



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

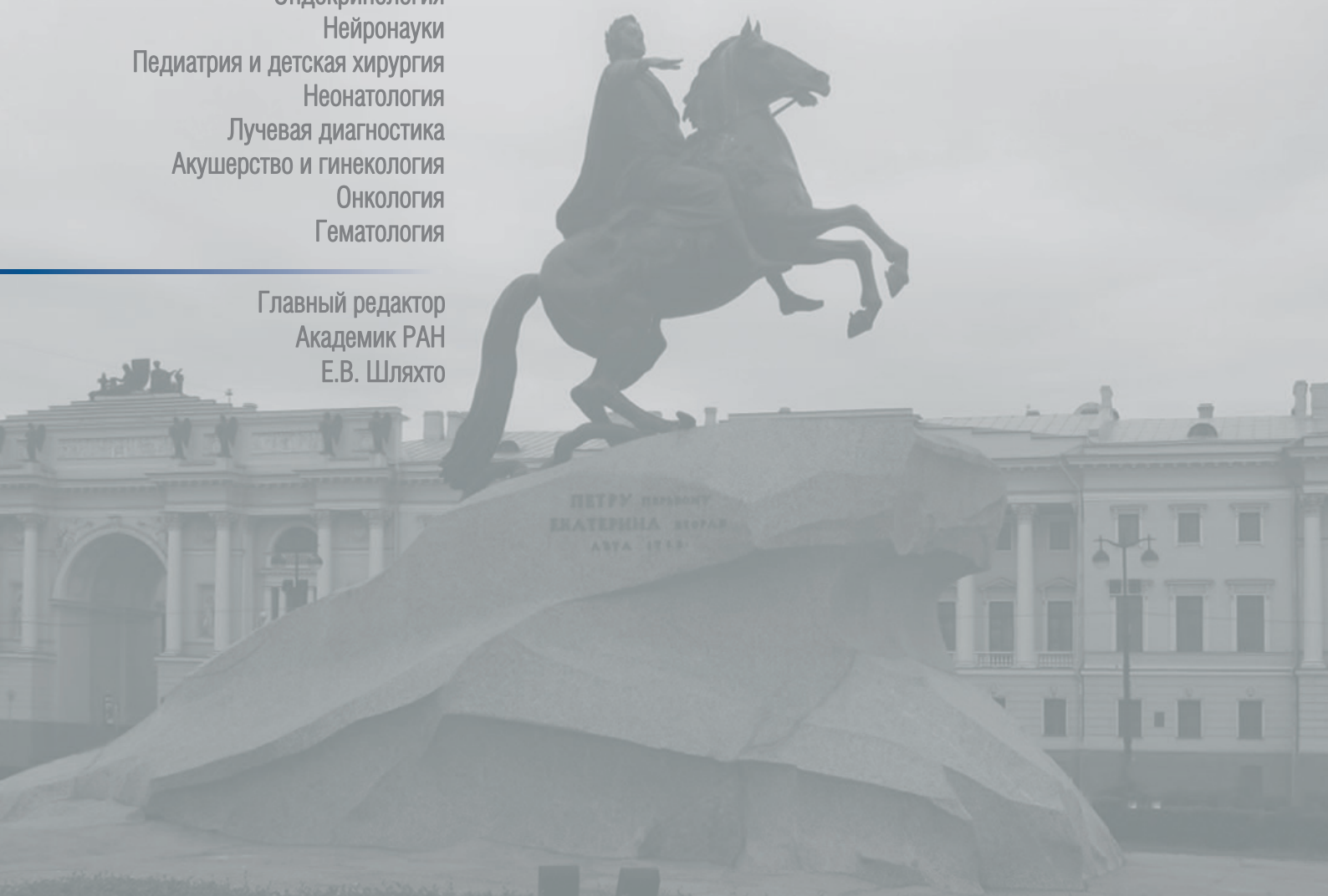
Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 8 №4 / 2021

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 8 №4 / 2021

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. Корректур — 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. © 2021.

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. © 2021.

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

Editors accept no responsibility for the content of advertising materials.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENT

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

CARDIOVASCULAR MEDICINE

- 5** Лебедева О. К., Ермаков А. И.,
Гайковая Л. Б., Кухарчик Г. А.
**ОСОБЕННОСТИ МОНОЦИТАРНОГО И
ЛИМФОЦИТАРНОГО ОТВЕТА
ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С ЯВЛЕНИЯМИ
ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ
2 ТИПА**

- 5** Lebedeva O. K., Ermakov A. I.,
Gaikovaya L. B., Kukharchick G. A.
**MONOCYTIC AND LYMPHOCYTIC
INFLAMMATORY REACTION DURING
MYOCARDIAL INFARCTION COMPLICATED
WITH ACUTE HEART FAILURE IN PATIENTS
WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS**

- 17** Захматова Т. В., Коэн В. С., Анпилогова К. С.
**ЗНАЧЕНИЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ
ДИАГНОСТИКИ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ
КОРРЕКЦИИ ОСЛОЖНЕНИЙ
ПОСТОЯННОГО СОСУДИСТОГО ДОСТУПА
ДЛЯ ГЕМОДИАЛИЗА**

- 17** Zakhmatova T. V., Koen V. S., Anpilogova K. S.
**THE IMPORTANCE OF ULTRASONOGRAPHY
IN SURGICAL TREATMENT OF
VASCULAR ACCESS FOR HEMODIALYSIS
COMPLICATIONS**

РАДИОЛОГИЯ

RADIOLOGY

- 26** Анпилогова К. С., Чегина Д. С.,
Игнатова Т. С., Ефимцев А. Ю., Труфанов Г. Е.
**СТРУКТУРНАЯ РЕОРГАНИЗАЦИЯ
ПРОВОДЯЩИХ ПУТЕЙ БЕЛОГО ВЕЩЕСТВА
ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ СО
СПАСТИЧЕСКОЙ ДИПЛЕГИЕЙ ПОСЛЕ
ТРАНСЛИНГВАЛЬНОЙ НЕЙРОСТИМУЛЯЦИИ**

- 26** Anpilogova K. S., Chegina D. S.,
Ignatova T. S., Efimtsev A. Yu., Trufanov G. E.
**STRUCTURAL REORGANIZATION OF THE
WHITE MATTER PATHWAYS OF THE BRAIN
IN PATIENTS WITH SPASTIC DIPLEGIA AFTER
TRANSLINGUAL NEUROSTIMULATION**

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

- 34** Карабешкина В. А., Ишкараева В. В.,
Зазерская И. Е.
**ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ АЛЬДОСТЕРОНА
ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ, ЗНАЧИМОСТЬ
КОРРЕКЦИИ ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ
СОСТОЯНИЯХ. ЧТО ИЗВЕСТНО
О ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ МИШЕНЯХ?**

- 34** Karabeshkina V. A., Ishkaraeva V. V.,
Zazerskaya I. E.
**PHYSIOLOGICAL ROLE OF ALDOSTERONE IN
PREGNANCY, IMPORTANCE OF CORRECTION
IN PATHOLOGICAL CONDITIONS. WHAT
IS KNOWN ABOUT PHARMACOLOGICAL
TARGETS?**

ПЕДИАТРИЯ

PEDIATRICS

- 46** Войтенков В. Б., Пальчик А. Б.,
Савельева Н. А., Богданова Е. П.
**БИОЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ В СОСТОЯНИИ
АКТИВНОГО БОДРСТВОВАНИЯ С
ОТКРЫТЫМИ ГЛАЗАМИ**

- 46** Voitenkov V. B., Palchick A. B.,
Savelieva N. A., Bogdanova E. P.
**BIOELECTRIC ACTIVITY OF THE BRAIN IN
3-4 YEARS OLD CHILDREN IN EYES-OPEN
RESTING STATE**

ОСОБЕННОСТИ МОНОЦИТАРНОГО И ЛИМФОЦИТАРНОГО ОТВЕТА ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С ЯВЛЕНИЯМИ ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Лебедева О. К.¹, Ермаков А. И.², Гайковая Л. Б.³, Кухарчик Г. А.²

¹Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы», Санкт-Петербург, Россия

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Лебедева Ольга Константиновна,
 СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница»,
 ул. Вавиловых, д. 14, лит. А, Санкт-Петербург, Россия, 195257.
 E-mail: olga.k.lebedeva.88@gmail.com

Статья поступила в редакцию 09.07.2021
 и принята к печати 14.10.2021.

Резюме

Актуальность. Процессы воспаления и репарации в области инфаркта миокарда (ИМ) осуществляются и регулируются различными популяциями иммунных клеток, в том числе моноцитами, лимфоцитами и НК-клетками. От их адекватного взаимодействия зависит успех восстановления миокарда после ИМ и риск развития острой сердечной недостаточности (ОСН). Сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа), при котором имеет место хроническое низкоградиентное воспаление, может влиять на моноцитарный и лимфоцитарный ответ при ИМ, что, вероятно, вносит свой вклад в развитие ОСН. **Цель исследования:** оценить особенности моноцитарного и лимфоцитарного ответа у больных ИМ и СД 2 типа, осложненным развитием ОСН. **Материалы и методы.** В исследование был включен 121 пациент с ИМ и СД 2 типа (из них 38 больных с ОСН). В группу контроля вошли 59 пациентов без сахарного диабета (из них 13 больных с ОСН). Всем пациентам в течение 1 суток, на 3, 5 и 12 сутки ИМ определяли общее число моноцитов и лимфоцитов, отношение числа моноцитов к числу лимфоцитов (МЛО), субпопуляции моноцитов и Т-лимфоцитов с НК-клетками (ТиНК-клетки) методом проточной цитометрии. **Результаты.** У больных СД 2 типа число моноцитов различных субпопуляций не различалось в зависимости от развития ОСН. У больных без СД 2 типа с ИМ, осложненным ОСН, по сравнению с пациентами без ОСН, на 3 сутки число CD14(+)CD16(-) моноцитов было выше 1018 (824;1144) vs 593 (557;677) кл/мкл, $p < 0,01$, а на 3 и 5 сутки ИМ число CD16(+) ТиНК-клеток ниже: 122 (95; 275) кл/мкл и 307 (220; 406) кл/мкл соответственно ($p = 0,03$); 117 (61; 228) и 437 (408; 545) кл/мкл соответственно, $p < 0,01$. На 12 сутки ИМ у больных с ОСН в группе СД 2 типа наблюдалось более низкое количество лимфоцитов и CD16(+) ТиНК-клеток по сравнению с пациентами без ОСН: 1856 (1245; 1975) кл/мкл и 2294 (1827; 2625) кл/мкл соответственно, $p = 0,04$; 268 (128; 315) кл/мкл и 344 (226; 499) кл/мкл соответственно, $p = 0,04$. **Заключение.** У пациентов с СД 2 типа развитие ОСН ассоциировано с низким числом лимфоцитов при отсутствии выраженного моноцитарного ответа. У пациентов без диабета развитие ОСН ассоциировано с нарастанием CD16(-) моноцитов и более низким числом CD16(+) ТиНК-клеток.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, лимфоциты, натуральные киллеры, острая сердечная недостаточность, субпопуляции моноцитов.

Для цитирования: Лебедева О.К., Ермаков А.И., Гайковская Л.Б. и др. Особенности моноцитарного и лимфоцитарного ответа при инфаркте миокарда с явлениями острой сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Трансляционная медицина. 2021;8(4):5-17. DOI: 10.18705/2311-4495-2021-8-4-5-17

MONOCYTIC AND LYMPHOCYTIC INFLAMMATORY REACTION DURING MYOCARDIAL INFARCTION COMPLICATED WITH ACUTE HEART FAILURE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Lebedeva O. K.¹, Ermakov A. I.², Gaikovaya L. B.³, Kukharchick G. A.²

¹Saint Petersburg State Budgetary Healthcare Institution «Saint Martyr Elizabeth City Hospital», Saint Petersburg, Russia

²Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

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

Corresponding author:

Lebedeva Olga K.,
St. Elizabeth's City Hospital,
st. Vavilovskiy, 14, lit. A, St. Petersburg,
Russia, 195257.
E-mail: olga.k.lebedeva.88@gmail.com.

Received 07 July 2021; accepted 14 October 2021.

Abstract

Background. The processes of inflammation and repair in the area of myocardial infarction (MI) are carried out and regulated by various populations of immune cells, including monocytes, lymphocytes, and NK-cells. The success of myocardial recovery after infarction and the risk of developing acute heart failure (AHF) depend on their adequate interaction. The presence of type 2 diabetes mellitus (T2DM), in which chronic low-gradient inflammation occurs, can affect the monocytic and lymphocytic response in MI, which may contribute to the development of AHF. **Objective.** to assess the features of monocytic and lymphocytic responses in patients with MI T2DM complicated by the development of AHF. **Design and methods.** The study included 121 patients with MI T2DM (38 of them with AHF). The control group included 59 patients without diabetes mellitus (including 13 patients with AHF). For all patients within 1 day, on days 3, 5 and 12 of MI, the total number of monocytes and lymphocytes, the monocytes-to-lymphocytes ratio (MLR), subpopulations of monocytes and T-lymphocytes with NK cells (T&NK-cells) were determined by flow cytometry. **Results.** In patients with T2DM, the number of monocytes of different subpopulations did not differ depending on the development of AHF. In patients without T2DM with MI, complicated by AHF, compared with patients without AHF, on day 3, the number of CD14(+)CD16(-)monocytes was higher: 1018 (824; 1144) vs 593 (557; 677) cells/ μ L, $p < 0,01$, and on days 3 and 5, the number of CD16(+) T&NK-cells was lower: 122 (95; 275) cells/ μ L and 307 (220; 406) cells/ μ L, respectively ($p = 0,03$); (117 (61; 228) and 437 (408; 545) cells/ μ L, respectively, $p < 0,01$. On the 12th day of MI in patients with T2DM and AHF lymphocytes and CD16(+)T&NK-cells counts were lower in comparison with patients without AHF: 1856 (1245; 1975) cells/ μ L and 2294 (1827; 2625) cells/ μ L, respectively, $p = 0,04$; 268 (128; 315) cells/ μ L and 344 (226 ; 499) cells/ μ L, respectively, $p = 0,04$. **Conclusion.** In patients with T2DM, the development of AHF is associated with a low number of lymphocytes in the absence of a pronounced monocytic response. In non-diabetic patients, the development of AHF is associated with an increase in CD16(-)monocytes and a lower number of CD16 (+) T&NK-cells.

Key words: acute heart failure, lymphocytes, monocyte subpopulations, myocardial infarction, natural killer cells.

For citation: Lebedeva OK, Ermakov AI, Gaikovaya LB, et al. Monocytic and lymphocytic inflammatory reaction during myocardial infarction complicated with acute heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus. Translational Medicine. 2021;8(4):5-17. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2021-8-4-5-17

Список сокращений: иКДОЛЖ — индекс конечно-диастолического объема левого желудочка, иКСОЛЖ — индекс конечно-систолического объема левого желудочка, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, МЛО — моноцитарно-лимфоцитарное отношение, НК-клетки — клетки натуральные киллеры, ОН — острая сердечная недостаточность, СД 2 типа — сахарный диабет 2 типа, ТиНК-клетки — Т-лимфоциты и НК-клетки, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Введение

При инфаркте миокарда (ИМ) за первоначальной провоспалительной реакцией, развивающейся в ответ на повреждение, следует репаративная фаза, которая характеризуется образованием коллагена и формированием рубцовой ткани. Переход между этими двумя этапами определяется тонко регулируемым и достаточно сложным взаимодействием между многочисленными участниками воспалительного процесса: кардиомиоцитами, эндотелиальными клетками, фибробластами и интерстицием в миокарде и компонентами иммунного ответа (в том числе нейтрофилами, моноцитами, макрофагами, дендритными клетками, лимфоцитами и натуральными киллерами) [1].

Перекрестное взаимодействие между натуральными киллерами (НК-клетками) и моноцитами, которое осуществляется через петлю амплификации передачи сигналов — маркер транскрипции T-bet/интерферон-гамма/интерлейкин-12 вызывает взаимную активацию клеток натуральных киллеров (НК-клеток) и моноцитов и способствует привлечению воспалительных клеток к участкам некроза [2]. НКТ-клетки [субпопуляция Т-лимфоцитов, экспрессирующих маркеры НК-клеток (CD16, CD56) и Т-клеточные дифференцировочные антигены (CD3, CD4, CD8)], являясь регуляторами иммунного ответа, подобно гранулоцитам и НК-клеткам, одними из первых реагируют на повреждение [3]. Анализ результатов многих исследований, касающихся свойств и функций различных субпопуляций моноцитов и лимфоцитов, а также их активного участия в ходе обеих фаз воспалительной реакции после ИМ, привел к возникновению гипотезы о том, что эти клетки могут играть роль в дезадаптивном ремоделировании левого желудочка (ЛЖ) и развитии сердечной недостаточности [4].

По современным представлениям, в организме человека определяется по меньшей мере два подтипа моноцитов, которые различаются фенотипически по экспрессии рецепторов CD14 и CD16 [5]. Преобладающим подтипом являются так на-

зываемые «классические» моноциты («classical» monocytes), экспрессирующие на своей поверхности высокий уровень CD14 и не экспрессирующие CD16 (CD14⁺⁺/CD16⁻). По данным некоторых авторов, у здоровых молодых индивидуумов они составляют свыше 93 % от всех моноцитов периферической крови. При этом 3 % моноцитов экспрессируют на своей поверхности CD16 и очень низкий уровень CD14 — это так называемые «неклассические» моноциты («nonclassical» monocytes, CD14⁺/CD16⁺) [6].

У людей старшего возраста или у пациентов с хроническим воспалением процент моноцитов с фенотипом CD14⁺⁺/CD16⁻ снижается, при этом доля субпопуляции CD14⁺/CD16⁺ моноцитов может увеличиваться до 20 %. Особую когорту представляют собой пациенты с ИМ и сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа), при котором имеет место хроническое низкоградиентное воспаление. Однако исследования в данной группе пациентов немногочисленны.

Целью настоящего исследования было оценить изменения числа лимфоцитов, моноцитов и их субпопуляций при развитии острой сердечной недостаточности (ОН) при ИМ у пациентов с СД 2 типа.

Материалы и методы

В проспективное наблюдательное исследование был включен 121 пациент с ИМ и СД 2 типа. В контрольную группу вошли 59 пациентов с ИМ без СД 2 типа. Течение ИМ у 38 пациентов (31 %) с СД 2 типа и у 13 пациентов (22 %) из группы контроля осложнилось развитием ОН II-IV классов по Killip. Все пациенты с гипергликемией были проконсультированы эндокринологом, выполнялись контроль гликемии в динамике и исследование гликированного гемоглобина.

Всем пациентам помимо стандартного лабораторного обследования определяли общее число лимфоцитов, общее число моноцитов и их субпопуляции на 1 сутки (после чрескожного коронарного вмешательства), на 3-и, 5 и 12 сутки ИМ.

Определение относительного количества моноцитов выполнялось на проточном цитофлуориметре FC-500 (Beckman Coulter, USA) с использованием единых настроек прибора для всех образцов. Протокол выделения субпопуляционного состава моноцитов осуществляли с использованием моноклональных антител (Beckman Coulter, USA), меченных FITC (fluorescein isothiocyanate), PE (phycoerythrin) и PC5 (phycoerythrin-cyanin 5.1) в следующей панели: CD14-FITC/CD45-PC5/CD16-PE. Для исключения дебриса порог чувствительности устанавливали по прямому (FSC) и боковому (SSC) светорассеива-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов (n = 180)

Показатель	Сахарный диабет 2 типа n = 121			Без диабета n = 59		
	ИМ с ОЧН Killip II-IV N = 38	ИМ без ОЧН n = 83	p	ИМ с ОЧН Killip II-IV n = 13	ИМ без ОЧН n = 46	p
Возраст, лет, Me (Q25; Q75)	76 (64; 80)	68,5 (62; 76)	0,01	64 (58; 70)	61 (52; 67)	0,24
Мужчины, n (%)	15 (39)	45 (54)	0,27	10 (77)	33 (72)	0,99
Женщины, n (%)	23 (61)	38 (46)	0,27	3 (23)	13 (28)	0,99
ОКС с подъемом сегмента ST, n (%)	13 (34)	46 (55)	0,06	10 (77)	29 (64)	0,51
ФВ ЛЖ, %, Me (Q25; Q75)	36 (30; 42)	41 (35; 45)	0,01	34 (30; 40)	45 (41; 55)	<0,01
иКДОЛЖ, мл/м ² , Me (Q25; Q75)	70 (55; 76)	68 (56; 82)	0,95	80 (64; 110)	64 (53; 76)	0,11
иКСОЛЖ, мл/м ² , Me (Q25; Q75)	41 (34; 49)	36 (29; 52)	0,50	48 (38; 71)	34 (26; 43)	0,02
Глюкоза при поступлении, ммоль/л	14,50 (10,70; 19,50)	11,60 (8,20; 15,50)	0,01	7,70 (6,90; 9,50)	7,05 (6,20; 8,40)	0,23

нию, а также по SSC и CD45. Популяцию моноцитов выделяли по совокупному включению клеток в моноцитарные регионы на гистограммах FSC/SSC, SSC/CD45 и SSC/CD14. В каждом образце анализировали не менее 3000 моноцитов.

По уровню экспрессии рецепторов CD14 и CD16 моноциты распределяли на две субпопуляции CD14(++)CD16(-) («классические» CD16(-) моноциты) и CD14dimCD16(+) («неклассические» CD16(+) моноциты). Количество моноцитов в каждой из субпопуляций выражали в процентах по отношению к общему количеству моноцитов, которое принимали за 100 %. Абсолютное количество моноцитов рассчитывали по данным общего содержания лейкоцитов в периферической крови, полученным на автоматическом гематологическом анализаторе LH-750 (Beckman Coulter, USA).

Среди лимфоцитов, с использованием панели реагентов “CytoDiff”® (Beckman Coulter, США), представляющего собой 5-цветную комбинацию из 6-и моноклональных антител, дифференцировали объединенную группу Т-лимфоцитов и НК-клеток (ТиНК-клетки), в которой, в зависимости от уровня экспрессии CD16, выделяли CD16(+) ТиНК-клетки и CD16(-) ТиНК-клетки.

На всех этапах исследования определяли моноцитарно-лимфоцитарное отношение (МЛО): отношение общего числа моноцитов к общему числу лимфоцитов.

Всем пациентам в 1 сутки ИМ выполняли эхокардиографию с определением фракции выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) и индексированных с учетом площади поверхности тела показателей конечно-диастолического (иКДОЛЖ) и конечно-систолического (иКСОЛЖ) объемов ЛЖ.

Статистический анализ проводился с применением пакетов STATISTICA 10.0, MedCalc 18.11.3. Применены непараметрические методы статистики: критерий Манна-Уитни, таблицы сопряженности 2 × 2, корреляционный анализ Спирмена. Различия считали значимыми при p < 0,05.

Результаты

В группе СД 2 типа пациенты с ОЧН были старше пациентов без ОЧН. Гендерных различий в зависимости от развития ОЧН в обеих группах выявлено не было (табл. 1).

Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST встречался одинаково часто у больных с ОЧН и без ОЧН в обеих группах. Большинству пациентов была выполнена реваскуляризация миокарда (стентирование или баллонная ангиопластика) в первые сутки ИМ: в группе пациентов с СД 2 типа 104 пациента (86 %), в группе без диабета 57 пациентов (97 %), p = 0,06.

Обращают на себя внимание закономерно более высокие значения иКСОЛЖ в группе контроля у пациентов с ОЧН по сравнению с больными

Таблица 2. Субпопуляции моноцитов у больных ИМ с СД 2 типа и без диабета в зависимости от развития ОСН (n = 180)

Показатель	Сахарный диабет 2 типа n = 121			Без диабета n = 59		
	ИМ с ОСН Kii-lip II-IV n = 38	ИМ без ОСН n = 83	p	ИМ с ОСН Kii-lip II-IV n = 13	ИМ без ОСН n = 46	p
Моноциты, 1 сут., кл/мкл	921,14 (459,24; 1083)	778,42 (553,08; 945,87)	0,80	577,9 (491,18; 712,8)	691,2 (485,05; 991,38)	0,86
Моноциты, 3 сут., кл/мкл	796,07 (613,41; 962,52)	694,68 (551,61; 875,22)	0,36	1104,04 (893,88; 1203,09)	649,88 (622,43; 780,36)	<0,01
Моноциты, 5 сут., кл/мкл	765,85 (576,09; 835,56)	727,66 (526,74; 861,14)	0,83	823,73 (728,56; 1007,6)	625,99 (502,74; 854,4)	0,14
Моноциты, 12 сут., кл/мкл	497,15 (385,56; 741,65)	555,13 (445,68; 669,57)	0,63	780,50 (438,74; 1087,70)	595,18 (471,06; 680,06)	0,14
CD16(-) моноциты, 1 сут., кл/мкл	795,53 (410,29; 1029,8)	746,63 (505,92; 897,07)	0,91	544,58 (463,3; 621)	644,1 (462,16; 945,46)	0,912
CD16(-) моноциты, 3 сут., кл/мкл	712,80 (556,83; 863,28)	640,08 (494,7; 795,8)	0,37	1017,74 (823,68; 1143,59)	592,9 (557,44; 677,04)	<0,01
CD16(-) моноциты, 5 сут., кл/мкл	691,05 (513,93; 775,17)	691,65 (455,07; 790,5)	0,93	685,95 (647,36; 966,9)	573 (467,6; 744,96)	0,26
CD16(-) моноциты, 12 сут., кл/мкл	468,94 (344,61; 637)	506,64 (408,75; 603,9)	0,63	725,68 (376,6; 1270,12)	561,64 (443,7; 641,28)	0,17
CD16(+) моноциты, 1 сут., кл/мкл	42,56 (35,7; 54,12)	42,85 (33,95; 67,9)	0,93	35,93 (21,84; 91,8)	47,66 (23,6; 62,1)	0,85
CD16(+) моноциты, 3 сут., кл/мкл	59,16 (43,55; 76,36)	58,14 (51,00; 89,7)	0,76	67,35 (59,5; 70,2)	56,98 (46,74; 91,76)	0,58
CD16(+) моноциты, 5 сут., кл/мкл	62,16 (60,39; 74,8)	58,65 (37,95; 75,21)	0,65	71,76 (46,2; 89,76)	56,64 (39,53; 93,6)	0,52
CD16(+) моноциты, 12 сут., кл/мкл	36,45 (24,4; 104,65)	45,10 (32,03; 72,08)	0,97	67,55 (19,6; 75,71)	44,14 (23; 53,12)	0,25

без ОСН, в то время как у пациентов с СД 2 типа значимых различий по иКСОЛЖ в зависимости от развития ОСН не выявлено (табл. 1).

