENOUS SURFACTANT IN THE TREATMENT OF SEVERE PNEUMONIA CAUSED BY THE SARS-COV-2 VIRUS

Bautin A. E.¹, Aptekar V. V.¹, Lapshin K. B.¹,
Semenov A. P.¹, Mineeva E. V.¹, Anokhina N. A.¹, Titova I. E.¹,
Tyan N. A.¹, Zagorodnikova K. A.¹, Lesteva N. A.²,
Kasherininov I. Yu.¹

Corresponding author:

Bautin Andrey E.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: abautin@mail.ru

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

²Polenov Neurosurgical Institute, Saint Petersburg, Russia

Received 11 October 2020; accepted
21 November 2020.

Abstract

Background. Experimental and clinical evidence of the effectiveness of surfactant application in treatment of influenza A/H1N1 became prerequisites for the use of surfactant in the treatment of patients with COVID-19. **Objective.** To analyze the results of the application of a surfactant inhalation therapy in the SARS-CoV-2 severe pneumonia treatment. **Design and methods.** The present study represents retrospective controlled study, including 68 patients with severe viral pneumonia. Inclusion criteria: confirmed SARS-Cov-2 infection; bilateral polysegmental COVID-19 pneumonia with a lesion of at least 2 deg. according to CT data; SpO₂ less than 92 % with face mask oxygen supplementation ≥ 6 l/min flow. Exclusion criteria: wrong in-closure administration of Surfactant-BL; invasive mechanical ventilation. Twenty-eight patients received traditional therapy (antiviral, anti-inflammatory, anticoagulant) combined with inhalation of Surfactant-BL at a dose of 1 mg/kg, 2–3 times a day, for 3–5 days. Forty patients from the control group received only traditional therapy. **Results.** In the group of patients who were treated in the infectious diseases department (16 patients received surfactant, 20 — traditional therapy), a significant increase in SaO₂ after 24 h of therapy, a lower risk of transfer to the ICU (6.25 % when using surfactant, 45 % — in control cases, $p = 0.011$), a tendency towards lower mortality (6.25 % when using a surfactant, 30 % in control, $p = 0.084$) were found. In the group of patients treated in the ICU and receiving non-invasive respiratory support (non-invasive mask mechanical ventilation or high-flow oxygen therapy, 12 patients received surfactant, 20 — traditional therapy), a significant increase in SaO₂ was found after 24 h of therapy, a significantly lower risk of transfer to invasive mechanical ventilation (25 % with surfactant therapy and 75 % — in control group, $p = 0.008$) and significantly lower mortality (25 % with surfactant therapy and 75 % in control cases, $p = 0.008$). In the combined group of inhalation surfactant therapy, 4 out of 28 patients (14.3 %) died, in the control group 21 out of 40 patients (52.5 %) died, $p = 0.001$. **Conclusion.** The inclusion of surfactant therapy in the treatment of severe SARS-CoV-2 pneumonia made it possible to improve oxygenation, significantly reduce the need in invasive mechanical ventilation, and reduce mortality. Considering the limitations of the study, this technique effectiveness confirmation requires multi-center randomized controlled trials.

Key words: acute respiratory distress syndrome, acute respiratory failure, COVID-19, surfactant, viral pneumonia.

For citation: Bautin AE, Aptekar VV, Lapshin KB, et al. Exogenous surfactant in the treatment of severe pneumonia caused by the SARS-CoV-2 virus. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2020; 7 (6): 55-64. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-6-55-64

Список сокращений: ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ИМ — инфаркт миокарда, КТ — компьютерная томография, НИВЛ — неинвазивная вентиляция легких, НМГ — низкомолекулярные гепарины, НФГ — нефракционированные гепарины, ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация, A/H1N1 — грипп А, H1N1 — серотип вируса, BiPAP — Biphase Positive Airway Pressure / ИВЛ с двухфазным положительным давлением в дыхательных путях, CMV — Controlled Mechanical Ventilation / принудительная механическая вентиляция, COVID-19 — Coronavirus Disease 2019 / заболевание, вызванное коронавирусом, NEWS — National Early Warning Score / протокол оценки тяжести состояния пациента, PCR/ПЦР — Polymerase Chain Reaction / полимеразная цепная реакция, PCV — Pressure Control Ventilation / вентиляция с управляемым давлением, SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2 / тяжелый острый респираторный синдром, связанный с коронавирусом.

Введение

По данным источников литературы, обобщающих опыт лечения пациентов с COVID-19 в стационарах, на долю больных с тяжелым течением вирусной пневмонии, требующих пребывания в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), приходится 20–30 % [1–3]. Особое внимание к этой группе объясняется тем, что именно она определяет летальность при COVID-19 (смертность в ОРИТ достигает 45–55 % [1–3]), для этих пациентов характерны жизнеугрожающие осложнения и полиорганная недостаточность, наконец, интенсивная терапия в ОРИТ вносит основной вклад в стоимость лечения. К настоящему моменту сформировалось представление о трех патогенетических составляющих, определяющих клиническое течение у пациентов с тяжелой формой COVID-19: гипериммунной реакции, генерализованном эндотелиите с развитием тромбоэмболических осложнений и крайне выраженном повреждении легких. Значимость третьего компонента сегодня определяется не только его распространенностью — от 75 до 92 % больных, госпитализированных в ОРИТ, имеют острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) [1–3], но и отсутствием явного прогресса в интенсивной терапии этого состояния. Действительно, если на основе применения антиинтерлейкиновых препаратов и модификации тактики использования глюкокор-

тикоидов появилась возможность контроля цитокинового шторма, а применение лечебных доз низкомолекулярных гепаринов (НМГ) или целевой инфузии нефракционированного гепарина (НФГ) позволяет предупредить тромбоэмболические осложнения, значимого успеха в терапии тяжелой пневмонии с острой дыхательной недостаточностью пока не достигнуто. Общая летальность при ОРДС, ассоциированном с SARS-CoV-2, составляет 45–56 %, а при тяжелом ОРДС достигает 61–78 % [1–3]. Необходимо отметить то, что основные усилия были приложены к модификации методов коррекции гипоксемии, и это привело к определенному успеху: обозначена крайне важная позиция неинвазивной респираторной поддержки, найдены особенности проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и уточнены критерии перевода на экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО), а также особенности применения этой методики у пациентов с COVID-19. Вместе с тем в фармакологической терапии собственно повреждения легких при тяжелой вирусной пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2, до сих пор не достигнуто выраженного прогресса.

Воздействие вируса SARS-CoV-2 на легкие в первую очередь определяется повреждением альвеолоцитов II типа [4], гибель которых приводит к снижению синтеза легочного сурфактанта. Дефицит сурфактанта сегодня рассматривается как ключевая причина коллабироваия альвеол с развитием микроателектазирования и тяжелого нарушения вентиляционно-перфузионных отношений. На важность вторичного дефицита легочного сурфактанта в патогенезе тяжелых пневмоний было указано еще в конце прошлого века [5], тогда же было высказано предположение о возможной эффективности применения экзогенного сурфактанта в качестве компонента комплексной терапии пневмоний. Проведенные экспериментальные исследования выявили, что при вирусных пневмониях воздействие экзогенного сурфактанта не ограничивается лишь предупреждением микроателектазирования и улучшением вентиляционно-перфузионных отношений. Так, в экспериментальной модели повреждения легких вирусом гриппа A/H1N1 минорный фосфолипид сурфактанта пальмитоил-олеил фосфатидилглицерол показал высокую способность блокировать адгезию вирусов к мембранам клеток бронхиального эпителия. Кроме того, этот компонент сурфактанта легких снижал ассоциированную с инфицированием гибель клеток и продукцию цитокинов [6]. М. Fukushi и соавторы изучали эффекты комбинированной терапии противовирусным препаратом (ланинамовир)

и экзогенным сурфактантом в эксперименте на мышах, зараженных летальной дозой вируса гриппа А/Н1N1 [7]. Все животные контрольной группы умерли, тогда как при использовании экзогенного сурфактанта выжили 38 % мышей.

Теоретическое обоснование возможной патогенетической эффективности сурфактант-терапии при вирусных пневмониях и указанные выше экспериментальные данные послужили поводом для попыток клинического применения различных препаратов экзогенного сурфактанта в Европе во время пандемии гриппа А/Н1N1 2009–2010 гг. [8–10]. В указанных клинических наблюдениях применение сурфактант-терапии позволило не только улучшить газообмен, но и сохранить жизнь пациентов, даже в ситуациях с критической гипоксемией, предполагавшей применение ЭКМО. Однако широкое применение сурфактант-терапии для лечения вирусной пневмонии при гриппе А/Н1N1 было ограничено отсутствием в Европе препаратов сурфактанта, разрешенных для лечения взрослых пациентов, а представленные выше клинические случаи оставались лишь в рамках «off label» использования экзогенных сурфактантов.

Вполне закономерен современный интерес исследователей к состоянию системы сурфактанта при пневмониях, ассоциированных с SARS-CoV-2, и возможности применения сурфактант-терапии для лечения этих состояний. При этом эксперты подчеркивают актуальность традиционного взгляда на проблему: дефицит сурфактанта, вызванный гибелью альвеолоцитов II типа, приводит к микроателектазированию, шунтированию крови и снижению комплаенса легких [11, 12]. Однако появилось мнение и о наличии собственно противовирусного воздействия сурфактанта, которое реализуется через блокаду рецепторов альвеолоцитов II типа, связывание сурфактант-ассоциированных белков и липидных компонентов с оболочкой SARS-CoV-2, опсонизацией и представлением вирусов для дальнейших иммунологических процессов [11]. Причем некоторые исследователи считают противовирусное воздействие сурфактанта настолько значимым, что рассматривают гибель альвеолоцитов II типа с последующим снижением синтеза сурфактанта важнейшим механизмом, поддерживающим жизнеспособность и возможность репликации SARS-CoV-2 в легких [11]. В настоящее время в Великобритании, США и Канаде инициированы пилотные исследования эффективности сурфактант-терапии пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2 (Clinical Trials.gov IDs: NCT04375735; NCT04362059; NCT04384731). В эти

небольшие рандомизированные проекты планируется включить 20–24 пациента, больные основных групп будут получать различные препараты сурфактанта, причем будут использованы три разных способа назначения: ингаляционный, инстилляционный и бронхоскопическое введение. Поскольку за рубежом до сих пор нет препаратов сурфактанта, разрешенных для применения у взрослых пациентов, результаты этих исследований могут иметь ключевое значение для начала клинического использования сурфактант-терапии при COVID-19. В попытке спасти пациентов с крайне тяжелыми нарушениями газообмена на фоне вирусной пневмонии врачи из Италии использовали «off label» бронхоскопическое назначение препарата порактант альфа в серии из пяти наблюдений. Повреждения легких в этих случаях соответствовали степени тяжелого ОРДС, у всех пациентов индекс PaO₂/FiO₂ был менее 100 мм рт. ст., что требовало инвазивной механической вентиляции легких. На фоне проводимой сурфактант-терапии выжили четверо из пяти больных [13].

Иная ситуация сложилась в России. Еще в 2003 г. в нашей стране был разрешен для лечения ОРДС у взрослых пациентов природный препарат Сурфактант-БЛ. Отечественные специалисты показали эффективность этого экзогенного сурфактанта при лечении ОРДС различной этиологии, включая сепсис, термоингаляционную травму, повреждения легких при искусственном кровообращении [14–16]. Благодаря полученному в начале века опыту и отработанным методикам ингаляционного и эндобронхиального введения, Сурфактант-БЛ стали использовать в комплексной терапии вирусных пневмоний во время пандемии гриппа А/Н1N1 2009–2010 гг. В 2009 г. были опубликованы положительные результаты описательного исследования сурфактант-терапии у пациентов с тяжелым течением гриппа А/Н1N1 [17]. Сурфактант-БЛ был указан в Национальных клинических рекомендациях по лечению А/Н1N1 как средство коррекции рефрактерной гипоксемии [18].

Длительный опыт применения в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России сурфактант-терапии для лечения острой дыхательной недостаточности различного генеза, убедительные патогенетические обоснования, а также экспериментальные и клинические подтверждения эффективности экзогенных сурфактантов при вирусных пневмониях послужили предпосылками для использования нами ингаляционной терапии Сурфактантом-БЛ во время пандемии COVID-19.

Цель представленной работы — анализ результатов применения ингаляционной терапии пре-

паратом легочного сурфактанта в комплексном лечении тяжелой пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

Материалы и методы

В статье представлены данные ретроспективного контролируемого исследования результатов применения ингаляционной терапии препаратом сурфактанта в комплексном лечении пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Материалом для исследования послужили клинические наблюдения, полученные в Национальном медицинском исследовательском центре имени В. А. Алмазова (Санкт-Петербург) во время работы по оказанию помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией в период с мая по август 2020 г.

При ретроспективном отборе привлекались данные медицинской документации, если клинический случай соответствовал следующим критериям включения:

- подтвержденная по данным полимеразной цепной реакции (PCR/ПЦР) инфекция SARS-CoV-2;
- вирусная двусторонняя полисегментарная пневмония COVID-19 с поражением не менее 2 ст. по данным компьютерной томографии (КТ);
- острая дыхательная недостаточность с гипоксемией, SpO₂ менее 92 % при ингаляции кислорода через лицевую маску с потоком ≥ 6 л/мин;
- ингаляционная терапия препаратом Сурфактант-БЛ.

Критериями не включения считали:

- допущенные нарушения методики ингаляционного введения препарата Сурфактант-БЛ;
- инвазивная искусственная вентиляция легких, начатая до назначения сурфактант-терапии или до поступления в стационар ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Сурфактант-БЛ использовали в соответствии с инструкцией по применению препарата, по показанию «профилактика развития острого респираторного дистресс-синдрома». Учитывая указанное обстоятельство, одобрения локального этического комитета для применения Сурфактанта-БЛ не требовалось.

В исследование включили 28 случаев применения ингаляционной терапии сурфактантом. Средний возраст пациентов основной группы составил $60,5 \pm 9,8$ лет, были включены 17 мужчин и 11 женщин.

Контрольную группу составили 40 клинических наблюдений. Были использованы указанные выше критерии включения, но комплексное лечение COVID-19 не сопровождалось ингаляционной

терапией сурфактантом. В контрольную группу включили 23 мужчин и 17 женщин, средний возраст пациентов составил $65,5 \pm 13,6$ лет. Таким образом, в основную и контрольную группы представленного исследования вошли 68 случаев тяжелой пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

Комплексная терапия у всех пациентов включала противовирусное лечение (лопинавир/ритонавир, гидроксихлорохин), во всех случаях проводилась коррекция гипериммунного ответа [у 48 (70,6 %) пациентов — с использованием моноклональных антител к рецепторам интерлейкина-6 (Тоцилизумаб или Сарилумаб)], у всех больных применяли лечебные дозы низкомолекулярных гепаринов.

С целью коррекции гипоксии назначали ингаляцию кислорода через лицевую маску с потоком 6–10 л/мин. При неэффективности этой меры использовали неинвазивные методы респираторной терапии: неинвазивную вентиляцию легких (НИВЛ, опция аппаратов Drager Evita XL, Servo-U, Германия) в режиме поддержки давлением, высокопоточную кислородотерапию через носовые канюли (аппарат AIRVO-2, США). Интубация трахеи и перевод на искусственную вентиляцию легких потребовались у 25 пациентов. ИВЛ проводили в соответствии с принципами «протективной ИВЛ», использовали режимы CMV, PCV, BiPAP (аппараты Drager Evita 4, Drager Evita XL, Servo-U, Германия). У 5 пациентов крайне выраженные нарушения газообмена потребовали применения ЭКМО (аппарат Cardiohelp, Германия). На всех этапах лечения пациентов методы респираторной терапии сочетали с применением prone-позиции.

Ингаляционную терапию препаратом Сурфактант-БЛ («Биосурф», Россия) проводили с помощью ультразвукового меш-небулайзера Aerogen Solo (Aerogen, Ирландия). Предварительно готовили эмульсию препарата, содержащую 5 мг в 1,0 мл физиологического раствора. Препарат назначили в дозе 1 мг/кг 2–3 раза в сутки, продолжительность терапии составляла от 3 до 5 суток. Критерием прекращения сурфактант-терапии была возможность отмены неинвазивной респираторной поддержки (для пациентов в ОРИТ) или возможность поддержания SpO₂ более 95 % при подаче кислорода с потоком 6 л/мин (для пациентов в инфекционных отделениях), а также неэффективность ингаляций сурфактанта.

Учитывая различия в степени повреждения легких и нарушений газообмена, 68 случаев, включенных в исследование, разделили на две группы. В первую вошли 36 больных, лечившихся в инфекционных отделениях, у которых при ингаляции

кислорода с потоком ≥ 6 л/мин не удавалось поддерживать SpO_2 выше 92 %, что создавало предпосылки для перевода в ОРИТ (16 получали сурфактант в составе указанной выше комплексной терапии, 20 — только комплексную терапию). Во вторую группу вошли 32 пациента с более тяжелыми нарушениями оксигенации, требовавшими применения неинвазивной респираторной поддержки (НИВЛ, высокопоточной кислородотерапии). У 12 больных второй группы дополнительно к комплексной терапии применяли ингаляции сурфактанта, у 20 — только комплексную терапию.

Статистический анализ проведен с помощью пакета Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США). Учитывая то, что характер распределения данных отличен от нормального, показатели представлены в виде медиана (25-й; 75-й процентиль). Межгрупповые сравнения количественных показателей проводили с помощью метода Манна–Уитни. Для сравнения

качественных признаков применяли точный критерий Фишера. Критическим уровнем значимости считали $p = 0,05$.

Результаты

1. Сурфактант-терапия у пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, находившихся на лечении в инфекционных отделениях и получавших кислород через лицевую маску.

Основные антропометрические данные, исходные показатели тяжести поражения легких и сопутствующие патологические состояния у пациентов этой группы представлены в таблице 1.

Мы не обнаружили значимых различий в антропометрических показателях пациентов групп сурфактант-терапии и контроля. Не было найдено значимых различий в степени исходного поражения легких, в распространенности и выраженности сопутствующих патологических состояний.

Таблица 1. Основные исходные характеристики пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, которым потребовалась в инфекционных отделениях ингаляция кислорода с потоком ≥ 6 л/мин, медиана (25-й; 75-й процентиль), $n = 36$

Показатель	Сурфактант-терапия, $n = 16$	Контроль, $n = 20$	p
Мужчины, n (%)	9 (56,3)	12 (60)	$p = 0,544$
Возраст, лет	64 (55; 70)	69 (59; 80)	$p = 0,272$
Индекс массы тела, $кг/м^2$	30,1 (28,9; 40,4)	30,6 (26,6; 33,8)	$p = 0,426$
Степень поражения легких по данным КТ	3 (3; 4)	3 (3; 4)	$p = 0,936$
Объем поражения легких по данным КТ, %	74 (60; 85)	68 (50; 80)	$p = 0,362$
Исходный показатель SpO_2 на фоне ингаляции O_2 , %	91 (90; 91)	91 (88; 91)	$p = 0,93$
Оценка тяжести по шкале NEWS	9 (8; 10)	9 (8; 10)	$p = 0,562$
Использование антиинтерлейкиновых препаратов, n (%)	10 (62,5)	10 (50)	$p = 0,341$
Перенесенный ранее ИМ, n (%)	4 (25)	2 (10)	$p = 0,227$
Сахарный диабет, n (%)	4 (25)	3 (15)	$p = 0,369$
Ожирение ≥ 1 ст., n (%)	5 (31,3)	5 (25)	$p = 0,481$
ХОБЛ, n (%)	1 (6,3)	1 (5)	$p = 0,698$
Число пациентов без указанных сопутствующих патологических состояний, n (%)	6 (37,5)	6 (30)	$p = 0,451$

Примечания: Для оценки межгрупповых различий по качественным показателям использован точный критерий Фишера, по количественным показателям — метод Манна–Уитни; КТ — компьютерная томография; NEWS — National Early Warning Score (<https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2>); ИМ — инфаркт миокарда; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

Таблица 2. Результаты применения сурфактант-терапии у пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, которым потребовалась в инфекционных отделениях ингаляция кислорода с потоком ≥ 6 л/мин, медиана (25-й; 75-й процентиль), $n = 36$

Показатель	Сурфактант-терапия, $n = 16$	Контроль, $n = 20$	p
Изменение SaO_2 через 24 ч терапии, %	2 (1; 3)	0 (0; 0)	$p = 0,002$
Перевод в ОРИТ, n (%)	1 (6,25)	9 (45)	$p = 0,011$
Перевод на ИВЛ, n (%)	1 (6,25)	6 (30)	$p = 0,084$
Продолжительность пребывания в стационаре выживших пациентов, сут.	31 (17; 38)	21 (17; 22)	$p = 0,147$
Летальность, n (%)	1 (6,25)	6 (30)	$p = 0,084$

Примечания: Для оценки межгрупповых различий по качественным показателям использован точный критерий Фишера, по количественным показателям — метод Манна-Уитни; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии.

Применение ингаляций сурфактанта сопровождалось улучшением оксигенации, что проявлялось значимо большим приростом насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом через сутки терапии (табл. 2). У 45 % пациентов контрольной группы газообмен ухудшался, это потребовало перевода в ОРИТ. Использование ингаляций сурфактанта позволило предупредить дальнейшее ухудшение состояния, перевод в ОРИТ потребовался только 6,25 % пациентов, различия статистически значимы. В группе сурфактант-терапии отмечена тенденция к меньшему риску использования инвазивной респираторной поддержки и меньшей летальности, однако эти различия не получили статистического подтверждения.

2. Сурфактант-терапия у пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, получавших неинвазивную респираторную поддержку в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Основные антропометрические данные, показатели исходной тяжести поражения легких и наличия сопутствующих заболеваний у этих больных представлены в таблице 3. Мы не обнаружили каких-либо значимых различий между группой сурфактант-терапии и группой контроля.

Как следует из данных, представленных в таблице 4, назначение ингаляций сурфактанта пациентам рассматриваемой группы также сопровождалось статистически значимым повышением оксигенации.

Сурфактант-терапия позволяла предупредить дальнейшее повреждение легких и в три раза сократить риск перевода пациентов на инвазивную

вентиляцию, различие между группами было статистически значимым. Применение ингаляций сурфактанта у пациентов, нуждавшихся в неинвазивной респираторной поддержке, привело к значимому трехкратному снижению летальности.

Следует отметить, что в объединенной группе ингаляционной терапии препаратом сурфактанта у пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, умерли 4 из 28 больных (14,3 %), в контрольной группе летальные исходы отмечены у 21 из 40 пациентов (52,5 %), различие между группами статистически значимо, $p = 0,001$.

Обсуждение

Выполненный анализ продемонстрировал возможность ингаляционной терапии препаратом сурфактанта значимо повышать оксигенацию у пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Это воздействие, связанное с улучшением вентиляционно-перфузионных отношений, было достаточно ожидаемым, поскольку неоднократно подтверждалось не только в случаях ОРДС различной этиологии [14–16], но и при вирусной пневмонии, вызванной гриппом A/H1N1 [17]. Однако настоящее исследование указывает и на возможность предупреждения дальнейшего повреждения легких при назначении экзогенного сурфактанта. Последнее подтверждалось сокращением риска перевода на инвазивную вентиляцию легких и значимым снижением летальности. Возможно, этот протективный эффект связан не столько с предупреждением коллабирования альвеол, сколько с влиянием сурфактанта на локальный иммунитет легких и ве-

Таблица 3. Основные исходные характеристики пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, которым потребовалась неинвазивная респираторная поддержка, медиана (25-й; 75-й процентиль), n = 32

Показатель	Сурфактант-терапия, n = 12	Контроль, n = 20	p
Мужчины, n (%)	8 (66,7)	11 (55)	p = 0,392
Возраст, лет	57,5 (55; 63,5)	64,5 (58; 70)	p = 0,098
Индекс массы тела, кг/м ²	29,7 (27,4; 41,7)	30 (27,7; 33,6)	p = 0,444
Степень поражения легких по данным КТ	4 (3; 4)	4 (3; 4)	p = 0,352
Объем поражения легких по данным КТ, %	89 (80; 91)	84 (70; 90)	p = 0,24
Исходный показатель SaO ₂ на фоне ингаляции O ₂ , %	90 (89; 91)	90 (85; 92)	p = 0,825
Оценка тяжести по шкале NEWS	11 (10; 11)	11 (10; 11)	p = 0,876
Использование антиинтерлейкиновых препаратов, n (%)	11 (91,7)	17 (85)	p = 0,515
Перенесенный ранее ИМ, n (%)	1 (8,3)	5 (25)	p = 0,248
Сахарный диабет, n (%)	3 (25)	5 (25)	p = 0,656
Ожирение ≥ 1 ст., n (%)	5 (41,7)	5 (25)	p = 0,2751
ХОБЛ, n (%)	1 (8,3)	2 (10)	p = 0,69
Число пациентов без указанных сопутствующих патологических состояний, n (%)	6 (50)	5 (25)	p = 0,146

Примечания: Для оценки межгрупповых различий по качественным показателям использован точный критерий Фишера, по количественным показателям — метод Манна-Уитни; КТ — компьютерная томография; ИМ — инфаркт миокарда; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; NEWS — National Early Warning Score (<https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2>).

Таблица 4. Результаты применения сурфактант-терапии у пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, которым потребовалась неинвазивная респираторная поддержка, медиана (25-й; 75-й процентиль), n = 32

Показатель	Сурфактант-терапия, n = 12	Контроль, n = 20	p
Изменение SaO ₂ через 24 ч терапии, %	1,5 (0; 2)	0 (-1; 0)	p = 0,025
Перевод на ИВЛ, n (%)	3 (25)	15 (75)	p = 0,008
Продолжительность пребывания в стационаре выживших пациентов, сут.	28 (24; 32)	27 (27; 31)	p = 0,841
Летальность, n (%)	3 (25)	15 (75)	p = 0,008

Примечания: Для оценки межгрупповых различий по качественным показателям использован точный критерий Фишера, по количественным показателям — метод Манна-Уитни; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии.

роютное противовирусное воздействие [11]. Можно предположить, что использование этого протективного эффекта на более ранних стадиях пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, поможет предупредить выраженное повреждение легких и риск тяжелого течения инфекции, а также значительно снизить число пациентов, требующих респираторной поддержки.

Серьезным ограничением представленного исследования является его ретроспективный характер с отсутствием рандомизации, что определялось известными сложностями работы клиники в условиях пандемии. Кроме того, необходимо учитывать неизбежную в подобной ситуации гетерогенность выборки в отношении факторов риска неблагоприятного течения вирусной пневмонии (коморбидности, возраста, ожирения). Обнаружив первые указания на эффективность методики, мы уже не могли вводить критерии, ограничивающие назначение сурфактанта. Гетерогенность выборки определялась еще одной особенностью клинической работы в условиях текущей пандемии COVID-19 — изменением тактики ведения больных на протяжении нескольких месяцев и постепенным улучшением результатов лечения от марта к августу, связанным с оптимизацией организации и методологии. В то время как контрольная группа хронологически представлена относительно равномерно, группа сурфактант-терапии существенно увеличилась на более поздних этапах, когда эффективность методики стала достаточно очевидной. Указанные обстоятельства настоятельно требуют проверки полученных позитивных результатов в рандомизированном контролируемом исследовании. Возможно, эта задача будет решена в рамках проекта, организованного в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (ClinicalTrials.gov IDs: NCT04568018, «Surfactant-BL in Adult Acute Respiratory Distress Syndrome Due to COVID-19»).

Заключение

Включение сурфактант-терапии в комплексное лечение тяжелой двусторонней пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, позволило обеспечить улучшение газообмена, статистически значимо сократить риск перевода на инвазивную вентиляцию легких и снизить летальность. Учитывая ограничения настоящей работы, эффективность методики требует подтверждения в многоцентровых рандомизированных контролируемых испытаниях.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020; 180 (7): 934–943.
2. Suleyman G, Fadel RA, Malette KM, et al. Clinical characteristics and morbidity associated with coronavirus disease 2019 in a series of patients in Metropolitan Detroit. *JAMA Netw Open.* 2020; 3 (6): e2012270.
3. Chand S, Kapoor S, Orsi D, et al. COVID-19-associated critical illness-report of the first 300 patients admitted to intensive care units at a New York City Medical Center. *J Intensive Care Med.* 2020; 35 (10): 963–970.
4. Zhang H, Zhou P, Wei Y, et al. Histopathologic changes and SARS-CoV-2 immunostaining in the lung of a patient with COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020; 172 (9): 629–632.
5. Günther A, Siebert C, Schmidt R, et al. Surfactant alterations in severe pneumonia, acute respiratory distress syndrome, and cardiogenic lung edema. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 153 (1): 176–184.
6. Numata M, Kandasamy P, Nagashima Y, et al. Phosphatidylglycerol suppresses influenza A virus infection. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2012; 46 (4): 479–487.
7. Fukushi M, Yamashita M, Miyoshi-Akiyama T, et al. Laninamivir octanoate and artificial surfactant combination therapy significantly increases survival of mice infected with lethal influenza H1N1 virus. *PLoS One.* 2012; 7 (8): e42419.
8. Busani S, Girardis M, Biagioni E, et al. Surfactant therapy and intravenous zanamivir in severe respiratory failure due to persistent influenza A/H1N1 2009 virus infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 182 (10): 1334.
9. Kula R, Maca J, Sklienka P, et al. Exogenous surfactant as a component of complex non-ECMO therapy for ARDS caused by influenza A virus (2009 H1N1). *Bratisl Lek Listy.* 2011; 112 (4): 218–222.
10. Witczak A, Prystupa A, Kurys-Denis E, et al. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) complicating influenza A/H1N1v infection — a clinical approach. *Ann Agric Environ Med.* 2013; 20 (4): 820–822.
11. Takano H. Pulmonary surfactant itself must be a strong defender against SARS-CoV-2. *Med Hypotheses.* 2020; 144: 110020.
12. Schousboe P, Wiese L, Heiring C, et al. Assessment of pulmonary surfactant in COVID-19 patients. *Crit Care.* 2020; 24 (1): 552.
13. Busani S, Dall'Ara L, Tonelli R, et al. Surfactant replacement might help recovery of low-compliance lung in severe COVID-19 pneumonia. *Ther Adv Respir Dis.* 2020; 14: 1753466620951043.
14. Bautin AE, Osovskih VV, Hubulava GG, et al. Multicenter clinical trials of surfactant-BL for the treatment of adult respiratory distress syndrome. *Klinicheskie Issledovaniya Lekarsvennykh Sredstv v Rossii* = Clinical trials of medicines in Russia. 2002; 2: 18–23. In Russian [Бautин А.Е., Осовских В.В., Хубулава Г.Г. и др. Многоцентровые клинические испытания сурфактанта-BL для лечения респираторного дистресс-синдрома взрослых. Клинические исследования лекарственных средств в России. 2002; 2: 18–23].
15. Vlasenko A, Osovskih V, Tarasenko M, et al. Efficiency of surfactant therapy for ALI/ARDS in homogenous nosologic groups of patients. *Eur Respir J.* 2005; 26 (SUPPL 49): 90.

16. Bautin A, Khubulava G, Kozlov I, et al. Surfactant therapy for patients with ARDS after cardiac surgery. *J Liposome Res.* 2006; 16: 265–272.

17. Alekseev AM, SHupinskij OV, Hrapov KN. Intensive care of patients with pneumonia complicated severe influenza A (H1N1). *Vestnik anesteziologii i reanimatologii=Bulletin of Anesthesiology and Reanimatology.* 2009; 6 (6): 35–38. In Russian [Алексеев А.М., Шупинский О.В., Храпов К.Н. Интенсивная терапия больных с тяжелым течением гриппа А(H1N1), осложненного пневмонией. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2009; 6 (6): 35–38].

18. Guidelines of the all-russian public organization “Federation of anesthesiologists and reanimatologists” for treatment of influenza A/H1N1/2009. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii=Bulletin of Anesthesiology and Reanimatology.* 2011; (1): 41–47. In Russian [Методические рекомендации по лечению гриппа А/H1N1/2009 Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2011; 8 (1): 41–47].

Информация об авторах:

Баутин Андрей Евгеньевич, д.м.н., доцент, заведующий научно-исследовательской лабораторией анестезиологии и реаниматологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Аптекарь Валерия Владимировна, клинический ординатор кафедры анестезиологии и реаниматологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Лапшин Кирилл Борисович, заведующий отделением анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии № 14, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Семенов Андрей Петрович, заведующий кардиологическим отделением № 7, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Минеева Евгения Викторовна, к.м.н., заведующая кардиологическим отделением № 6, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Анохина Наталья Анатольевна, заведующая отделением ревматологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Титова Инга Эдуардовна, врач-кардиолог отделения хирургического лечения пациентов онкологического профиля, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Тян Наталья Афанасьевна, заведующая кардиологическим отделением Консультативно-диагностического центра, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Загородникова Ксения Александровна, к.м.н., заведующая отделом клинической фармакологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Лестьева Наталья Александровна, к.м.н., заведующая отделением анестезиологии-реанимации, РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кашерининов Игорь Юрьевич, к.м.н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии № 4, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Bautin Andrey E., Dr. Sci., MD, Associate Professor, Head of the Research Laboratory of Anesthesiology and Intensive Care, Almazov National Medical Research Center; Aptekar Valeriya V., clinical resident of the Department of Anesthesiology and Reanimatology, Almazov National Medical Research Center;

Lapshin Kirill B., Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care No. 14, Almazov National Medical Research Center;

Semenov Andrey P., Head of the Cardiology Department No. 7, Almazov National Medical Research Center;

Mineeva Evgeniya V., MD, PhD, Head of the Cardiology Department No. 6, Almazov National Medical Research Center;

Anokhina Natalya A., Head of the Department of Rheumatology, Almazov National Medical Research Center;

Titova Inga E., Cardiologist of the Department of Surgical Treatment of Oncological Patients, Almazov National Medical Research Center;

Tyan Natalia A., Head of the Cardiology Department of the Consultative and Diagnostic Center, Almazov National Medical Research Center;

Zagorodnikova Ksenia A., MD, PhD, Head of the Department of Clinical Pharmacology, Almazov National Medical Research Center;

Lesteva Natalya A., MD, PhD, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Polenov Neurosurgical Institute, Almazov National Medical Research Center;

Kasherininov Igor Yu., MD, PhD, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care No. 4, Almazov National Medical Research Center.

ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ГЕПАТОТОКСИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С COVID-19 (ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ)

Смок А. М.^{1,2}, Малкова А. М.³, Кудлай Д. А.^{4,5}, Старшинова А. А.⁶

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская Александровская больница», Санкт-Петербург, Россия

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

⁴Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

⁵Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

⁶Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Старшинова Анна Андреевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: starshinova_777@mail.ru

Статья поступила в редакцию 04.08.2020
и принята к печати 07.12.2020.

Резюме

В 2020 году началась пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Лечение данной инфекции ограничено отсутствием эффективного этиологического лечения, что требует подбора эмпирической и симптоматической терапии. Полученная некоторая эффективность применения противовирусных препаратов, противоретровирусных препаратов в комплексе с антибактериальной терапией позволила рекомендовать их к применению в схеме лечения больных с COVID-19. Однако данные препараты провоцируют развитие нежелательных реакций, которые требуют коррекции с целью возможности продолжения лечения. Учитывая необходимость применения комплексной терапии при лечении больных COVID-19 и непосредственное влияние вируса на клетки печени, вероятность развития гепатотоксических нежелательных реакций достаточно велика. Описанные случаи побочных реакций со стороны печени характеризуются нарушением функциональной активности, повышением уровня печеночных проб, развитием мелкокапельной жировой инфильтрации и слабо выраженной воспалительной реакции в дольках печени. Развитие данных явлений требует назначения гепатопротективных препаратов, которые повышают резистентность печени к повреждающему действию различных патогенов и способствуют восстановлению функциональной активности гепатоцитов. Согласно проведенным исследованиям, гепатотропный препарат инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота и реамберин способствуют нормализации липидного обмена, снижению уровня

ферментных маркеров повреждения печени. В статье представлен клинический пример, в котором у больного COVID-19 с целью коррекции гепатотоксической реакции применялся препарат инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота на фоне комплексного лечения с применением лопинавира + ритонавира. Благодаря гепатопротективной терапии через неделю было достигнуто снижение аланинаминотрансферазы, альфа-амилазы, показателей крови до нормальных значений.

Ключевые слова: гепатопротекторы, гепатотоксичность, нежелательные явления, противовирусная терапия, COVID-19.

Для цитирования: Смок А.М., Малкова А.М., Кудлай Д.А. и др. Возможности коррекции гепатотоксических реакций на фоне терапии у больных с COVID-19 (описание клинического случая). Трансляционная медицина. 2020; 7 (6): 65-72. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-6-65-72

POSSIBILITIES FOR CORRECTING HEPATOTOXIC REACTIONS DURING THERAPY IN PATIENTS WITH COVID-19 (CASE REPORT)

Smok A. M.^{1,2}, Malkova A. M.³, Kudlay D. A.^{4,5}, Starshinova A. A.⁶

¹Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

²Alexandrovskaya hospital, Saint Petersburg, Russia

³Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

⁴National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

⁵Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

⁶Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Starshinova Anna A.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.

E-mail: starshinova_777@mail.ru

Received 04 August 2020; accepted 07
December 2020.

Abstract

In 2020, a pandemic of the new coronavirus infection (COVID-19) began. Treatment of this infection is limited by the lack of effective etiological treatment, which requires the selection of empirical and symptomatic therapy. The obtained some effectiveness of the use of antimalarial drugs, antiretroviral drugs in combination with antibacterial therapy made it possible to recommend it for use in the treatment regimen for patients with COVID-19. However, these drugs provoke the development of undesirable side reactions that require correction to continue treatment. Considering the need to use complex therapy in the treatment of patients with COVID-19 and the direct effect of the virus on liver cells, the likelihood of developing hepatotoxicity is quite high. The described cases of liver damage are characterized by impaired functional activity, an increase in the level of liver function tests, the development of small-drop fatty infiltration and a mild inflammatory reaction in the liver lobules. The development of these complications requires the hepatoprotective drugs, which increase the liver's resistance to the damaging effects of various pathogens and help restore the functional activity of hepatocytes. According to the conducted studies, hepatotropic drug inosine+ + meglumine + methionine + nicotinamide + succinic acid and reamberin contribute to the normalization of lipid metabolism, a decrease in the level of enzyme markers of liver damage. The article presents the complex treatment with lopinavir + ritonavir. Thanks to hepatoprotective therapy, a week later, a decrease in ALT, alpha-amylase, blood counts to normal values was achieved.