В группе пациентов с СД 2 типа при развитии ОСН наблюдалась более выраженная гипергликемия. При этом уровень гликированного гемоглобина существенно не различался: 7,05(5,90; 8,60) % у пациентов без ОСН и 7,55(6,76; 8,63) % у пациентов с ОСН, $p = 0,15$.

В группе пациентов без диабета с ОСН и без ОСН уровень гликемии в зависимости значимо не различался. Стрессорная гипергликемия (повышение уровня глюкозы выше 6,1 ммоль/л) выявлялась одинаково часто среди пациентов без диабета с ОСН [12 (92 %) случаев] и без ОСН [35 (76 %) случаев], $p = 0,2$.

Мы проанализировали общее число моноцитов, а также число классических CD16(-) и неклас-

Таблица 3. Субпопуляции лимфоцитов и НК-клеток у больных ИМ с СД 2 типа и без диабета в зависимости от развития ОСН (n = 180)

Показатель	Сахарный диабет 2 типа n = 121			Без диабета n = 59		
	ИМ с ОСН Killip II-IV n = 38	ИМ без ОСН n = 83	p	ИМ с ОСН Killip II-IV n = 13	ИМ без ОСН n = 46	p
Лимфоциты, 1 сут., кл/мкл	1683(1184,84; 1957,5)	2019,88 (1438,14; 2626,44)	0,21	1520,37 (678,96; 1855,79)	1970,48 (1513,68; 2180,4)	0,24
Лимфоциты, 3 сут., кл/мкл	1404,90 (1015; 2731,54)	1826,20 (1234,44; 2351,24)	0,53	1449,27 (1252,5; 2250,13)	2254,39 (1816,08; 2456,8)	0,13
Лимфоциты, 5 сут., кл/мкл	1374,18 (1169,19; 1826,65)	2082,62 (1513,4; 2762,78)	0,20	1416,39 (1200,1; 1714,72)	2219,58 (1977,09; 2576,1)	<0,01
Лимфоциты, 12 сут., кл/мкл	1856,39 (1245,24; 1974,57)	2294,02 (1826,535; 2624,775)	0,04	2090,94 (1658,01; 2463,975)	2322,30 (1871,19; 2572,62)	0,42
CD16(-) ТiНК-клетки, 1 сут., кл/мкл	1196,37 (775,2; 1385,5)	1472,79 (1072,50; 1917,57)	0,22	1250,12 (482,04; 1368,06)	1370,75 (913,72; 1673,48)	0,40
CD16(-) ТiНК-клетки, 3 сут., кл/мкл	1088,71 (781,22; 1935,84)	1227,20 (856,71; 1787,1)	0,53	1105,65 (906; 1679,92)	1670,28 (1361,64; 1847,46)	0,24
CD16(-) ТiНК-клетки, 5 сут., кл/мкл	1026,75 (858,33; 1186,6)	1438,49 (961,17; 1890,53)	0,23	1130,10 (1094,5; 1502,48)	1610,4 (1337,25; 1858,14)	0,09
CD16(-) ТiНК-клетки, 12 сут., кл/мкл	1313,08 (954,11; 1521,34)	1737,18 (1182,41; 1982,7)	0,13	1751,40 (1162,5; 2295,03)	1656,27 (1320,6; 1954,72)	0,68
CD16(+) ТiНК-клетки, 1 сут., кл/мкл	205,20 (99,54; 245,1)	228,720 (180,84; 294)	0,12	148,25 (85,6; 333,72)	227,44 (185,76; 261,58)	0,31
CD16(+) ТiНК-клетки, 3 сут., кл/мкл	213,73 (109,18; 352,59)	270,81 (151,2; 329,12)	0,23	121,51 (94,38; 274,5)	306,80 (219,78; 405,72)	0,03
CD16(+) ТiНК-клетки, 5 сут., кл/мкл	179,82 (125,73; 274,55)	326,4 (183,6; 413,22)	0,13	116,81 (60,5; 228,47)	437,41 (408; 545,25)	<0,01
CD16(+) ТiНК-клетки, 12 сут., кл/мкл	267,91 (127,6; 315,12)	344,15 (226,35; 499,41)	0,04	289,80 (123,52; 346,5)	337,91 (255,75; 437,58)	0,27

сических CD16(+) моноцитов у больных СД 2 типа в разные сроки ИМ с осложненным ОСН течением заболевания и без развития ОСН (табл. 2).

У всех пациентов с ИМ в течение первых 5 суток содержание моноцитов в крови находилось в пределах референтных значений (для мужчин — 473–1375 кл/мкл; для женщин — 495–1158 кл/мкл) [7]. Несмотря на тенденцию к более высоким показателям общего числа моноцитов в 1 сутки ИМ

у пациентов с СД 2 типа [921 (459; 1083) кл/мкл в группе с ОСН и 778 (553; 945) кл/мкл в группе без ОСН] по сравнению с пациентами без диабета [578 (491; 713) кл/мкл в группе с ОСН и 691 (485; 991) кл/мкл в группе без ОСН], мы не выявили значимых различий между группами, $p > 0,05$ (табл. 2). У пациентов с ИМ и СД 2 типа общее количество моноцитов, уровень классических и неклассических моноцитов на протяжении наблюдения суще-

Таблица 4. Моноцитарно-лимфоцитарное отношение у больных ИМ с СД 2 типа и без диабета в зависимости от развития ОН, Ме (Q25; Q75), n = 180

п Показатель	Сахарный диабет 2 типа		p	Без диабета		p
	ОН Killip II-IV n = 38	Без ОН n = 83		ОН Killip II-IV n = 13	Без ОН n = 46	
МЛО, 1 сут.	0,50 (0,30; 0,61)	0,40 (0,25; 0,55)	0,63	0,48 (0,33; 0,83)	0,39 (0,32; 0,54)	0,64
МЛО, 3 сут.	0,58 (0,31; 0,81)	0,40 (0,34; 0,52)	0,17	0,72 (0,49; 1,06)	0,37 (0,27; 0,40)	<0,01
МЛО, 5 сут.	0,42 (0,42; 0,72)	0,31 (0,26; 0,49)	0,35	0,51 (0,35; 0,84)	0,27 (0,24; 0,37)	0,02
МЛО, 12 сут.	0,34 (0,24; 0,44)	0,25 (0,21; 0,33)	0,24	0,39 (0,23; 0,47)	0,24 (0,19; 0,33)	0,19

ственно не различались в зависимости от развития ОН (табл. 2).

При оценке моноцитарного ответа в разных возрастных группах пациентов с СД 2 типа было выявлено, что у пациентов старше 75 лет развитие ОН было ассоциировано с более низкими значениями CD16(+) моноцитов в 1 сутки ИМ по сравнению с пациентами без ОН: 40(31;51) vs 62(44; 68) кл/мкл, $p = 0,027$. Среди пациентов с молодого и пожилого возраста значимых различий не выявлено.

Следует обратить внимание на изменение соотношения классических и неклассических моноцитов на протяжении всего периода наблюдения. У пациентов с СД с ОН на 1 и 3 сутки наблюдения процентное содержание классических моноцитов составило 85 и 89 % соответственно, а неклассических моноцитов — 5 и 7 % соответственно. В дальнейшем процент классических моноцитов повышался, а неклассических — был на высоком уровне (8 % на 5 день и 7,7 % — на 12 день).

У пациентов без диабета к 3 суткам ИМ, осложненного ОН, медианные значения общего числа моноцитов достигали 1104 (894; 1203) кл/мкл, что было значительно выше, чем у пациентов без диабета и без ОН [650 (622; 780 кл/мкл), $p < 0,01$]. При оценке субпопуляций моноцитов было определено, что эти изменения у пациентов из группы контроля с ОН происходили прежде всего за счет увеличения количества CD16(-) моноцитов, уровень которых на 3 сутки ИМ был также выше по сравнению с пациентами без ОН: 1018 (824; 1144) и 593 (557; 677) кл/мкл соответственно, $p < 0,01$ (табл. 2).

В группе контроля у больных с ОН только к 5 суткам ИМ процентное содержание классических моноцитов снижалось до 83 %, а неклассических

моноцитов — повышалось до 8,7 %. При этом доля неклассических моноцитов от общего числа моноцитов была выше 3 % у всех пациентов с ИМ независимо от срока наблюдения.

Мы проанализировали изменения общего числа лимфоцитов, CD16(-) ТiНК-клеток CD16(+) ТiНК-клеток у пациентов, включенных в исследование (табл. 3).

У пациентов без диабета уже на 3 сутки ИМ при развитии ОН регистрировались более низкие показатели CD16(+)ТiНК-клеток по сравнению с пациентами без ОН: 122 (95; 275) кл/мкл и 307 (220; 406) кл/мкл соответственно ($p = 0,03$). На 5 сутки в группе контроля у больных с ОН по сравнению с пациентами без ОН значимо ниже было общее число лимфоцитов [1416 (1200; 1715) кл/мкл и 2220 (1977; 2576) кл/мкл соответственно, $p < 0,01$], и также содержание CD16(+) ТiНК-клеток [117 (61; 228) и 437 (408; 545) кл/мкл соответственно, $p < 0,01$] (табл. 3).

У пациентов с СД 2 типа общее число лимфоцитов и субпопуляций ТiНК-клеток в 1–3 сутки ИМ в зависимости от развития ОН не различалось (табл. 3). Но на 12 сутки ИМ у больных с ОН в группе СД 2 типа наблюдалось более низкое количество лимфоцитов и CD16(+) ТiНК-клеток по сравнению с пациентами без ОН: 1856 (1245; 1975) кл/мкл и 2294 (1827; 2625) кл/мкл соответственно, $p = 0,04$; 268 (128; 315) кл/мкл и 344 (226; 499) кл/мкл соответственно, $p = 0,04$ (табл. 3).

Важно отметить, что при сравнении пациентов с неосложненным течением ИМ с СД 2 типа и без него у пациентов с СД 2 типа число CD16(+) ТiНК-клеток было ниже, чем у больных без диабета: 326 (184; 413) и 437 (408; 545) кл/мкл соответственно, $p = 0,009$.

Таблица 5. Коэффициент корреляции между показателями системы моноцитов и лимфоцитов и характеристиками объема и сократительной способности ЛЖ в группе пациентов с ИМ и СД 2 типа, коэффициент Спирмена, n = 121

Показатель	ФВ ЛЖ, %	иКДОЛЖ, мл/м ²	иКСОЛЖ, мл/м ²
Общее число моноцитов, 5 сут., кл/мкл	0,183	–0,609*	–0,527
CD16(-) моноциты, 5 сут., кл/мкл	0,325	–0,655*	–0,645*
CD16(+) моноциты, 1 сут., кл/мкл	–0,515*	0,240	0,424
Общее число лимфоцитов, 1 сут., кл/мкл	0,462*	–0,398	–0,314
Общее число лимфоцитов, 3 сут., кл/мкл	0,288	–0,471*	–0,456*
Общее число лимфоцитов, 5 сут., кл/мкл	0,206	0,664*	0,482
Общее число лимфоцитов, 12 сут., кл/мкл	0,354*	–0,112	–0,322
CD16(-) ТiНК-клетки, 1 сут., кл/мкл	0,521*	–0,363	–0,327
CD16(-) ТiНК-клетки, 5 сут., кл/мкл	0,089	0,682*	0,636*
CD16(-) ТiНК-клетки, 12 сут., кл/мкл	0,364*	–0,121	–0,325
CD16(+) ТiНК-клетки, 5 сут., кл/мкл	0,049	–0,385	–0,345
МЛО, 1 сут.	–0,479*	0,275	0,244
МЛО, 3 сут.	–0,310	0,457*	0,434*
МЛО, 5 сут.	–0,065	–0,791*	–0,573

Примечание: * — $p < 0,05$.

У больных СД 2 типа МЛО не различалось в зависимости от развития ОСН. У пациентов без СД 2 типа с ОСН на 3 и 5 сутки ИМ значения МЛО были выше по сравнению с пациентами без ОСН из этой группы больных (табл. 4).

В настоящем исследовании у пациентов без диабета не выявлено значимых корреляционных взаимосвязей между субпопуляциями моноцитов, МЛО и показателями сократительной способности миокарда и объема ЛЖ. У больных из группы контроля между количеством CD16(-) ТiНК-клеток на 12 день и ФВ ЛЖ выявлена отрицательная корреляционная зависимость (коэффициент Спирмена = –0,403, $p < 0,05$).

У пациентов с СД 2 типа выявлена отрицательная корреляционная зависимость между количеством CD16(+) моноцитов в 1 сутки и ФВ ЛЖ, а также общим числом моноцитов и CD16(-) моноцитов на 5 сутки и иКДОЛЖ и иКСОЛЖ (табл. 5). Также в этой группе больных показатель ФВ

ЛЖ положительно коррелировал с общим числом лимфоцитов и CD16(-) ТiНК-клеток на 1 сутки ИМ, а иКДОЛЖ и иКСОЛЖ отрицательно коррелировали с уровнем лимфоцитов на 3 сутки.

К 5 суткам ИМ направленность корреляционной связи меняется: определяются положительные корреляции между иКДОЛЖ и иКСОЛЖ и уровнем лимфоцитов и CD16(-) ТiНК-клеток на 5 сутки. На 5 день ИМ выявлена значимая отрицательная корреляционная взаимосвязь между МЛО и иКДОЛЖ у больных с СД 2 типа.

В связи с тем, что развитие ОСН у пациентов с СД 2 типа ассоциировано с более выраженной гипергликемией, мы оценили корреляционные связи между уровнем глюкозы крови в 1 сутки ИМ и показателями моноцитарного и лимфоцитарного ответа в этой группе пациентов (табл. 6).

У пациентов с СД 2 типа и ОСН выявлена умеренная положительная корреляционная связь между уровнем глюкозы при поступлении и коли-

чеством CD16(+) моноцитов и CD16(-) ТiНК клеток в 1 сутки ИМ.

Стрессорная гипергликемия наблюдалась у большинства пациентов без СД. В этой группе больных у пациентов с ОCH выявлены сильные положительные корреляционные зависимости между гликемией при поступлении и числом CD16(-) моноцитов в 1 и 3 сутки ИМ, уровнем CD16(+) лимфоцитов на 3 сутки ИМ, а также сильные отрицательные корреляционные связи между гликемией при поступлении и количеством CD16(+) моноцитов на 3 сутки ИМ и CD16(-) ТiНК-клеток на 5 сутки ИМ.

Обсуждение

В настоящее время накоплены данные о значительной роли моноцитов в развитии воспалительной реакции и репаративных процессов при ИМ [8, 9]. Результаты нашего исследования подтверждают, что у пациентов с ИМ преобладают «классические» CD14(+)CD16(-) моноциты с высокой фагоцитарной активностью, кроме пациентов с СД и ОCH, а во второй фазе (к 5 суткам ИМ) нарастает количество «неклассических» CD16(+) моноцитов.

Эти данные согласуются с полученными ранее результатами других авторов [10].

Наблюдательные исследования на мышах и людях демонстрируют корреляцию между моноцитозом и степенью дисфункции ЛЖ после ИМ. Так, в исследовании Tsujioka H. et al. (2009) было показано, что пиковые уровни циркулирующих CD14(+)CD16(-) моноцитов после ИМ с подъемом сегмента ST отрицательно коррелировали как с заживлением миокарда (по данным магнитно-резонансной томографии сердца на 7-й день), так и с ФВ ЛЖ через 6 месяцев [11]. Мы оценивали сократительную способность миокарда ЛЖ по данным эхокардиографии. По полученным результатам не было выявлено корреляционных связей между отдельными субпопуляциями моноцитов и показателями сократительной функции миокарда ЛЖ у пациентов без диабета.

Известно, что активность моноцитов повышается при нарушениях углеводного обмена, поддерживая хроническое воспаление [12]. Однако мы не получили значимых различий между пациентами с СД 2 типа и без диабета по числу моноцитов. Это может быть связано с тем, что тромбоз коро-

Таблица 6. Коэффициент корреляции между показателями системы моноцитов и лимфоцитов и уровнем гликемии при поступлении у пациентов с ИМ с СД 2 типа и без диабета в зависимости от развития ОCH, коэффициент Спирмена

Показатель	Уровень глюкозы при поступлении, ммоль/л			
	СД 2 типа с ОCH Killip II-IV n = 38	СД 2 типа без ОCH n = 83	Без диабета с ОCH Killip II-IV n = 13	Без диабета и без ОCH n = 46
Общее число моноцитов, 1 сут., кл/мкл	0,546*	-0,082	0,536	0,525*
CD16(-) моноциты, 1 сут., кл/мкл	0,522	-0,088	0,886*	0,026
CD16(-) моноциты, 3 сут., кл/мкл	0,218	0,487*	0,886*	0,516
CD16(+) моноциты, 1 сут., кл/мкл	0,676*	0,007	0,600	-0,448
CD16(+) моноциты, 3 сут., кл/мкл	-0,005	0,041	-0,900*	0,168
Общее число лимфоцитов, 1 сут., кл/мкл	0,253	0,335*	0,143	0,390
CD16(+) ТiНК-клетки, 3 сут., кл/мкл	-0,272	0,041	0,829*	-0,344
CD16(-) ТiНК-клетки, 1 сут., кл/мкл	0,714*	0,315	0,486	0,175
CD16(-) ТiНК-клетки, 5 сут., кл/мкл	0,200	0,391	-0,829*	0,122

Примечание: *— $p < 0,05$.

нарной артерии приводит к более массивному поражению миокарда и ожидаемо более выраженной системной воспалительной реакции, включающей преобладание моноцитов с провоспалительными свойствами и нивелированию различий по этим показателям между группами.

Патогенетические механизмы уменьшения количества CD16(+) ТiНК-клеток в периферической крови при развитии ИМ и ОН полностью не ясны. Данные об изменении уровня Т-лимфоцитов при ИМ неоднозначны: в одних исследованиях показано значительное увеличение уровня Т-клеток у пациентов с ИМ без подъема сегмента ST [13], в других отсутствие значимых изменений [14]. В то же время большинство авторов связывают снижение уровня НК-клеток и инвариантных НКТ-клеток при острых формах ИБС с их возможным протективным влиянием на миокард, несмотря на экспрессию CD16, являющегося маркером цитотоксичности [15–20]. Снижение численности НК-клеток связывают с подавлением их провоспалительными цитокинами [14], а также возможной повышенной их миграцией в поврежденный миокард [15]. При большем повреждении миокарда и развитии ОН происходит увеличение миграции субпопуляций лимфоцитов в миокард, таким образом, уровень Т-лимфоцитов и НК-клеток в периферической крови должен снижаться, что согласуется с данными нашего исследования.

Высокий показатель МЛЮ у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST по данным исследования Chen H., et al. был независимым предиктором госпитальных и отдаленных осложнений. В то же время наличие СД не влияло на показатели МЛЮ. Однако более высокие показатели МЛЮ зарегистрированы в группе пациентов с тяжелой ОН (Killip III или IV) [21]. В нашем исследовании мы также получили результаты, подтверждающие, что у пациентов с тяжелой ОН показатели МЛЮ были выше на 3 и 5 сутки ИМ, чем у пациентов с неосложненным течением ИМ среди больных без СД. При СД показатели МЛЮ также были выше при развитии ОН, однако не достигли значимых различий. Определенный интерес вызывает тот факт, что значения МЛЮ имеют тесную корреляционную взаимосвязь с показателями контрактильной способности миокарда ЛЖ.

Проведенный нами корреляционный анализ свидетельствует о том, что у пациентов с СД 2 типа меньшие показатели ФВ ЛЖ и большие значения иКДОЛЖ и иКСОЛЖ ассоциированы с более высоким уровнем CD16(+) моноцитов в 1 сутки ИМ, с одной стороны, и меньшими значениями общего

числа лимфоцитов и CD16(-) ТiНК-клеток в 1 и 3 сутки ИМ, с другой стороны. На 5 сутки ИМ более высокие показатели объема ЛЖ ассоциированы, напротив, с меньшим числом CD16(-) моноцитов и большим количеством лимфоцитов, что может быть обусловлено не просто изменением количественного соотношения моноцитов и лимфоцитов, но и сменой их фенотипа к 5 дню ИМ, а также влиянию тяжелой недостаточности кровообращения на течение воспалительной реакции.

Острое повреждение миокарда является мощным фактором стресса и может приводить к стрессорной гипергликемии. Нарушения гемодинамики при развитии ОН, активация симпатoadrenalной системы влекут за собой быстрое нарастание уровня глюкозы в крови, активацию иммунной системы, с чем согласуются полученные в настоящем исследовании данные. Так, была выявлена высокая частота развития стрессорной гипергликемии у пациентов без диабета вне зависимости от развития ОН. В этой группе пациентов уровень гликемии коррелировал с числом моноцитов в 1 сутки ИМ, а в группе с ОН — с уровнем CD16(-) моноцитов с высокой фагоцитарной активностью, которые преобладали в остром периоде ИМ в этой группе больных. Выявленные тенденции, по-видимому, отражают развитие стрессорной реакции на фоне гемодинамических нарушений при ИМ у пациентов без СД.

У пациентов с СД 2 типа развитие ОН приводило к более выраженной гипергликемии в 1 и 2 сутки ИМ — декомпенсации течения СД — и, в отличие от пациентов без диабета, положительно коррелировал с CD16(+) моноцитами в первые сутки ИМ. При этом CD16(+) моноциты отрицательно коррелировали с ФВ ЛЖ. Полученные данные свидетельствуют о наличии патогенетической взаимосвязи между нарушениями моноцитарного ответа, гипергликемией и развитием систолической дисфункции ЛЖ у пациентов с СД 2 типа и ИМ, что соотносится с результатами других исследователей [22].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о наличии у пациентов с СД 2 типа особенностей иммунного ответа, которые ассоциированы с нарушениями сократительной функции миокарда ЛЖ и развитием ОН. Определение показателей моноцитарного и лимфоцитарного ответа могут иметь у пациентов СД 2 типа особую значимость в установлении риска развития осложнений ИМ, постинфарктного ремоделирования миокарда ЛЖ. Выявленные признаки взаимосвязи нарушений углеводного обмена и моноцитарно-лимфоцитарной системы возвращают к вопросу

о значимости адекватной гипогликемической терапии в профилактике сердечно-сосудистых событий и осложнений ИМ, с одной стороны, и возможного воздействия иммунных нарушений на ответ на сахароснижающую терапию — с другой.

Заключение

В целом, развитие ОН у пациентов с СД 2 типа ассоциировано с более низким числом лимфоцитов при отсутствии выраженного моноцитарного ответа. Развитие ОН у пациентов без диабета ассоциировано с моноцитарно-лимфоцитарным расхождением на 3–5 сутки ИМ: нарастанием моноцитоза главным образом за счет CD14(+)CD16(-) моноцитов, с одной стороны, и более низким общим числом лимфоцитов и CD16(+) ТiНК-клеток — с другой, что не наблюдается у пациентов с СД 2 типа. Полученные данные не позволяют исключить протективную роль Т-лимфоцитов и НК-клеток в клиническом течении ИМ и говорят о существенном влиянии CD16(+) и CD16(-) ТiНК-клеток на процессы регуляции моноцитарного ответа и воспалительной реакции в целом.

Развитие ИМ сопровождается стрессорной гипергликемией. У пациентов с СД 2 типа и ОН гипергликемия коррелирует с CD16(+) моноцитами с провоспалительным фенотипом в 1 сутки ИМ, что в свою очередь ассоциировано с более выраженными нарушениями сократимости ЛЖ, что может свидетельствовать о патогенетической взаимосвязи нарушений иммунного ответа при ИМ, гипергликемии и нарушений контрактильной функции миокарда ЛЖ с формированием порочного круга. С практической точки зрения это может говорить о преимуществах тщательного контроля гликемии у пациентов с СД 2 типа при развитии ИМ, учитывая возможное благоприятное воздействие на регуляцию иммунного ответа и предотвращение дезадаптивного ремоделирования ЛЖ в этой группе пациентов.