Key words: adverse events, antiviral therapy, COVID-19, hepatoprotectors, hepatotoxicity.

For citation: Smok AM, Malkova AM, Kudlay DA, et al. Possibilities for correcting hepatotoxic reactions during therapy in patients with COVID-19 (case report). Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2020; 7 (6): 65-72. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-6-65-72

Список сокращений: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АПФ-2 — ангиотензинпревращающего фермента-2, АСТ — аспартатаминотрансфераза.

Введение

Распространение новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2), по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к ноябрю 2020 года привело к заболеванию COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) более чем у 60,0 млн и к смерти более 1,4 млн человек, что связано с тяжелыми проявлениями заболевания чаще всего у взрослых [1–3].

Коронавирус впервые был выделен от цыплят в 1931 году американскими ветеринарами А. F. Schalk и М. С. Hawn. В 1965 году в D. A. J. Tyrrell и М. L. Вупое (Великобритания), используя органокультуру трахеи 14–22-недельного человеческого эмбриона, получили штамм первого коронавируса человека (HCoV — Human coronavirus) [4].

До 2002 года считалось, что коронавирусы являются больше ветеринарными патогенами, которые не опасны для человека, так как могут вызывать не тяжелые заболевания верхних дыхательных путей (с крайне редкими летальными исходами) [5]. Однако с ноября 2002 года по июль 2003 года в Китае был выделен вирус SARS-CoV (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus) (Betacoronavirus, Sarbecovirus), который явился причиной тяжелого острого респираторного синдрома с летальностью 9,2 % в 17 провинциях Китая [6].

В 2012 году в мире появился новый коронавирус MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome-related coronavirus) — возбудитель ближневосточного респираторного синдрома (MERS), принадлежащего к роду *Betacoronavirus*, *Merbecovirus* [3], который был выделен из смывов носоглотки скончавшегося от внебольничной пневмонии 60-летнего мужчины в госпитале города Джидда (западная Саудовская Аравия) [4].

Появление SARS-CoV-1 и MERS-CoV может быть подтверждением межвидовой трансмиссии, которая и является причиной появления новых коронавирусов, более агрессивных по своим свойствам по сравнению с HCoV-OC43 [5].

В декабре 2019 года в провинции Хубэй в городе Ухань были зарегистрированы первые случаи вирусной пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2 [6]. Возникло предположение, что инфицирование людей данным вирусом могло быть связано с посещением городского рыбного рынка и контактом с дикими животными [4]. В начале

января 2020 года был выделен возбудитель пневмонии, который был идентифицирован как представитель *Coronaviridae* и назван *novel coronavirus 2019* (2019-nCoV), а заболевание получило название COVID-2019 (Coronavirus Disease 2019) [1].

В настоящее время уже известно, что коронавирусы, проникая через слизистую верхних дыхательных путей, реплицируются в клетках реснитчатого эпителия и вызывают ринит, глоссит, кашель с возможной системной интоксикацией, температурой, артралгией и потерей обоняния [7]. Преодолевая барьеры верхних дыхательных путей вирус попадает в легкие и связывается с ангиотензинпревращающим ферментом-2 (АПФ-2) с помощью рецепторсвязывающего домена (RBD) S1 субъединицы поверхностного S (spike) белка, иницируя эндоцитоз вирионов в клетку [8, 9]. Внутри эндосомы субъединица S1 отщепляется, благодаря чему белок слияния субъединицы S2 вставляется в мембрану эндосомы и происходит высвобождение вируса в цитоплазму клетки [10, 11].

Из легких вирус попадает в системный кровоток — фаза виремии, когда вирус атакует клетки, экспрессирующие ангиотензинпревращающий фермент-2: альвеолы 2-го типа, клетки сердца, почек, желудочно-кишечного тракта, макрофаги [12], а также эндотелий артериальных и венозных сосудов, гладкомышечные клетки артерий [13]. Во время острой фазы развития заболевания происходит прямое цитотоксическое действие вируса на клетки, что вызывает иммуноопосредованные и сосудистые осложнения [14].

Важно отметить, что острая фаза характеризуется развитием пневмонии, однако при адекватном лечении и нормальном функционировании иммунной системы возможно восстановление и выздоровление, по данным различных исследований, в 45–93 % случаев [15, 16]. В группах риска (пожилой возраст, наличие сопутствующих заболеваний) иммунная система не может эффективно контролировать течение заболевания, из-за чего развиваются серьезные осложнения, угрожающие жизни пациента [3].

В настоящее время нет эффективных этиологических методов лечения больных COVID-19. Проведенные исследования по изучению эффективности применения ремдесивира, фавипиравира и умифеновира не показали значимых различий в группах сравнения по числу выздоровевших и снижению летальных исходов [16–18]. Согласно представленным данным, можно говорить только о незначительной эффективности гидроксихлорохин сульфата в сочетании с азитромицином, а также о некоторой эффективности лопинавира

+ ритонавира [16, 19]. Необходимость получения даже незначительной клинической эффективности требует применения всех возможных средств, что позволило включить данные препараты в рекомендации по лечению больных COVID-19 [20]. Однако необходимо учитывать, что каждый из препаратов может вызывать свои нежелательные явления, которые будут требовать отмены терапии и назначения дополнительной корригирующей терапии.

Согласно проведенным исследованиям, причиной возникновения нежелательных явлений является не только непосредственное воздействие лекарственного препарата, но и ряд факторов, таких как возраст, пол, сопутствующие заболевания, индивидуальная чувствительность организма к лекарственному веществу и непосредственное воздействие самого инфекционного агента на гепатоциты [21].

В настоящее время отмечено, что функциональная активность печени может нарушаться под влиянием непосредственно вируса SARS-CoV-2 [22]. В литературе отмечается, что повышение уровня печеночных проб имеет место у половины больных COVID-19 [23]. Результаты гистологического исследования биоптатов печени на фоне новой коронавирусной инфекции выявило развитие мелкокапельной жировой инфильтрации и слабо выраженной воспалительной реакции в дольках печени [22].

Учитывая необходимость применения комплексной терапии при лечении больных COVID-19 и непосредственное влияние вируса на клетки печени, вероятность развития нежелательных явлений со стороны печени достаточна велика. Развитие данных явлений требует назначения гепатопротективных препаратов, которые повышают резистентность печени к повреждающему действию различных патогенов и способствуют восстановлению функциональной активности гепатоцитов [24, 25]. Назначение и выбор гепатопротективных препаратов зависит от изменения функциональных показателей печени и повышения уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы и фракции билирубина) [26].

Согласно проведенным исследованиям, препарат инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота и реамберин оказывают положительное влияние на показатели липидного обмена: в 1,9–1,4 раза уменьшается уровень триглицеридов, а также ферментные маркеры повреждения печени, способствуя нормализации активности АЛТ и АсАТ [27, 28].

В представленном клиническом примере продемонстрирована возможность нормализации показателей печени у больного COVID-19 с приме-

нием сбалансированного гепатотропного раствора инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота.

Клинический пример

Пациент М., 61 год, поступил в отделение реанимации и интенсивной терапии с диагнозом «вирусная пневмония, вызванная вирусом SARS-CoV-2».

Из анамнеза известно, что заболел остро с появлением слабости, одышки, подъема температуры до 38 °С. К врачу на догоспитальном этапе не обращался. На третьи сутки от начала заболевания, на фоне самостоятельного приема симптоматической терапии, отмечалось ухудшение состояния, которое потребовало госпитализации в стационар. До настоящего времени болел редко, аллергический анамнез не отягощен. Сопутствующих патологий нет.

Клинический статус пациента

Состояние тяжелое. Тяжесть состояния обусловлена дыхательной недостаточностью 3 степени на фоне течения внебольничной двусторонней пневмонии, которая обусловлена развитием явлений эндогенной интоксикации. При оценке тяжести пациента по шкале NEWS2 (National Institute of Health Stroke Scale) — 10 баллов. Сознание ясное, по шкале Глазго — 15 баллов. Кожа и слизистые оболочки обычной окраски и влажности без патологических высыпаний. Цианоза нет. Температура тела 38,3 °С. Периферические лимфоузлы не увеличены. Пастозность нижних конечностей голени с двух сторон, АД — 160/70 мм рт. ст.; частота сердечных сокращений — 155 ударов в минуту, частота дыхания — 33–35 в минуту. В акте дыхания участвует дополнительная дыхательная мускулатура. SpO₂ 88 % на фоне инсуффляции O₂ 6–8 л/мин через назальные канюли. Дыхание с двух сторон жесткое, крепитирующие хрипы в нижних отделах с двух сторон. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Физиологические отправления в норме.

После осмотра пациент по показаниям переведен в отделение реанимационной терапии. В течение 55 минут после госпитализации пациента в стационар отмечалось нарастание дыхательной недостаточности, десатурация до 53 %, нарушения уровня сознания (сопор), что потребовало перевода пациента на искусственную вентиляцию легких (ИО — 150).

Результаты обследования

С помощью молекулярно-генетического исследования методом ПЦР в мазке слизистой оболочки носоглотки и ротоглотки была выделена РНК вируса SARS-CoV-2.

По данным лабораторных исследований при поступлении в стационар в клиническом анализе крови отмечался незначительный лейкоцитоз ($11,3$ на $10^9/\text{л}$), повышение нейтрофилов (абсолютных — $9,93$ на $10^9/\text{л}$ и относительных — $78,9\%$), лимфоцитопения 14% и $1,77$ на $10^9/\text{л}$, моноцитоз ($0,83$ на $10^9/\text{л}$), снижение уровня тромбоцитов (137 на $10^9/\text{л}$).

Согласно результатам биохимического анализа крови отмечался рост общего билирубина до $31,4$ мкмоль/л, С-реактивный белок — 295 мг/л, лактатдегидрогеназа — более 1055 Е/л, ферритин — более 2000 нг/мл, Д-димер — $8,02$ мг/мл, прокальцитонин — $1,03$ нг/мл, остальные биохимические показатели были в пределах нормы.

По данным лучевого обследования органов грудной клетки отмечались выраженные изменения в легких с явлениями вирусной пневмонии с поражением 3 степени. КТ-картина соответствовала двусторонней специфической вирусной пневмонии 3 степени. Площадь поражения легочной ткани $\approx 65\text{--}70\%$. КТ-признаки двустороннего гидроторакса, легочно-венозного застоя (рис. 1).

Согласно клинической картине, клиническим рекомендациям № 6 [20], а также результатам лабораторного и инструментального обследования пациента, была назначена этиотропная терапия (ло-

пинавир + ритонавир $400 + 100$ мг $\times 2$ раза в сутки 14 дней) + интерферон β -1 в 8 млн (через сутки, 7 инъекций на курс). Применялась также патогенетическая терапия: дексаметазон (по схеме 8 мг $\times 4$ раз в сутки с последующей деэскалацией дозировки), антипиретическая терапия (парацетамол при температуре больше $38,0^\circ\text{C}$), дезинтоксикационная терапия (сбалансированные кристаллоидные растворы, обеспечивающие водно-электролитную нагрузку), антибиотикотерапия (защищенные аминопенициллины с дальнейшей сменой препарата по результатам бактериологических посевов), комплексная терапия бронхита (мукоактивные и бронхолитические средства), профилактика венозных тромбоэмболических осложнений (низкомолекулярный гепарин), респираторная терапия, медикаментозная седация (натриевая соль γ -оксимасляной кислоты), нейромышечная блокада (пипекурония бромид — 2 мг/час), витаминотерапия (аскорбиновая кислота и тиамин), гастропротекция (омепразол — 40 мг $\times 1$ р/сут), энтеральное питание (нутрикомп стандарт 30 ккал/кг).

На фоне проведения патогенетической терапии с включением лопинавира + ритонавира через двое суток отмечалось значительное повышение функциональных показателей печени (АЛТ — 661 Е/л; АСТ — 841 Е/л; альфа-амилаза — 337 Е/л) при нор-

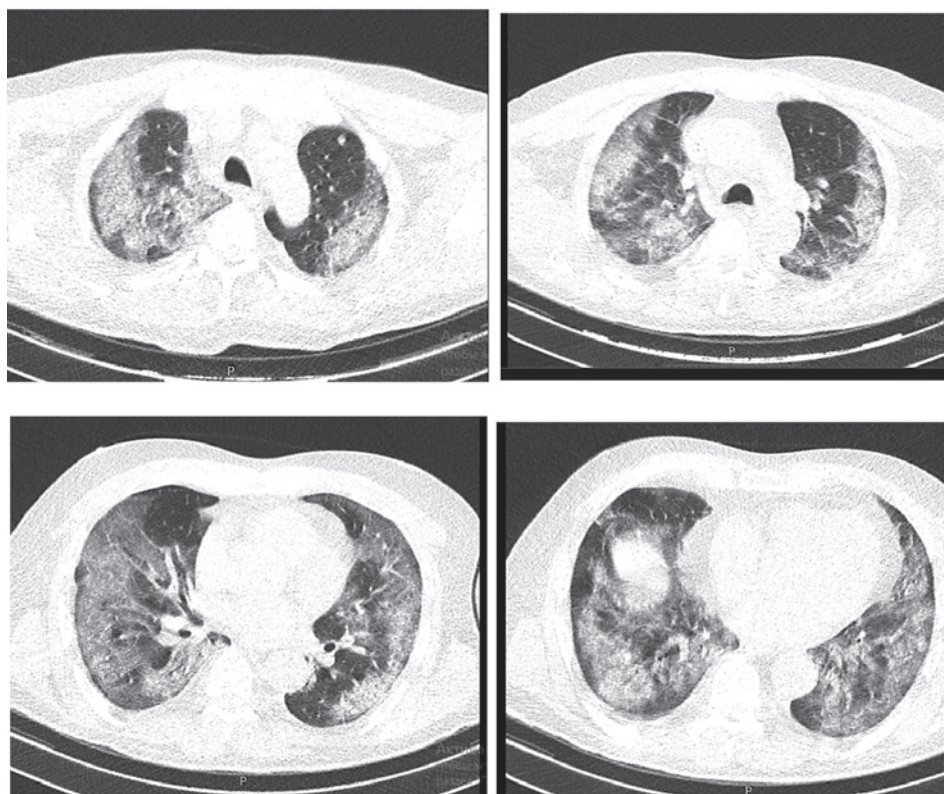


Рис. 1. МСКТ пациента М., 61 год, с двусторонней пневмонией, больного COVID-19

мальных показателях общего билирубина — 20,3 мкмоль/л, щелочная фосфатаза в норме (93 Ед/л), что характеризует гепатоцеллюлярный тип поражения печени [21]. Показатели свертываемости крови без существенных изменений (активированное частичное тромбопластиновое время — 27,1 с; международное нормализованное отношение — 1,08; протромбин по Квику — 3,38 мг на 100 мл плазмы крови; протромбиновое время — 14,8), за исключением некоторого снижения протромбинового индекса — 86 %.

С целью возможного лекарственного поражения печени оценка по обновленной версии шкалы RUCAM [29] не проводилась, что связано с тяжестью состояния пациента.

Развитие нежелательных явлений со стороны печени и печеночной недостаточности послужило поводом для назначения препарата инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота по 400 мл один раз в день в течение 7 дней.

На фоне гепатопротективной терапии через два дня АЛТ снизилась до 453 Е/л и АСТ до 271 Е/л, альфа-амилаза — до 53 Е/л.

Одновременно отмечалось снижение показателей крови (лейкоциты — 7,95 на 10^9 /л; лимфоциты — 5,4%).

Через 7 дней применения препарата инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота в виде в/в инфузии печеночные показатели снизились до нормальных значений, что позволило продолжить лечение пациента в условиях отделения с назначением симптоматической терапии.

Обсуждение

Повреждение печени может быть вызвано прямым воздействием SARS-CoV-2, последствиями системных нарушений, таких как септический шок, полиорганная дисфункция, цитокиновый шторм, а также быть последствием токсичности, связанной с применением лекарственных препаратов [30].

На данный момент патогенез прямого поражения гепатоцитов вирусом изучается. Однако известно, что при инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV и MERS-CoV, повреждение печени встречалось в 66 % случаев [31]. При гистологических исследованиях обнаруживались вирусные частицы в гепатоцитах, а также поражение ткани, характерное для вирусной инфекции: большое количество митотических клеток печени, баллонная дегенерация гепатоцитов, умеренная инфильтрация лимфоцитов, стеатоз и некроз центральных долей, сопровождающийся явным апоптозом [32]. Исследования *in vitro* показали, что SARS-CoV-специфи-

ческий белок 7a может вызывать апоптоз клеток в различных органах (включая легкие, почки и печень) через каспаза-зависимый путь, дополнительно подтверждая возможность SARS-CoV непосредственно атаковать ткани печени и вызывать ее повреждение [33].

Гистологические исследования у пациентов с COVID-19 обнаружили умеренный микрососудистый стеатоз и умеренную лобулярную и портальную активность, указывающие на то, что повреждение печени может быть вызвано либо инфекцией SARS-CoV-2, либо повреждением печени, вызванным применением лекарственных препаратов [30].

Остается неясным механизм повреждения гепатоцитов. Считается, что экспрессия рецептора АПФ-2, необходимого для инвазии вируса, высоко выражена в холангиоцитах (59,7 % клеток), тогда как в гепатоцитах наблюдается низкая экспрессия (2,6 %) [33]. Следовательно, SARS-CoV-2 обязательно непосредственно инфицирует клетки печени, но может вызывать дисфункцию желчных протоков, связываясь с их клетками, которые играют важную роль в регенерации печени.

В настоящее время нет однозначных рекомендаций по применению каких-либо гепатопротективных препаратов для лечения или коррекции нежелательных явлений со стороны печени, что связано с отсутствием исследований. Однако Европейское общество по изучению печени (EASL — The European Association for the Study of the Liver) рекомендует учитывать возможность развития нежелательных явлений у пациентов, имеющих факторы риска развития гепатотоксических реакций [22]. Согласно последним рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации (клинические рекомендации, версия № 8 от 03.09.20), препарат лопинавир + ритонавир не рекомендован к применению для лечения больных COVID-19 [34], однако необходимо учитывать рекомендации EASL в отношении развития нежелательных явлений со стороны печени, которые могут развиваться на фоне применения тоцилизумаба, ремдесвира, метилпреднизолона ацепоната и т.д., в особенности у больных с гепатитами, циррозом печени или тяжелыми заболеваниями печени [22].

Заключение

В настоящее время исследования, направленные на изучение влияния вируса SARS-CoV-2, продолжаются. Одновременно ведутся многочисленные исследования по эффективности различных препаратов и схем терапии у больных COVID-19. Очевидно, что необходимость применения комплексной терапии у больных с тяжелыми прояв-

лениями COVID-19 требует системной оценки состояния пациента и предотвращения развития нежелательных явлений с учетом статуса больного и наличия сопутствующей патологии. Гепатотоксические реакции являются одними из наиболее распространенных, что требует назначения гепатопротективной терапии, которая будет способствовать снижению интоксикации смешанного генеза и предотвращать токсическое поражение печени. Необходимость проведения данных мероприятий будет способствовать получению хорошей эффективности лечения на фоне проводимой терапии и скорейшему выздоровлению пациента.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic. Geneva: WHO; 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (01 August 2020).
2. CORONAVIRUS (COVID-19). <https://coronavirus-monitor.ru/> (01 August 2020).
3. Starshinova AA, Kushnareva EA, Malkova AM, et al. New coronaviral infection: features of clinical course, capabilities of diagnostics, treatment and prevention in adults and children. *Voprosy sovremennoj pediatrii=Current Pediatrics*. 2020; 19 (2): 123–131. In Russian [Старшинова А.А., Кушнарева Е.А., Малкова А.М. и др. Новая коронавирусная инфекция: особенности клинического течения, возможности диагностики, лечения и профилактики инфекции у взрослых и детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (2): 123–131].
4. Shchelkanov MYu, Popova AYU, Dedkov VG, et al. History of investigation and current classification of coronaviruses (Nidovirales: Coronaviridae). *Infekciya i immunitet=Infection and Immunity*. 2020; 10 (2): 221–246. In Russian [Щелканов М.Ю., Попова А.Ю., Дедков В.Г. и др. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae). *Инфекция и иммунитет*. 2020; 10 (2): 221–246].
5. Lau SKP, Lee P, Tsang AKL, et al. Molecular epidemiology of human coronavirus OC43 reveals evolution of different genotypes over time and recent emergence of a novel genotype due to natural recombination. *J Virol*. 2011; 85 (21): 11325–11337.
6. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med*. 2020; 382 (10): 970–971.
7. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized cases of coronavirus disease 2019. 2020. *MedRxiv*. doi: 10.1101/2020.03.05.20030502.
8. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, et al. Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. *JAMA*. 2020; 323 (16): 1610–1612.
9. Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020; 579 (7798): 265–269.
10. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol*. 2020; 5 (4): 562–569.
11. Giani M, Seminati D, Lucchini A, et al. Exuberant plasmocytosis in bronchoalveolar lavage specimen of the first patient requiring extracorporeal membrane oxygenation for SARS-CoV-2 in Europe. *J Thorac Oncol*. 2020; 15 (5): e65–e66.
12. Liu W, Li H. COVID-19: Attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. 2020. *ChemRxiv*. doi: 10.26434/chemrxiv.11938173.v5.
13. Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020; 382 (25): 2411–2418.
14. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020; 2 (6): e325–e331.
15. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; 323 (13): 1239–1242.
16. Li Y, Xie Z, Lin W, et al. Efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol in adult patients with mild/moderate COVID-19: an exploratory randomized controlled trial. 2020. *Med (N Y)*. doi: 10.1016/j.medj.2020.04.001.
17. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020; 383 (10): 994.
18. Clinical study evaluating the efficacy of favipiravir in COVID-19 treatment. https://www.clinicalkey.com/#!/content/clinical_trial/24-s2.0-NCT04351295. (1 August 2020).
19. Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020; 382 (25): 2411–2418.
20. Temporary guidelines “Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)” (version 6 of 04.24.2020). P. 165. In Russian [Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версия 6 от 24.04.2020). с. 165].
21. Starshinova AA, Belyaeva EN, Panteleev AM, et al. Use of hepatoprotectors during tuberculosis chemotherapy: review of the Russian and international studies. *Tuberkulez i bolezni legkih= Tuberculosis and lung diseases*. 2018; 96 (10): 63–69. In Russian [Старшинова А.А., Беляева Е.Н., Пантелеев А.М. и др. Применение гепатопротекторов на фоне химиотерапии туберкулеза: обзор отечественных и зарубежных исследований. *Туберкулез и болезни легких*. 2018; 96 (10): 63–69].
22. Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU, et al. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Rep*. 2020; 2 (3): 100113.
23. Fan Z, Chen L, Li J, et al. Clinical features of COVID-19-related liver damage. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; 18 (7): 1561–1566.

24. Shabanov PD, Ganapol'skij VP, Zhumasheva AB, et al. Trekrezan as a metabolic activator with the properties of a meteoadaptogen, psychoenergizer and immunomodulator. Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii= Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2006; 15 (1): 53–57. In Russian [Шабанов П.Д., Ганапольский В.П., Жумашева А.Б. и др. Трекрезан как метаболический активатор, обладающий свойствами метеоадаптогена, психоэнергизатора и иммуномодулятора. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2006; 15 (1): 53–57].

25. Ivanova DA, Kudlay DA, Borisov SE, et al. Effect of silymarin for the prevention of drug-induced liver injury in tuberculosis patients. Tuberkulez i social'no znachimye zabolovaniya= Tuberculosis and socially significant diseases. 2017; 4: 28–33. In Russian [Иванова Д.А., Кудлай Д.А., Борисов С.Е., et al. Эффективность Силимарина в профилактике лекарственного поражения печени у больных туберкулезом. Туберкулез и социально значимые заболевания. 2017; 4: 28–33].

26. Ilchenko LYu, Okovityi SV. Remaxol: mechanisms of action and application in real clinical practice. Part II. Arhiv vnutrennej mediciny=Archive of Internal Medicine. 2016; 6(3): 8–18. In Russian [Ильченко Л.Ю. Оковитый С.В. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. Часть 2. Архив внутренней медицины. 2016; 6(3): 8–18].

27. Ilchenko LYu, Okovityi SV. Remaxol: mechanisms of action and application in real clinical practice. Part I. Arhiv vnutrennej mediciny=Archive of Internal Medicine. 2016; 6 (2): 16–22. In Russian [Ильченко Л.Ю., Оковитый С.В. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. Часть 1. Архив внутренней медицины. 2016; 6 (2): 16–22].

28. Sologub TV, Sukhanov DS, Petrov AYU, et al. The risk of poor outcomes in pharmacoeconomic analysis and the evaluation of the safety of remaxol in therapy for chronic viral hepatic lesions (according to the materials of multicenter randomized clinical studies). Epidemiologiya i infektsionnye bolezni=Epidemiology and infectious diseases. 2010; 1: 61–64. In Russian [Сологуб Т.В., Суханов Д.С., Петров А.Ю. и др. Риск неблагоприятных исходов при фармакоэкономическом анализе и оценка безопасности ремаксола в терапии хронических вирусных поражений печени (по материалам многоцентровых рандомизированных клинических исследований). Эпидемиология и инфекционные болезни. 2010; 1: 61–64].

29. Danan G, Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update. Int J Mol Sci. 2015; 17 (1): 14.

30. Su T-H, Kao J-H. The clinical manifestations and management of COVID-19-related liver injury. J Formos Med Assoc. 2020; 119 (6): 1016–1018.

31. Chai X, Hu L, Zhang Y, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver

damage after 2019-nCoV infection. 2020. bioRxiv. doi: 10.1101/2020.02.03.931766.

32. Zhang H, Kang Z, Gong H, et al. The digestive system is a potential route of 2019-nCoV infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. 2020. bioRxiv. doi: 10.1101/2020.01.30.927806.

33. Ji D, Qin E, Xu J, et al. Implication of non-alcoholic fatty liver diseases (NAFLD) in patients with COVID-19: a preliminary analysis. J Hepatol. 2020; 73 (2): 451–453.

34. Temporary guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)" (version 8 of 03.09.2020). P. 226. In Russian [Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версия 8 от 03.09.2020). с. 226].

Информация об авторах:

Смок Александр Михайлович, врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии № 2 клиники научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО СПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России; отделение реанимации СПб ГБУЗ «Александровская больница»;

Малкова Анна Михаловна, младший научный сотрудник лаборатории мозаики аутоиммунитета, Санкт-Петербургский государственный университет;

Кудлай Дмитрий Анатольевич, д.м.н., профессор кафедры фармакологии Института фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России; ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии № 71, ФГБУ «ГНЦ институт иммунологии» ФМБА России;

Старшинова Анна Андреевна, д.м.н., начальник управления научными исследованиями, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Smok Aleksandr M., Anesthesiologist-Resuscitator, Resuscitation and Intensive Care Unit of the 2nd Clinic of the Scientific and Clinical Center of Anesthesiology and Resuscitation of the Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Intensive Care Unit, Alexandrovskaya Hospital;

Malkova Anna M., Junior Researcher, Laboratory of Autoimmune Mosaics, Saint Petersburg State University;

Kudlay Dmitry A., Dr. Sci., Professor of the Department of Pharmacology, Institute of Pharmacy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Leading Researcher, Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology No. 71, National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia;

Starshinova Anna A., Dr. Sci., Head of Research Department, Almazov National Medical Research Centre.

СОДЕРЖАНИЕ КОМПОНЕНТОВ СИСТЕМЫ IGF ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОМ ПОРАЖЕНИИ ЛЕГКИХ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОМ ДЕЙСТВИИ 1,3-ДИЭТИЛБЕНЗИМИДАЗОЛИЯ ТРИЙОДИДА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Трепитаки Л. К.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Ростов-на-Дону, Россия

Контактная информация:

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

Статья поступила в редакцию 02.09.2020
и принята к печати 25.11.2020.

Резюме

Актуальность. Система инсулиноподобных факторов роста (IGF) участвует в канцерогенезе. **Цель.** Изучить динамику компонентов системы IGF в легком крыс на фоне антиканцерогенного действия 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида (Стелланина). **Материалы и методы.** Основные группы: самцы (n = 27) и самки (n = 27) белых беспородных крыс с перевитой в подключичную вену, но не выросшей в легких, саркомой 45 (с45) (2×10^6 клеток) вследствие введения Стелланина (внутрижелудочно, 0,4 мг/кг, 1 раз в день, по схеме: 5 дней введение, 2 дня перерыв). Контроль: самцы (n = 14) и самки (n = 14) без лечения с ростом с45 в легких. В 10 % гомогенатах легких, изъятых на 4–8 неделях, методом иммуноферментного анализа определяли IGF-I-II и IGFBP1-3. **Результаты.** Развитие с45 в легком сопровождалось ростом IGF-I: у самцов — в 2,4–3,0 раза, у самок — в 4,3 раза, и разнонаправленной динамикой IGF-II: у самцов — увеличением (в 4,6 раза), у самок — снижением (в 4,3 раза) на фоне уменьшения концентрации IGFBP. Под влиянием Стелланина уровень IGF-I в легком у всех крыс увеличивался в среднем в 1,3 раза ($p < 0,05$) на фоне нормализации IGF-II у самцов и увеличения в 1,6 раза ($p < 0,05$) уровня IGF-II у самок в сочетании с большей, чем в контроле, концентрацией IGFBP. **Заключение.** В основе профилактического антиканцерогенного действия Стелланина лежит стабилизация системы IGF, грубо измененная при развитии злокачественного процесса в легком.

Ключевые слова: канцерогенез, крысы, неоплазма легкого, органический йод, Стелланин, IGF, IGFBP.

Для цитирования: Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К. Содержание компонентов системы IGF при злокачественном поражении легких и профилактическом действии 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида в эксперименте. Трансляционная медицина. 2020; 7 (6): 73-81. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-6-73-81

LEVELS OF THE IGF SYSTEM COMPONENTS IN MALIGNANT LESIONS OF THE LUNGS WITH PREVENTIVE EFFECT OF 1,3-DIETHYLBENZIMIDAZOLIUM TRIIODIDE IN THE EXPERIMENT

Frantsiyants E. M., Kaplieva I. V., Trepitaki L. K.

National Medical Research Centre of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author:

Kaplieva Irina V.

National Medical Research Centre of

Oncology

14 line, 63, Rostov-on-Don, Russia, 344037

E-mail: kaplirina@yandex.ru

Received 02 September 2020; accepted

25 November 2020.

Abstract

Background. The system of insulin-like growth factors (IGF) is involved in carcinogenesis. **Objective.** Studying the dynamics of the IGF system components in the lungs of rats with antitumor effect of 1,3-diethylbenzimidazolium triiodide (Stellanin). **Design and methods.** The main group included male ($n = 27$) and female ($n = 27$) white outbred rats with sarcoma 45 (s45) inoculated into the subclavian vein but not developed in the lungs (2×10^6 cells) due to Stellanin administration (intragastrically, 0.4 mg/kg once a day according to the regimen: administration for 5 days with a 2-day interval). Control group included males ($n = 14$) and females ($n = 14$) with s45 growing in the lungs without treatment. Levels of IGFI-II and IGFBP1-3 were measured by ELISA in 10 % lung homogenates obtained at weeks 4–8. **Results.** The s45 development in the lung was accompanied by the IGF-I increase by 2.4–3.0 times in males and by 4.3 times in females, and the opposite IGF-II dynamics: an increase in males (by 4.6 times) and decrease in females (by 4.3 times), together with the IGFBP decline. Stellanin upregulated IGF-I levels in the lungs of all rats on average by 1.3 times ($p < 0.05$) and normalized IGF-II in males, while increasing it in females by 1.6 times ($p < 0.05$), together with higher (compared to controls) IGFBP levels. **Conclusion.** Preventive anticancer effect of Stellanin is based on the stabilization of the IGF system grossly altered during the malignant process development in the lung.

Key words: carcinogenesis, IGF, IGFBP, lung tumor, organic iodine, rats, Stellanin.

For citation: Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Trepitaki LK. Levels of the IGF system components in malignant lesions of the lungs with preventive effect of 1,3-diethylbenzimidazolium triiodide in the experiment. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2020; 7 (6): 73-81. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-6-73-81

Список сокращений: ЭМП — эпителиально-мезенхимальный переход, с45 — саркома 45, IGF — инсулиноподобные факторы роста, IGFBP — белки-переносчики IGF.

Введение

Инсулиноподобные факторы роста (IGF) — секретируемые белковые гормоны, которые являются ключевыми модуляторами ряда физиологических процессов в организме и участвуют в различных патофизиологических событиях [1]. Хотя система IGF не является ни генотоксичной, ни трансформи-

рующей, ее активация способствует пролиферации и выживанию неопластических клеток. Эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) играет решающую роль в миграции и инвазивности неоплазм [2]. Предполагают, что IGF-I способен индуцировать ЭМП при раке [3]. Вся система IGF представлена двумя лигандами: IGF-I и IGF-II; двумя рецепторами клеточной поверхности: IGF-IR и IGF-IIR; несколькими белками с высокой аффинностью связывания IGF: IGFBP 1–6 и протеазами [4, 5].

Как правило, IGFBP регулируют биодоступность обоих IGF, управляя их высвобождением, транспор-

том и деградацией, а IGFBP3 несет 75 % циркулирующих гормонов. IGF имеют общую гомологию последовательностей с инсулином [6] и в основном продуцируются печенью [7]. Также внепеченочные органы секретируют эти факторы роста, тем самым обеспечивая эндокринную и паракринную/аутокринную передачу сигналов. На физиологическом уровне секреция IGF-I в печени зависит от действия гормона роста — GH [8], а уровни циркулирующего IGF-I связаны с анаболическими функциями и процессами, способствующими росту, поскольку ось GH/IGF регулирует развитие и дифференцировку нескольких типов тканей. Свойство IGFBP ограничивать количество свободного IGF-I в крови частично объясняет молекулярные механизмы, лежащие в основе профилактики рака [9]. В отличие от IGF-I, IGF-II контролируется эпигенетически регулируемым геном, который в основном участвует в развитии плода [6] и экспрессируется обоими аллелями только в ранних опухолевых клетках, что позволяет предположить, что IGF-II играет решающую роль в онкогенезе.

Целью настоящего исследования явилось изучение динамики компонентов системы IGF в легком крыс на фоне антиканцерогенного действия 1,3-дизтилбензимидазолия трийодида (Стелланина).

Материалы и методы

В экспериментальное исследование включено 92 белых беспородных половозрелых крыс обоего пола массой 180–220 грамм. Животные содержались в стандартных условиях вивария со свободным доступом к еде и воде. Все исследования проводились в соответствии с требованиями и условиями, изложенными в «Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и приказом Минздрава России № 267 от 19.06.03 «Об утверждении правил лабораторной практики». Крысы были разделены на 6 групп: 1 и 2 группы составили интактные самцы и самки (по 5 особей); 3 и 4 группы — контроль 1 и 2 — самцы и самки с экспериментальной моделью злокачественного поражения легких (по 14 особей); 5 и 6 группы — основные группы 1 и 2 — самцы и самки с экспериментальной моделью злокачественного поражения легких и применением препарата Стелланин (по 27 особей). В первый день эксперимента крысам контрольных и основных групп внутривенно в подключичную вену была введена взвесь опухолевых клеток саркомы 45 (с45) в количестве 2×10^6 в физиологическом растворе, объем 0,5 мл [10]. Лечение Стелланином в основных группах начинали

сразу после перевивки путем внутрижелудочного введения в разовой дозе 0,4 мг/кг и объеме 0,5 мл. Препарат применяли в течение всего эксперимента по прерывистой схеме: 5 дней — введение препарата, 2 дня — перерыв. Крысам контрольных групп с 1 дня внутрижелудочно вводили воду в том же объеме и по той же схеме, как и Стелланин.

Через 4, 5 и 8 (только основные группы) недель после перевивки животных декапитировали. Выбранные сроки исследования обусловлены особенностями течения злокачественного процесса в легких у крыс из контрольных групп. Так, начальные этапы — через 1–2 недели после перевивки — были исключены из исследования в связи с обилием геморрагических очагов в легких, а также с развитием глубоких структурно-метаболических нарушений их аэрогематического барьера и сурфактантной системы, что стимулировало процессы гипоксии в пульмональной ткани [11]. Известно, что гипоксия оказывает заметное влияние на факторы роста [12]. Сроки через 4 и 5 недель после перевивки были выбраны, поскольку через 3–4 недели в легких крыс из контрольных групп на фоне уменьшения площади и выраженности пульмональных геморрагий начинали визуализироваться опухолевые узелки, их диаметр составил 2–3 мм; через 5–6 недель крысы погибали вследствие прогрессирования злокачественного процесса. В основных группах пало в среднем треть животных, при этом у павших самцов легкие были обычного вида, тогда как у павших самок в легких развивался неопластический процесс, выраженность которого была такой же, как и в контроле; продолжительность жизни всех павших крыс на фоне приема Стелланина не отличалась от продолжительности жизни контрольных животных. Продолжительность жизни большей части выживших после введения Стелланина крыс из основных групп была сопоставима с интактными животными, через 1,5 месяца после прекращения введения препарата при некропии у них отсутствовали признаки злокачественного повреждения легких [13]. В связи с вышесказанным для крыс из основных групп был введен дополнительный срок исследования — через 8 недель после перевивки.

Легкие выделяли на льду. Из ткани получали 10 % цитозольные фракции, приготовленные на 0,1M калий-фосфатном буфере pH 7.4, содержащем 0,1% Твин-20 и 1 % БСА, в которых с помощью стандартных тест-систем методом иммуноферментного анализа определяли уровень: IGF-I, IGF-II, IGFBP1, IGFBP2 и IGFBP3 (CUSABIO BIOTECH Co., Ltd., Китай).