Результаты нашего исследования показывают необходимость дальнейшего изучения субпопуляций моноцитов, лимфоцитов и НК-клеток как предикторов осложнений и неблагоприятного прогноза при ИМ, в том числе в разных возрастных группах пациентов, для разработки шкал риска, поиска точек приложения терапевтического воздействия на иммунные механизмы при развитии ОН.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Ong S-B, Hernández-Reséndiz S, Crespo-Avilan GE, et al. Inflammation following acute myocardial infarction: multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities. *Pharmacol Ther.* 2018;186:73–87. DOI:10.1016/j.pharmthera.2018.01.001.
2. Knorr M, Münzel T, Wenzel P. Interplay of NK cells and monocytes in vascular inflammation and myocardial infarction. *Front Physiol.* 2014;5:295. DOI: 10.3389/fphys.2014.00295.
3. Akinfiyeva OV, Bubnova LN, Bessmeltsev SS. NKT cells: characteristic features and functional significance in the immune response regulation. *Oncohematology.* 2010;4:39–47. In Russian [Акинфиева О.В., Бубнова Л.Н., Бессмельцев С.С. NKT-клетки: характерные свойства и функциональная значимость для регуляции иммунного ответа. *Онкогематология.* 2010;4:39–47].
4. Peet C, Ivetic A, Bromage DI, et al. Cardiac monocytes and macrophages after myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 2020;116(6):1101–1112. DOI: 10.1093/cvr/cvz336.
5. Ziegler-Heitbrock L. The CD14+ CD16+ blood monocytes: their role in infection and inflammation. *J Leukoc Biol.* 2007;81(3):584–592. DOI: 10.1189/jlb.0806510.
6. Merino A, Buendia P, Martin-Malo A, et al. Senescent CD14+CD16+ monocytes exhibit proinflammatory and proatherosclerotic activity. *J Immunol.* 2011;186(3):1809–1815. DOI: 10.4049/jimmunol.1001866.
7. Lugovskaya SA, Dyukov FA, Naumova EV, et al. The Use of Multicolor Flow Cytometry in White Blood Cell Differential: HematoFlow Conception. *Clinical oncohematology.* 2018;11(4):319–25. In Russian [Луговская С.А., Дюков Ф.А., Наумова Е.В. и др. Использование многоцветной проточной цитофлуориметрии в дифференциальном подсчете лейкоцитов: концепция HematoFlow. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.* 2018;11(4):319–325. DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-4-319-325].
8. Nahrendorf M, Pittet MJ, Swirski FK. Monocytes: protagonists of infarct inflammation and repair after myocardial infarction. *Circulation.* 2010;121(22):2437–2445. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.916346.
9. Arfvidsson J, Ahlin F, Vargas KG, et al. Monocyte subsets in myocardial infarction: A review. *Int J Cardiol.* 2017;231:47–53. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.12.182.
10. Narasimhan PB, Marcovecchio P, Hamers AAJ, et al. Nonclassical monocytes in health and disease annual review of immunology. 2019;37:439–456. DOI: 10.1146/annurev-immunol-042617-053119.
11. Tsujioka H, Imanishi T, Ikejima H, et al. Impact of heterogeneity of human peripheral blood monocyte subsets on myocardial salvage in patients with primary acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(2):130–138. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.04.021.
12. Verweij SL, Duivenvoorden R, Stiekema LCA, et al. CCR2 expression on circulating monocytes is associated with arterial wall inflammation assessed by 18F-FDG PET/CT in patients at risk for cardiovascular disease. *Cardiovasc Res.* 2018;114(3):468–475. DOI: 10.1093/cvr/cvx224.
13. Belenkova YuA, Karetnikova VN, Dyachenko AO, et al. Efficacy of percutaneous coronary intervention in patients with st elevation myocardial infarction and impaired glucose tolerance or diabetes mellitus.

Kardiologiya. 2014;11(54):4-10. In Russian [Беленькова Ю.А., Каретникова В.Н., Дяченко А.О. и др. Эффективность чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на фоне нарушенной толерантности к глюкозе и сахарным диабетом. Кардиология. 2014;11(54):4-10. DOI: 10.18565/cardio.2014.11.4-10].

14. Jabir NR, Firoz CK, Ahmed F, et al. Reduction in CD16/CD56 and CD16/CD3/CD56 Natural Killer Cells in Coronary Artery Disease. *Immunol Invest*. 2017;46(5):526–535. DOI: 10.1080/08820139.2017.1306866.

15. Novak J, Dobrovolny J, Tousek P, et al. Potential role of invariant natural killer T-cells in outcomes of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2015;187:663–665. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.03.398.

16. Heine GH, Ulrich C, Seibert E, et al. CD14(++) CD16+ monocytes but not total monocyte numbers predict cardiovascular events in dialysis patients. *Kidney Int*. 2008;73(5):622–629. DOI: 10.1038/sj.ki.5002744.

17. Mandelboim O, Malik P, Davis DM, et al. Human CD16 as a lysis receptor mediating direct natural killer cell cytotoxicity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96(10):5640–5644. DOI: 10.1073/pnas.96.10.5640.

18. Schlitt A, Heine GH, Blankenberg S, et al. CD14+CD16+ monocytes in coronary artery disease and their relationship to serum TNF-alpha levels. *Thromb Haemost*. 2004;92(2):419–424. DOI: 10.1160/th04-02-0095.

19. Yeap WH, Wong KL, Shimasaki N, et al. CD16 is indispensable for antibody-dependent cellular cytotoxicity by human monocytes. *Sci Rep*. 2016;6:34310. DOI: 10.1038/srep34310.

20. Zhang Y, Boesen CC, Radaev S, et al. Crystal structure of the extracellular domain of a human FcγRIII. *Immunity*. 2000;13(3):387–395. DOI: 10.1016/s1074-7613(00)00038-8.

21. Chen H, Li M, Liu L, et al. Monocyte/lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(26):e16267. DOI: 10.1097/MD.00000000000016267.

22. Lu W, Zhang Z, Fu C, et al. Intermediate monocytes lead to enhanced myocardial remodelling in STEMI patients with diabetes. *Int Heart J*. 2015;56(1):22–28. DOI: 10.1536/ihj.14-174.

Информация об авторах:

Лебедева Ольга Константиновна, кардиолог, врач функциональной диагностики, СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница»;

Ермаков Алексей Игоревич, аспирант кафедры лабораторной медицины и генетики Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

Гайковая Лариса Борисовна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой биологической и общей химии им. В. В. Соколовского, заведующая центральной клинико-диагностической лабораторией ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России;

Кухарчик Галина Александровна, д.м.н., декан лечебного факультета, профессор кафедры кардиологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова».

Author information:

Lebedeva Olga K., Physician, Functional Diagnostics Department of the St. Elizabeth's City Hospital;

Ermakov Alexey I., Graduate Student of the Department of Laboratory Medicine and Genetics of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre;

Gaikovaya Larisa B., Dr. Sc., Associated Professor, Head of the Department of Biological and General Chemistry named after V.V. Sokolovsky, Head of the Central Clinical Diagnostic Laboratory of the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov;

Kukharchik Galina A., Dr. Sc., Professor of Cardiology Department, Dean Faculty of Medicine of the Institute of Medical Education of the, Almazov National Medical Research Centre.

ЗНАЧЕНИЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСТОЯННОГО СОСУДИСТОГО ДОСТУПА ДЛЯ ГЕМОДИАЛИЗА

Захматова Т. В.^{1,2}, Коэн В. С.², Анпилогова К. С.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 «Северо-Западный
государственный медицинский университет имени
И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Анпилогова Кристина Сергеевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: kristina-anp@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 11.08.2021
и принята к печати 01.09.2021.

Резюме

Актуальность. Большинство осложнений постоянного сосудистого доступа для гемодиализа требуют хирургической коррекции, в случае ее неэффективности ведут к утрате доступа и истощению ресурса сосудов у пациента для формирования новой фистулы. **Цель.** Выявить осложнения постоянного сосудистого доступа для гемодиализа, при которых необходимо оперативное лечение, и оценить его результаты с помощью дуплексного сканирования. **Материалы и методы.** Ультразвуковое и клинико-лабораторное обследование выполнено 550 пациентам, находящимся на программном гемодиализе. **Результаты.** Осложнения постоянного сосудистого доступа для гемодиализа были выявлены у 154 (28,0 %) пациентов, из них хирургическая коррекция была выполнена 96 (62,3 %) обследованным. Основными показаниями к оперативному лечению явились: гемодинамически значимый стеноз, окклюзивный тромбоз, неокклюзивный тромбоз в сочетании с гемодинамически значимым стенозированием вены, аневризма с увеличенной объемной скоростью кровотока в доступе, ишемический синдром обкрадывания кисти и пульсирующая гематома (ложная аневризма). Проведенный анализ хирургических вмешательств показал, что чаще выполнялось создание нового доступа (41,7 %) по сравнению с другими видами реконструкций существующей фистулы, что ведет к уменьшению числа сосудов на верхних конечностях, которые возможно использовать для создания доступа в последующем. **Заключение.** Ультразвуковое обследование позволяет диагностировать осложнения постоянного сосудистого доступа для гемодиализа и оценить результаты их хирургической коррекции.

Ключевые слова: аневризма, артериовенозная фистула, артериовенозный протез, ишемия кисти, постоянный сосудистый доступ, стеноз, стил-синдром, тромбоз, ультразвуковое исследование.

Для цитирования: Захматова Т.В., Коэн В.С., Анпилогова К.С. Значение ультразвуковой диагностики при хирургической коррекции осложнений постоянного сосудистого доступа для гемодиализа. Трансляционная медицина. 2021;8(4):17-25. DOI: 10.18705/2311-4495-2021-8-4-17-25

THE IMPORTANCE OF ULTRASONOGRAPHY IN SURGICAL TREATMENT OF VASCULAR ACCESS FOR HEMODIALYSIS COMPLICATIONS

Zakhmatova T. V.^{1,2}, Koen V. S.², Anpilogova K. S.¹

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

Corresponding author:

Anpilogova Kristina S.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: kristina-anp@mail.ru.

Received 11 August 2021; accepted
01 September 2021.

Abstract

Background. Most complications of vascular access for hemodialysis require surgical treatment and if ineffective lead to fistula loss and depletion of the vascular resource for the new fistula creation. **Objective.** To identify complications of permanent vascular access for hemodialysis which require surgical treatment and evaluate its results using duplex scanning. **Design and methods.** Ultrasonography, clinical and laboratory examinations were performed in 550 patients undergoing hemodialysis. **Results.** Complications of vascular access for hemodialysis were detected in 154 (28.0 %) patients, surgical treatment was performed in 96 (62.3 %) patients. The main indications for surgical treatment were: significant stenosis, occlusive thrombosis, non-occlusive thrombosis in combination with significant vein stenosis, aneurysm with increased access flow, ischemic steal syndrome of the hand and pulsating hematoma. The analysis of surgical interventions showed that the creation of a new access was more often performed (41.7 %) compared to other types of fistula reconstructions which leads to a decrease in the number of vessels in the upper extremities that can be used to create access in the future. **Conclusion.** Duplex ultrasound allows diagnosing vascular access for hemodialysis complications and evaluating the results of their surgical treatment.

Key words: aneurysm, arteriovenous fistula, arteriovenous graft, hand ischemia, steal syndrome, stenosis, thrombosis, ultrasound examination, vascular access.

For citation: Zakhmatova TV, Koen VS, Anpilogova KS. The importance of ultrasonography in surgical treatment of vascular access for hemodialysis complications. Translational Medicine. 2021;8(4):17-25. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2021-8-4-17-25

Список сокращений: АВФ — артериовенозная фистула, ДС — дуплексное сканирование, ОСК — объемная скорость кровотока, ПСД — постоянный сосудистый доступ.

Введение

Проведение программного гемодиализа возможно при наличии надежного постоянного сосудистого доступа (ПСД) [1–3]. Формирование и поддержание адекватного доступа влияет на длительность гемодиализного лечения и про-

должительность жизни пациента [1]. Основными требованиями к ПСД являются безопасность и адекватное функционирование, что подразумевает возможность обеспечения повторных доступов к циркулирующей крови при минимальном количестве осложнений, способность обеспечить соответствие скорости кровотока назначенной дозе диализа, длительное существование без осложнений и сравнительно невысокая стоимость формирования [1, 2]. Нативная артериовенозная фистула (АВФ) и артериовенозный графт или протез,

используемые в качестве ПСД для гемодиализа, в полной мере таким требованиям не соответствуют из-за высокой частоты осложнений [1, 4]. Многие осложнения требуют хирургической коррекции, в случае ее неэффективности ведут к утрате доступа и истощению ресурса сосудов у пациента для формирования новой фистулы [2, 5]. Дуплексное сканирование (ДС) является основным методом диагностики осложнений ПСД для гемодиализа и оценки результатов их хирургической коррекции [1, 5–10]. В России динамическое ультразвуковое исследование сосудистого доступа у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, а также после их хирургического лечения, не входит в стандарт обследования [11].

Цель — выявить осложнения сосудистого доступа для гемодиализа, при которых необходимо оперативное лечение, и оценить его результаты с помощью ДС.

Материалы и методы

Ультразвуковое обследование выполнено 550 пациентам, находящимся на программном гемодиализе, из них 52,4 % (288 человек) составили мужчины, 47,6 % (262 пациента) — женщины. Возраст обследованных находился в интервале от 20 до 88 лет, средний возраст равен $56,7 \pm 14,5$ года. Длительность гемодиализной терапии колебалась от 1 мес. до 20 лет (в среднем — $74,5 \pm 20,1$ мес.). Средняя продолжительность функционирования сосудистого доступа составила $41,3 \pm 15,7$ мес. (от 1 мес. до 16 лет). Основными причинами хронической почечной недостаточности являлись: хронический гломерулонефрит (26,9 %), сахарный диабет (14,5 %) и поликистозная болезнь почек (10,9 %). Нативную АВФ имели 517 (94,0 %) обследованных, артериовенозный протез — 33 (6,0 %) человека.

Всем пациентам было выполнено ДС сосудистого доступа для гемодиализа на ультразвуковом аппарате Vivid E9 линейным датчиком 7–10 МГц. Алгоритм исследования включал изучение приводящей артерии, анастомоза, отводящей вены или протеза, основной и головной вен на плече (при формировании ПСД на предплечье), подключичной вены. Определяли диаметры приводящей артерии, анастомоза, отводящей вены или протеза; пиковую систолическую скорость кровотока в зоне анастомоза; объемную скорость кровотока (ОСК) в отводящей вене или в протезе, в приводящей артерии [12].

Проводили сбор жалоб, анамнеза заболевания, анализ выполненных оперативных вмешательств по реконструкции фистулы, выполняли лаборатор-

ные исследования, эхокардиографию и консультацию сосудистого хирурга при необходимости.

По результатам обследования были выделены 6 групп пациентов:

- 1) пациенты без осложнений ПСД для гемодиализа;
- 2) пациенты со стенозом ПСД для гемодиализа;
- 3) пациенты с тромбозом ПСД для гемодиализа;
- 4) пациенты с ишемическим синдромом обкрадывания кисти;
- 5) пациенты с аневризмой ПСД для гемодиализа;
- 6) пациенты с другими осложнениями ПСД для гемодиализа.

Статистические расчеты произведены в пакете статистических программ R и в программе Statistica 10. Нормальность распределения проверялась при помощи критерия Шапиро–Уилка. Проверка гипотез независимости категориальных признаков осуществлялась при помощи критерия хи-квадрат Пирсона и точного критерия Фишера. Проверка гипотез однородности по двум выборкам метрических переменных осуществлялась по критериям Стьюдента, Вилкоксона или U-Манна–Уитни в зависимости от объемов выборок, результатов проверки равенства дисперсий и согласия с нормальным законом распределения. В случае нескольких выборок применялся критерий Краскела–Уоллиса, различия считались значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Группа пациентов без осложнений ПСД составила 72,0 % (396 человек). Осложнения ПСД для гемодиализа были выявлены у 154 (28,0 %) обследованных: группа пациентов с тромбозом отводящей вены включала 39 (25,3 %) человек, со стенозом — 35 (22,7 %) пациентов, с аневризмой отводящей вены — 28 (18,2 %) и стил-синдром — 12 (7,8 %). К группе пациентов с другими осложнениями ПСД были отнесены: 6 (3,9 %) обследованных с ложной аневризмой и парапротезной гематомой, 4 (2,6 %) человека с тромбозом вены, не задействованной при создании ПСД. Сочетание двух и более осложнений выявлено у 30 (19,5 %) пациентов (табл. 1).

Всем пациентам с гемодинамически значимым стенозом (26 человек) было выполнено хирургическое вмешательство. В 57,7 % (15 пациентов) проведена баллонная ангиопластика, в 34,6 % (9 человек) был создан новый сосудистый доступ, у 2 (7,7 %) обследованных выполнена реконструкция анастомоза. У 2 (13,3 %) пациентов после баллонной ангиопластики через 6 мес. при повторном ультразвуковом обследовании был диагностирован гемодинамически значимый рестеноз отводящей вены (рис. 1). Пациентам был создан новый ПСД

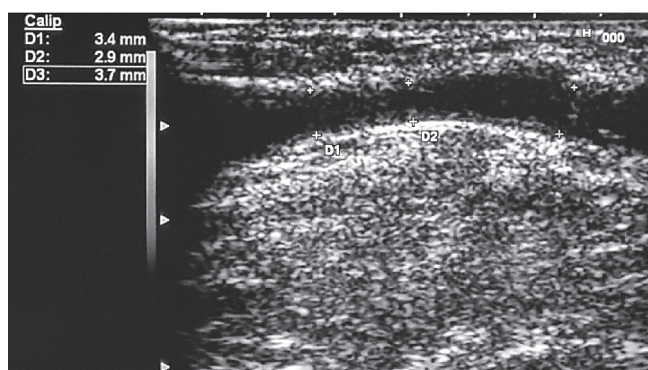
для гемодиализа. У 1 (6,7 %) пациента через 6 мес. после баллонной ангиопластики при ДС выявлен гемодинамически незначимый рестеноз в зоне операции, процедуры гемодиализа проходили адекватно (рис. 2). Пациенту было рекомендовано ультразвуковое обследование в динамике 1 раз в 6 мес.

Всем пациентам с окклюзивным тромбозом (26 обследованных) проводилось оперативное лечение. При неокклюзивном тромбозе реконструктивные вмешательства выполнялись в случаях, когда тром-

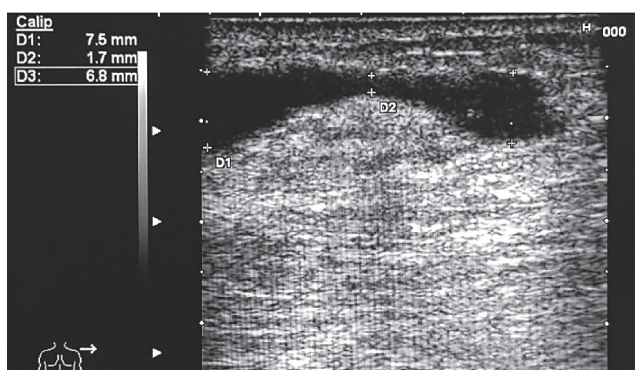
ботические массы приводили к стенозированию просвета вены более 50 % (14 человек). В 60,0 % (24 пациента) был создан новый сосудистый доступ, у 9 (22,5 %) обследованных выполнена тромбэктомия (рис. 3), 5 (12,5 %) пациентам проведена баллонная ангиопластика, 2 (5,0 %) — резунтирование протезом. У 2 (22,2 %) пациентов после тромбэктомии спустя 6 мес. и 1 год после хирургического вмешательства отмечался ретромбоз фистулы. Обследованным был сформирован новый ПСД для гемодиализа.

Таблица 1. Структура осложнений ПСД для гемодиализа

Осложнение	Абс.	Доля среди пациентов с осложнениями (%)	Доля среди всех обследованных (%)
Тромбоз (окклюзивный и неокклюзивный)	39	25,3	7,1
Стеноз (гемодинамически значимый и незначимый)	35	22,7	6,4
Аневризма	28	18,2	5,1
Стил-синдром	12	7,8	2,2
Стеноз и тромбоз	3	2,0	0,5
Стеноз и стил-синдром	3	2,0	0,5
Аневризма и тромбоз	17	11,0	3,1
Стеноз, тромбоз отводящей вены, тромбоз вены, не участвующей в формировании доступа	7	4,5	1,3
Ложная аневризма	4	2,6	0,7
Парапротезная гематома	2	1,3	0,4
Тромбоз вены, не участвующей в формировании доступа	4	2,6	0,7
Всего	154	100,0	28,0



а



б

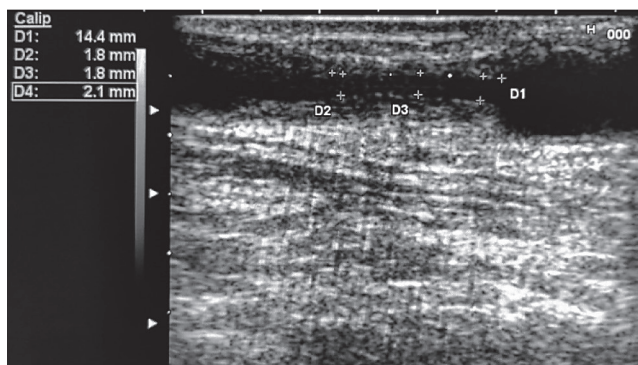
Рис. 1. Эхограммы отводящей вены в В-режиме:

диаметр отводящей вены 2,9–3,7 мм после баллонной ангиопластики (а), гемодинамически значимый рестеноз отводящей вены со свободным просветом 1,7 мм в зоне стеноза через 6 месяцев после оперативного лечения (б)

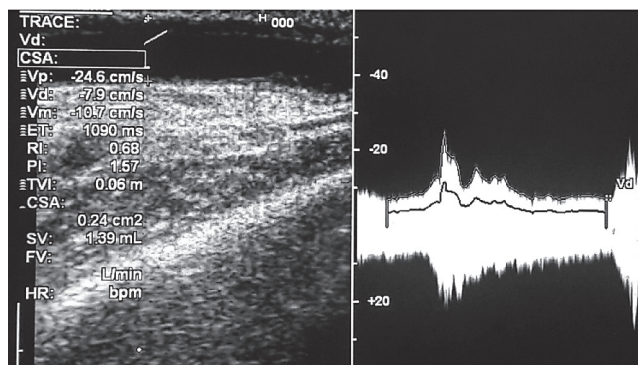
Если неокклюзивный тромбоз сопровождался стенозированием вены менее 50 %, то проводилась антикоагулянтная терапия (39,4 % — 26 пациентов). У 1 (7,1 %) пациента с неокклюзивным тромбозом и аневризмой на фоне консервативной терапии через 4,5 мес. при повторном ультразвуковом исследовании сосудистого доступа отмечался неокклюзивный тромбоз аневризмы и окклюзив-

ный тромбоз отводящей вены. Пациенту был создан новый ПСД для гемодиализа.

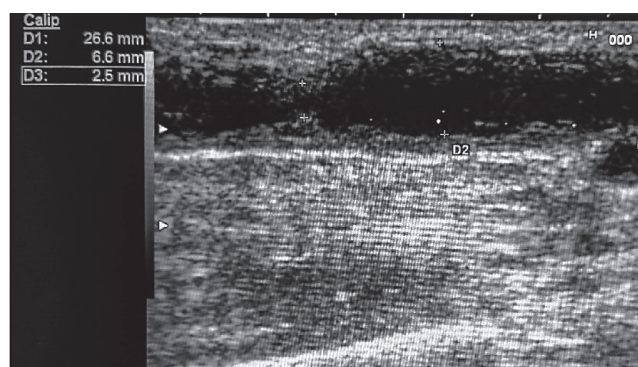
У 6 пациентов с аневризмой и увеличенным объемом кровотоком в ПСД была выполнена реконструкция АВФ, 5 (83,3 %) из них проведено уменьшение диаметра анастомоза и отводящей вены методом пликаций, 1 (16,7 %) — выполнена реконструкция АВФ методом имплантации «bridge-граф-



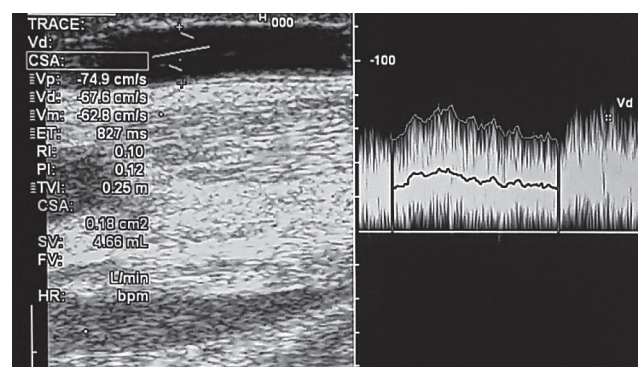
а



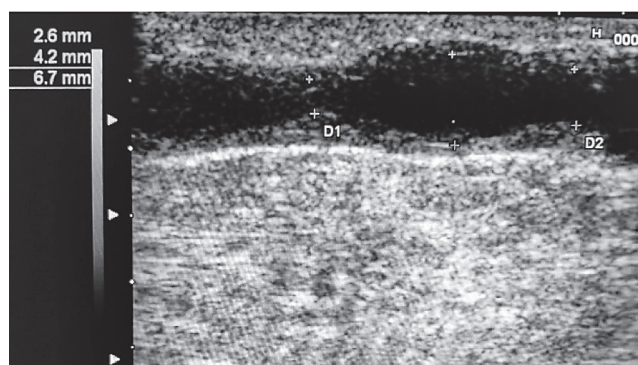
б



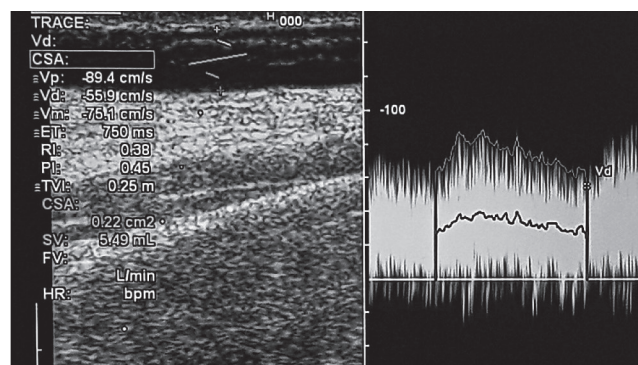
в



г



д



е

Рис. 2. Эхограммы отводящей вены в В-режиме (а, в, д) и режиме импульсно-волнового доплера (б, г, е):

диаметр отводящей вены в зоне стеноза — 1,8 мм (а), ОСК в доступе — 139 мл/мин; через 6 мес. после баллонной ангиопластики диаметр отводящей вены в области оперативного вмешательства — 2,5 мм (в), ОСК в доступе — 466 мл/мин (г); через 1 год после баллонной ангиопластики диаметр отводящей вены в зоне ранее выявленного стеноза — 2,6 мм (д), ОСК в доступе — 549 мл/мин (е)

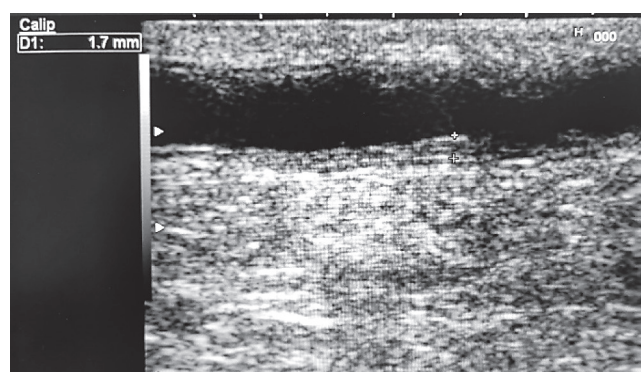
та». Показатель ОСК в фистуле через 1 год после оперативного вмешательства (табл. 2) был равен в среднем $1466,7 \pm 163,3$ мл/мин (от 1300 мл/мин до 1700 мл/мин), составляя $22,5 \pm 2,0\%$ от минутного объема кровообращения (от 19,4 % до 24,7 %). Через 1 год после хирургического лечения при эхокардиографии у пациентов отмечалось уменьшение давления в легочной артерии ($p = 0,049$), статисти-

чески достоверных изменений фракции выброса по Симпсону, а также размеров левых и правых камер сердца не выявлено ($p > 0,05$).