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи программы Statistica

10.0. Все результаты были проверены на соответствие закону о нормальном распределении (критерий Шапиро–Уилка). Для показателей с нормальным распределением использовали критерий Стьюдента, для показателей, распределение которых не соответствовало нормальному, — критерий Манна–Уитни. Данные представлены в виде среднего арифметического значения $\pm$ стандартная ошибка среднего ($M \pm m$).

Результаты

Найдено, что у самцов контрольной группы через 4 недели опухолевого роста в ткани легкого увеличивалось содержание IGF-I в 2,4 раза и IGF-II в 4,6 раза; через 5 недель количество IGF-I еще больше возрастало и становилось значительнее и по сравнению с предыдущим сроком наблюдения — в 1,3 раза ($p < 0,05$), и по сравнению с показателями интактных животных — в 3,0 раза, при этом уровень IGF-II оставался по-прежнему высоким (табл. 1). У самцов основной группы, с подавлением злокачественного процесса под влиянием Стелланина, содержание IGF-I в ткани легкого через 4 и 5 недель после перевивки было повышено в 1,3 раза ($p < 0,05$), через 8 недель — не отличалось от интактных значений. Пульмональная концентрация IGF-II на протяжении всего эксперимента не изменялась (табл. 1).

Известно, что ось инсулиноподобных факторов роста включает в себя в том числе и белки с высокой аффинностью связывания IGF. Установлено, что у самцов через 4 недели опухолевого развития

(контрольная группа) уровень IGFBP1 не имел значимых отличий от интактных показателей, а концентрации IGFBP2 и IGFBP3 были снижены в 1,6 раза ($p < 0,05$) и в 1,5 раза ($p < 0,05$) соответственно; через 5 недель количество белков-переносчиков уменьшалось по сравнению с предыдущим сроком исследования: IGFBP1 — в 2,1 раза, IGFBP2 — в 2,5 раза и IGFBP3 — в 1,4 раза ($p < 0,05$), и становилось меньше, чем у интактных крыс в 1,8 раза ($p < 0,05$), в 3,9 раза и в 2,0 раза соответственно (табл. 1). Торможение канцерогенеза под влиянием Стелланина у самцов основной группы через 4 недели после перевивки с45 сочеталось с интактным уровнем исследуемых белков-переносчиков в ткани легкого; через 5 недель лечения — двукратно увеличивалось, по сравнению с предыдущим периодом, количество IGFBP1, через 8 недель на фоне сохранения высокой концентрации IGFBP1 и интактного уровня IGFBP2 в 1,5 раза ($p < 0,05$), относительно 5 недель и интактных значений, возрастало содержание IGFBP3 (табл. 1).

Нарушение регуляции системы IGF выявлено при различных заболеваниях человека, таких как рак, диабет, хронические воспалительные заболевания. В частности, были исследованы IGF/IGF-IR-зависимые и независимые действия IGFBP, и было признано их участие в инициации и прогрессировании различных видов рака [14]. Известно также, что белки-переносчики могут ослаблять пролиферативное действие IGF.

Мы изучили соотношение IGF-I и IGF-II с белками переносчиками (табл. 2). Установлено, что в тка-

Таблица 1. Содержание компонентов системы IGF (нг/г тк) в ткани легкого самцов при профилактическом введении 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида

Компоненты системы IGF	Интактные	с45 в/в		с45 в/в + проф. лечение		
		4 неделя	5 неделя	4 неделя	5 неделя	8 неделя
IGF-I	146,5 $\pm$ 19,8	346,5 ¹ $\pm$ 35,1	434,0 ^{1,2} $\pm$ 42,5	195,2 ^{1,3} $\pm$ 8,3	192,2 ^{1,3} $\pm$ 17,4	140,4 ² $\pm$ 26,9
IGF-II	5,5 $\pm$ 0,7	25,3 ¹ $\pm$ 2,3	25,6 ¹ $\pm$ 2,6	4,9 ³ $\pm$ 0,6	5,7 ³ $\pm$ 0,6	5,8 $\pm$ 1,0
IGFBP1	6,2 $\pm$ 0,8	7,1 $\pm$ 0,9	3,4 ^{1,2} $\pm$ 0,5	5,7 $\pm$ 0,6	11,5 ^{1,2,3} $\pm$ 1,4	14,8 ¹ $\pm$ 1,9
IGFBP2	18,5 $\pm$ 1,6	11,6 ¹ $\pm$ 1,3	4,7 ^{1,2} $\pm$ 0,5	17,7 ³ $\pm$ 1,8	20,6 ³ $\pm$ 2,4	16,5 $\pm$ 1,6
IGFBP3	2,2 $\pm$ 0,3	1,5 ¹ $\pm$ 0,12	1,1 ^{1,2} $\pm$ 0,1	1,9 $\pm$ 0,2	2,1 ³ $\pm$ 0,2	3,2 ^{1,2} $\pm$ 0,3

Примечания: статистически значимые отличия ¹ — от показателей интактных самцов; ² — от показателей в предыдущий период; ³ — от показателей в соответствующий период в группе без лечения.

Таблица 2. Соотношение компонентов системы IGF в ткани легкого самцов при профилактическом введении 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида

Коэффициенты соотношения	Интактные	с45 в/в		с45 в/в+проф. лечение		
		4 неделя	5 неделя	4 неделя	5 неделя	8 неделя
IGF-I/IGFBP1	23,6 ± 3,8	42,8 ¹ ± 5,1	127,6 ^{1,2} ± 11,4	34,2 ¹ ± 3,6	16,7 ^{1,2,3} ± 1,8	9,5 ^{1,2} ± 0,9
IGF-II/IGFBP1	0,9 ± 0,07	3,1 ¹ ± 0,2	7,5 ^{1,2} ± 0,6	0,9 ³ ± 0,08	0,5 ^{1,2,3} ± 0,06	0,4 ¹ ± 0,05
IGF-I/IGFBP2	7,9 ± 0,8	29,9 ¹ ± 3,2	92,3 ^{1,2} ± 9,6	11,0 ^{1,3} ± 1,2	9,3 ³ ± 1,0	8,5 ± 0,7
IGF-II/IGFBP2	0,3 ± 0,028	2,2 ¹ ± 0,3	5,4 ^{1,2} ± 0,6	0,3 ³ ± 0,031	0,3 ³ ± 0,033	0,35 ± 0,04
IGF-I/IGFBP3	66,6 ± 7,4	231,0 ¹ ± 22,4	394,5 ^{1,2} ± 41,3	102,6 ^{1,3} ± 11,5	91,4 ^{1,3} ± 8,9	43,8 ^{1,2} ± 5,1
IGF-II/IGFBP3	2,5 ± 0,3	16,9 ¹ ± 1,5	23,3 ^{1,2} ± 2,4	2,6 ³ ± 0,3	2,7 ³ ± 0,31	1,8 ± 0,2

Примечания: статистически значимые отличия ¹ — от показателей интактных самцов; ² — от показателей в предыдущий период исследования; ³ — от показателей в соответствующий период в группе без лечения.

Таблица 3. Содержание компонентов системы IGF (нг/г тк) в ткани легкого самок при профилактическом введении 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида

Компоненты системы IGF	Интактные	с45 в/в		с45 в/в + проф. лечение		
		4 неделя	5 неделя	4 неделя	5 неделя	8 неделя
IGF-I	27,3 ^c ± 2,8	116,5 ^{1,c} ± 15,1	118,4 ^{1,c} ± 14,9	38,2 ^{1,3,c} ± 3,3	36,1 ^{1,3,c} ± 2,2	39,8 ^{1,2,c} ± 6,1
IGF-II	14,1 ^c ± 0,7	3,3 ^{1,c} ± 0,3	2,6 ^{1,c} ± 0,4	23,1 ^{1,3,c} ± 2,1	23,7 ^{1,3,c} ± 2,6	20,0 ^{1,c} ± 1,8
IGFBP1	24,5 ^c ± 2,9	5,8 ¹ ± 0,6	6,2 ^{1,c} ± 0,7	14,9 ^{1,3,c} ± 1,5	15,2 ^{1,3} ± 1,7	19,8 ± 2,0
IGFBP2	23,4 ± 2,5	8,9 ¹ ± 0,9	9,3 ^{1,c} ± 0,8	14,9 ^{1,3} ± 1,7	13,2 ^{1,3,c} ± 1,5	12,4 ¹ ± 1,3
IGFBP3	2,1 ± 0,2	0,9 ^{1,c} ± 0,08	1,4 ^{1,2} ± 0,13	2,2 ³ ± 0,24	2,1 ³ ± 0,19	2,0 ^c ± 0,22

Примечания: статистически значимые отличия ¹ — от показателей интактных самок; ² — от показателей в предыдущий период; ³ — от показателей в соответствующий период в группе без лечения; ^c — самок от самцов.

ни легкого самцов крыс контрольной группы через 4 недели злокачественного роста все коэффициенты соотношения лигандов к белкам-переносчикам увеличивались: IGF-I/IGFBP1 — в 1,8 раза ($p < 0,05$), IGF-II/IGFBP1 — в 3,4 раза, IGF-I/IGFBP2 — в 3,8 раза, IGF-II/IGFBP2 — в 7,3 раза, IGF-I/IGFBP3 — в 3,5 раза, IGF-II/IGFBP3 — в 6,8 раза. Через 5 недель эти коэффициенты выросли еще значительно и становились больше не только по сравнению

с интактными крысами: IGF-I/IGFBP1 — в 5,4 раза, IGF-II/IGFBP1 — в 8,3 раза, IGF-I/IGFBP2 — в 11,7 раза, IGF-II/IGFBP2 — в 18,0 раз, IGF-I/IGFBP3 — в 5,9 раза, IGF-II/IGFBP3 — в 9,3 раза, но и по сравнению с предыдущим сроком исследования: IGF-I/IGFBP1 — в 3,0 раза, IGF-II/IGFBP1 — в 2,4 раза, IGF-I/IGFBP2 — в 3,1 раза, IGF-II/IGFBP2 — в 2,5 раза, IGF-I/IGFBP3 — в 1,7 раза ($p < 0,05$), IGF-II/IGFBP3 — в 1,4 раза ($p < 0,05$) (табл. 2).

В ткани легкого самцов основной группы через 4 недели после перевивки опухоли и начала лечения соотношение IGF-I/IGFBP1, IGF-I/IGFBP2 и IGF-I/IGFBP3 было повышено в 1,4–1,5 раза ($p < 0,05$), при этом IGF-II/IGFBP1, IGF-II/IGFBP2 и IGF-II/IGFBP3 не изменялись (табл. 2). Через 5 недель величины IGF-I/IGFBP1 и IGF-II/IGFBP1 снижались как по отношению к предыдущему сроку исследования в среднем в 1,9 раза ($p < 0,05$), так и по отношению к показателям у интактных крыс в 1,4 раза ($p < 0,05$) и в 1,8 раза ($p < 0,05$) соответственно; величины IGF-I/IGFBP2, IGF-II/IGFBP2, IGF-I/IGFBP3 и IGF-II/IGFBP3 не изменялись (табл. 2). Через 8 недель отмечено дальнейшее снижение IGF-I/IGFBP1 и IGF-I/IGFBP3 соответственно в 1,8 раза ($p < 0,05$) и в 2,1 раза относительно 5 недели и соответственно в 2,5 раза и в 1,5 раза ($p < 0,05$) относительно показателей у интактных самцов; значения IGF-I/IGFBP2, IGF-II/IGFBP1, IGF-II/IGFBP2 и IGF-II/IGFBP3 не изменялись (табл. 2).

Следовательно, у самцов на фоне лечения Стелланином ткань легкого характеризовалась меньшими уровнями IGF-I и IGF-II: через 4 недели — в 1,8 раза ($p < 0,05$) и в 5,2 раза соответственно, через 5 недель — в 2,3 раза и в 4,5 раза соответственно и большим количеством белков-переносчиков: IGFBP1 — в 3,4 раза (через 5 недель), IGFBP2 — в 1,5 раза ($p < 0,05$) (через 4 недели) и в 4,4 раза (через 5 недель), IGFBP3 — в 2,0 раза (через 5 недель) (табл. 1). В результате практически все коэффициенты соотношения факторов роста к белкам-переносчикам были меньше, чем в группе без лечения, начиная с 4 недели: IGF-II/IGFBP1 — в 3,4 раза, IGF-I/IGFBP2 — в 2,7 раза, IGF-II/IGFBP2 — в 7,3 раза, IGF-I/IGFBP3 — в 2,3 раза, IGF-II/IGFBP3 — в 6,5 раз; IGF-I/IGFBP1 — уменьшался в 1,4 раза ($p < 0,05$) с 5 недели эксперимента (табл. 2).

Далее представляло интерес изучить составляющие оси IGF в ткани легкого у самок крыс (табл. 3).

У самок контрольной группы через 4 недели опухолевого роста содержание IGF-I в ткани легкого было повышено в 4,3 раза, IGF-II, напротив, снижено в 4,3 раза (табл. 3). Через 5 недель количество IGF-I и IGF-II соответствовало предыдущему сроку исследования. У самок основной группы через 4–8 недель лечения Стелланином содержание обоих лигандов в ткани легкого увеличивалось: IGF-I — в среднем в 1,4 раза ($p < 0,05$), IGF-II — в среднем в 1,6 раза ($p < 0,05$) относительно интактных значений (табл. 3).

Уровень IGFBP1 в сроки 4–5 недель роста опухоли у самок без лечения был снижен в среднем в 4,1 раза, IGFBP2 — в среднем в 2,6 раза, IGFBP3 — в 1,8 раза ($p < 0,05$) относительно ин-

тактных показателей, при этом количество IGFBP3 через 5 недель увеличивалось в 1,6 раза ($p < 0,05$) по сравнению с 4 неделями (табл. 3). Уровни белков переносчиков IGF в ткани легкого без опухоли на фоне лечения Стелланином в сроки 4–8 недель после перевивки снижались в меньшей степени, чем без лечения: IGFBP1 — в среднем в 1,5 раза ($p < 0,05$), IGFBP2 — в среднем в 1,7 раза ($p < 0,05$) относительно интактных значений или не изменялись на протяжении всего срока исследования — IGFBP3 (табл. 3).

У крыс контрольной группы соотношение IGF-I к белкам-переносчикам через 4 и 5 недель опухолевого роста в легких увеличивалось: IGF-I/IGFBP1 соответственно в 18,3 раза и в 17,4 раза, IGF-I/IGFBP2 соответственно в 10,9 раза и в 10,6 раза, IGF-I/IGFBP3 соответственно в 10,0 раз и в 6,5 раза, тогда как величины соотношений с участием IGF-II становились меньше интактных (табл. 4). Так, через 4 недели роста опухоли уменьшались значения IGF-II/IGFBP2 и IGF-II/IGFBP3 соответственно в 1,6 раза ($p < 0,05$) и в 1,8 раза ($p < 0,05$). Через 5 недель на фоне сохранения низких цифр IGF-II/IGFBP2, характерных для 4 недели канцерогенеза, снижались, относительно предыдущего периода исследования, соотношения IGF-II/IGFBP1 — в 1,4 раза ($p < 0,05$) и IGF-II/IGFBP3 — в 1,9 раза ($p < 0,05$) и становились меньше интактных показателей соответственно в 1,4 раза ($p < 0,05$) и в 3,5 раза (табл. 4).

У самок через 4–8 недель применения Стелланина в ткани легкого возрастали значения, относительно интактных, практически всех соотношений лигандов к белкам-переносчикам: IGF-I/IGFBP1 — в среднем в 2,1 раза, IGF-II/IGFBP1 — в среднем в 2,4 раза, IGF-I/IGFBP2 — в среднем в 2,3 раза, IGF-II/IGFBP2 — в среднем в 2,7 раза, IGF-II/IGFBP3 — в среднем в 1,6 раза ($p < 0,05$), при этом соотношение IGF-I/IGFBP3 становилось в 1,4 раза ($p < 0,05$) выше интактных показателей только через 8 недель лечения (табл. 4).

В результате у самок крыс через 4–5 недель применения Стелланина в ткани легкого высокий уровень IGF-I был в среднем в 3,2 раза ниже, чем в группе без лечения, тогда как количество IGF-II — в среднем в 8,0 раз выше по сравнению с контролем (табл. 3). Количество белков-переносчиков IGF на фоне лечения было больше, чем в контроле: IGFBP1 — в среднем в 2,5 раза, IGFBP2 — в 1,4–1,7 раза ($p < 0,05$), IGFBP3 — в 1,5–2,4 раза (табл. 3). Значения коэффициентов соотношения с участием IGF-I у самок основной группы были меньше, чем в контроле: IGF-I/IGFBP1 — в 7,7–8,0 раза, IGF-I/IGFBP2 — в 4,7–5,0 раза, IGF-I/IGFBP3 — в 4,9–7,4 раза, а с участием IGF-II больше: IGF-II/IGFBP1 —

Таблица 4. Соотношение компонентов системы IGF в ткани легкого самок при профилактическом введении 1,3-диэтилбензимидазолия триодида

Коэффициенты соотношения	Интактные	с45 в/в		с45 в/в+проф. лечение		
		4 неделя	5 неделя	4 неделя	5 неделя	8 неделя
IGF-I/IGFBP1	$1,1^c \pm 0,12$	$20,1^{1,c} \pm 2,2$	$19,1^{1,c} \pm 1,7$	$2,6^{1,3,c} \pm 0,3$	$2,4^{1,3,c} \pm 0,28$	$2,0^{1,c} \pm 0,21$
IGF-II/IGFBP1	$0,58^c \pm 0,06$	$0,57^c \pm 0,08$	$0,42^{1,c} \pm 0,05$	$1,6^{1,3,c} \pm 0,18$	$1,6^{1,3,c} \pm 0,14$	$1,0^{1,2,c} \pm 0,08$
IGF-I/IGFBP2	$1,2^c \pm 0,14$	$13,1^{1,c} \pm 1,4$	$12,7^{1,c} \pm 1,3$	$2,6^{1,3,c} \pm 0,3$	$2,7^{1,3,c} \pm 0,28$	$3,2^{1,c} \pm 0,35$
IGF-II/IGFBP2	$0,6^c \pm 0,07$	$0,37^{1,c} \pm 0,4$	$0,28^{1,c} \pm 0,3$	$1,6^{1,3,c} \pm 0,19$	$1,8^{1,3,c} \pm 0,2$	$1,6^{1,c} \pm 0,15$
IGF-I/IGFBP3	$13,0^c \pm 1,4$	$129,4^{1,c} \pm 13,6$	$84,6^{1,2,c} \pm 7,9$	$17,4^{3,c} \pm 1,9$	$17,2^{3,c} \pm 1,6$	$19,9^{1,c} \pm 2,3$
IGF-II/IGFBP3	$6,7^c \pm 0,8$	$3,7^{1,c} \pm 0,39$	$1,9^{1,2,c} \pm 0,2$	$10,5^{1,3,c} \pm 1,2$	$11,3^{1,3,c} \pm 1,4$	$10,0^{1,c} \pm 1,1$

Примечания: статистически значимые отличия ¹ — от показателей интактных самок; ² — от показателей в предыдущий период; ³ — от показателей в соответствующий период в группе без лечения; ^c — самок от самцов.