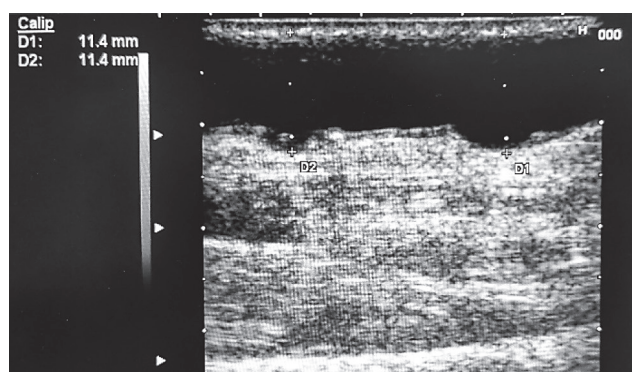
Реконструктивные вмешательства были выполнены у всех обследованных с синдромом обкрадывания кисти. Пациенты на дооперационном этапе получали консервативную терапию, включающую антикоагулянты, дезагреганты, ангиопротекторы,

Таблица 2. Показатели эхокардиографии и ОСК в сосудистом доступе у пациентов с увеличенной ОСК до оперативного лечения и через 1 год после коррекции избыточного сброса

Показатель	До операции	Через 1 год после операции	Значение показателя p
ОСК, мл/мин	$2850,0 \pm 335,0$	$1466,7 \pm 163,3$	0,005
ОСК / минутный объем кровообращения, %	$47,4 \pm 2,9$	$22,5 \pm 2,0$	0,0005
Давление в легочной артерии, мм рт. ст.	$45,0 \pm 8,3$	$30,5 \pm 5,4$	0,049
Фракция выброса по Симпсону, %	$54,0 \pm 3,9$	$56,7 \pm 3,7$	0,62
Базальный размер правого желудочка, мм	$42,8 \pm 3,1$	$38,8 \pm 2,1$	0,31
Индекс конечного диастолического объема правого желудочка, мл/м ²	$80,5 \pm 8,1$	$72,7 \pm 7,4$	0,50
Индекс поперечного размера правого предсердия, мм/м ²	$25,7 \pm 2,2$	$22,8 \pm 1,6$	0,31
Индекс объема правого предсердия, мл/м ²	$34,8 \pm 5,5$	$30,2 \pm 2,8$	0,48
Индекс поперечного размера левого предсердия, мм/м ²	$27,3 \pm 2,5$	$21,3 \pm 1,2$	0,06
Индекс объема левого предсердия, мл/м ²	$37,2 \pm 4,9$	$31,0 \pm 4,2$	0,36
Индекс конечного диастолического размера левого желудочка, мм/м ²	$32,7 \pm 3,0$	$27,7 \pm 2,3$	0,22
Индекс конечного диастолического объема левого желудочка, мл/м ²	$87,0 \pm 11,0$	$79,0 \pm 10,8$	0,62
Индекс массы миокарда, г/м ²	$129,0 \pm 16,2$	$124,5 \pm 15,6$	0,85



а



б

Рис. 3. Эхограммы отводящей вены в В-режиме: утолщение и уплотнение стенок отводящей вены после тромбэктомии (а, б)

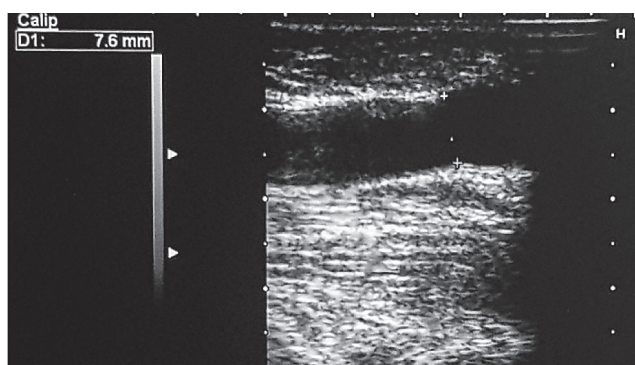
спазмолитики, нестероидные противовоспалительные препараты. На фоне проводимого лечения положительная динамика в виде регресса болевого синдрома наблюдалась у 4 (26,7 %) пациентов и носила кратковременный характер. Двум (13,3 %) пациентам с ишемическим синдромом обкрадывания кисти была выполнена перевязка артериовенозного доступа в связи с угрозой потери конечности и невозможностью выполнить реконструктивную операцию с последующим созданием нового доступа на контрлатеральной конечности. Уменьшение диаметра анастомоза методом пликации было выполнено 5 (33,3 %) пациентам (рис. 4), проксимализация артериального притока — 4 (26,7 %) обследованным, лигирование артерии дистальнее анастомоза — в 3 (20,0 %) случаях и дистальная реваскуляризация — в 1 (6,7 %) случае.

У 2 пациентов с парапротезной гематомой дефект стенки сосуда на момент ультразвукового исследования не определялся (был тромбирован),

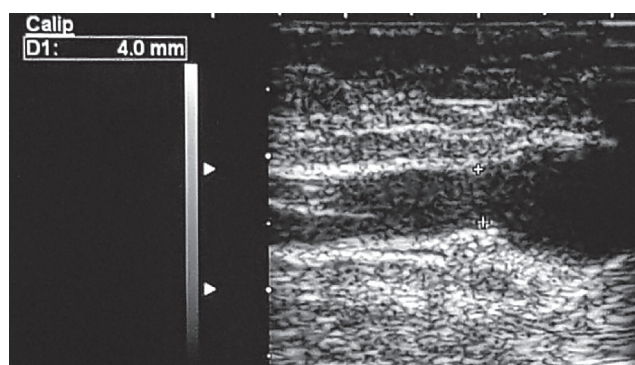
поэтому проводилась консервативная терапия. У 4 обследованных с ложной аневризмой при ДС выявили дефект стенки отводящей вены или протеза и кровотоков в полости аневризмы, пациентам выполнено ушивание дефекта стенки вены или пластика стенки протеза (рис. 5).

Всем обследованным с неокклюзивным тромбозом вены, не задействованной в формировании АВФ, проводилась антикоагулянтная терапия.

Выбор тактики лечения определялся сосудистым хирургом с учетом степени стенозирования сосуда, предыдущих хирургических вмешательств на сосудистом доступе в анамнезе, уровня формирования сосудистого доступа, ресурса сосудов для формирования нового доступа, наличия сопутствующих заболеваний периферических артерий, других осложнений ПСД и ожидаемой продолжительности жизни пациента. Распределение пациентов с осложнениями доступа по виду выполненного хирургического вмешательства приведено в таблице 3.



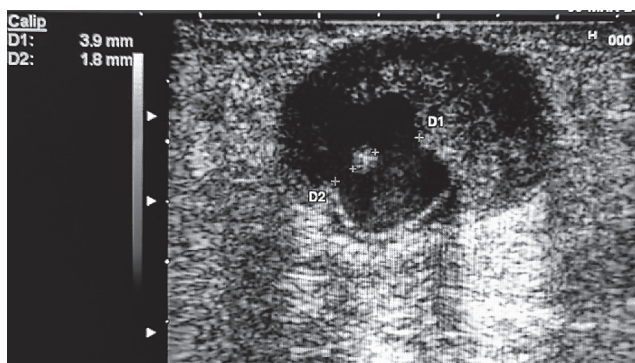
а



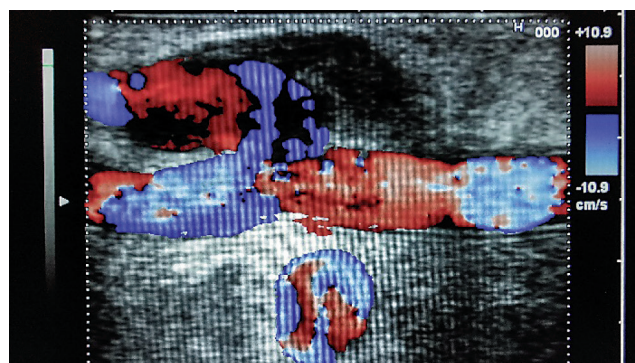
б

Рис. 4. Эхограммы анастомоза приводящей артерии и отводящей вены в В-режиме:

диаметр анастомоза 7,6 мм до оперативного лечения (а), диаметр анастомоза 4,0 мм после его уменьшения методом пликации (б)



а



б

Рис. 5. Эхограммы ложной аневризмы в В-режиме (а) и режиме цветового доплеровского картирования (б):

дефекты стенки протеза размером 1,8 мм и 3,9 мм (а), кровотоков в полости аневризмы (б)

Таблица 3. Распределение пациентов с осложнениями ПСД по виду выполненного хирургического вмешательства (n = 96)

Вид хирургического вмешательства	Абс.	%
Создание нового ПСД	40	41,7
Баллонная ангиопластика	20	20,8
Тромбэктомия	9	9,4
Реконструкция анастомоза	7	7,3
Уменьшение диаметра анастомоза и отводящей вены методом пликаций	5	5,2
Проксимализация артериального притока	4	4,2
Ушивание (пластика) дефекта стенки отводящей вены или протеза	4	4,2
Лигирование артерии дистальнее анастомоза	3	3,1
Решунтирование протезом	2	2,1
Дистальная реваскуляризация	1	1,0
Реконструкция методом имплантации «bridge-графта»	1	1,0
Всего	96	100,0

Таким образом, проведенный анализ оперативных вмешательств у пациентов с осложнениями ПСД показал, что чаще выполнялось создание нового доступа (41,7 %), чем другие виды реконструкции существующего, что ведет к уменьшению числа сосудов на верхних конечностях, которые возможно использовать для создания АВФ в последующем. По сравнению с формированием нового доступа баллонная ангиопластика проводилась в 2 раза реже (20,8 %), а тромбэктомия — в 4 раза (9,4 %).

Заключение

В структуре оперативных вмешательств, выполненных в связи осложнениями ПСД для гемодиализа, преобладало создание нового сосудистого доступа, поэтому развитие осложнений АВФ для гемодиализа может стать причиной ее полной потери. Учитывая ограниченный ресурс сосудов у пациентов, необходимо стремиться к своевременному выявлению и коррекции осложнений. ДС является методом выбора в диагностике дисфункции ПСД и оценке результатов его оперативного лечения. Для повышения эффективности программного гемодиализа и увеличения продолжительности жизни пациентов необходимо выполнять динамическое ультразвуковое обследование сосудистого доступа.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Lok CE, Huber TS, Lee T. KDOQI Clinical Practice Guideline for vascular access: 2019 Update. Am J Kidney Dis. 2020;75(4 Suppl 2):S1–S164. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.12.001.
2. Grinev KM, Karpov SA, Alferov SV. Non-thrombotic complications of permanent vascular access in dialysis cases and techniques for their surgical correction. Vestnik SPbGU. Medicina. 2017;12(4):340–353. DOI: 10.21638/11701/spbu11.2017.404. In Russian [Гринев К.М., Карпов С.А., Алферов С.В. Нетромботические осложнения постоянного сосудистого доступа при программном гемодиализе и способы их хирургической коррекции. Вестник СПбГУ. Медицина. 2017;12(4):340–353. DOI: 10.21638/11701/spbu11.2017.404].
3. Coventry LL, Hosking JM, Chan DT, et al. Variables associated with successful vascular access cannulation in hemodialysis patients: a prospective cohort study. BMC Nephrol. 2019;20(1):197. DOI: 10.1186/s12882-019-1373-3.
4. Pietryga JA, Little MD, Robbin ML. Sonography of arteriovenous fistulas and grafts. Semin Dial. 2017;30(4):309–318. DOI: 10.1111/sdi.12599.
5. Quencer KB, Kidd K, Kinney T. Preprocedure evaluation of a dysfunctional dialysis access. Tech Vasc Interv Radiol. 2017;20(1):20–30. DOI: 10.1053/j.tvir.2016.11.005.
6. Richards J, Hossain M, Summers D, et al. Surveillance arteriovenous fistulas using ultrasound (SONAR) trial in hemodialysis patients: a study protocol for a multicentre observational study. BMJ Open. 2019;9(7):e031210. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-031210.
7. Scholz H. Arteriovenous Access Surgery. Ensuring Adequate Vascular Access for Hemodialysis. Springer, Berlin, Heidelberg, 2015:250. DOI: 10.1007/978-3-642-41139-7. [Russ. transl.: Шольц Х. Сосудистый доступ

для гемодиализа. Пер. с англ. под ред. А.С. Гуркова. М.: Практическая медицина, 2019. с. 280].

8. Mudoni A, Caccetta F, Caroppo M et al. Echo color Doppler ultrasound: a valuable diagnostic tool in the assessment of arteriovenous fistula in hemodialysis patients. *J Vasc Surg.* 2016;17(5):446–452. DOI: 10.5301/jva.5000588.

9. Ishii T, Suzuki Y, Nakayama T, et al. Duplex ultrasound for the prediction of vascular events associated with arteriovenous fistulas in hemodialysis patients. *J Vasc Access.* 2016;17(6):499–505. DOI: 10.5301/jva.5000595.

10. Mullangi S, Sozio SM, Segal P, et al. Point-of-care ultrasound education to improve care of dialysis patients. *Semin Dial.* 2018;31(2):154–162. DOI: 10.1111/sdi.12664.

11. Stokov AG, Gurevich KYa, Il'in AP, et al. National guidelines «Treatment of patient with terminal kidney insufficiency by hemodialysis and hemofiltration». 2016. p. 31. In Russian [Строков А.Г., Гуревич К.Я., Ильин А.П. и др. Клинические рекомендации «Лечение пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии (KHBP 5) методами гемодиализа и гемофильтрации». 2016. с. 31].

12. Koen VS, Zakhmatova TV, Sebelev KI. Algorithm of duplex ultrasound of permanent vascular access for hemodialysis. *Russian electronic journal of radiology.* 2020;10(1):83–93. In Russian [Коэн В.С., Захматова Т.В., Себелев К.И. Алгоритм дуплексного сканирования постоянного сосудистого доступа для гемодиализа. Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2020;10(1):83–93].

Информация об авторах:

Захматова Татьяна Владимировна, д.м.н., доцент кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, доцент кафедры лучевой диагностики ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России;

Коэн Валерия Сергеевна, аспирант кафедры лучевой диагностики ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России;

Анпилогова Кристина Сергеевна, клинический ординатор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Zahmatova Tatyana V., MD, Associate Professor of Radiology Department, Almazov National Medical Research Centre, Associate Professor of Radiology Department, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Koen Valeriia S., Postgraduate Student, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov;

Anpillogova Kristina S., Resident of Radiology Department, Almazov National Medical Research Centre.

СТРУКТУРНАЯ РЕОРГАНИЗАЦИЯ ПРОВОДЯЩИХ ПУТЕЙ БЕЛОГО ВЕЩЕСТВА ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ СО СПАСТИЧЕСКОЙ ДИПЛЕГИЕЙ ПОСЛЕ ТРАНСЛИНГВАЛЬНОЙ НЕЙРОСТИМУЛЯЦИИ

Анпилогова К. С.¹, Чегина Д. С.¹, Игнатова Т. С.²,
Ефимцев А. Ю.¹, Труфанов Г. Е.¹

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

²Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение
здравоохранения «Городская больница № 40 Курортного района»,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Анпилогова Кристина Сергеевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: kristina-anp@mail.ru

Статья поступила в редакцию 05.09.2021
и принята к печати 10.10.2021.

Резюме

Актуальность. Спастическая диплегия (болезнь Литтля) — самая распространенная форма детского церебрального паралича (ДЦП), приводящая к стойким двигательным и функциональным нарушениям. Одним из перспективных направлений реабилитации является комбинация физиотерапии с методами стимуляции различных отделов нервной системы, среди которых выделяют функциональную электростимуляцию мышц и нервов. **Цель исследования.** Изучение структурных изменений проводящих путей белого вещества головного мозга у пациентов со спастической диплегией после транслингвальной нейростимуляции путем применения методики магнитно-резонансной трактографии. **Материалы и методы.** Проведено открытое одноцентровое контролируемое исследование. Всего обследовано 18 детей. Всем пациентам была выполнена комплексная МРТ в двух временных точках, до и после курса транслингвальной нейростимуляции, на томографе с индукцией магнитного поля 3,0 Тл, включавшая традиционный протокол в 3-х взаимно перпендикулярных плоскостях, а также диффузионно-взвешенных изображений — DWI (Diffusion-Weight Imaging). **Результаты.** У всех пациентов после нейростимуляции клинически отмечено улучшение координации движений и снижение мышечного тонуса с формированием новых моторных навыков, улучшение двигательной функции конечностей. Выявлено статистически значимое снижение индекса спастичности до 17 % для рук и 23 % для ног, улучшение качества моторных навыков по всем трем шкалам. **Заключение.** Транслингвальная нейростимуляция позволяет воздействовать на все компоненты моторной активности, в результате чего активируются процессы нейропластичности и головной мозг у пациентов со спастической диплегией становится более восприимчив к двигательной реабилитации, направленной на восстановление двигательного контроля и формирование новых моторных навыков.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, количественная анизотропия, магнитно-резонансная томография, МР-трактография, нейрореабилитация, транслингвальная нейростимуляция.

Для цитирования: Анпилогова К.С., Чегина Д.С., Игнатова Т.С. и др. Структурная реорганизация проводящих путей белого вещества головного мозга у пациентов со спастической диплегией после транслингвальной нейростимуляции. Трансляционная медицина. 2021;8(4):26-33. DOI: 10.18705/2311-4495-2021-8-4-26-33

STRUCTURAL REORGANIZATION OF THE WHITE MATTER PATHWAYS OF THE BRAIN IN PATIENTS WITH SPASTIC DIPLEGIA AFTER TRANSLINGUAL NEUROSTIMULATION

Anpilogova K. S.¹, Chegina D. S.¹, Ignatova T. S.², Efimtsev A. Yu.¹, Trufanov G. E.¹

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

²City Hospital № 40, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Anpilogova Kristina S.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.

E-mail: kristina-anp@mail.ru

Received 05 September 2021; accepted
10 October 2021.

Abstract

Background. Spastic diplegia (Little's disease) is the most common form of infantile cerebral palsy (ICP), leading to persistent motor and functional impairments. One promising area of rehabilitation is a combination of physical therapy with methods of stimulation of various parts of the nervous system, among which functional electrical stimulation of muscles and nerves is the most prominent. **Objective.** To study structural changes of cerebral white matter conduction pathways in patients with spastic diplegia after translingual neurostimulation using magnetic resonance tractography. **Materials and Methods.** An open single center-controlled study was conducted. A total of 18 children were examined. All patients underwent comprehensive MRI in two time points, before and after a course of translingual neurostimulation, on a tomograph with magnetic field induction 3.0 Tesla, which included a traditional protocol in 3 mutually perpendicular planes), and diffusion-weighted imaging — DWI (Diffusion-Weight Imaging). **Results.** All patients after neurostimulation showed clinical improvement of movement coordination and decrease of muscle tone with formation of new motor skills, improvement of limb motor function. Statistically significant decrease of spasticity index was revealed up to 17% for arms and 23% for legs, improvement of motor skills on all three scales. **Conclusion.** Translingual neurostimulation allows to affect all components of motor activity, as a result of which neuroplasticity processes are activated and the brain of patients with spastic diplegia becomes more receptive to motor rehabilitation aimed at restoration of motor control and formation of new motor skills.

Key words: cerebral palsy, quantitative anisotropy, magnetic resonance imaging, MR tractography, neurorehabilitation, translingual neurostimulation.

For citation: Anpilogova KS, Chegina DS, Ignatova TS, et al. Structural reorganization of the white matter pathways of the brain in patients with spastic diplegia after translingual neurostimulation. *Translational Medicine*. 2021;8(4):26-33. (In Russ.). DOI: 10.18705/2311-4495-2021-8-4-26-33

Список сокращений: ДЦП — детский церебральный паралич, КА — количественная анизотропия, ТЛНС — транслингвальная нейростимуляция.

Введение

Детский церебральный паралич (ДЦП) — группа стабильных нарушений развития моторики и поддержания позы, ведущих к тяжелым двигательным и функциональным изменениям. Данное заболевание, по данным различных авторов, развивается в 1,5-3,9 случаев на 1000 живых

новорожденных и является основной причиной детской инвалидности в Российской Федерации [1, 2]. Риск развития церебрального паралича увеличивается пропорционально уменьшению гестационного возраста и массы тела ребенка при рождении, наибольшему риску подвергаются младенцы, родившиеся на сроке менее 28 недель и с массой тела менее 1500 г [3–5].

Среди различных форм ДЦП до 80 % составляют спастические формы [6]. Спастичность мышц у пациентов с ДЦП приводит к ограничению объе-

ма активных и пассивных движений, что вызывает нарушения моторного развития ребенка, затрудняя формирование новых двигательных навыков [7].

Двигательная реабилитация детей со спастической диплегией является многокомпонентной и включает комплекс как медицинских, так и социально-педагогических мероприятий, целью которых является не только уменьшение спастичности мышц и увеличения амплитуды движения, но и восстановление двигательных функций и обучение ребенка новым моторным навыкам, которые ему необходимо использовать в повседневной жизни. Несмотря на достигнутые успехи, дети с ДЦП нуждаются в применении новых методик реабилитации, одной из которых является электростимуляция мышц и нервов [8, 9].

Доказано, что в основе восстановления и компенсации функций при ДЦП, как и при многих других заболеваниях нервной системы, лежит феномен нейропластичности, под которым понимают способность нервной системы изменять свое структурно-функциональное состояние под влиянием различных эндогенных и экзогенных факторов [10].

Метод транслингвальной нейростимуляции (ТЛНС) был разработан в США в конце 70-х годов XX века. В его основе лежит активация структур ствола мозга и мозжечка посредством электростимуляции передней поверхности языка, насыщенной разными видами рецепторов, с дополнением свободных нервных окончаний [11]. Передача нервных импульсов от передней поверхности языка непосредственно в структуры ствола мозга обеспечивается за счет тройничного и лицевого нервов. Происходит первичная активация ядер тройничного нерва и одновременная стимуляция соседнего ядра одиночного пути через лицевой нерв, непосредственное воздействие также оказывается на кохлеарные ядра, структуры коры и спинного мозга шейного отдела (C1-C3). Под вторичную активацию попадают ретикулярная формация, комплекс вестибулярных ядер и вентральная часть мозжечка, в которой проходят основные проводящие пути, отвечающие за контроль двигательных функций и положение тела в пространстве [12].

До настоящего времени основным методом оценки эффективности нейрореабилитации было сравнение показателей неврологических шкал до и после лечения. Для планирования лечения и прогнозирования его исхода важно понимать, какие изменения происходят в головном мозге на структурном и функциональном уровнях и на какие отделы нервной системы должно быть направлено лечебное воздействие, чтобы добиться лучших результатов.

Одним из современных методов нейровизуализации является магнитно-резонансная трактография (МР-трактография), применение которой позволяет определить минимальные изменения проводящих путей головного мозга. Еще в 1994 году Бассер и др. провели подробное исследование структуры и целостности нейронов в головном мозге с использованием диффузионной тензорной визуализации (DTI) [13], однако со временем было установлено, что данная модель имеет погрешности в областях мозга, содержащих пересекающиеся волокна, два или более пучка с разной ориентацией в одном вокселе [14, 15]. По оценкам, почти 90 % вокселей белого вещества содержат скрещивание волокон [16]. Для преодоления ограничений диффузионно-тензорной модели и более точного представления микроструктуры белого вещества были разработаны новые и более математически сложные модели [17–19], одной из которых является обобщенная визуализация q-выборки (generalized Q-sampling imaging, GQI), в основе которой лежит модель вычисления МР-сигналов, полученных с помощью диффузионной визуализации с высоким угловым разрешением (High Angular Resolution Diffusion Imaging, HARDI). Более высокое угловое разрешение обеспечивает более точное представление распределения диффузии воды в вокселе (50 направлений градиента вместо 6) [20].

Исследования показали большую чувствительность и специфичность трактографии на основе GQI для обнаружения различий в характеристиках диффузии белого вещества по сравнению с DTI [21–23].

Основным показателем диффузионно-тензорной визуализации является фракционная анизотропия (fractional anisotropy, FA, ФА), а показателем обобщенной визуализации q-выборки — количественная анизотропия (quantitative anisotropy, QA, КА) [24].

Определение морфологических изменений проводящих путей позволяет оценить степень двигательных нарушений и определить реабилитационный потенциал с разработкой прогностических критериев ДЦП [25]. Исследование механизмов нейропластичности при ДЦП на фоне проводимого лечения также актуальны в плане разработки новых и усовершенствования существующих методик нейрореабилитации.

Цель исследования — изучение структурных изменений проводящих путей белого вещества головного мозга у пациентов со спастической диплегией после транслингвальной нейростимуляции путем применения методики МР-трактографии.

Материалы и методы исследования

Проведено открытое одноцентровое контролируемое исследование по изучению структурных изменений проводящих путей белого вещества головного мозга у пациентов с ДЦП с формой спастической диплегии в поздней резидуальной стадии с сохранным интеллектом, без патологических изменений при электроэнцефалографии и аномалий развития головного мозга в анамнезе. Всего обследовано 18 детей. Средний возраст составил 8 ± 5 лет (от 3 до 15 лет).

У всех пациентов был проведен осмотр неврологом, сбор анамнеза и жалоб, оценка состояния двигательных функций до и после нейростимуляции по неврологическим шкалам:

– шкала Ашворта, характеризующая спастичность мышц. Уровень спастичности выражается в баллах от 1 (легкая) до 5 (очень сильная); спастичность верхних (ASHH) и нижних (ASHL) конечностей оценивалась отдельно;

– шкала FMS (функциональная моторная шкала) для оценки освоения моторных навыков. Уровень выражается в баллах от 6 (легкая недостаточность) до 1 (очень сильный дефицит); оценку проводили в трех разных вариантах: при свободном поведении и передвижении на небольших расстояниях до 5 м (FMS 5); на расстоянии до 50 м (FMS 50) и на расстоянии до 500 м (FMS 500).

Также пациентам перед нейростимуляцией была выполнена электроэнцефалография для исключения эпилептической активности.

Все пациенты получали стандартное восстановительное лечение (массаж, занятия на тренажерах, водолечение, роботизированную механотерапию и специальную лечебную гимнастику — 10 еже-

дневных занятий длительностью 20 минут) в сочетании с транслингвальной нейростимуляцией.

Всем пациентам была выполнена комплексная МРТ в двух временных точках (до и после курса транслингвальной нейростимуляции) на томографе с индукцией магнитного поля 3,0 Тл, включавшая традиционный протокол в 3-х взаимно перпендикулярных плоскостях (с использованием стандартных импульсных последовательностей T1-, T2-, TIRM, MPRAGE), а также диффузионно-взвешенных изображений — DWI (Diffusion-Weight Imaging).

Параметры импульсной последовательности МР-трактографии (ep2d_diff_MDDW_20_p2): TR/TE — 4000/92 мс; направления — 48; матрица — 256×256 ; толщина среза/зазор — 4,5/1; максимальный коэффициент диффузии (b-value) — 1000 с/мм² для всех 16 направлений градиента. Время сканирования — 3 минуты 42 секунды.

Из анализа МР-данных были исключены изображения с двигательными артефактами, а также выраженными морфологическими изменениями головного мозга, такими как гидроцефалия и обширные постишемические изменения.

Статистическую обработку и оценку результатов выявления структурных изменений проводящих путей головного мозга выполняли с помощью программного обеспечения для трактографии — DSI Studio.

Диффузионная МР-коннектометрия была использована для получения корреляционной трактографии, при которой КА коррелирует с изменениями после транслингвальной нейростимуляции. Для получения корреляции использовался непараметрический критерий Спирмена (FDR = 0,05).

Таблица 1. Численные значения результатов использования шкалы Ашворта до и после ТЛНС ($p < 0,01$)

Индекс спастичности рук, ASHH			Индекс спастичности ног, ASHL		
До	После	%	До	После	%
$2,7 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,1$	-17	$3,1 \pm 0,1$	$2,4 \pm 0,1$	-23

Таблица 2. Численные значения результатов шкал FMS 5, FMS 50 и FMS 500 до и после ТЛНС ($p < 0,01$)

FMS 5			FMS 50			FMS 500		
До	После	%	До	После	%	До	После	%
$2,1 \pm 0,1$	$3,3 \pm 0,1$	59	$1,9 \pm 0,1$	$2,8 \pm 0,1$	51	$1,7 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,1$	31

Постпроцессинговая обработка данных МР-трактографии с реконструкцией проводящих путей позволила визуализировать структурные изменения головного мозга после транслингвальной нейростимуляции.

Результаты исследования и их обсуждение

У всех пациентов после нейростимуляции клинически отмечено улучшение координации движений и снижение мышечного тонуса с формированием новых моторных навыков, улучшение двигательной функции конечностей. Выявлено статистически значимое снижение индекса спастичности до 17 % для рук и 23 % для ног (табл. 1), улучшение качества моторных навыков по всем трем шкалам: FMS 5 до 59 %, FMS 50 до 51 %, FMS 500 до 31 % (табл. 2).

По данным традиционной МРТ у всех обследованных пациентов были выявлены перивентрикулярные кистозно-глиозные изменения постгипоксического генеза, у 16 пациентов обнаружены признаки истончения мозолистого тела (преимущественно в области валика), у 9 пациентов было отмечено умеренное расширение желудочковой системы головного мозга (преимущественно за счет задних рогов боковых желудочков). Различий между структурными изменениями головного мозга на нативных МР-изображениях до и после транслингвальной нейростимуляции не выявлено.

При анализе данных МР-трактографии было выявлено статистически значимое повышение КА в колоне и валике мозолистого тела, нижнем лобно-затылочном пучке слева, средних ножках мозжечка (рис. 1, 2).

Согласно современным данным, изначальное снижение КА мозолистого тела у детей со спастической диплегией обусловлено его истончением и коррелирует с тяжестью двигательных нарушений, а также является точным индикатором моторного дефицита, особенно в отношении улучшения мануальных навыков [26–28]. Увеличение КА мозолистого тела после транслингвальной нейростимуляции свидетельствует о повышении эффективности существующих нейронных сетей и усиления синаптогенеза, что клинически проявляется в формировании новых моторных навыков, доведения их до автоматизма, а это, в свою очередь, значительно повышает качество жизни и расширяет двигательные возможности пациента.

Нижний лобно-затылочный пучок — вентральный ассоциативный путь, соединяющий лобную долю с затылочной и теменной через височную долю и островок, и может играть определенную

роль в смешанной сенсорно-моторной интеграции за счет среднего компонента [29], и соответственно повышение КА в пучке свидетельствует об улучшении проведения нервных импульсов по проводящему пути и коррелирует с улучшением двигательных функций.

Средние ножки мозжечка соединяются с мостом и содержат поперечные волокна к нейронам коры полушарий. Через средние ножки проходит корково-мосто-мозжечковый путь (часть пирамидного пути), благодаря которому кора большого мозга обеспечивает контроль над деятельностью мозжечка, который является центром равновесия и координации движений [30]. Можно предположить, что повышение КА в средних ножках мозжечка после транслингвальной нейростимуляции усиливает корковую регуляцию и коррекцию движений в процессе их выполнения, программирование движений и двигательное научение, т. е. формирование моторных навыков и перевод произвольных движений в автоматизированные.

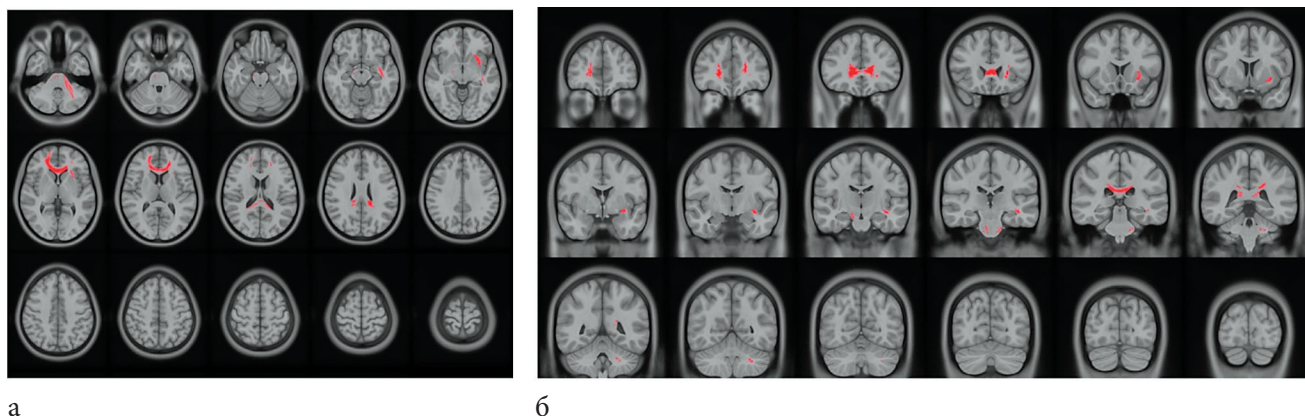
Заключение

Транслингвальная нейростимуляция позволяет воздействовать на все компоненты моторной активности, в результате чего активируются процессы нейропластичности и головной мозг у пациентов со спастической диплегией становится более восприимчив к двигательной реабилитации, направленной на восстановление двигательного контроля и формирование новых моторных навыков.

Проведение МР-трактографии позволяет оценить микроструктурные изменения белого вещества и структурно-функциональное состояние моторных и сенсорных проводящих путей до и после транслингвальной нейростимуляции, что представляется важным для определения прогностического значения данного метода и имеет существенное клинико-диагностическое значение. Увеличение КА в проводящих путях после нейростимуляции, ответственных за двигательную функцию, коррелирует с клиническими данными в виде уменьшения спастичности и формирования моторных навыков у детей со спастической диплегией и доказывает, что мозг ребенка пластичен и способен к удивительной реорганизации, механизмы которой мы только начинаем изучать.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

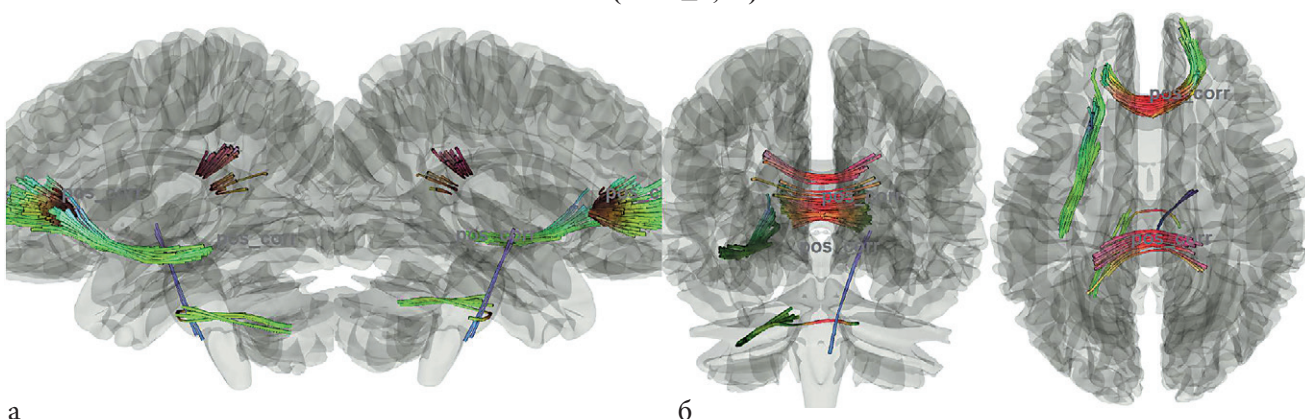


a

б

Рис. 1. Графическое представление результатов межгруппового статистического анализа: карты со схематическим представлением, совмещенные с анатомическим атласом головного мозга в аксиальной (а) и корональной (б) плоскостях. Показаны изменения, возникающие после транслингвальной нейростимуляции. Красным отмечены проводящие пути с повышением КА (FDR ≤ 0,05)

Fig. 1. Graphical representation of the results of inter-group statistical analysis: maps with a schematic representation, combined with an anatomical atlas of the brain. The changes that occur after translingual neurostimulation are shown. Tracks with an increase in the QA coefficient are marked in red (FDR ≤ 0,05)



a

б

Рис. 2. Графическое представление результатов межгруппового статистического анализа: 2D-реконструкция в сагиттальной плоскости (а) и корональной плоскости (б).

Показаны проводящие пути с повышением КА после транслингвальной нейростимуляции
Fig. 2. Graphical representation of the results of inter-group statistical analysis: 2D reconstruction in the sagittal plane (a) and coronal plane (b). Tracks of increasing the QA coefficient after translingual neurostimulation are shown

Список литературы / References

1. Federal clinical guidelines for providing medical care to children with cerebral palsy. Union of Pediatricians of Russia. 2013. 28 p. In Russian [Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с детским церебральным параличом. Союз педиатров России. 2013. 28 с.].
2. Kodaneva LN, Adijatullina NV. The possibility of hydro kinesitherapy in the rehabilitation of children with the disease Little. Uchenye zapiski universiteta im. P.F. Lesgafta. 2018;1(155):122-126. In Russian [Коданева Л.Н., Адиятуллина Н.В. Возможности гидрокинезотерапии в реабилитации детей с болезнью Литтля. Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта. 2018;1(155):122-126.].

ски университета имени П.Ф. Лесгафта. 2018;1(155):122-126.].

3. Oskoui M, Coutinho F, Dykeman J, et al. An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. Dev Med Child Neurol. 2013;55(6):509-519. DOI: 10.1111/dmcn.12080.

4. Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Kurenkov AL, et al. Kompleksnaya otsenka dvigatel'nykh funktsii u patsientov s detским tserebral'nym paralichom. M: Pediatr, 2014. 84 p. In Russian [Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Куренков А.Л. и др. Комплексная оценка двигательных функций у пациентов с детским церебральным параличом. М: ПедиатрЪ, 2014. 84 с.].

5. Dean E. Cerebral palsy. *Nurs Child Young People*. 2017;29(3):11. DOI: 10.7748/ncyp.29.3.11.s11.
6. Badalyan LO. Detskaya nevrologiya. M.: MEDpress-inform, 2016. 608 p. In Russian [Бадалян Л.О. Детская неврология. М.: МЕДпресс-информ, 2016. 608 с.].
7. Troska ZA, Shershneva OA. Improvement of professional rehabilitation of children with cerebral palsy. *Scientific notes of RSSU*. 2015 14(3/130):156-167. In Russian [Троска З.А., Шершнева О.А. Совершенствование профессиональной реабилитации детей, больных ДЦП. Ученые записки Российского государственного социального университета. 2015;14(3/130):156–167].
8. Zvozil AV, Morenko ES, Vissarionov SV et al. Functional and spinal stimulation in complex aftertreatment with cerebral spastic infantile paralysis. *Advances in current natural sciences*. 2015;2:40-46. In Russian [Звозил А.В., Моренко Е.С., Виссарионов С.В. и др. Функциональная и спинальная стимуляция в комплексной реабилитации пациентов с ДЦП. Успехи современного естествознания. 2015;2:40–46].
9. Danilov YP, Tyler ME, Skinner KL, et al. Efficacy of electrostatic vestibular substitution in patients with peripheral and central vestibular loss. *J Vestib Res*. 2007;17(2–3):119–113.
10. Danilov YP, Tyler ME, Kaczmarek KA. Vestibular sensory substitution using tongue electrostatic display. In Grunwald M. *Human Haptic Perception: Basics and Applications*. Birkhauser Basel Switzerland. 2008; 467-480.
11. Ignatova TS, Scoromets AR, Kolbin VE, et al. Translingual brain neurostimulation in treatment of the pediatric cerebral palsy. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2016;(6):10–16. In Russian [Игнатова Т.С., Скоромец А.П., Колбин В.Е. и др. Транслингвальная нейростимуляция головного мозга в лечении детей с церебральным параличом. Вестник восстановительной медицины. 2016;6(76):10–16].
12. Ignatova TS, Ikoeva GA, Kolbin VE, et al. Effectiveness evaluation of translingual neurostimulation in motor rehabilitation in children with spastic diplegia. *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery*. 2019;7(2):17-24. In Russian [Игнатова Т.С., Икоева Г.А., Колбин В.Е. и др. Оценка эффективности транслингвальной нейростимуляции в двигательной реабилитации у детей со спастической диплегией. Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2019;7(2):17–24. DOI: 10.17816/PTORS7217-24].
13. Basser PJ, Pajevic S, Pierpaoli C, et al. In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magn Reson Med*. 2000;44(4):625–632. DOI: 10.1002/1522-2594(200010)44:4<625::aid-mrml17>3.0.co;2-o.
14. Schilling K, Gao Y, Janve V, et al. Can increased spatial resolution solve the crossing fiber problem for diffusion MRI? *NMR Biomed*. 2017;30(12):1–29. DOI: 10.1002/nbm.3787
15. Tournier J-D, Calamante F, Gadian DG, et al. Direct estimation of the fiber orientation density function from diffusion-weighted MRI data using spherical deconvolution. *Neuroimage*. 2004;23(3):1176–1185. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2004.07.037.
16. Chandwani R, Kline JE, Harpster K, et al. Early micro- and macrostructure of sensorimotor tracts and development of cerebral palsy in high risk infants. *Hum Brain Mapp*. 2021;42(14):4708-4721. DOI: 10.1002/hbm.25579.
17. Jeurissen B, Tournier JD, Dhollander T, et al. Multi-tissue constrained spherical deconvolution for improved analysis of multi-shell diffusion MRI data. *Neuroimage*. 2014;103:411–426. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2014.07.061.
18. Wang Y, Wang Q, Halder JP, et al. Quantification of increased cellularity during inflammatory demyelination. *Brain*. 2011;134(Pt 12):3590-601. DOI: 10.1093/brain/awr307.
19. Zhang H, Schneider T, Wheeler-Kingshott CA, et al. NODDI: Practical in vivo neurite orientation dispersion and density imaging of the human brain. *Neuroimage*. 2012;61(4):1000–1016. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.03.072.
20. Hess CP, Mukherjee P, Han ET, et al. Q-ball reconstruction of multimodal fiber orientations using the spherical harmonic basis. *Magn Reson Med*. 2006;56(1):104–117. DOI: 10.1002/mrm.20931.
21. Auriat AM, Borich MR, Snow NJ, et al. Comparing a diffusion tensor and non-tensor approach to white matter fiber tractography in chronic stroke. *Neuroimage Clin*. 2015;7:771–781. DOI: 10.1016/j.nicl.2015.03.007.
22. Jeurissen B, Leemans A, Tournier J, et al. Investigating the prevalence of complex fiber configurations in white matter tissue with diffusion magnetic resonance imaging. *Hum Brain Mapp*. 2013;34(11):2747–2766. DOI: 10.1002/hbm.22099.
23. Jin Z, Bao Y, Wang Y, et al. Differences between generalized Q-sampling imaging and diffusion tensor imaging in visualization of crossing neural fibers in the brain. *Surg Radiol Anat*. 2019;41(9):1019–1028. DOI: 10.1007/s00276-019-02264-1.
24. Yeh F-C, Vettel JM, Singh A, et al. Quantifying differences and similarities in whole-brain white matter architecture using local connectome fingerprints. *PLOS Comput Biol*. 2016;12(11):e1005203. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1005203.
25. Mamedyarov AM, Namazova-Baranova LS, Ermolina YV, et al. Assessment of motor and sensory pathways of the brain using diffusion-tensor tractography in children with cerebral palsy. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2014;9–10:70–76. In Russian [Мамедьяров А.М., Намазова-Баранова Л.С., Ермолина Ю.В. и др. Возможности оценки моторных и сенсорных проводящих путей головного мозга с помощью диффузионно-тензорной трактографии у детей с детским церебральным параличом. Вестник Российской академии медицинских наук. 2014;9–10:70–76].
26. Zykin PA, Yalifimov AN, Aleksandrov TA, et al. Developmental features of corpus callosum in children revealed by MRI. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(1):37-48. DOI: 10.17816/PED9137-48. In Russian [Зыкин П.А., Ялфимов А.Н., Александров Т.А. и др. Особенности развития мозолистого тела мозга детей по данным МРТ. Педиатр. 2018;9(1):37–48. DOI: 10.17816/PED9137-48].
27. Mourao LF, Friel KM, Sheppard JJ, et al. The role of the corpus callosum in pediatric dysphagia: preliminary findings from a diffusion tensor imaging study in children with unilateral spastic cerebral palsy. *Dysphagia*. 2017;32(5):703–713. DOI: 10.1007/s00455-017-9816-0.
28. Weinstein M, Green D, Geva R, et al. Interhemispheric and intrahemispheric connectivity and

manual skills in children with unilateral cerebral palsy. *Brain Struct Funct.* 2014;219(3):1025-1040. DOI: 10.1007/s00429-013-0551-5.

29. Potapov AA, Goryainov SA, Zhukov VYu, et al. The long association pathways of the white matter: the modern neuroscience view. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko.* 2014;78(5):66-77. In Russian [Потапов А.А., Горайнов С.А., Жуков В.Ю. и др. Длинные ассоциативные пути белого вещества головного мозга: современный взгляд с позиции нейронаук. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. 2014;78(5):66-77.]

30. Vagapova VSh, Borzilova OKh, Rybalko DYU, et al. *Funktsional'naya anatomiya tsentral'noi nervnoi sistemy: uchebnoe posobie.* 2-e izd; ispr. i dop. Ufa: Izd-vo FGBOU VO BGMU Minzdrava Rossii, 2018. 111 p. In Russian [Вагапова В.Ш., Борзилова О.Х., Рыбалко Д.Ю. и др. Функциональная анатомия центральной нервной системы: учебное пособие. 2-е изд; испр. и доп. Уфа: Изд-во ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2018. 111 с.]

Информация об авторах:

Анпилогова Кристина Сергеевна, клинический ординатор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Чегина Дарья Сергеевна, аспирант кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Игнатова Татьяна Сергеевна, врач-невролог, СПб ГБУЗ «Городская больница № 40»;

Ефимцев Александр Юрьевич, к.м.н., ведущий научный сотрудник НИЛ лучевой визуализации, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Труфанов Геннадий Евгеньевич, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела лучевой диагностики, заведующий кафедрой лучевой диагностики и медицинской визуализации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Anpilogova Kristina S., Resident of Radiology Department, Almazov National Medical Research Centre;

Chegina Daria S., Postgraduate Student, Department of Radiation Diagnostics and Medical Imaging, Almazov National Medical Research Centre;

Ignatova Tatiana S., Neurologist, City Hospital № 40;

Efimtsev Aleksandr Yu., PhD, Leading Researcher, Research Laboratory of Radiation Imaging, Almazov National Medical Research Centre;

Trufanov Gennadiy E., Dr. Sc., Professor, Chief Researcher of the Research Department of Radiation Diagnostics, Head of the Department of Radiation Diagnostics and Medical Imaging, Almazov National Medical Research Centre.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ АЛЬДОСТЕРОНА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ, ЗНАЧИМОСТЬ КОРРЕКЦИИ ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ. ЧТО ИЗВЕСТНО О ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ МИШЕНЯХ

Карабешкина В. А., Ишкараева В. В., Зазерская И. Е.

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

Контактная информация:

Ишкараева Валентина Владимировна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: Yahont84@list.ru

Статья поступила в редакцию 23.09.2021
и принята к печати 19.10.2021.

Резюме

Альдостерон – основной минералокортикостероидный гормон коры надпочечников у человека. Он играет ключевую роль в регуляции функции почек и сердечно-сосудистой системы. Особенно возрастает его роль в адаптации организма женщины во время беременности и заключается в поддержании баланса электролитов, артериального давления, обеспечении достаточной инвазии трофобласта и адекватной плацентарной перфузии. Данная статья описывает механизм синтеза и действия альдостерона, его биологическую роль и место в структуре ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Особое место уделяется альдостерону в поддержании гемодинамики во время физиологически протекающей беременности, а также нарушениям РААС как ключу в понимании звеньев патогенеза преэклампсии.

Ключевые слова: альдостерон, беременность, преэклампсия, ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Для цитирования: Карабешкина В.А., Ишкараева В.В., Зазерская И.Е. Физиологическая роль альдостерона при беременности, значимость коррекции при патологических состояниях. Что известно о фармакологических мишенях. Трансляционная медицина. 2021;8(4):34-45. DOI: 10.18705/2311-4495-2021-8-4-34-45

PHYSIOLOGICAL ROLE OF ALDOSTERONE IN PREGNANCY, IMPORTANCE OF CORRECTION IN PATHOLOGICAL CONDITIONS. WHAT IS KNOWN ABOUT PHARMACOLOGICAL TARGETS

Karabeshkina V. A., Ishkaraeva V. V., Zazerskaya I. E.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Ishkaraeva Valentina V.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.

E-mail: Yahont84@list.ru

Received 23 September 2021; accepted
19 October 2021.

Abstract

Aldosterone is the main mineralocorticosteroid hormone of the human adrenal cortex. It plays a key role in the regulation of kidney and cardiovascular function. Its role especially increases in the adaptation of the woman's body during pregnancy, and consists in maintaining the balance of electrolytes, blood pressure, ensuring sufficient trophoblast invasion and adequate placental perfusion. This article describes the mechanism of synthesis and action of aldosterone, its biological role and place in the structure of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). A special place is given to aldosterone in maintaining hemodynamics during physiological pregnancy, and to violations of the RAAS, as a key to understanding the links in the pathogenesis of preeclampsia.

Key words: aldosterone, preeclampsia, pregnancy, renin-angiotensin-aldosterone system.

For citation: Karabeshkina VA, Ishkaraeva VV, Zazerskaya IE. Physiological role of aldosterone in pregnancy, importance of correction in pathological conditions. What is known about pharmacological targets. Translational Medicine. 2021;8(4):34-45. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2021-8-4-34-45

Список сокращений: АПФ — ангиотензинпревращающего фермента, ОЦК — объем циркулирующей крови, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Введение

Альдостерон — стероидный гормон коры надпочечников, обладающий минералокортикоидной активностью. Выделен из надпочечников в кристаллической форме в 1953 году англо-швейцарской группой исследователей, возглавляемой Симпсоном и Тейтом. Нормальная концентрация альдостерона в крови около 6 нг на 100 мл, объем секреции — от 150 до 250 мкг/день [1], 50-70 % циркулирующего альдостерона связаны с альбумином или слабо с кортикостероид-связывающим

глобулином, 30-50 % альдостерона плазмы циркулирует в свободном виде. Время полужизни в циркуляции составляет 15-20 мин, затем он быстро инактивируется в печени до тетрагидроальдостерона [1, 2]. Альдостерон участвует в поддержании должного уровня системного артериального давления и достаточного кровотока в жизненно важных органах [3]. Кроме того, он играет значимую роль в ремоделировании сосудов, развитии коллагена и модификации эндотелия. Особенно возрастает роль альдостерона в адаптации организма женщины во время беременности и заключается в поддержании баланса электролитов, артериального давления, обеспечении достаточной инвазии трофобласта и адекватной плацентарной перфузии [4]. Развитие и прогрессирование патологических изменений в организме у пациенток с преэклампсией неизбежно связано со сложными

и разнонаправленными нарушениями в различных компонентах ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [3].