в 2,8–3,8 раза, IGF-II/IGFBP2 — в 4,3–6,4 раза и IGF-II/IGFBP3 — в 2,8–5,9 раза (табл. 4).

Обсуждение

Известно, что система IGF способствует прогрессированию и эволюции некоторых неоплазм, а ее компоненты часто приобретают прогностическое значение. Лиганды системы IGF регулируют клеточную пролиферацию, дифференцировку, апоптоз и канцерогенез [1].

Нами обнаружено, что уровень IGF-I и IGF-II в ткани легкого интактных крыс имеет половые различия: у самцов выше IGF-I, а у самок — IGF-II. Самцы контрольной группы отвечали на рост опухоли в легком резким возрастанием обоих инсулиноподобных факторов, тогда как у самок контрольной группы повышение уровня IGF-I в меньшей степени, чем у самцов, сопровождалось снижением уровня IGF-II. В ткани легкого самцов и самок основной группы, у которых применение Стелланина профилактиковало развитие опухоли, в легком отмечен лишь незначительный прирост уровня IGF-I — меньший, чем в контроле. Содержание IGF-II в процессе лечения изменялось только у самок — несколько возрастало; у самцов этот показатель оставался стабильным.

Многочисленные эффекты IGF модулируют белки-переносчики, влияя на передачу их сигналов посредством секвестрации лигандов [15]. Суперсемейство IGFBP включает не менее 10 членов — 6 традиционных (IGFBP1-6), которые связывают IGF

с высокой аффинностью, и другие белки, которые связывают IGF с низкой аффинностью [15, 16].

В настоящем исследовании было показано, что содержание IGFBP1 у интактных самок четырехкратно превышало значения у самцов, тогда как уровни IGFBP2 и IGFBP3 были примерно одинаковыми у всех животных. Выявленные гендерные количественные особенности IGFBP1 в легком у интактных крыс объясняют меньшее содержание IGF-I у самок вследствие большего связывания лиганда с белком-переносчиком. Установлено, что IGFBP1 связывает IGF-I с высоким сродством и ингибирует его действие, снижая уровни свободного или биоактивного IGF-I [17].

В последнее время традиционные IGFBP привлекают повышенное внимание из-за их роли в развитии злокачественных опухолей в легких. Участие IGFBP при злокачественной патологии варьирует в зависимости от типа злокачественности. Сравнительно недавно была продемонстрирована аномальная экспрессия IGFBP при немелкоклеточном раке легкого — у таких пациентов уровни IGF-I/IGFBP3 в сыворотке оказались значительно выше, чем у пациентов с гистологией мелкоклеточного рака [15]. Однако ни циркулирующий IGF-I, ни IGFBP3 не были связаны с клиническим исходом заболевания [18]. Кроме того, было признано участие IGFBP3, независимо от IGF/IGF-IR, в инициации и прогрессировании различных видов рака [14]. В нашем эксперименте, было обнаружено снижение

уровней всех изученных белков-переносчиков — IGFBP1, IGFBP2, IGFBP3 — в ткани легкого при развитии в них с45, что согласуется с результатами Сао Y. и соавторов, которые наблюдали, что низкие уровни IGFBP1 увеличивают риск рака [17].

На фоне применения Стелланина концентрация всех белков-переносчиков в ткани легкого у крыс была выше, чем без лечения. Причиной чему являлась не только их пульмональная редукция, развившаяся в контрольной группе, но и увеличение содержания IGFBP1 у самцов и меньшая, чем в контроле, степень редукции IGFBP1 и IGFBP2 у самок. Известно, что IGFBP1 в основном функционирует во внутриклеточном и перичеллюлярном пространствах, регулируя рост и выживание клеток через подавление активации TGFβ1 [19]. Исследования *in vitro* показали, что IGFBP2 подавляет рост различных типов злокачественных опухолей легких [20]. Было обнаружено, что низкая экспрессия IGFBP3 увеличивает заболеваемость раком, тогда как сверхэкспрессия IGFBP3 ингибирует: рост клеток немелкоклеточного рака легкого, его онкогенность *in vivo* и *in vitro* [21]; ангиогенез в опухолях легких, блокируя аутокринные и паракринные петли ангиогенных факторов [22]; митогенную и антиапоптотическую функции IGF1 [23]. Примечательно, что экспрессия IGFBP3 была снижена в цисплатин-резистентных неопластических клетках, а избыточная экспрессия IGFBP3 *in vitro* вызывала апоптоз и улучшала лекарственный ответ [24].

Заключение

В основе профилактического антиканцерогенного действия Стелланина лежит стабилизация системы IGF, грубо измененная при развитии злокачественного процесса в легком.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Cevenini A, Orrù S, Mancini A, et al. Molecular signatures of the insulin-like growth factor 1-mediated epithelial-mesenchymal transition in breast, lung and gastric cancers. *Int J Mol Sci*. 2018; 19 (8): 2411.
2. Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014; 15 (3): 178–196.
3. Li H, Batth IS, Qu X, et al. IGF-IR signaling in epithelial to mesenchymal transition and targeting IGF-IR therapy: overview and new insights. *Mol Cancer*. 2017; 16 (1): 6.
4. Sato Y, Inokuchi M, Takagi Y, et al. Relationship between expression of IGFBP7 and clinicopathological

variables in gastric cancer. *J Clin Pathol*. 2015; 68 (10): 795–801.

5. Chen YM, Qi S, Perrino S, et al. Targeting the IGF-axis for cancer therapy: development and validation of an IGF-trap as a potential drug. *Cells*. 2020; 9 (5): 1098.

6. Brouwer-Visser J, Huang GS. IGF2 signaling and regulation in cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2015; 26 (3): 371–377.

7. Vishwamitra D, George SK, Shi P, et al. Type I insulin-like growth factor receptor signaling in hematological malignancies. *Oncotarget*. 2017; 8 (1): 1814–1844.

8. Imperlini E, Mancini A, Alfieri A, et al. Molecular effects of supraphysiological doses of doping agents on health. *Mol Biosyst*. 2015; 11 (6): 1494–1506.

9. Nishida Y, Matsubara T, Tobina T, et al. Effect of low-intensity aerobic exercise on insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor-binding proteins in healthy men. *Int J Endocrinol*. 2010; 2010: 452820.

10. Sidorenko YuS, Frantsiyants EM, Tkalya LD. Method for simulation of malignant process in experiment. Patent on the application #2008133088, 11.08.2008. In Russian [Сидоренко Ю.С., Франциянц Е.М., Ткаля Л.Д. Способ воспроизведения злокачественного процесса в эксперименте. Патент по заявке № 2008133088 от 11.08.2008 г.].

11. Shikhlyarova AI, Frantsiyants EM, Nepomnyashchaya EM, et al. Characteristics of structural changes in the lungs of male and female rats with intravenous inoculation of sarcoma-45. *Voprosy onkologii=Oncology issues*. 2010; 56 (5): 632–637. In Russian [Шихлярова А.И., Франциянц Е.М., Непомнящая Е.М. и др. Особенности структурных изменений в легких крыс-самцов и самок при внутривенной перевивке саркомы-45. Вопросы онкологии. 2010; 56 (5): 632–637].

12. Kit OI, Franciyanc EM, Dimiriadi SN, et al. Neoangiogenesis and fibrinolytic system biomarkers expression in the dynamics of experimental kidney ischemia in rats. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya=Experimental and clinical urology*. 2015; 1: 20–23. In Russian [Кит О.И., Франциянц Е.М., Димитриади С.Н. и др. Экспрессия маркеров неоангиогенеза и фибринолитической системы в динамике экспериментальной ишемии почки у крыс. Экспериментальная и клиническая урология. 2015; 1: 20–23].

13. Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Trepitaki LK, et al. Method of lung metastasis prevention in experiment. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2018; 81(10): 24–28. In Russian [Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К. и др. Способ профилактики метастатического поражения легких в эксперименте. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2018; 81(10): 24–28].

14. Cai Q, Dozmorov M, Oh Y. IGFBP-3/IGFBP-3 receptor system as an anti-tumor and anti-metastatic signaling in cancer. *Cells*. 2020; 9 (5): 1261.

15. Wang J, Hu Z-G, Li D, et al. Gene expression and prognosis of insulinlike growth factorbinding protein family members in nonsmall cell lung cancer. *Oncol Rep*. 2019; 42 (5): 1981–1995.

16. Hu Q, Zhou Y, Ying K, et al. IGFBP, a novel target of lung cancer? *Clin Chim Acta*. 2017; 466: 172–177.

17. Cao Y, Nimptsch K, Shui IM, et al. Prediagnostic plasma IGFBP-1, IGF-I and risk of prostate cancer. *Int J Cancer*. 2015; 136 (10): 2418–2426.

18. Tas F, Bilgin E, Tastekin D, et al. Serum IGF-I and IGFBP-3 levels as clinical markers for patients with lung cancer. *Biomed Rep.* 2016; 4 (5): 609–614.

19. Baxter RC. IGF binding proteins in cancer: mechanistic and clinical insights. *Nat Rev Cancer.* 2014; 14 (5): 329–341.

20. Yazawa T, Sato H, Shimoyamada H, et al. Neuroendocrine cancer-specific up-regulating mechanism of insulin-like growth factor binding protein-2 in small cell lung cancer. *Am J Pathol.* 2009; 175 (3): 976–987.

21. Alami N, Page V, Yu Q, et al. Recombinant human insulin-like growth factor-binding protein 3 inhibits tumor growth and targets the Akt pathway in lung and colon cancer models. *Growth Horm IGF Res.* 2008; 18 (6): 487–496.

22. Kim J-H, Choi DS, Lee OH, et al. Antiangiogenic antitumor activities of IGFBP-3 are mediated by IGF-independent suppression of Erk1/2 activation and Egr-1-mediated transcriptional events. *Blood.* 2011; 118 (9): 2622–2631.

23. Fürstenberger G, Senn H-J. Insulin-like growth factors and cancer. *Lancet Oncol.* 2002; 3 (5): 298–302.

24. Wang YA, Sun Y, Palmer J, et al. IGFBP3 modulates lung tumorigenesis and cell growth through IGF1 signaling. *Mol Cancer Res.* 2017; 15 (7): 896–904.

Информация об авторах:

Франциянц Елена Михайловна, д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России;

Каплиева Ирина Викторовна, д.м.н., старший научный сотрудник, НИЛ изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России;

Трепитаки Лидия Константиновна, лаборант исследователь, НИЛ изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.

Author information:

Frantsiyans Elena M., Dr. Sci., Professor, Deputy General Director for Science, National Medical Research Centre for Oncology;

Kaplieva Irina V., MD, Dr. Sci., Senior Researcher, Laboratory of Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology;

Trepitaki Lidia K., Research Assistant, Laboratory of Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ОДНОКРАТНОГО И МНОГОКРАТНОГО ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ МАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦ НА ОСНОВЕ ОКСИДА ЖЕЛЕЗА НА ПОКАЗАТЕЛИ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРЫС

Торопова Я. Г.¹, Бельская Н. В.¹, Бельский Ю. П.¹, Королев Д. В.^{1,2},
Гареев К. Г.³

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет имени академика
И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский
государственный электротехнический университет “ЛЭТИ” им.
В. И. Ульянова (Ленина)», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Торопова Яна Геннадьевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: toropova_yag@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 05.11.2020
и принята к печати 07.12.2020.

Резюме

Актуальность. Магнитные наночастицы (МНЧ) рассматриваются как средства адресной доставки лекарственных препаратов при диагностике и лечении различных заболеваний. Основной путь введения магнитных наночастиц при их клиническом использовании — внутрисосудистый, поэтому важно оценить их взаимодействие с кровью. Ранее нами было изучено влияние магнитных наночастиц МНЧ1 и МНЧ2 на жизнеспособность эндотелиальных клеток пупочной вены человека и гемосовместимость на гепаринизированной цельной крови человека. **Цель** данного исследования — изучение действия МНЧ1 и МНЧ2 на систему гемостаза крыс. **Материалы и методы.** Аутбредным крысам Вистар МНЧ в виде суспензии вводили внутривенно одно- и многократно (7 дней). До внутривенной инъекции суспензии МНЧ, а также на 15 и 31-е сутки после их последнего введения в плазме крови крыс определяли протромбиновое время (ПТ), тромбиновое время (ТТ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), концентрацию фибриногена. **Результаты.** После однократного введения МНЧ в дозе 400 мг/кг на 31-е сутки наблюдалось снижение ТТ и повышение АЧТВ (в группах МНЧ1 и МНЧ2), а также повышение концентрации фибриногена (в группах МНЧ2). После многократного введения МНЧ1 в дозе 60 мг/кг у самок крыс снижалась концентрация фибриногена (15-е сутки) и повышалось АЧТВ (31-е сутки). После многократного введения МНЧ2 в дозе 10 мг/кг отмечено на 15 и 31-е сутки повышение АЧТВ (оба пола) и снижение концентрации фибриногена (самки). **Заключение.** Таким образом, однократное внутривенное введение магнитных наночастиц оксида железа в дозе 400 мг/кг вызывает дисбаланс свертывающей системы крови крыс, изменения которой не зависят от пола животных, но зависят от времени, прошедшего после введения. Многократное введение МНЧ оксида железа вызывает гипокоагуляционные изменения, зависящие от пола, которые, однако, более выражены у самок.

Ключевые слова: активированное частичное тромбопластиновое время, наночастицы, тромбиновое время, фибриноген.

Для цитирования: Торопова Я.Г., Бельская Н.В., Бельский Ю.П. и др. Изучение влияния однократного и многократного внутривенного введения магнитных наночастиц на основе оксида железа на показатели свертывающей системы крыс. *Трансляционная медицина*. 2020; 7 (6): 82-92. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-6-82-92

THE EFFECT OF SINGLE AND MULTIPLE INTRAVENOUS ADMINISTRATION OF MAGNETIC IRON OXIDE NANOPARTICLES TO RATS ON THE BLOOD COAGULATION

Toropova Ya. G.¹, Belskaya N. V.¹, Belsky Yu. P.¹, Korolev D. V.^{1,2}, Gareev K. G.³

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

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

³Saint Petersburg Electrotechnical University "LETI", Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author:

Toropova Yana G.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.

E-mail: toropova_yag@almazovcentre.ru

Received 05 November 2020; accepted
07 December 2020.

Abstract

Background. Magnetic nanoparticles (MNPs) are considered as a means of targeted delivery, diagnosis and treatment, the main route of administration for them is intravascular, so it is important to evaluate their interaction with blood. We previously studied the effect of two samples of MNPs (MNP1 and MNP2) on the viability of human umbilical vein endothelial cells and hemocompatibility on human heparinized whole blood. **Objective.** The aim of the present study is to evaluate the effect of MNP1 and MNP2 on hemostasis. **Design and methods.** MNP1 and MNP2 suspensions were administered intravenously in outbred Wistar rats once and repeatedly (7 days); prothrombin time (PT), thrombin time (TT), activated partial thromboplastin time (APTT), and fibrinogen concentration were evaluated before administration, on the 15th and 31st days after the last administration. **Results.** It was shown that MNP1 and MNP2 decreased in TT and an increased in APTT (in the MNCH1 and MNCH2 groups) as well as its increased in the fibrinogen concentration (in the MNCH2 groups) after a single dose (400 mg/kg) on day 31. Repeated administration of 60 mg/kg MNCH1 led to decrease the fibrinogen concentration (day 15) and to increase in APTT (day 31) in females. Repeated administration of 10 mg/kg MNCH2 caused an increase in APTT (males and females) and a decrease in fibrinogen concentration (females) on the 15th and 31st days. **Conclusion.** Thus, a single administration of 400 mg/kg MNPs caused an imbalance in the blood coagulation system, changes were independent on the sex of animals, but depended on the time after administration. Repeated administration of MNPs caused gender-dependent hypocoagulation changes (more pronounced in females).

Key words: activated partial thromboplastin time, fibrinogen, nanoparticles, thrombin time.

For citation: Toropova YaG, Belskaya NV, Belsky YuP, et al. The effect of single and multiple intravenous administration of magnetic iron oxide nanoparticles to rats on the blood coagulation. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2020; 7 (6): 82-92. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-6-82-92

Список сокращений: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, МНЧ — магнитные наночастицы, ПТ — протромбиновое время, ТТ — тромбиновое время. ФЗ — физиологический раствор.

Введение

При разработке лекарственных препаратов и носителей для адресной доставки биологически активных молекул на основе наночастиц очень важно изучить взаимодействие наноматериала с кровью, т. к. внутрисосудистый (внутривенный) путь введения для них является основным. Кроме того, даже при других путях введения наноматериалы попадают в кровоток, взаимодействуя с форменными элементами крови, эндотелием сосудов и белками плазмы крови. Наиболее опасным для жизни следствием таких взаимодействий является индуцированная наночастицами коагулопатия, проявляющаяся в виде диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) [1–3]. Способность определенных наночастиц активировать свертывающую систему нашло практическое применение: на основе таких наночастиц разработаны и проходят клинические испытания новые лекарственные средства для купирования кровотечений [4]. Однако исследование влияния магнитных наночастиц (МНЧ) на гемостаз показало, что они могут проявлять как прокоагулянтные, так и гипокоагулянтные свойства в зависимости от размера, материала покрытия и поверхностного электрического заряда частиц [1]. При этом характеристики наночастиц, определяющие их биологические свойства, в значительной степени зависят от способа их получения. Ранее нами было изучено влияние МНЧ, полученных различными способами и обладающих различными физико-химическими характеристиками, на жизнеспособность эндотелиальных клеток пупочной вены человека [5] и гемосовместимость на гепаринизированной цельной крови человека [6].

Целью данного исследования явилось изучение влияния МНЧ на основе оксида железа, полученных различными способами, при их однократном и многократном внутривенном введении на систему гемостаза самцов и самок крыс.

Материалы и методы

Получение и характеристика использованных МНЧ описана ранее [5]. Кратко: МНЧ 1 — наночастицы магнетита, МНЧ2 — композитные наночастицы магнетита с оболочкой из диоксида кремния, МНЧ1 имеют форму стержней со средним диаметром $10,5 \pm 2,57$ нм и средней длиной $42,7 \pm 6,82$

нм, тогда как МНЧ2 имеют сферическую форму со средним диаметром $98,0 \pm 22,00$.