Механизм синтеза альдостерона

Альдостерон синтезируется в клетках клубочковой зоны надпочечников двумя путями: быстро (в течение нескольких минут) и медленно (от нескольких часов до дней). Быстрая регуляция осуществляется благодаря ангиотензину II, который связывает рецепторы к ангиотензину II типа 1

(AT1-R), увеличивая движение холестерина в митохондрии (рис. 1). В митохондриях холестерин превращается в прегненолон в результате расщепления боковой цепи P-450 (CYP11A1), который затем метаболизируется до альдостерона [5].

Медленная регуляция также осуществляется ангиотензином II и калием. Ангиотензин II связывает рецепторы к ангиотензину II типа 1 (AT1-R), активируя фосфолипазу C, высвобождая диацилглицерол и инозитол 1,4,5-трифосфат (рис. 2). Диацилглицерол активирует протеинкиназу C и протеинкиназу



Рис. 1. Быстрая регуляция альдостерона (адаптировано из Singh AK, Williams GH. Textbook of Nephro-Endocrinology. Academic Press, 2008. p. 522)

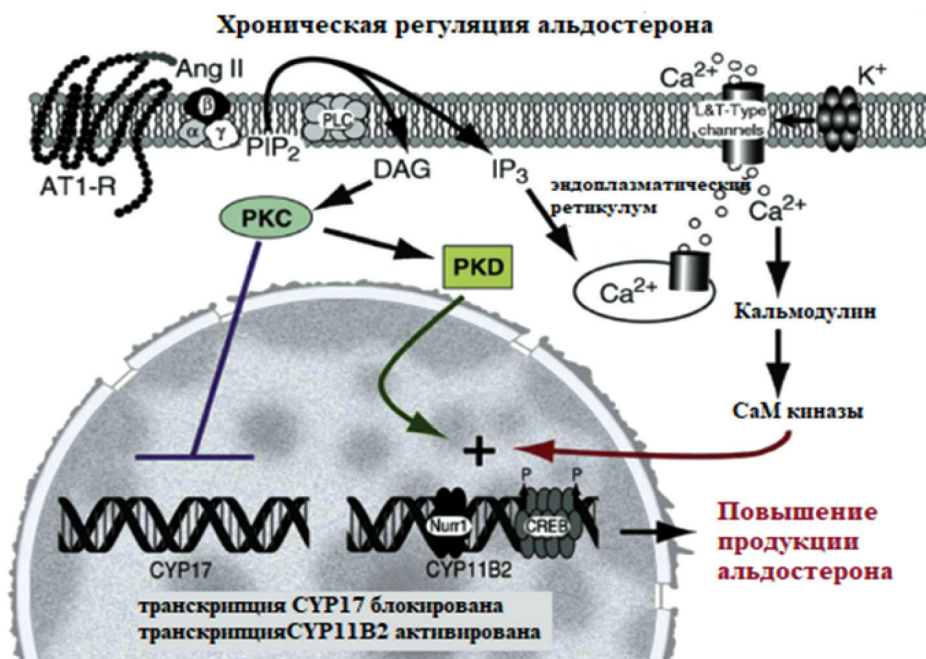


Рис. 2. Медленная регуляция альдостерона (адаптировано из Singh AK, Williams GH. Textbook of Nephro-Endocrinology. Academic Press, 2008. p. 522)

Д. Инозитол 1,4,5-трифосфат способствует высвобождению внеклеточного Са. Протеинкиназа С ингибирует транскрипцию 17-альфа-гидроксилазы, Са и протеинкиназа Д и способствуют транскрипции альдостеронсинтазы CYP11B2, увеличивая продукцию альдостерона [5].

Механизм действия альдостерона

Диффундируя внутрь эпителиальных клеток почечных канальцев, альдостерон соединяется с белком-рецептором цитоплазмы. Проникая в ядро, данный комплекс индуцирует определенные участки ДНК с образованием мРНК, приводя к синтезу белков, увеличивающих количество насосов Na⁺, K⁺ - АТФазы, которые отвечают за реабсорбцию ионов натрия и экскреции ионов калия эпителиальными клетками дистальных отделов нефрона.

Альдостерон в структуре РААС

Регуляция секреции альдостерона в структуре РААС происходит по механизму отрицательной обратной связи: при возрастании K⁺ во внеклеточной жидкости и снижении уровня Na⁺ в крови увеличивается секреция ренина, протеолитического фермента, синтезируемого юкстагломерулярными клетками афферентных артериол почек (рис. 3). Ренин катализирует превращение ангиотензиногена в ангиотензин I, который затем под действием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), отщепляющего от него два аминокислотных остатка, превращается в ангиотензин II. В свою очередь, ангиотензин II стимулирует синтез и секрецию альдостерона, сужение сосудов периферических

артерий, связываясь с рецепторами 1 типа (AT₁-R), и вазодилатацию, взаимодействуя с рецепторами 2 типа (AT₂-R) [5]. Физиологическая роль AT₂-R заключается в сдерживании чрезмерных вазоконстрикторных и цитопротрофических эффектов AT II, опосредованных через AT₁-R. Поступив в кровь, альдостерон усиливает реабсорбцию натрия и воды в почках, увеличивая объем внеклеточной жидкости. В результате повышенные уровни натрия и внеклеточной жидкости воздействуют на клетки юкстагломерулярного аппарата, снижая синтез ренина [3].

Физиологическая роль альдостерона в организме

Альдостерон играет ключевую роль в регуляции функции почек и сердечно-сосудистой системы, а именно в гормональной регуляции объема крови и артериального давления, а также в разнообразии функциональных проявлений, связанных с нарушением работы этих систем [1, 6]. Возрастание активности РААС, и альдостерона в частности, сопровождается ростом артериального давления в результате спазма артериол, увеличения активности других вазоконстрикторных факторов, увеличения объема циркулирующей крови (ОЦК), повышения общего периферического сосудистого сопротивления, усиления реабсорбции натрия и воды в почечных канальцах. Альдостерон участвует в поддержании должного уровня системного артериального давления и достаточного кровотока в жизненно важных органах [3].

Кроме того, он играет роль в ремоделировании сосудов, развитии коллагена и модификации

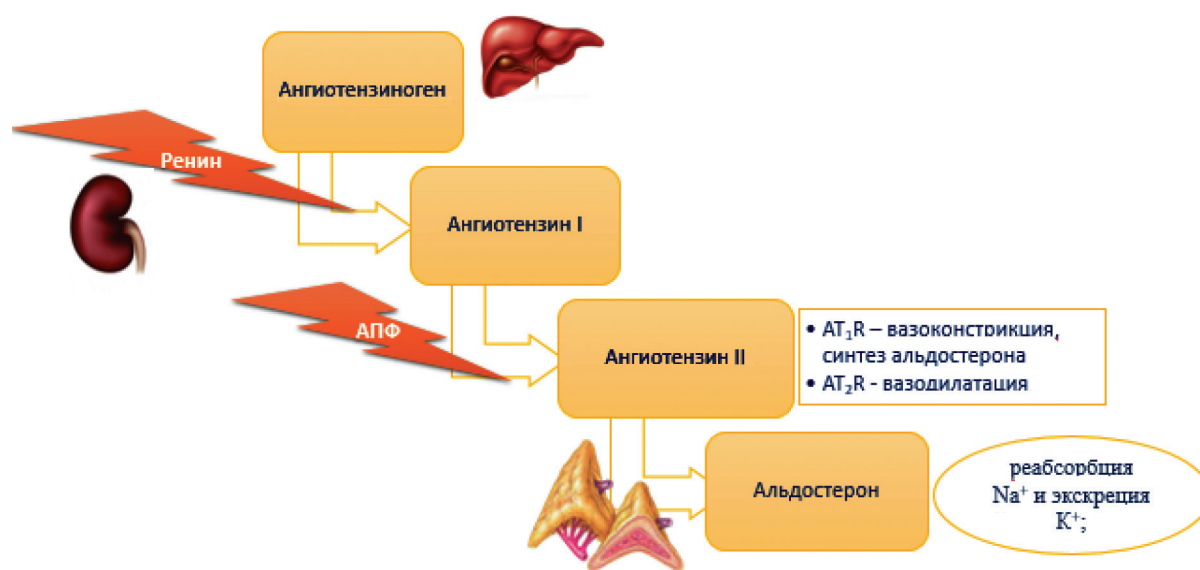


Рис. 3. Альдостерон в структуре РААС

эндотелия. Мишенью для действия альдостерона в этих направлениях является AT₁-R. Установлено также, что альдостерон оказывает прямое воздействие на гладкомышечные клетки сосудов и кардиомиоциты, индуцируя структурные изменения и способствуя гипертрофии и фиброзу миокарда и артериальной стенки [2, 3]. Действие альдостерона приводит также к увеличению количества AT₁рецепторов в сердечно-сосудистой системе и потенцированию эффектов РААС [3]. В различных исследованиях было показана роль альдостерона в развитии оксидативного стресса, индуцировании эндотелиальной дисфункции, воспаления и фиброза в различных органах и тканях [7].

Так, нарушение выработки альдостерона в сердечно-сосудистой системе ведет к ее ремоделированию за счет развития воспаления, гипертрофии миоцитов, сердечного фиброза, нарушения работы Na⁺, K⁺ насосов, снижению эндотелий-зависимой дилатации, провоцируя развитие аритмии, сердечной недостаточности, повышение артериального давления.

Похожие эффекты наблюдаются и при чрезмерной активации РААС в почках, ведущей к индуцированию и поддержанию повреждения почек и тубулоинтерстициального фиброза с воспалительным компонентом [7, 8]. Также есть данные, что гипертония, вызванная повышенной секрецией альдостерона, характеризуется более ранним началом и более серьезным повреждением почек, чем первичная гипертония [9].

Также существуют исследования, описывающие различные влияния альдостерона и на центральную нервную систему. Рецепторы к альдостерону имеются в ядре солитарного тракта в продолговатом мозге, гипоталамусе и гиппокампе. Длительная активация данных рецепторов оказывает стабильное возбуждающее действие на ЦНС, притупляя чувствительность барорецепторов, и может способствовать развитию альдостерон-индуцированной гипертонии. В исследованиях на крысах было показано, что увеличение концентрации Na⁺ в спинномозговой жидкости увеличивает синтез альдостерона, активирует восприимчивость рецепторов к альдостерону в гипоталамусе, приводя к гиперактивности симпатической нервной системы. Таким образом система РААС в ЦНС способствует регуляции сердечно-сосудистой системы за счет модуляции симпатической активности [6], а нарушение выработки альдостерона способствует развитию сердечного фиброза, гипертонии, застойной сердечной недостаточности, гиперплазии надпочечников и усугубляет заболеваемость и смертность, связанные с этими заболеваниями [7].

Изменение уровня альдостерона и его биологическая роль при беременности

Во время беременности происходят значительные изменения сердечно-сосудистой системы, и это подразумевает, среди прочего, активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [10]. РААС играет важную роль в поддержании гемодинамики во время физиологически протекающей беременности и активируется уже на ранних сроках, поддерживая баланс электролитов, артериального давления, обеспечивая достаточную инвазию трофобласта и адекватную плацентарную перфузию [4, 11].

Усиление активности альдостерона в системе РААС при нормальной беременности сопровождается увеличением сердечного выброса, объема циркулирующей крови, а также, как ни парадоксально, уменьшением общего периферического сосудистого сопротивления. Тканевая РААС была обнаружена в яичнике, плаценте и децидуальной оболочке. Она участвует в поддержании маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения и влияет на сердечно-сосудистую и почечную функцию РААС матери [12].

В норме содержание АПФ в плазме крови беременных постоянно нарастает вплоть до III триместра, увеличивая синтез ангиотензина II из ангиотензина I. Активность ренина плазмы крови возрастает в 3,7 раза в связи со стимулирующим действием повышенного количества эстрогенов, а концентрация альдостерона увеличивается в 2-3 раза по сравнению с небеременными [3], а по некоторым данным, возрастая с восьмой недели беременности, увеличивается до десяти раз к родам [13]. Эти данные были подтверждены в исследовании H. Zitouni et al. на женщинах с физиологически протекающей беременностью (табл. 1) [12]. После родов количество альдостерона в плазме быстро снижается до уровня здоровых небеременных женщин [14].

Кроме того, повышение уровня альдостерона при физиологически протекающей беременности ведет к увеличению объема плазмы путем регулирования уровней Na⁺ и K⁺, а также плацентарного внутриклеточного pH за счет стимуляции Na⁺ / H⁺ обменника синцитиотрофобласта [12].

Известно, что желтое тело секретирует факторы, прямо или косвенно модулирующие активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и влияющие на гемодинамическую адаптацию матери на ранних сроках беременности. Прогестерон, действуя как антагонист минералокортикоидных рецепторов, снижает вазопрессорные эффекты альдостерона (рис. 4) [15], а также способен усиливать диурез и экскрецию натрия с мочой. Тем самым он

препятствует задержке избытка жидкости, которую в организме беременной женщины провоцируют эстрогены и минералокортикоиды [16].

Релаксин играет важную роль при беременности как вазодилатор. Вызванное увеличением релаксина усиление почечного кровотока может играть важную роль в росте скорости клубочковой фильтрации (СКФ), связанное с беременностью [10]. Есть исследования с участием небеременных, у которых релаксин также вызывал усиление почечного кровотока, связанное с увеличением СКФ [17]. Кроме того, релаксин способен не только самосто-

ятельно выступать в качестве вазодилатора, но и индуцировать синтазу оксида азота, таким образом увеличивая количество NO, вызывающего расслабление сосудов и снижение артериального давления. В результате падения артериального давления активируются почечные барорецепторы и симпатическая нервная система, которые вместе со снижением натрия из-за повышения СКФ оказывают стимулирующее влияние на плотное пятно почек, вызывая ингибирование альдостерона прогестероном, что в свою очередь стимулирует высвобождение активного ренина почками (рис. 4, 5, 6), оказы-

Таблица 1. Изменение ренина, альдостерона и соотношения альдостерон/ренин при физиологически протекающей беременности и у небеременных

Биомаркеры	Физиологическая беременность (n = 90)	Небеременные
Ренин (pg/mL)	56,1 (35,9-71,8)	4,4-46,1
Альдостерон (pg/mL)	479,0 (228,3-832,7)	22,1-353
Альдостерон/ренин	12,2 (3,7-19,6)	<12

Примечание: адаптировано из Zitouni H, Raguema N, Gannoun MBA, et al. Impact of obesity on the association of active renin and plasma aldosterone concentrations, and aldosterone-to-renin ratio with preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2018;14:139–144. DOI: 10.1016/j.preghy.2018.09.007.

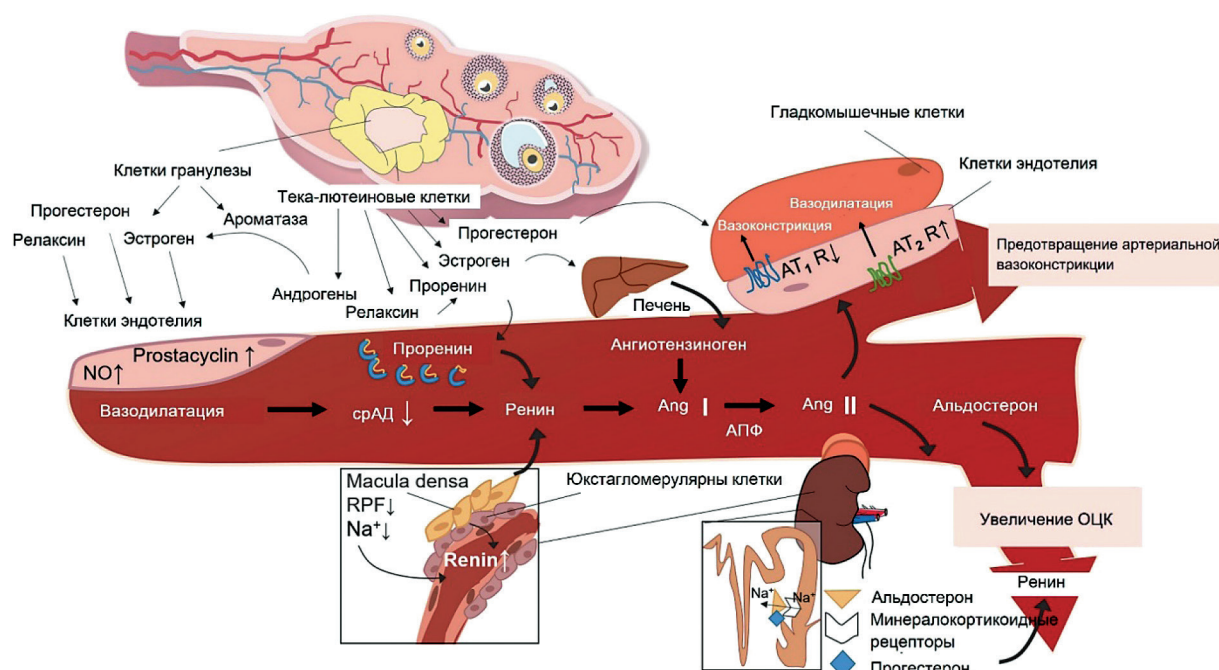


Рис. 4. Синтез альдостерона при физиологической беременности
(адаптировано из Wiegel RE, von Versen-Höynck F, Steegers-Theunissen RPM, et al.

Prorenin periconceptionally and in pregnancy: Does it have a physiological role? *Mol Cell Endocrinol.* 2021;522:111–118. DOI: 10.1016/j.mce.2020.111118)

вающего положительное влияние на дальнейшую выработку альдостерона [10].

В недавних исследованиях была доказана роль альдостерона в стимуляции выработки плацентарного фактора роста (PIGF) плацентой при беременности [18], что особенно важно в поддержании плацентарного ангиогенеза и пролиферации трофобласта для адекватного развития плода [19, 20].

В некоторых исследованиях было показано, что не только РААС, но и плацентарный фактор роста

(PIGF) и подавление синтеза растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) также способны стимулировать выработку альдостерона, дополняя РААС. Достаточный уровень альдостерона способствует благополучному росту плода и адекватной перфузии плаценты, обеспечивая ангиогенную стимуляцию и дальнейшую выработку альдостерона, а также поддерживая эндотелиальную целостность, что также способствует синтезу вазодилаторов для поддержания адекватного артериального давления. Несмотря на подавление синтеза ренина



Рис. 5. Действия гормонов яичников, плаценты и децидуальной ткани на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему во время беременности: П (PP) — рецептор проренина



Рис. 6. Действия гормонов яичников, плаценты и децидуальной ткани на обмен натрия во время беременности



Рис. 7. Роль альдостерона и Na^+ в регуляции артериального давления во время беременности

умеренно повышенным уровнем Na^+ , уровень альдостерона остается достаточным для поддержания объема плазмы, способного обеспечивать плацентарную перфузию (рис. 7) [21]. Также была доказана положительная корреляция между весом плода и уровнем альдостерона при беременности [21, 22].

Вследствие повышенной стимуляции РААС, в частности увеличения уровня альдостерона, повышается интенсивность обмена электролитов, отличающаяся относительной гипернатриемией, обеспечивающей увеличение объема плазмы, и гиперкалиемией, повышенным выделением калия и натрия с мочой. Повышение клубочковой фильтрации (до 50 %) приводит к возрастанию количества фильтруемого натрия при минимальных количествах экскреции. Вследствие этого беременные особенно чувствительны к изменениям почечной реабсорбции натрия: при некомпенсированной почечной экскреции быстро развивается гиповолемия. У беременных с дефектом РААС, вследствие недостаточной реабсорбции натрия и воды, гиповолемия прогрессирует по мере увеличения срока беременности [3] и является дополнительным фактором, приводящим к плацентарной гипоксии. Кроме того, в некоторых исследованиях также было показано, что уменьшение объема плазмы в третьем триместре и низкий вес ребенка при рождении были связаны с низким содержанием ренина плазмы и циркулирующего альдостерона на поздних сроках беременности [15].

Изменение уровня альдостерона и его биологическая роль при преэклампсии

Исследования продемонстрировали, что выработка ренина в почках при преэклампсии угнетена

на в большей степени, чем секреция альдостерона в надпочечниках [3]. Эти данные были подтверждены в исследовании Н. Zitouni et al. на женщинах с физиологически протекающей беременностью и у беременных с преэклампсией (табл. 2). Компенсаторные изменения в РААС, происходящие при нормальной беременности, нарушаются у беременных с преэклампсией. Это приводит к сужению капилляров, повреждению почек и нарушению водно-солевого баланса [12].

У беременных с преэклампсией содержание АПФ в плазме крови во II триместре значительно ниже нормы [3], что является дополнительным фактором в уменьшении синтеза альдостерона.

Однако при преэклампсии в условиях дефицита прогестерона, обладающего конкурентным и противоположным по отношению к альдостерону действием на экскрецию натрия почечными канальцами, формируется «относительный гиперальдостеронизм» [3], что может быть дополнительным фактором в возрастании плотности AT1-R при преэклампсии, особенно при тяжелых формах. Возможно, именно в результате связывания тромбоцитами AT II происходит уменьшение продолжительности их жизни.

У пациенток с преэклампсией происходит задержка натрия в организме, выражающаяся в низкой исходной экскреции натрия с мочой и достоверном повышении содержания натрия в эритроцитах. По-видимому, гипонатриемия в условиях повышенной сосудистой проницаемости при преэклампсии связана с избыточным поступлением электролита из плазмы и накоплением ионов натрия в интерстициальном пространстве и внутриклеточно [3].

Таблица 2. Изменение ренина, альдостерона и соотношения альдостерон/ренин при физиологически протекающей беременности и у беременных с преэклампсией

Биомаркеры	Физиологическая беременность (n = 90)	Преэклампсия (n = 90)
Ренин (pg/mL)	56,1 (35,9-71,8)	34,5 (16,0-46,8)
Альдостерон (pg/mL)	479,0 (228,3-832,7)	119,2 (31,5-530,0)
Альдостерон/ренин	12, (3,7-19,6)	8,2 (1,4-20,9)

Примечание: адаптировано из Zitouni H, Raguema N, Gannoun MBA, et al. Impact of obesity on the association of active renin and plasma aldosterone concentrations, and aldosterone-to-renin ratio with preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2018;14:139–144. DOI: 10.1016/j.preghy.2018.09.007.

Исследования также показали, что содержание PlGF достоверно ниже при преэклампсии по сравнению с физиологически протекающей беременностью [23].

Таким образом, развитие и прогрессирование патологических изменений в почечной ткани у пациенток с преэклампсией неизбежно связано со сложными и разнонаправленными нарушениями в различных компонентах РААС. При этом результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют в пользу того, что альдостерон, АТ II и ренин способны вызвать и заставить прогрессировать почечные и кардиоваскулярные осложнения у пациенток с преэклампсией [3].

Возможные фармакологические мишени

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов снижают смертность у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и после инфаркта миокарда. Данные препараты улучшают функцию эндотелия у пациентов с ХСН, снижая циркулирующие биомаркеры сердечного фиброза, уменьшая артериальное давление при резистентной гипертензии и альбуминурию у больных гипертензивной болезнью и у пациентов с диабетом [7]. У данных больных использование препаратов, тормозящих выработку альдостерона (спиронолактон или амилорид), выглядит весьма перспективным. Однако спиронолактон из-за способности проникать через плацентарный барьер и свойственного ему вирилизующего действия противопоказан у беременных, особенно в случае мужского пола плода. Амилорид же широко используется у беременных с синдромом Барттера [24]. По некоторым данным, эплеренон (селективный агонист рецепторов альдостерона) на 30 % снижает смер-

тность от застойной сердечной недостаточности и/или частоту госпитализаций [2], однако еще недостаточно исследований, подтверждающих безопасность его применения у беременных.

Магний – физиологический регулятор продукции альдостерона. Недостаточность этого микроэлемента ведет к увеличению секреции альдостерона, задержке жидкости в организме и развитию отеков. При гипомагниемии возникает относительная гиперэстрогения, приводящая к гиперпродукции ангиотензина, в свою очередь повышающего уровень альдостерона в крови и артериальное давление. Возникающий «порочный круг» служит еще одним патогенетическим механизмом осложнений беременности в первую очередь у женщин с гипертензивной болезнью [25]. В эксперименте, поставленном Й. Скоу в 1957 году, было доказано, что увеличение концентрации ионов магния, активирует гидролиз АТФ, ускоряя работу Na^+ , K^+ - АТФазы (рис. 8) [26].

При дефиците магния происходит повышение артериального давления, вероятно, за счет нарушения в работе РААС и симпато-адреналовой системы, снижения активности Ca^{++} - и Na^+ K^+ -АТФаз. В исследованиях было доказано, что по сравнению с плацебо или отсутствием противосудорожной терапии применение сульфата магния характеризовалось большей статистически и клинически значимой эффективностью, обеспечивая снижение риска эклампсии на 59 % [27]. Соответственно дефицит магния во время беременности способствует формированию многих осложнений. Снижение синтеза Mg-аденозинтрифосфатазы у беременных с дефицитом магния приводит к вазоконстрикции, формирует хроническую плацентарную недостаточность и может привести к гипотрофии плода. Плацентарная недостаточность,

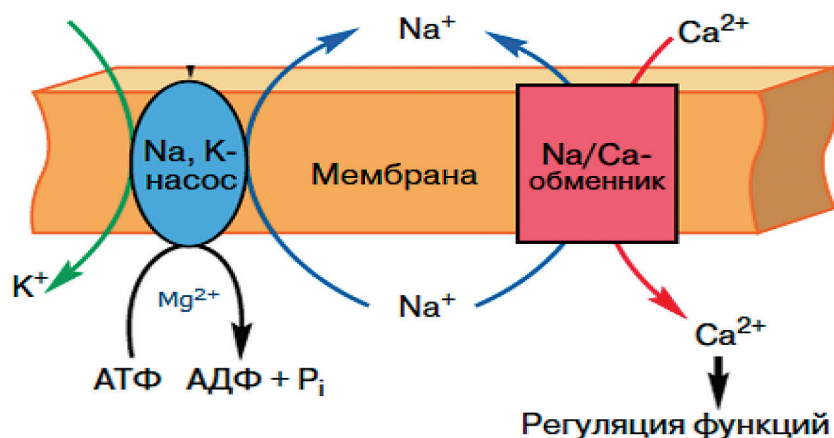


Рис. 8. Влияние магния на работу Na^+ , K^+ - АТФазы (адаптировано из Болдырев А.А. Роль Na^+ / K^+ насоса в возбудимых тканях. Журнал СФУ. Биология. 2008;1(3):206-225)

сопровождающаяся гемодинамическими и структурными изменениями в плаценте, в свою очередь является важной предпосылкой развития [25]. Кроме того, Mg^{++} является естественным физиологическим антагонистом ионов кальция (Ca^{++}), однако, в отличие от блокаторов медленных кальциевых каналов, Mg^{++} конкурирует с Ca^{++} не только в структуре мембранных каналов, но и на всех уровнях клеточной системы [28]. Это объясняет патологическую активацию кальций-зависимых сократительных реакций в миометрии при беременности в условиях сниженной концентрации магния и возрастание угрозы прерывания беременности, особенно во II–III триместре [25]. Также в исследованиях была показана способность ионов магния менять конформацию Na^+ / K^+ - АТФазы [29] и снижать ее чувствительность к токсическим эффектам дигиталис-подобных ингибиторов Na^+ / K^+ - АТФазы [30].

Заключение

Альдостерон в структуре РААС играет важную роль в регуляции гемодинамики во время физиологически протекающей беременности и активируется уже на ранних сроках для обеспечения физиологической адаптации: поддержания достаточного объема ОЦК для обеспечения адекватной плацентарной перфузии, баланса электролитов, артериального давления. При преэклампсии происходит дисбаланс между ангиогенными и антиангиогенными факторами, дисбаланс в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе, электролитные нарушения, сосудистая дезадаптация и эндотелиальная дисфункция. При этом доказано, что неадекватная выработка альдосте-

рона, АТ II и ренина способна вызвать и заставить прогрессировать почечные и кардиоваскулярные осложнения у пациенток с преэклампсией.

Однако требует проведения дальнейших исследований в этой области. Знание механизмов действия альдостерона в РААС и его биологической роли стимулирует на поиски новых фармакологических мишеней в терапии различных патологических состояний, связанных с нарушением регуляции в данной системе.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Благодарности / Acknowledgments

Работа выполнена в рамках государственного задания 730000Ф.99.1.БВ10АА00006 «Персонифицированный подход к восстановлению репродуктивного здоровья и снижению риска соматической патологии у женщин с овариальной недостаточностью».

Список литературы / References

1. Orlov RS, Nozdrachev AD. Normal'naya fiziologiya. M.: GEHOTAR-Media, 2010. p. 832. In Russian [Орлов Р.С., Ноздрачев А.Д. Нормальная физиология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. с. 832].
2. Delyagin VM, Rummyantsev AG. Arterial'naya gipertenziya u detei i подростков. M.: GEHOTAR-Media, 2021. p. 256. In Russian [Делягин В.М., Румянцев А.Г. Артериальная гипертензия у детей и подростков. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. с. 256].
3. Sukhikh GT, Murashko LE, Van'ko LV, et al. Preeklampsiya. M.: GEHOTAR-Media, 2010. p. 576. In Russian [Сухих Г.Т., Мурашко Л.Е., Ванько Л.В. и др. Преэклампсия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. с. 576].

4. Verdonk K, Visser W, Van Den Meiracker AH, et al. The renin-angiotensin-aldosterone system in pre-eclampsia: the delicate balance between good and bad. *Clin Sci (Lond)*. 2014;126(8):537–544. DOI: 10.1042/CS20130455.
5. Singh AK, Williams GH. Textbook of Nephro-Endocrinology. Academic Press, 2008. p. 522.
6. Gekle M, Grossmann C. Actions of aldosterone in the cardiovascular system: the good, the bad, and the ugly? *Pflugers Arch*. 2009;458(2):231–246. DOI: 10.1007/s00424-008-0616-0.
7. Marney AM, Brown NJ. Aldosterone and end-organ damage. *Clin Sci (Lond)*. 2007;113(6):267–278. DOI: 10.1042/CS20070123.
8. Blasi ER, Rocha R, Rudolph AE, et al. Aldosterone/salt induces renal inflammation and fibrosis in hypertensive rats. *Kidney Int*. 2003;63(5):1791–1800. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2003.00929.x.
9. Rossi GP, Bernini G, Desideri G, et al. Renal damage in primary aldosteronism: results of the PAPY study. *Hypertension*. 2006;48(2): 232–238. DOI: 10.1161/01.HYP.0000230444.01215.6a
10. Lumbers ER, Pringle KG. Roles of the circulating renin-angiotensin-aldosterone system in human pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2014;306(2):91–101. DOI: 10.1152/ajpregu.00034.2013.
11. Kurlak LO, Pipkin FB, Mohaupt MG, et al. Responses of the renin-angiotensin-aldosterone system in pregnant chronic kidney disease patients with and without superimposed pre-eclampsia. *Clin Kidney J*. 2019;12(6):847–854. DOI: 10.1093/ckj/sfz025.
12. Zitouni H, Raguema N, Gannoun MBA, et al. Impact of obesity on the association of active renin and plasma aldosterone concentrations, and aldosterone-to-renin ratio with preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2018;14:139–144. DOI: 10.1016/j.preghy.2018.09.007
13. Sidel'nikova VM. *Ehndokrinologiya beremennosti v norme i pri patologii*. M.: MEDpress-inform 2007. p. 351. In Russian [Сидельникова В.М. Эндокринология беременности в норме и при патологии. М.: МЕДпресс-информ, 2007. с. 351].
14. Ledoux F, Genest J, Nowaczynski W, et al. Plasma progesterone and aldosterone in pregnancy. *Can Med Assoc J*. 1975;112(8):943–947.
15. Wiegand RE, von Versen-Höyneck F, Steegers-Theunissen RPM, et al. Prorenin periconceptionally and in pregnancy: Does it have a physiological role? *Mol Cell Endocrinol*. 2021;522:111–118. DOI: 10.1016/j.mce.2020.111118.
16. Kirillova EN, Savochkina UV, Korshikova RL, Savitskaya VM. Progesterone and its role in prevention of reproductive loss. *Medicine*. 2013;3:43. In Russian [Кириллова Е.Н., Савочкина Ю.В., Коршикова Р.Л., Савицкая В.М.. Прогестерон и его роль в профилактике репродуктивных потерь. Медицина. 2013;3:43].
17. Smith MC, Danielson LA, Conrad KP, et al. Influence of recombinant human relaxin on renal hemodynamics in healthy volunteers. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(11):3192–3197. DOI: 10.1681/ASN.2005090950.
18. Eisele N, Albrecht C, Mistry HD, et al. Placental expression of the angiogenic placental growth factor is stimulated by both aldosterone and simulated starvation. *Placenta*. 2016;40:18–24. DOI: 10.1016/j.placenta.2016.02.004.
19. Gennari-Moser C, Khankin EV, Schüller S, et al. Regulation of placental growth by aldosterone and cortisol. *Endocrinology*. 2011;152(1):263–271. DOI: 10.1210/en.2010-0525.
20. Todkar A, Di Chiara M, Loffing-Cueni D, et al. Aldosterone deficiency adversely affects pregnancy outcome in mice. *Pflugers Arch*. 2012;464(4):331–343. DOI: 10.1007/s00424-012-1145-4.
21. Gennari-Moser C, Escher G, Kramer S, et al. Normotensive blood pressure in pregnancy: the role of salt and aldosterone. *Hypertension*. 2014;63(2):362–368. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02320.
22. Gennari-Moser C, Khankin EV, Schüller S, et al. Regulation of placental growth by aldosterone and cortisol. *Endocrinology*. 2011;152(1):263–271. DOI: 10.1210/en.2010-0525.
23. Birukov A, Andersen LB, Herse F, et al. Aldosterone, salt, and potassium intakes as predictors of pregnancy outcome, including preeclampsia. *Hypertension*. 2019;74(2):391–398. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12924.
24. Mravyan SR, Petrukhin SR. Electrolyte disturbances and hyperaldosteronism of pregnant women as manifestations of a possible pseudo-Bartter syndrome. *RMJ*. 2016; 5:340–344. In Russian [Мравян С.Р., Петрухин В.А. Электролитные нарушения и гиперальдостеронизм беременных как проявления возможного синдрома псевдо-Бартера. РМЖ. 2016; 5:340–344].
25. Makarov IO, Shemanaeva TV. Placental insufficiency and protective role of magnesium. *Gynaecology*. 2012;14(2):28–31. In Russian [Макаров И.О., Шеманаева Т.В. Плацентарная недостаточность и протективная роль магния. Гинекология. 2012;14(2):28–31].
26. Boldyrev AA. The role of the Na/K pump in excitable tissues. *SFU J*. 2008;1(3):206–225. In Russian [Болдырев А.А. Роль Na/K-насоса в возбудимых тканях. Журнал СФУ. Биология. 2008;1(3):206–225].
27. Altman D, Carroli G, Duley L, et al. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;359(9321):1877–1890. DOI: 10.1016/s0140-6736(02)08778-0.
28. Vertkin AL. The role of magnesium and potassium in complex therapy of a comorbid patient. *Lechaschi Vrach Journal*. 2014;7:82–86. In Russian [Верткин А.Л. Роль магния и калия в комплексной терапии коморбидного больного. Лечащий врач. 2014;7:82–86].
29. Skou JC, Butler KW, Hansen O. The effect of magnesium, ATP, P_i, and sodium on the inhibition of the (Na⁺ + K⁺)-activated enzyme system by g-strophanthin. *Biochim Biophys Acta*. 1971;241(2):443–461. DOI: 10.1016/0005-2736(71)90044-7.
30. Zazerskaya IE, Ishkaraeva VV, Frolova EV, et al. Magnesium sulfate potentiates effect of digifab on marinobufagenin-induced Na/K-ATPase Inhibition. *Am J Hypertens*. 2013;26(11):1269–1272. DOI: 10.1093/ajh/hpt117.

Информация об авторах:

Карабешкина Валерия Андреевна, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ишкараева Валентина Владимировна, к.м.н., врач — акушер-гинеколог, ассистент кафедры акушерства и гинекологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Зазерская Ирина Евгеньевна, д.м.н., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Karabeshkina Valeria A., Clinical Resident of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre;

Ishkaraeva Valentina V., PhD, Obstetrician-Gynecologist, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Institute of Medical Education of the of the Almazov National Medical Research Centre;

Zazerskaya Irina E., Dr. Sc., Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre.

БИОЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ В СОСТОЯНИИ АКТИВНОГО БОДРСТВОВАНИЯ С ОТКРЫТЫМИ ГЛАЗАМИ

Войтенков В. Б.^{1,2}, Пальчик А. Б.^{3,4}, Савельева Н. А.⁵,
Богданова Е. П.⁶

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

²Академия постдипломного образования, ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Россия

³Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

⁵Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, Россия

⁶Клиника «Источник» (ООО «ПолиКлиника»), Челябинск, Россия

Контактная информация:

Войтенков Владислав Борисович,
ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России,
ул. профессора Попова, д. 9, Санкт-Петербург, Россия, 197022.
E-mail: vlad203@inbox.ru

Статья поступила в редакцию
14.07.2021 и принята к печати 19.10.2021.

Резюме

Актуальность. Электроэнцефалография (ЭЭГ) является основной методикой оценки функционального состояния головного мозга. Показаниями к ЭЭГ являются диагностика пароксизмальных состояний, прогнозирование исхода патологического состояния, оценка биоэлектрической активности при наличии подозрения на смерть мозга. До 90 % нативной ЭЭГ в условиях спокойного бодрствования у здоровых лиц занимает «альфа-активность». У детей в состоянии активного бодрствования паттерн ЭЭГ в значительной степени зависит от их возраста. **Целью работы** явилась оценка электроэнцефалографии детей в возрасте 3–4 лет в состоянии активного бодрствования с открытыми глазами. **Материалы и методы.** У 31 здорового ребенка в возрасте 3–4 года ЭЭГ проводилась 30 минут в состоянии пассивного бодрствования лежа с открытыми глазами согласно системе 10-20 и 10-10. Рассчитаны средние значения мощности спектров для альфа-дельта- и тета-ритма, дельта- и тета-ритма, соотношение средней мощности спектров альфа/тета и альфа/дельта в лобных и височных отведениях. **Результаты.** У детей наблюдался следующий паттерн БЭА: суммарная средняя мощность альфа-ритма была достоверно выше над FР2-А2 и F4-А2, чем над правой фронто-темпоральной областью. Значение средней амплитуды альфа-ритма было достоверно выше в F3-А1, чем F7-А1, в F4-А2, чем F8-А2, что ассоциируется с активностью премоторной области, ответственной за артикуляционный праксис. Средняя мощность

альфа-ритма была выше в Т5-А1, чем Т3-А1, и Т6-А2, чем Т4-А2, что соответствует активности задне-височных отделов, которые обеспечивают узнавание предметов оптически. **Заключение.** Выявленные паттерны могут отражать характерные для состояния активного бодрствования у ребенка 3–4 лет особенности биоэлектрической активности (БЭА) и применяться для сравнения в дальнейшем (как в ходе поведенческих экспериментов, так и наблюдения за пациентами с патологическими процессами).

Ключевые слова: альфа-ритм, дельта-ритм, тета-ритм, дети, количественная электроэнцефалограмма, норма.

Для цитирования: Войтенков В.Б., Пальчик А.Б., Савельева Н.А. и др. Биоэлектрическая активность головного мозга у детей в состоянии активного бодрствования с открытыми глазами. Трансляционная медицина. 2021;8(4):46-55. DOI: 10.18705/2311-4495-2021-8-4-46-55

BIOELECTRIC ACTIVITY OF THE BRAIN IN 3–4 YEARS OLD CHILDREN IN EYES-OPEN RESTING STATE

Voitenkov V. B.^{1,2}, Palchick A. B.^{3,4}, Savelieva N. A.⁵, Bogdanova E. P.⁶

¹Pediatric research center for infectious diseases, Saint Petersburg, Russia

²Academy of Postgraduate Education of Federal Scientific Research Center of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

³Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

⁴St Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

⁵FSBEI HE Perm State Medical University named after E. A. Wagner of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, Russia

⁶Istochnik medical center, Chelyabinsk, Russia

Corresponding author:

Voitenkov Vladislav B.,
Pediatric Research and Clinical Center for
Infectious Diseases,
st. Professor Popov, 9, St. Petersburg, Russia,
197022.
E-mail: vlad203@inbox.ru

Received 14 July 2021; accepted 19 October 2021.

Abstract

Background. Electroencephalography is the main technique for assessing the functional state of the brain. Indications for EEG are diagnosis of paroxysmal states, prediction of the outcome of a pathological state, evaluation of bioelectrical activity if brain death is suspected. Up to 90 % of the native EEG in calm wakefulness in healthy individuals is occupied by “alpha activity”. In children in active wakefulness, the EEG pattern depends to a great extent on their age. **Objective.** The aim of the work was to assess EEG parameters in children aged 3–4 years in eyes-open resting state. **Design and methods.** 31 healthy participants aged 3–4 years were enrolled. EEG was registered for 30 minutes in a state of passive wakefulness in the supine position with open eyes. Average values of the power of the spectra for the alpha-rhythm, delta-rhythm and theta-rhythm in the frontal and temporal leads, as well as the ratio of the average power of alpha/theta and alpha/delta rhythms in the frontal and temporal leads were calculated. **Results.** Average power of the alpha-rhythm was significantly higher over the right frontal lobe than over the right frontal-temporal area, as well as average amplitude of it was significantly higher in F3-A1 than F7-A1, F4-A2 than F8-A2, which is associated with the articulatory praxis. Average alpha-rhythm power was significantly higher in T5-A1 than T3-A1 and T6-A2 than T4-A2, which corresponds to the recognition and naming of objects optically. Significant differences according to the total average power of the alpha- and theta-rhythms above the frontal and frontal-temporal regions reflect the relationship between the frontal cortex temporal lobes and the premotor zones, i.e. arcuate bundle, responsible for the “speech system”. **Conclusion.** The identified patterns can reflect the characteristics of the state of active wakefulness in a

3–4-year-old child and can be used for comparison in the future (both in the course of behavioral experiments and observation of patients with certain pathological processes).

Key words: eyes-open resting state, healthy children, quantitative EEG, alpha-rhythm, delta-rhythm, theta-rhythm.

For citation: Voitenkov VB, Palchick AB, Savelieva NA, et al. Bioelectric activity of the brain in 3-4 years old children in eyes-open resting state. Translational Medicine. 2021;8(4):46-55. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2021-8-4-46-55

Введение

Электроэнцефалография (ЭЭГ) является одной из основных методик оценки функционального состояния головного мозга, которую применяют при невозможности клинической оценки, в частности у пациентов с энцефалопатией, комами различного генеза [1]. Показаниями к ЭЭГ является диагностика пароксизмальных состояний, прогнозирование исхода патологического состояния, оценка биоэлектрической активности при наличии подозрения на смерть мозга и пр. [2]. До 90 % нативной ЭЭГ в условиях спокойного бодрствования у здоровых лиц занимает активность частотой до 10 Гц, высотой 40–80 мкВ, именуемая «альфа-ритм», либо «альфа-активность» [3]. У детей в состоянии активного бодрствования паттерн ЭЭГ в значительной степени зависит от их возраста [3, 4]. W. N. Kuhlman (1980) предлагает для описания частотной характеристики ЭЭГ младенца пользоваться принципом «функциональной топографии». В соответствии с этим принципом частотные компоненты ЭЭГ анализируют на основании 3 критериев:

- 1) частота ритмического компонента;
- 2) пространственное расположение максимума ритмического компонента в различных зонах коры головного мозга;
- 3) реактивность ЭЭГ к функциональным нагрузкам [5].

В соответствии с этими критериями можно выделить 3 наиболее важных спектральных пространственных компонента [6, 7]:

- 1) ритмический компонент с частотой 6–9 Гц в прецентральных областях коры головного мозга (соответствует μ -ритму), отражающий селективное торможение притока сенсомоторной импульсации к коре головного мозга;
- 2) ритмический компонент с частотой 4–6 Гц во всех областях коры с максимумом в ассоциативных областях, резко возрастающий при позитивных эмоциях (соответствует тета-ритму);
- 3) ритмический компонент с частотой 6–7 Гц только в затылочных отведениях со снижением

спектральной мощности в состоянии зрительного внимания (соответствует альфа-ритму).

В классической работе F. J. Schulte и E. F. Bell [8] показана эволюция биоэлектрической активности мозга детей от 34 нед. гестации до 4 лет. Авторы пришли к заключению, что основными особенностями эволюции ЭЭГ в первые годы жизни ребенка являются: относительное снижение частотного спектра менее 5 Гц в последние недели перед рождением; появление сонных «веретен» с частотой колебаний 12–14 Гц и высокой межполушарной когерентностью приблизительно через 10 нед. после рождения с максимумом их выявляемости в 6–8 мес. жизни и последующим уменьшением; появление гипнагогических тета-волн с высокой межполушарной когерентностью к году жизни.

В ряде работ было продемонстрировано, что к 3–4 мес. жизни формируются колебания частотой 3–4 Гц, которые исследователи рассматривали как предшественников альфа-ритма. В известном исследовании O. Eeg-Olofsson [9] показана частотная эволюция альфа-ритма в зависимости от возраста, где альфа-активность колеблется в диапазоне от 7 до 9,5 (в среднем 8,5) Гц у детей первого года жизни до 8–11 (в среднем 9,5) Гц у подростков 16 лет.

Л. А. Новикова [10] описывает частоту доминирующей активности ЭЭГ у детей различных возрастов: 3 мес. — 4,7 Гц; 9 мес. — 5,5 Гц; 12 мес. — 6,0 Гц; 2 года — 7,0 Гц; 4 года — 7,8 Гц; 6 лет — 8,2 Гц; 10 лет — 10,2 Гц.

Визуальный анализ ЭЭГ в настоящее время как в клинической практике, так и в фундаментальных исследованиях дополняется данными количественного анализа ЭЭГ. Если во взрослой практике эти данные уже хорошо изучены, в педиатрии имеются малоисследованные, но перспективные области. Известно, что флюктуации основных ритмов отражают активно текущие процессы даже при так называемом состоянии «ничего неделания» — «отдыхающий мозг никогда не отдыхает» [11]. С возрастом у здоровых лиц от 10 до 30 лет наблюдается снижение мощности

медленноволновой активности [12]. У еще более молодых здоровых людей (дети от 7 до 11 лет) также показано общее снижение мощности медленноволновой активности с возрастом [13]. В других сравнительных работах оценивались параметры количественной ЭЭГ у детей 6 лет [14]. Известно, что различия в мощности альфа-активности между слепыми и зрячими детьми становятся достоверными в возрасте 3–6 лет [15]. Таким образом, этот возраст (младшие дошкольники) отличается особой, отличной от прочих возрастных групп, организацией биоэлектрической активности (БЭА). Также известно, что наиболее сильные изменения БЭА со временем регистрируются у детей во фронто-центральных отведениях [16].

3–4 года корреktированного возраста являются своеобразным этапом в развитии ребенка — периодом перехода из периода младенчества в дошкольный возраст. Для этого этапа характерно формирование конкретных моторных навыков: полный поворот туловища в положении сидя и стоя; сохранение равновесия без рук на толчок в положении сидя и стоя; посадка из положения лежа на спине без подъема ног; подъем из положения лежа без помощи и поворота; хороший и быстрый бег; хорошее вращение бедер и голени при общем вращении; щипцовый захват двух предметов с адекватными движениями пальцев без дискинезий и тремора и адекватной координацией в плечах [17]. В речевом развитии отмечаются значимые процессы флексии и сверхрегуляризации [18]. Рассматриваемый период является критическим в поведении ребенка как в классической психоаналитической трактовке, так и в рамках концепции возрастных кризисов Блонского–Выготского. Основным содержанием этого периода являются негативизм, упрямство и строптивость. Наряду с негативными моментами этого возрастного кризиса, необходимо отметить и позитивные, а именно формирование новых черт личности [19–21]. Во временном отношении указанные выше процессы «рифмуются» с синаптическим pruning и уменьшением доминирования тета- и дельта-сна [22]. Таким образом, дети в возрасте 3–4 лет находятся на одном из критически важных этапов своего развития; интерес представляет набор нормативных данных по параметрам количественной ЭЭГ у лиц этой возрастной группы.

Даже публикации с очень большой выборкой здоровых детей [23] собирали данные по организации БЭА у детей 7–11 лет; набор нормативных данных ЭЭГ по детям 3–4 лет по мощности и соотношениям основных ритмов, таким образом, является актуальным для дальнейшего исследования.

Материалы и методы

В исследование были включены дети (31) в возрасте от 3 до 4 лет, здоровые на момент исследования. Регистрация ЭЭГ проводилась в течение 30 минут в состоянии пассивного бодрствования в положении лежа с открытыми глазами в полосе 0,5–70 Гц с помощью энцефалографа «Нейрон-Спектр-5» (ООО «Нейрософт», г. Иваново) согласно Международной системе 10-20 и Международной системе 10-10. В соответствии с последним, участники были разделены на две группы: группа 10-10 (20) и группа 10-20 (11). В качестве референтного электрода использовался ушной электрод. Сопротивление электродов не превышало 10 кОм. Запись биоэлектрической активности головного мозга производилась с использованием 32 электродов + референтные), при статистической обработке изменения были выявлены именно в лобно-височных отведениях, поэтому они были интерпретированы. Регистрация ЭЭГ с открытыми глазами у детей допускается в связи с возрастными особенностями. Погрешность изменений амплитуды ритмов при когерентном анализе при открытых глазах минимальна в сравнении с закрытыми глазами [24].

Обработка данных количественной ЭЭГ была произведена в программе «Нейрон-Спектр», версия 1.6.4.3. Для анализа были выбраны 40 эпох электроэнцефалограммы в каждом исследовании. Были рассчитаны средние значения мощности спектров для альфа-ритма, тета-ритма и дельта-ритма в лобных и височных отведениях, а также соотношение средней мощности спектров альфа/тета-ритмов и альфа/дельта-ритмов в лобных и височных отведениях. В группе 10-10 были рассчитаны средние значения амплитуды спектров в лобных и височных отведениях.

Статистический анализ данных

Статистический анализ данных был выполнен в программе Jamovi 1.6.23 solid. Все данные статистического анализа представлены в таблицах 1, 2. Для описания количественных параметров были использованы методы дескриптивной статистики. Сравнительный анализ количественных данных осуществлялся с применением t-критерия Стьюдента. Проводилось сравнение показателей количественной ЭЭГ в гомологичных отведениях и между соседними отведениями. В группе 10-10 было проведено сравнение суммарной средней мощности спектров над участками лобных и височных долей правого и левого полушарий и внутри каждого полушария.