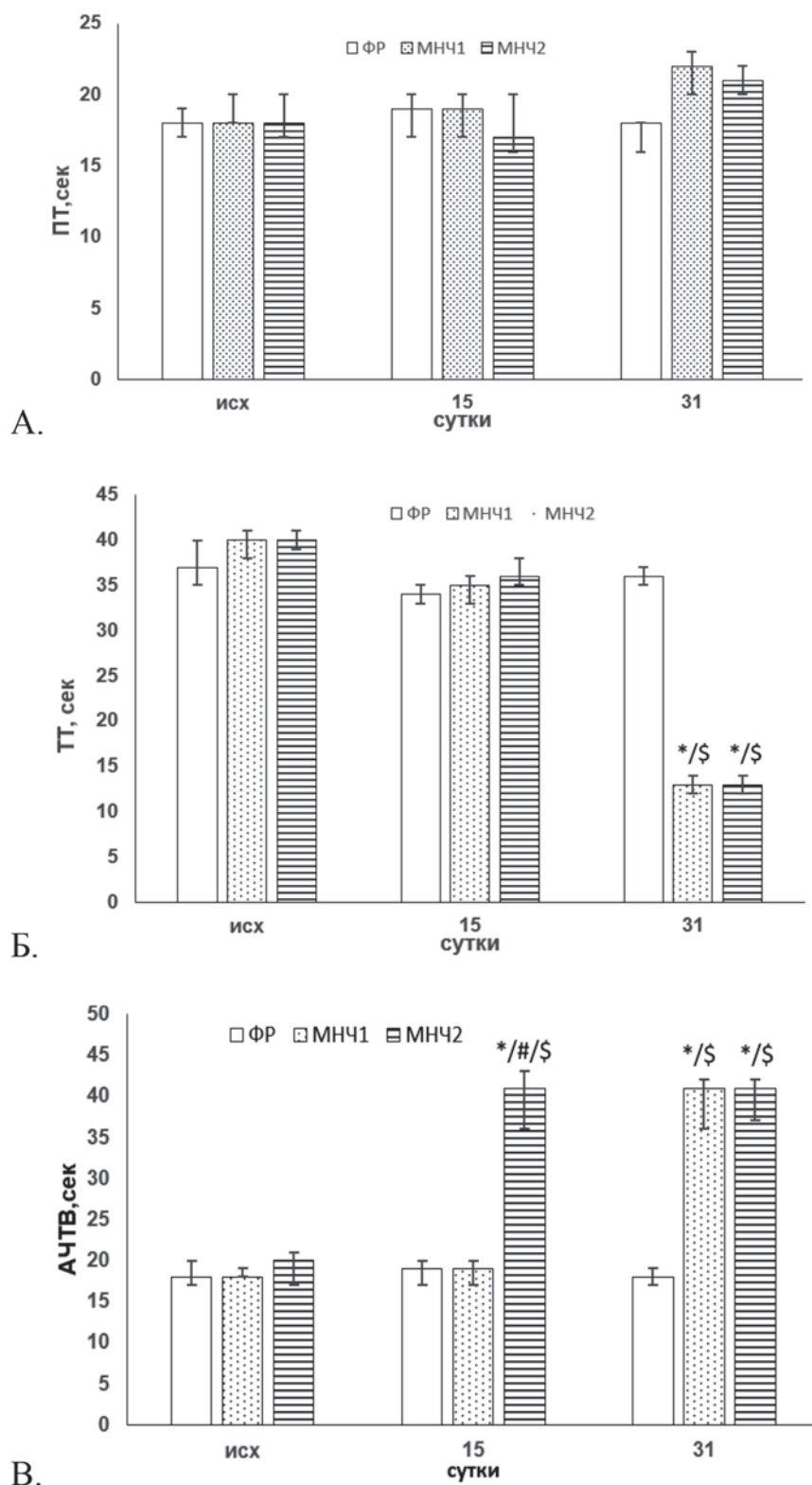
Для внутривенного введения животным в асептических условиях готовили суспензию МНЧ на основе коммерческого препарата «Натрия хлорид», раствор для инъекций (физиологический раствор, ФР). Суспензии МНЧ готовили непосредственно перед введением. Суспензию МНЧ вводили в латеральную хвостовую вену крыс. Дозы МНЧ подбирались в предварительных экспериментах: для однократного введения МНЧ1 и МНЧ2 использовали дозу 400 мг/кг массы тела животного, т. к. она была определена как максимальная доза, не вызывающая в течение первых суток после введения гибели животных. Внутривенное введение происходило в течение 5 часов с интервалом 1 час во избежание образования конгломератов наночастиц при болюсном введении наночастиц. Для многократного внутривенного введения МНЧ1 использовали дозы 30 и 60 мг/кг. Для многократного внутривенного введения МНЧ2 — 10 мг/кг. Многократное введение МНЧ проводили в течение 7 дней (1 раз в день). Объем разовой инъекции для ФР и суспензий МНЧ составил 2 мл.

В работе использовали аутбредных крыс обоего пола стока Вистар SPF-категории (НПП «Питомник лабораторных животных» ФИБХ РАН, г. Пушкино Московской области). Условия содержания и использования животных в исследовании были одобрены биоэтической комиссией Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Животных содержали группами в индивидуально вентилируемых клетках при контролируемых условиях микроклимата (температура 20–26 °С, относительная влажность воздуха 30–70 %, освещенность 320–360 Люкс, световой режим 12:12, уровень шума до 85 дБ). Животные имели свободный доступ к корму (гранулированный корм ЛБК-120_Гр_м, ЗАО «Тосненский комбикормовый завод», Россия) и воде (вода готовилась на основе водопроводной воды и очищалась системой обратного осмоса), в качестве подстила использовали подстилочный материал для лабораторных животных (осина) с размером чипсов $2 \times 2 \times 1$ мм («Tapvei», Эстония). Клетки, клеточное оборудование, корм и подстил автоклавировали, все прижизненные манипуляции с животными проводили в асептических условиях.

Были сформированы следующие экспериментальные группы. При однократном введении в зависимости от вводимого в организм животных объекта исследования: МНЧ1 ($n = 16$; 8 самок + 8 самцов), МНЧ2 ($n = 16$; 8 самок + 8 самцов), контрольная группа ФР ($n = 10$; 5 самок + 5 самцов).

При многократном введении в зависимости от вводимого в организм животных объекта исследования и его суммарной дозы: МНЧ1 — 30,0 (n = 12; 6 самок + 6 самцов) и МНЧ1 — 60,0 (n = 12; 6 самок + 6 самцов), МНЧ2 — 10,0 (n = 12; 6 самок + 6 самцов), контрольная группа ФР (n = 6; 3 самки + 3 самца).

Для коагулометрических исследований кровь крыс забирали перед началом введения суспензий МНЧ (исходный уровень), а также на 15 и 31-е сутки после однократного введения или последней инъекции при многократном введении. Кровь забирали из ретроорбитального сосудистого сплетения



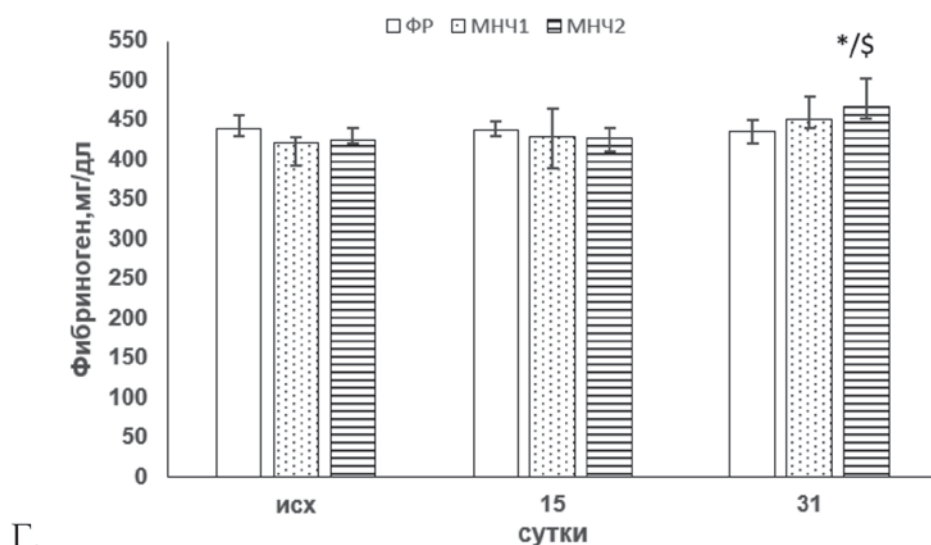


Рис. 1. Плазменные показатели гемостаза крови самцов крыс на 15 и 31-е сутки после однократного внутривенного введения магнитных наночастиц МНЧ1 и МНЧ2.

А — протромбиновое время (ПТ); Б — тромбиновое время (ТТ); В — активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ); Г — концентрация фибриногена;

* $p < 0,05$ по сравнению с контролем (ФР); # $p < 0,05$ по сравнению с соответствующим показателем группы МНЧ1; \$ $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением

в пробирки, содержащие антикоагулянт — 3,8 % раствор цитрата натрия. Кровь (1 мл) немедленно перемешивали с антикоагулянтом и центрифугировали при 2000 мин-1 в течение 15 минут (Thermo Scientific SL 16, Германия). Анализ проводили в течение не более 2 часов после взятия крови. Определяемые показатели: протромбиновое время (ПТ), тромбиновое время (ТТ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), концентрация фибриногена. Показатели свертываемости крови определяли на коагулометре HumaClot Duo Plus (Human GmbH, Германия) с использованием реагентов Hemostat (Human GmbH, Германия). Для определения протромбинового времени плазма крови помещалась в кювету прибора, далее добавляли подогретый тромбопластин и фиксировали время образования сгустка. Для определения тромбинового времени плазму крови помещали в кювету, после 3-минутной инкубации добавляли тромбиновый реагент и фиксировали время образования сгустка. Для определения АЧТВ к плазме крови, помещенной в кювету прибора, добавляли раствор активатора и фосфолипидов, после чего в кювету вносили подогретый CaCl_2 и фиксировали время образования сгустка. Для определения концентрации фибриногена по методу Клаусса все пробы и контрольные материалы разводили 1:10 имидазоловым буфером, добавляли тромбиновый реагент и фиксировали время образования сгустка,

который формируется вследствие полимеризации фибрина.

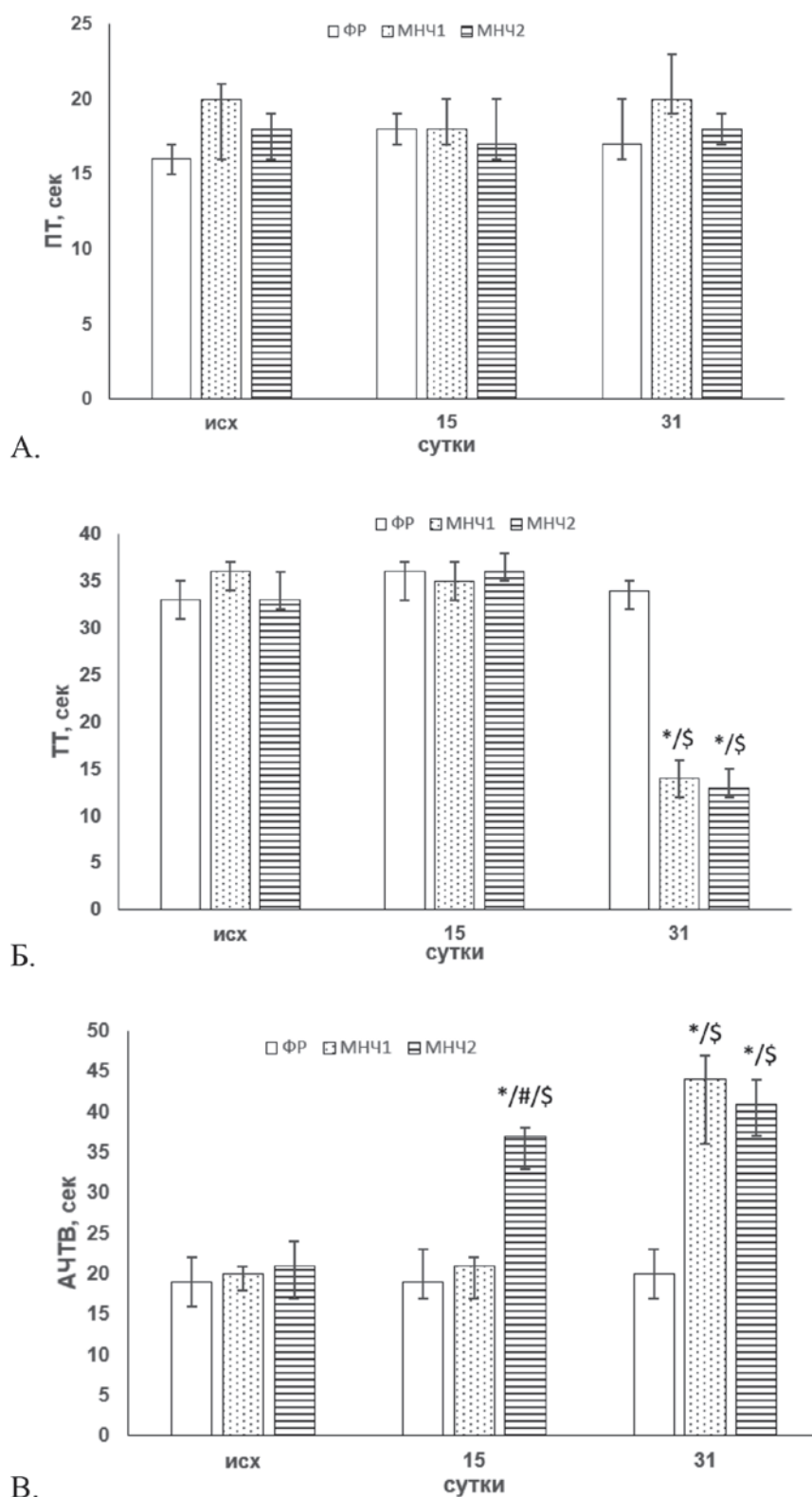
Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 10.0. Проверку гипотезы о равенстве средневыворочных величин в нескольких зависимых выборках проводили методами дисперсионного анализа для повторных измерений, значения в группах — методами непараметрической статистики, указывали медиану, 25 и 75-й перцентили (Me [Q25; Q75]). Проверку гипотезы о равенстве средневыворочных величин в независимых выборках проводили с использованием критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$. Самцы и самки анализировались отдельно.

Результаты

Показатели свертываемости крови крыс на 15 и 31-е сутки после однократного внутривенного введения МНЧ показаны на рисунках 1 (самцы) и 2 (самки). После однократного введения суспензии МНЧ1 на 15-е сутки изучаемые показатели у животных обоего пола не менялись, на 31-е сутки у самцов и самок наблюдалось снижение ТВ по сравнению с уровнем до введения суспензии МНЧ данного вида (рис. 1Б и 2Б) и повышение АЧТВ по сравнению как с исходным уровнем данного показателя в этой группе, так и с контролем (рис. 1В и 2В). Однократное введение суспензии МНЧ2 на 15-е сутки вызвало

у самцов и самок повышение АЧТВ по сравнению с исходным уровнем в данной группе и уровнем в группе ФР. На 31-е сутки после введения суспензии МНЧ2 наблюдалось снижение ТВ по сравнению с исходным уровнем, а также повышение АЧТВ от-

носительно исходного уровня в данной группе и в группе контроля. Также на указанном этапе эксперимента в группе МНЧ2 наблюдалось повышение концентрации фибриногена по сравнению с исходным уровнем, уровнем данного показателя в груп-



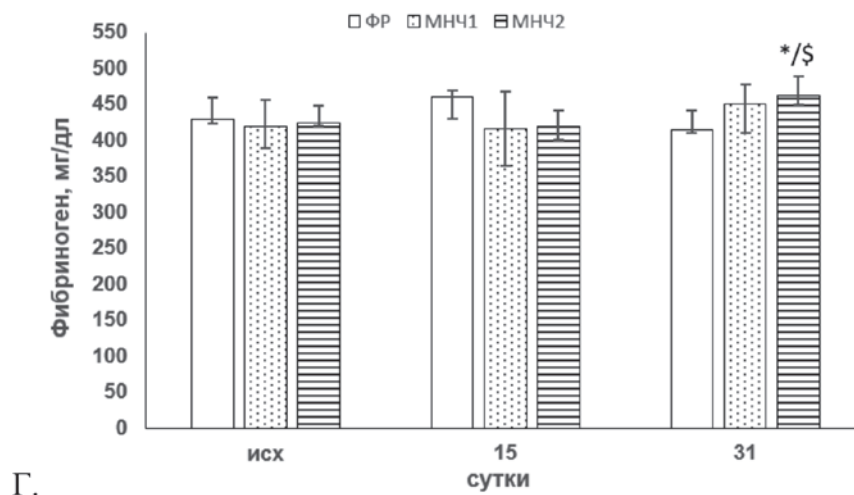


Рис. 2. Плазменные показатели гемостаза крови самок крыс на 15 и 31-е сутки после однократного внутривенного введения магнитных наночастиц МНЧ1 и МНЧ2.

А — протромбиновое время (ПТ); Б — тромбиновое время (ТТ); В — активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ); Г — концентрация фибриногена;

* $p < 0,05$ по сравнению с контролем (ФР); # $p < 0,05$ по сравнению с соответствующим показателем группы МНЧ1; \$ $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением

пе контроля, а также по сравнению с показателями животных с однократным внутривенным введением суспензии МНЧ1 (рис. 1Г и 2Г).

Показатели свертываемости крови крыс на 15 и 31-е сутки после последнего (седьмого) внутривенного введения МНЧ1 в дозах 30,0 и 60,0 мг/кг и МНЧ2 в дозе 10,0 мг/кг при многократном введении показаны на рисунках 3 (самцы) и 4 (самки). Введение суспензии МНЧ1 в дозах 30,0 и 60,0 мг/кг не вызывало у самцов изменений изучаемых показателей плазмы крови как на 15, так и на 31-е сутки. У самок после многократного введения суспензии МНЧ1 в дозе 30,0 мг/кг также не наблюдалось изменений, а в дозе 60,0 мг/кг на 15-е сутки отмечено снижение концентрации фибриногена по сравнению с таковым в группе контроля (рис. 4Г), на 30-е сутки зафиксировано повышение АЧТВ по отношению к исходному уровню, а также уровню АЧТВ в группе контроля (рис. 4В). Введение суспензии МНЧ2 вызывало следующие изменения у самцов и самок крыс: на 15-е сутки у животных повышалось АЧТВ по сравнению с исходным уровнем, уровнями данного показателя в группах контроля и МНЧ1 (рис. 3В и 4В); на 30-е сутки у самцов крыс отмечалось повышение АЧТВ по сравнению с исходным уровнем, уровнями в группах контроля и МНЧ1, у самок данный показатель оказался выше исходного уровня и уровня в группе МНЧ1. Также у самок снижалась концентрация фибриногена (рис. 4Г): на 15-е сутки данный показатель

был ниже исходного уровня и уровня в группе контроля, на 31-е сутки — ниже исходного уровня, а также уровней групп контроля и МНЧ1.

Обсуждение

Однократное введение МНЧ в дозе 400 мг/кг привело к неоднозначному изменению коагуляционного потенциала плазмы крови крыс (снижение ТТ и повышение АЧТВ). При этом действие МНЧ2 было более выраженным и устойчивым (было отмечено на 15-е и сохранялось к 31-м суткам) по сравнению с МНЧ1. Повышение АЧТВ на 30-е сутки описано и при интратрахеальном введении крысам Sprague Dawley наночастиц магнетита со средним диаметром 22 нм в дозе 0,8 мг/кг [7], при этом авторы указывают и на повышение ПТ. Возможной причиной повышения АЧТВ может быть дефицит плазменных факторов свертывания крови, от которых зависит данный показатель (XII, XI, IX, VIII, высокомолекулярного кининогена, прекалликреина), возникший в результате гепатотоксического действия наночастиц в высокой дозе. На 31-е сутки у животных, получавших МНЧ2, наблюдалось повышение концентрации фибриногена.