Таблица 1. Средние значения параметров для группы 10-20

	FP1-A1	FP2-A2	F3-A1	F4-A2	FZ-A1	F7-A1	F8-A2	T3-A1	T4-A2	T5-A1	T6-A2
Средняя мощность альфа-ритма	2,06 ± 0,518	2,10 ± 0,591	2,39 ± 0,470	2,61 ± 0,544	NaN	1,40 ± 0,308	1,42 ± 0,560	1,25 ± 0,318	1,60 ± 0,373	3,39 ± 0,909	3,22 ± 0,582
Средняя мощность дельта-ритма	55,7 ± 25,6	48,8 ± 17,9	44,9 ± 12,3	46,2 ± 14,2	NaN	32,4 ± 15,1	31,0 ± 19,1	24,9 ± 9,80	30,4 ± 16,3	50,4 ± 20,4	43,8 ± 13,1
Средняя мощность тета-ритма	10,9 ± 3,31	9,51 ± 2,93	9,27 ± 1,81	10,6 ± 2,86	NaN	3,71 ± 1,01	4,69 ± 1,41	3,93 ± 1,03	4,78 ± 1,30	8,48 ± 2,14	7,85 ± 1,21
Соотношение средней мощности альфа-/дельта-ритмов	0,0360 ± 0,0146	0,0402 ± 0,0135	0,0539 ± 0,0207	0,0583 ± 0,0109	NaN	0,0473 ± 0,0203	0,0477 ± 0,0146	0,0535 ± 0,0162	0,0604 ± 0,0128	0,0574 ± 0,00899	0,0630 ± 0,0157
Соотношение средней мощности альфа-/тета-ритмов	0,206 ± 0,0555	0,246 ± 0,0537	0,286 ± 0,0789	0,307 ± 0,0805	NaN	0,295 ± 0,0872	0,317 ± 0,130	0,364 ± 0,0803	0,384 ± 0,111	0,363 ± 0,124	0,458 ± 0,107

Таблица 2. Распределение активности областей коры лобных и височных долей в состоянии пассивного бодрствования с учетом достоверных различий средней мощности спектров

	Область коры большого мозга	Средняя мощность спектров в лобных и височных отведениях		
		АЛЬФА-ритм	ТЕТА-ритм	ДЕЛЬТА-ритм
Левое полушарие	Полюс лобной доли (Fp1)			
	Лобная область (F3)			
	Фронтотемпоральная область (F7)			
	Фронтотемпоральная область (FT7)			
	Средневисочная область (T3)			
	Задневисочная область (T5)			
Правое полушарие	Полюс лобной доли (Fp2)			
	Лобная область (F4)			
	Фронтотемпоральная область (F8)			
	Фронтотемпоральная область (FT8)			
	Средневисочная область (T4)			
	Задневисочная область (T6)			

Примечания: Где Fp1, Fp2, F3, F4, F5, F6, F7, F8, FT7, FT8, T3, T5, T4, T6 — отведения ЭЭГ по Международной системе 10-20 и 10-10. Цвета (оранжевый, синий, зеленый) выбраны произвольно. С помощью градации тонов от более светлых к более темным в таблице показаны достоверные различия мощности спектров в отведениях от коры, где более светлый тон — область коры с достоверно меньшей мощностью, более темный тон — с достоверно большей мощностью.

Результаты

При сравнении данных количественной ЭЭГ в гомологичных отведениях лобных и височных долей правого и левого полушарий значение средней амплитуды альфа-ритма было достоверно выше в отведении Fp2-A2 в сравнении с отведением Fp1-A1 ($p < 0,001$), значение средней амплитуды тета-ритма было достоверно выше в отведении FT7-A1 по сравнению с FT8-A2 ($p = 0,001$) (табл. 1 и 3).

При сравнительной оценке средних амплитуд спектров между соседними отведениями лобных и височных долей правого и левого полушарий значение средней амплитуды альфа-ритма было достоверно выше в отведении F3-A1 по отношению к F7-A1 ($p = 0,003$), в отведении T5-A1 в сравнении с T3-A1 ($p < 0,001$), в отведении F4-A2 в сравнении с F8-A2 ($p = 0,004$), в T6-A2 по отношению к T4-A2 ($p < 0,01$). Значения средней амплитуды дельта-ритма были достоверно выше в F4-A2, чем в F8-A2 ($p < 0,01$), в FT8-A2, по отношению к F8-A2 ($p = 0,003$), в T6-A2, в сравнении с T4-A2 ($p < 0,001$). Значения средней амплитуды тета-ритма были достоверно выше в F3-A1, чем F7-A1 ($p = 0,004$), в F4-A2, в сравнении с F8-A2 ($p < 0,001$), в FT7-A1, чем в T3-A1 ($p = 0,001$), в FT7-A1, по отношению к F7-A1 ($p = 0,002$), в T6-A2 по сравнению с T4-A2 ($p < 0,001$).

При сравнительной оценке средних мощностей спектров между гомологичными лобными и височными отведениями в группе 10-10 средняя мощность тета-ритма была достоверно выше в отведении FT7-A1 в сравнении с FT8-A2 ($p = 0,001$).

При сравнительной оценке средних мощностей спектров между соседними лобными и височными отведениями правого и левого полушарий в группе 10-10 и в группе 10-20 средняя мощность альфа-ритма была достоверно выше в отведении F3-A1 в сравнении с F7-A1 ($p < 0,005$, $p < 0,001$), в F4-A2 относительно F8-A2 ($p < 0,001$, $p < 0,001$), в T5-A1, чем в T3-A1 ($p < 0,001$, $p < 0,001$), в T6-A2 по отношению к T4-A2 ($p < 0,001$, $p < 0,001$). Средняя мощность дельта-ритма была достоверно ниже в отведении T3-A1 в сравнении с отведением T5-A1 в группе 10-20 ($p < 0,001$). Средняя мощность тета-ритма была достоверно выше в отведении F3-A1 в сравнении с F7-A1 ($p < 0,001$, $p < 0,001$), в F4-A2 по отношению к F8-A2 ($p < 0,001$, $p < 0,001$), в T6-A2, чем в T4-A2 ($p < 0,001$, $p < 0,001$), в FT7-A1, чем в F7-A1 ($p < 0,001$), в FT7-A1 в сравнении с T3-A1 ($p < 0,001$) в группе 10-10 и в группе 10-20; в отведении T5-A1 по отношению к T3-A1 в группе 10-20 ($p < 0,001$), в отведении F4-A2 по сравнению с FT8-A2 ($p < 0,001$) в группе 10-10.

Соотношение средней мощности альфа/дель-

та-ритмов было достоверно ниже в отведении Fp1-A1 в сравнении с F3-A1 ($p < 0,001$) в группе 10-10 и достоверно ниже в отведении Fp2 в сравнении с F4 в группе 10-20 ($p < 0,001$). Соотношение средней мощности альфа/тета-ритмов было достоверно ниже в Fp1-A1 по отношению к F3-A1 в группе 10-10 и в группе 10-20 ($p < 0,001$, $p = 0,002$) и в T4-A2 в сравнении с T6-A2 ($p < 0,001$) в группе 10-10.

Суммарная средняя мощность альфа-ритма была достоверно выше над правой лобной долей (отведения Fp2-A2 и F4-A2), чем над правой фронто-темпоральной областью (отведения F8-A2 и FT8-A2) ($p < 0,001$). Суммарная средняя мощность тета-ритма была достоверно выше над левой лобной долей (отведения Fp1-A1 и F3-A1), чем над левой фронто-темпоральной областью (отведения F7-A1 и FT7-A1) ($p = 0,002$), над правой лобной долей (отведения Fp2-A2 и F4-A2), чем над правой фронто-темпоральной областью (отведения F8-A2 и FT8-A2) ($p < 0,001$), над правой средне-задневисочной областью (отведения T4 и T6), чем над правой фронто-темпоральной областью (отведения F8-A2 и FT8-A2) ($p = 0,001$) (табл. 3, рис. 1).

После получения промежуточных результатов было проведено сравнение средней мощности альфа- и тета-ритмов в лобных и задневисочных отведениях, достоверных различий не получено.

Обсуждение

Нами получены нормативные данные по исследованным параметрам БЭА у здоровых детей, которые в последующем могут использоваться для сравнения с таковыми у пациентов того же возраста с различной патологией. По результатам исследования, у детей в возрасте 3–4 года в состоянии пассивного бодрствования наблюдался следующий паттерн распределения биоэлектрической активности.

Суммарная средняя мощность альфа-ритма была достоверно выше над правой лобной долей (отведения Fp2-A2 и F4-A2), чем над правой фронто-темпоральной областью, а также значение средней амплитуды альфа-ритма было достоверно выше в отведении F3-A1 по отношению к F7-A1, в отведении F4-A2 в сравнении с F8-A2, что ассоциируется с активностью премоторной области лобной коры, ответственной за динамический артикуляционный праксис (воспроизведение серии артикулем, слов, предложений) [23, 24].

Основная локализация альфа-ритма — затылочные отделы коры, регистрируется в состоянии расслабленного спокойного бодрствования, при снижении зрительного внимания (условия регистрации соблюдены, выполнены). Но это не про-

Таблица 3. Средние значения параметров для группы 10-10

	FP1-A1	FP2-A2	F3-A1	F4-A2	FZ-A1	F7-A1	F8-A2	T3-A1	T4-A2	T5-A1	T6-A2	FC5-A1	FT7-A1	FT8-A2	TP8-A2
Средняя амплитуда альфа-ритма	0,967 ± 0,114	1,10 ± 0,0996	1,07 ± 0,130	1,04 ± 0,104	0,777 ± 0,268	0,957 ± 0,0451	0,906 ± 0,121	0,841 ± 0,224	0,858 ± 0,159	1,11 ± 0,352	1,19 ± 0,267	0,875 ± 0,308	1,08 ± 0,308	0,971 ± 0,141	1,25 ± 0,237
Средняя амплитуда дельта-ритма	4,31 ± 0,920	4,70 ± 0,609	4,07 ± 1,07	4,53 ± 0,664	3,05 ± 1,62	3,56 ± 0,964	3,57 ± 0,710	3,00 ± 1,28	3,98 ± 1,08	4,54 ± 2,36	5,29 ± 1,22	3,94 ± 1,87	4,48 ± 2,18	4,63 ± 1,35	5,75 ± 1,66
Средняя амплитуда тета-ритма	1,89 ± 0,308	2,08 ± 0,283	1,86 ± 0,303	2,16 ± 0,330	1,62 ± 1,12	1,55 ± 0,348	1,63 ± 0,185	1,46 ± 0,593	1,55 ± 0,281	1,78 ± 0,588	2,08 ± 0,485	1,81 ± 0,821	2,05 ± 0,453	1,69 ± 0,261	2,44 ± 0,521
Средняя мощность альфа-ритма	1,49 ± 0,713	1,89 ± 0,714	1,82 ± 0,852	2,05 ± 0,648	1,16 ± 0,491	1,26 ± 0,393	1,18 ± 0,567	1,04 ± 0,556	1,13 ± 0,490	1,97 ± 0,113	1,88 ± 1,00	1,42 ± 0,717	1,62 ± 0,869	1,15 ± 0,439	2,21 ± 1,16
Средняя мощность дельта-ритма	34,6 ± 19,9	45,1 ± 18,3	33,4 ± 20,4	39,1 ± 17,7	31,2 ± 20,5	23,2 ± 13,1	28,0 ± 16,6	21,3 ± 12,5	28,0 ± 16,1	29,4 ± 17,3	37,5 ± 12,5	28,6 ± 16,5	29,5 ± 17,3	36,1 ± 22,0	43,3 ± 11,6
Средняя мощность тета-ритма	6,64 ± 3,87	7,23 ± 3,03	6,49 ± 2,39	7,55 ± 3,09	3,46 ± 1,61	3,75 ± 0,699	3,59 ± 1,61	3,50 ± 1,49	3,37 ± 1,47	4,69 ± 1,72	6,19 ± 2,55	5,46 ± 2,25	5,32 ± 2,07	3,57 ± 0,695	5,09 ± 1,42
Соотношение средней мощности альфа-/дельта-ритмов	0,0394 ± 0,0141	0,0534 ± 0,0224	0,0563 ± 0,0212	0,0563 ± 0,0238	0,0375 ± 0,0210	0,0517 ± 0,0209	0,0473 ± 0,0197	0,0479 ± 0,0184	0,0483 ± 0,0157	0,0462 ± 0,0154	0,0429 ± 0,0168	0,0566 ± 0,0186	0,0454 ± 0,0208	0,0373 ± 0,0162	0,0482 ± 0,0184
Соотношение средней мощности альфа-/тета-ритмов	0,238 ± 0,0447	0,260 ± 0,0612	0,319 ± 0,0673	0,275 ± 0,0723	0,243 ± 0,0530	0,315 ± 0,0856	0,304 ± 0,0727	0,327 ± 0,104	0,302 ± 0,0713	0,357 ± 0,123	0,402 ± 0,0962	0,250 ± 0,0606	0,305 ± 0,0924	0,309 ± 0,0507	0,312 ± 0,0968

тиворечит тому, что: 1) альфа-ритм представлен во всех отделах коры, существует лобно-затылочный градиент — снижение представленности альфа-ритма от затылочных к лобным отделам; 2) у детей зональные различия (лобно-затылочный градиент) формируются к 9–12 годам (индивидуально), и чем младше ребенок, тем меньше зональные различия, и, следовательно, альфа-ритм будет присутствовать во всех областях. Помимо этого, зональные различия могут быть сглаженными при различных нозологических состояниях (например, при дисфункции дизэнцефальных структур). Таким образом, выраженность и представленность альфа-ритма может быть различной в отделах коры головного мозга, это зависит от различных факторов, начиная от возраста ребенка, его темперамента, наличия соматических заболеваний (например, при опухоли кранио-вертебральной области альфа-ритм будет регистрироваться вспышками, не регулярно и чаще именно на открывании глаз; при раздражении дизэнцефальной области альфа-ритм будет регистрироваться в виде билатерально-синхронных вспышек в лобно-центральных отделах; при дисфункции мезэнцефалических отделов билатерально-синхронные вспышки альфа-ритма будут регистрироваться в теменно-центральных отделах и т. д.; 3) существует межполушарная асимметрия альфа-ритма; 4) у 30 % людей альфа-ритм отсутствует [24].

Формирующаяся «корковая ритмика» у детей, которую можно зарегистрировать еще до 30 недель гестации в виде нерегулярной прерывистой активности, в дальнейшем с представленностью диффузной тета-активности к младенческому возрасту, продолжает трансформироваться, достигая характеристик ЭЭГ взрослого вплоть до 18–20 лет

[21]. АЛЬФА-активность генерируется в основном зрительной корой, но помимо этого у одного человека может присутствовать несколько генераторов активности альфа-ритма, и его представленность зависит также от состояния регулирующих структур. Все это подтверждает многообразие проявлений альфа-ритма и его интерпретации.

Средняя мощность альфа-ритма была достоверно выше в отведении Т5-А1, чем в Т3-А1 и в Т6-А2 по отношению к Т4-А2, что соответствует активности задневисочных отделов, которые обеспечивают зрительное узнавание стилизованных предметов, извлечение фигуры из фона, т. е. узнавание и называние предметов оптически [23].

Достоверные различия по данным суммарной средней мощности альфа- и тета-ритмов в отведениях над лобными и фронтотемпоральными областями отражают взаимоотношения височных долей с премоторными зонами лобной коры, т. е. дугообразного пучка, отвечающего за «систему речи» [22–24].

Достоверно высокая средняя мощность альфа-ритма в проекции лобных долей формирует высший синтагмальный уровень речи (третичные поля лобной доли) [22–25]. Высший синтагмальный уровень речи — понятие, относящееся к нейропсихологии развития речи, по мере приобретения речевого навыка формирования артикуляционного праксиса (реализуется премоторной областью лобной коры) происходит интеграция фонемы в артикулему, формируется фонетическое единство («речь — мысль»), реализуется третичными полями лобной доли. Высокая мощность альфа-ритма в данном возрастном периоде и в топографическом представлении может быть интерпретирована именно с участием становления функции речи [21].

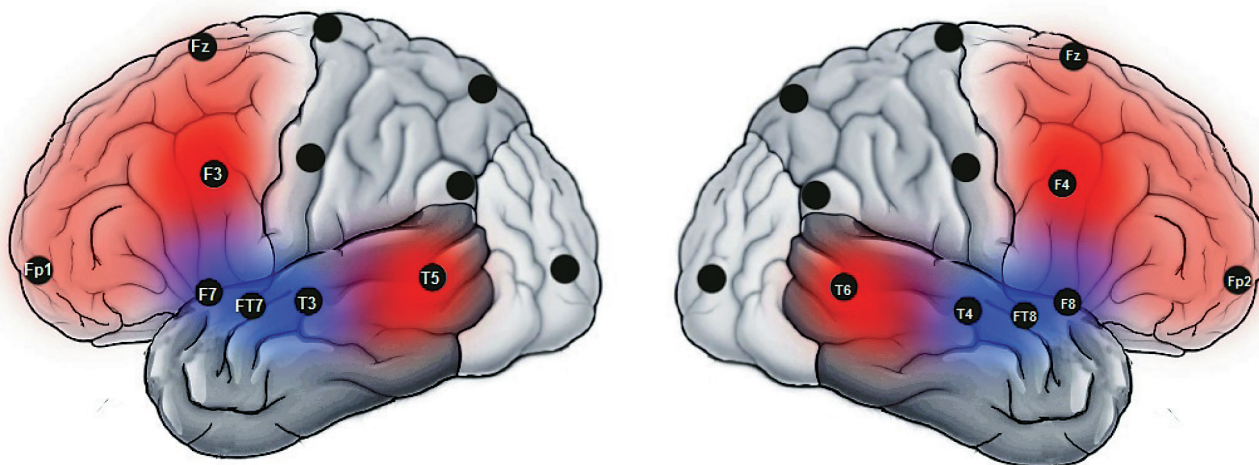


Рис. 1. Средняя мощность альфа-ритма в обследованной группе здоровых детей

Заключение

Выявленный паттерн может отражать характерные для состояния активного бодрствования у ребенка 3–4 лет особенности БЭА и применяться для сравнения в дальнейшем (как в ходе поведенческих экспериментов, так и наблюдения за пациентами с теми или иными патологическими процессами).

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Благодарности / Acknowledgments

Исследование было выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-015-00269 и в рамках государственного задания № 075-00776-19-02.

Список литературы / References

1. Gnezditskii VV, Piradov MA. Neirofiziologiya komu i narusheniya soznaniya (analiz i interpretatsiya klinicheskikh nablyudenii). Ivanovo: PresSto, 2015. P. 528. In Russian [Гнездицкий В.В., Пирадов М.А. Нейрофизиология комы и нарушения сознания (анализ и интерпретация клинических наблюдений). Иваново: ПресСто, 2015. С. 528].
2. Herman ST, Abend NS, Bleck TP, et al. Consensus statement on continuous EEG in critically ill adults and children, part I: indications. J Clin Neurophysiol. 2015;32(2):87–95. DOI: 10.1097/WNP.000000000000166.
3. Aleksandrov MV, Chukhlovina AA, Pavlovskaya ME, et al. Alpha-theta continuum: underlying neurophysiological mechanism. Medical alphabet. 2017;1(14):46–50. In Russian [Александров М.В., Чухловина А.А., Павловская М.Е., Костенко И.А., Архипова Н.Б. АЛЬФА-тета континуум: нейрофизиологические механизмы генерации. Медицинский алфавит. 2017;1(14):46–50].
4. Miskovic V, Owens M, Kuntzelman K, et al. Charting moment-to-moment brain signal variability from early to late childhood. Cortex. 2016;83:51–61. DOI: 10.1016/j.cortex.2016.07.006.
5. Ponyatishin AE, Palchik AB, Melashenko TV, et al. Neonatal'naya ehlektroehntsefalografiya. SPb.: Medpress-inform, 2021. p. 288. In Russian [Понятишин А.Е., Пальчик А.Б., Мелашенко Т.В. и др. Неонатальная электроэнцефалография. СПб.: Медпресс-информ, 2021. С. 288].
6. Kuhlman WN. Functional topography of the human mu rhythm. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1978 Jan;44(1):83–93. doi: 10.1016/0013-4694(78)90107-4.
7. Stroganova TA, Ravich-Schsherbo IV, Orekhova EV, et al. Psihofiziologicheskoe osnovy individualnykh razlichiy detey rannego vozrasta. SPb.: SBBGU, 1999. P. 99. In Russian [Строганова Т.А., Равич-Щербо И.В., Орехова Е.В., и др. Психофизиологические основы индивидуальных различий детей раннего возраста СПб.: СПбГУ, 1999. С. 99].
8. Schulte FJ, Bell EF. Bioelectric brain development. An atlas of EEG power spectra in infants and young

children. Neuropadiatrie. 1973;4(1):30–45. DOI: 10.1055/s-0028-1091726.

9. Petersén I, Eeg-Olofsson O. The development of the electroencephalogram in normal children from the age of 1 through 15 years. Non-paroxysmal activity. Neuropadiatrie. 1971 Feb;2(3):247–304. DOI: 10.1055/s-0028-1091786.

10. Novikova LA. Sovremennye predstavleniya o proishozhdenii korkovoy ritmiki I analize elektroencefalogramm. M.: Medicina, 1960. P. 288. In Russian [Новикова Л.А. Современные представления о происхождении корковой ритмики анализе электроэнцефалограмм. М.: Медицина, 1960. С. 288].

11. Deco G, Jirsa VK, McIntosh AR. Resting brains never rest: computational insights into potential cognitive architectures. Trends Neurosci. 2013;36(5):268–274. DOI: 10.1016/j.tins.2013.03.001.

12. Whitford TJ, Rennie CJ, Grieve SM, et al. Brain maturation in adolescence: concurrent changes in neuroanatomy and neurophysiology. Hum Brain Mapp. 2007;28(3):228–237. DOI: 10.1002/hbm.20273.

13. Miskovic V, Ma X, Chou C, et al. Developmental changes in spontaneous electrocortical activity and network organization from early to late childhood. Neuroimage. 2015;118:237–247. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.06.013.

14. Coquelet N, Wens V, Mary A, et al. Changes in electrophysiological static and dynamic human brain functional architecture from childhood to late adulthood. Sci Rep. 2020;10(1):18986. DOI: 10.1038/s41598-020-75858-0.

15. van Noordt S, Willoughby T. Cortical maturation from childhood to adolescence is reflected in resting state EEG signal complexity. Dev Cogn Neurosci. 2021;48:100945. DOI: 10.1016/j.dcn.2021.100945.

16. Campus C, Signorini S, Vitali H, et al. Sensitive period for the plasticity of alpha activity in humans. Dev Cogn Neurosci. 2021;49:100965. DOI: 10.1016/j.dcn.2021.100965.

17. Touwen B. Examination of the child with minimal neurological dysfunction. Clinics Develop Med. 1979;71:56–70.

18. Craig GC. Developmental psychology. Prentice Hall, 1992. 674 p.

19. Blonsky PP. Osnovy pedagogii. M.: 1930. In Russian [Блонский П.П. Основы педагогики. М., 1930].

20. Vigotsky LS. Voprosy detskoy (vozrastnoy) psichologii. In: Sbornik sochinenii. T. 6. M.: Pedagogika. 1984. P. 243–403. In Russian [Выготский Л.С. Вопросы детской (возрастной) психологии. В кн.: Собрание сочинений. Т. 6. М.: Педагогика, 1984. с. 243–403].

21. Palchick A.G. Lectures on psychology of development. Medpressinform. M.: 2021, 5-th edition. In Russian [Пальчик А.Б. Лекции по неврологии развития. М.: Просвещение/Бином, 2013. С. 368].

22. Vigel TG. Significance of hemispheric interaction processes in pathogenesis of speech disorders. Journal of Asymmetry. 2010;4(4): 9–21. In Russian [Визель Т.Г. Значение процессов полушарного взаимодействия в патогенезе нарушений речи. Асимметрия. 2010;4(4):9–21].

23. Kalashnikova TP. Narushenie rechi u detey. Perm. Izd-vo Permskogo naz. Issled. Politehnicheskogo un-ta, 2017. P. 217. In Russian [Калашникова Т.П. Нарушение речи у детей. Пермь: Изд-во Пермского нац. исслед. политехнического ун-та, 2017. С. 217].

24. Sinkin MV, Krylov VV. Rhythmic and periodic EEG patterns. Classification and clinical significance. Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova. 2018;118(10-2):9-20. DOI: 10.17116/jnevro20181181029. In Russian [Синкин М.В., Крылов В.В. Ритмичные и периодические паттерны ЭЭГ. Классификация и клиническое значение. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2018;118(10-2):9-20. DOI: 10.17116/jnevro20181181029].

25. Ekusheva EV, Danilov AB, Vein AM. Hemiparesis syndrome: clinical-pathophysiological analysis. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2002;102(11):18.

Информация об авторах:

Войтенков Владислав Борисович, к.м.н., заведующий отделением функциональной диагностики ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России; доцент кафедры неврологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России;

Пальчик Александр Бейнусович, д.м.н., профессор кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; ведущий научный сотрудник НИЛ физиологии и патологии новорожденных ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Савельева Наталья Александровна, к.м.н., ассистент кафедры неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России;

Богданова Евгения Павловна, врач функциональной диагностики, клиника «Источник» (ООО «ПолиКлиника»).

Author information:

Voitenkov Vladislav B., MD, PhD, Head of the Department of Functional Diagnostics, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases; Associate Professor of the Department of Neurology of the Academy of Postgraduate Education of the Federal State Budgetary Institution FNKTs FMBA of Russia;

Palchick Alexander B., Dr. Sc., prof. Department of neonatology with courses in neurology and obstetrics and gynecology, St Petersburg State Pediatric Medical University; Leading Researcher of the Research Laboratory of Physiology and Pathology of Newborns, Almazov National Medical Research Centre;

Savelieva Natalia A., MD, PhD, Assistant of the Department of Neurology and Medical Genetics FSBEI HE Perm State Medical University named after E. A. Wagner of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation;

Bogdanova Evgenia P., MD, Functional Diagnostic Physician, «Istochnik» Clinic («PolyClinic» LLC).