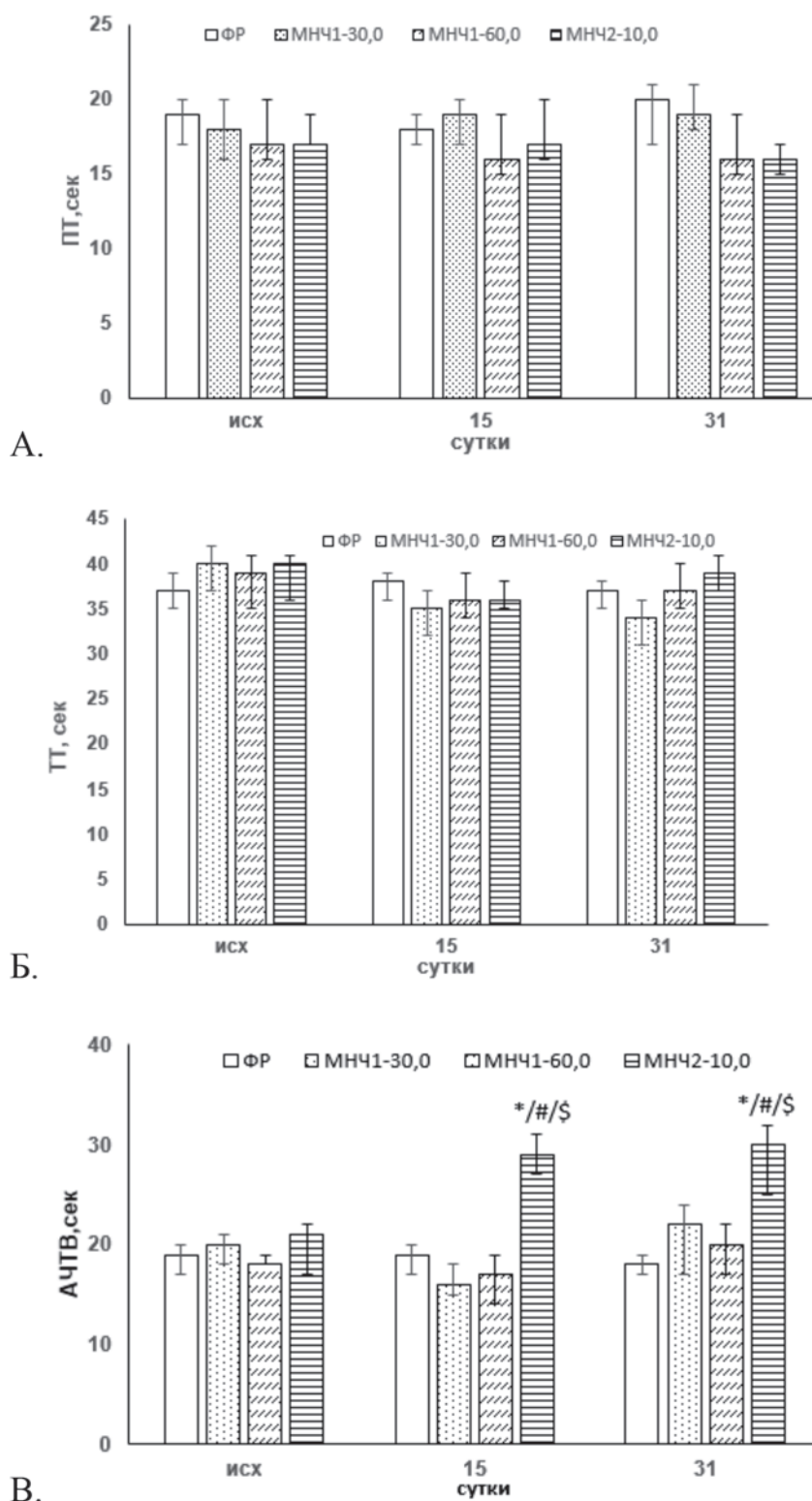
Повышение АЧТВ следовало бы трактовать как сдвиг про- и противоконфуляционного потенциала плазмы крови в сторону гипокоагуляции, что противоречит одновременно наблюдаемому снижению ТТ и увеличению концентрации фибриногена. Наиболее вероятным представляется объяснение, что

это компенсаторная реакция (на 31-е сутки) на гипокоагуляционный сдвиг системы гемостаза (наблюдаемый на 15-е сутки), хотя для подтверждения этой гипотезы следует изучить показатели гемостаза и в более отдаленные сроки после введения наночастиц.

В качестве причины нарушения свертывающей системы после введения наночастиц в литературе

указывается воспаление, например, показано, что удаление моноцитов, макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов приводит не только к снижению воспаления после введения наночастиц, но и к ингибированию тромбоза [8].

Многократное введение МНЧ1 вызывало изменения только у самок в дозе 60 мг/кг: снижение



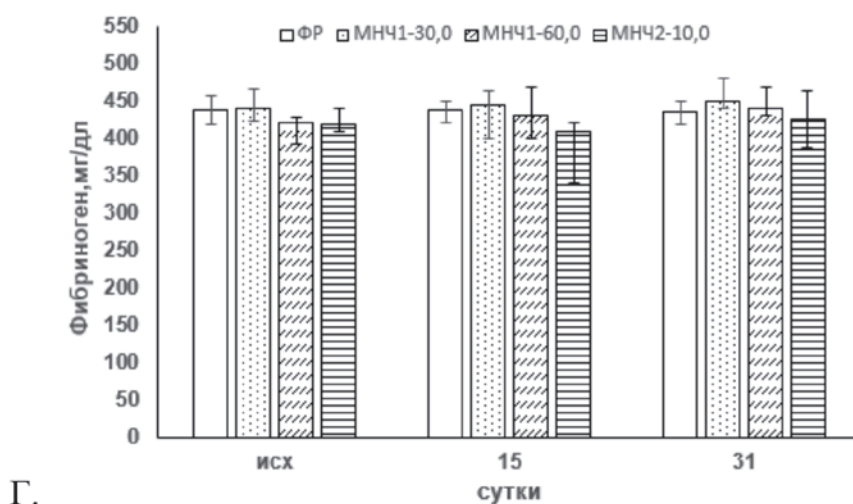
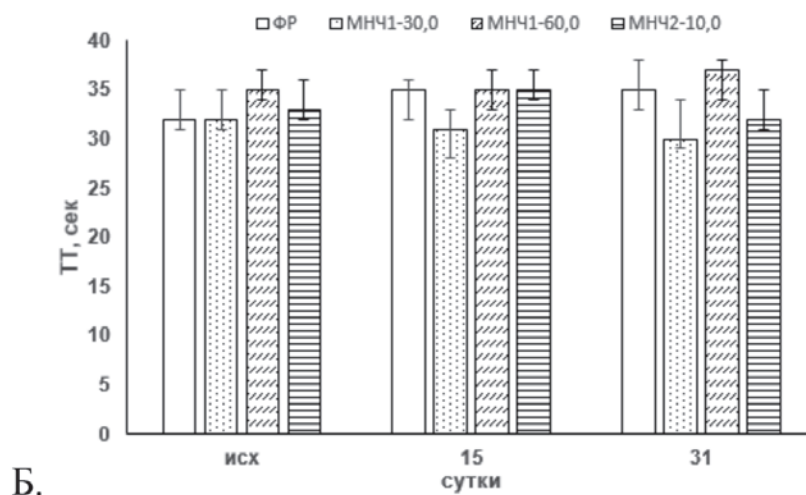
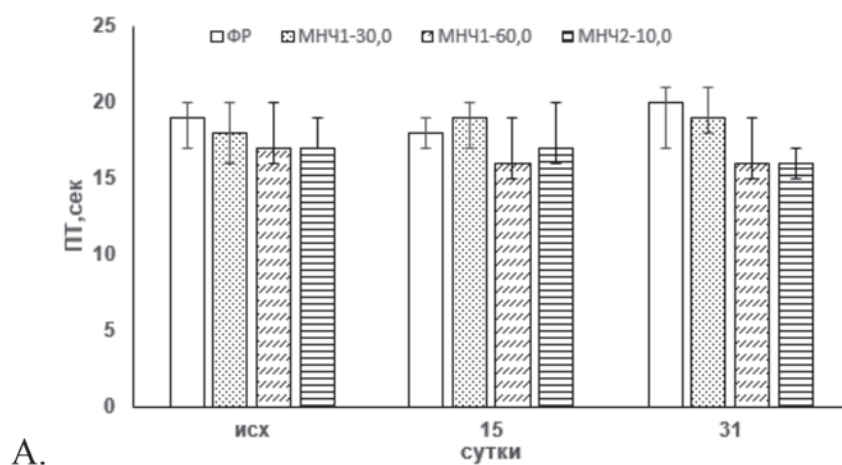


Рис. 3. Плазменные показатели гемостаза крови самцов крыс на 15 и 31-е сутки после последнего (седьмого) внутривенного введения магнитных наночастиц МНЧ1 и МНЧ2.

А — протромбиновое время (ПТ); Б — тромбиновое время (ТТ); В — активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ); Г — концентрация фибриногена;

* $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением; # $p < 0,5$ по сравнению с контролем (ФР); \$ $p < 0,05$ по сравнению с соответствующим показателем группы МНЧ1 (30 и 60 мг/кг)



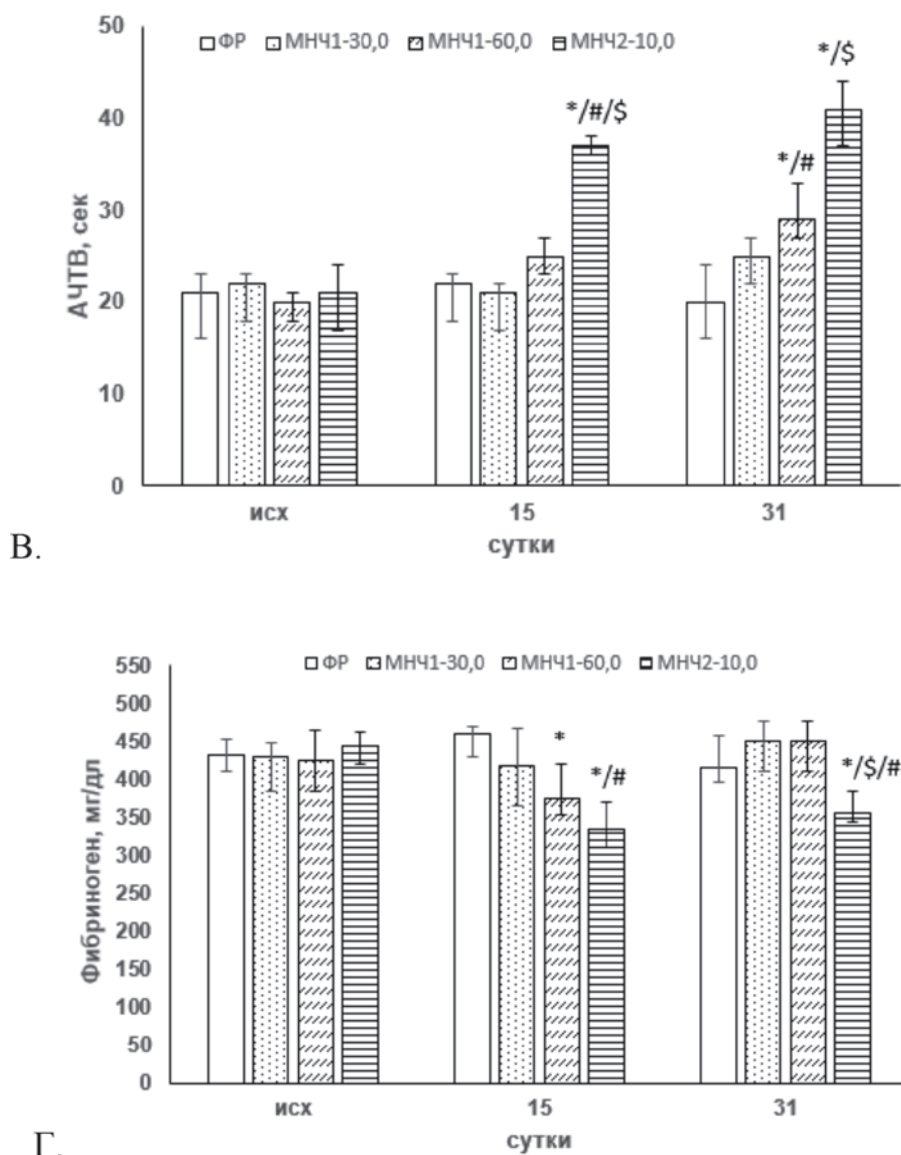


Рис. 4. Плазменные показатели гемостаза крови самок крыс на 15 и 31-е сутки после последнего (седьмого) внутривенного введения магнитных наночастиц МНЧ1 и МНЧ2.

А — протромбиновое время (ПТ); Б — тромбиновое время (ТТ); В — активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ); Г — концентрация фибриногена;

* $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением; # $p < 0,5$ по сравнению с контролем (ФР); \$ $p < 0,05$ по сравнению с соответствующим показателем группы МНЧ1 (30 и 60 мг/кг)

концентрации фибриногена (15-е сутки) и повышение АЧТВ (31-е сутки), введение МНЧ2 (10 мг/кг) приводило к повышению АЧТВ (15 и 31-е сутки) у самцов и самок. Кроме того, у самок наблюдалось снижение концентрации фибриногена в те же сроки. Выявленные изменения отражают гипокоагуляционный сдвиг плазмы крови крыс. Одним из возможных механизмов, задействованных в реализации вышеописанных нарушений, может являться снижение агрегации эритроцитов в условиях воздействия наночастиц магнетита и композитных наночастиц с оболочкой из диоксида кремния. Дан-

ное предположение основано на полученных ранее результатах по изучению гемосовместимости указанных видов наночастиц [6]. Однако данные, полученные в ходе гематологического анализа крови (данные не представлены), не позволяют подтвердить изменение реологических свойств крови (вязкости) за счет изменения количества эритроцитов или гематокрита. Ингибирующее действие наночастиц оксида железа на внутренний путь свертывания крови у человека (увеличение АЧТВ при сохранении нормальных значений ПТ) показано *in vitro* с использованием крови здоровых доно-

ров [9], при этом авторы показали, что покрытие наночастиц играет в этом решающую роль. Аналогичные данные на крови доноров были получены и при использовании наночастиц диоксида кремния: происходило подавление образования сгустка, заключающееся в удлинении времени свертывания, иницируемого тромбопластином и АЧТВ-ре-агентом [10].

Заключение

Однократное внутривенное введение наночастиц магнетита и композитных наночастиц с оболочкой из диоксида кремния в дозе 400 мг/кг вызывает изменения свертывающей системы крови, которые не зависят от пола животных, но зависят от времени, прошедшего после введения. Многократное внутривенное введение наночастиц магнетита и композитных наночастиц с оболочкой из диоксида кремния вызывает гипокоагуляционные изменения плазмы крови, зависящие от пола (более выражены у самок). При этом больший по выраженности токсический эффект обуславливает однократное внутривенное введение композитных наночастиц с оболочкой из диоксида кремния. Наночастицы магнетита являются наиболее перспективным вариантом для дальнейшей разработки наночастиц для биомедицинского использования.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Ilinskaya AN, Dobrovolskaia MA. Nanoparticles and the blood coagulation system. Part II: safety concerns. *Nanomedicine (Lond)*. 2013; 8 (6): 969–981.
2. Sun H, Lv L, Bai Y, et al. Nanotechnology-enabled materials for hemostatic and anti-infection treatments in orthopedic surgery. *Int J Nanomed*. 2018; 13: 8325–8338.
3. de la Harpe KM, Kondiah PPD, Choonara YE, et al. The hemocompatibility of nanoparticles: a review of cell-nanoparticle interactions and hemostasis. *Cells*. 2019; 8 (10): 1209.
4. Shabanova EM, Drozdov AS, Fakhardo AF, et al. Thrombi4. n@Fe₃O₄ nanoparticles for use as a hemostatic agent in internal bleeding. *Sci Rep*. 2018; 8 (1): 233.
5. Toropova YG, Golovkin AS, Malashicheva AB, et al. In vitro toxicity of Fe_m O_n, Fe_m O_n-SiO₂ composite, and SiO₂-Fe_m O_n core-shell magnetic nanoparticles. *Int J Nanomedicine*. 2017; 12: 593–603.
6. Toropova YG, Pechnikova NA, Zelinskaya IA, et al. Hemocompatibility of magnetic magnetite nanoparticles and magnetite-silica composites in vitro. *Byulleten' sibirskoj mediciny*= Bulletin of Siberian medicine. 2018; 17 (3): 157–167. In Russian [Торопова Я.Г., Печникова Н.А., Зелинская И.А. и др. Изучение гемосовместимости магнитных наночастиц магнетита и композитных частиц

магнетита-кремнезема in vitro. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (3): 157–167].

7. Zhu M-T, Feng W-Y, Wang B, et al. Comparative study of pulmonary responses to nano- and submicron-sized ferric oxide in rats. *Toxicology*. 2008; 247 (2–3): 102–111.

8. Fröhlich E. Action of nanoparticles on platelet activation and plasmatic coagulation. *Curr Med Chem*. 2016; 23 (5): 408–430.

9. Ali LMA, Gutiérrez M, Cornudella R, et al. Hemostasis disorders caused by polymer coated iron oxide nanoparticles. *J Biomed Nanotechnol*. 2013; 9 (7): 1272–1285.

10. Gryshchuk V, Galagan N. Silica nanoparticles effects on blood coagulation proteins and platelets. *Biochem Res Int*. 2016; 2016: 2959414.

Информация об авторах:

Торопова Яна Геннадьевна, к.б.н., заведующая НИЛ биопротезирования и кардиопротекции Института экспериментальной медицины, доцент кафедры патологии Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Бельская Наталия Витальевна, д.м.н., специалист группы доклинических исследований Института экспериментальной медицины, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Бельский Юрий Павлович, д.м.н., специалист группы доклинических исследований Института экспериментальной медицины, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Королев Дмитрий Владимирович, д.х.н., заведующий НИЛ нанотехнологий Института экспериментальной медицины, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; младший научный сотрудник лаборатории биофизики кровообращения научно-образовательного института биомедицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Гареев Камил Газинурович, к.т.н., доцент кафедры микро- и нанoeлектроники, СПбГЭТУ «ЛЭТИ».

Author information:

Toropova Yana G., PhD, Head of the Cardioprotection Research Laboratory, Institute of Experimental Medicine, Associate Professor at the Department of Pathology, Head of Preclinical Group, Almazov National Medical Research Centre;

Belskaya Nataly V., MD, Dr. Sci., Specialist of Preclinical Group, Almazov National Medical Research Centre;

Belsky Yuri P., MD, Dr. Sci., Specialist of Preclinical Group, Almazov National Medical Research Centre;

Korolev Dmitry V., Dr. Sci., Head of the Nanotechnology Research Laboratory, Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre; Researcher of the Laboratory of Circulatory Biophysics of the Scientific and Educational Institute of Biomedicine Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Gareev Kamil G., PhD, Associate Professor of the Department of Micro and Nanoelectronics, SPbETU «LETI».

