



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

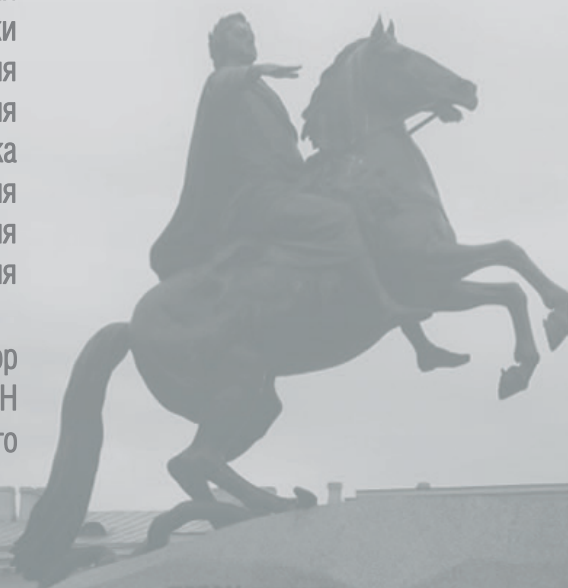
Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 10 № 1 / 2023

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



ПЕТРУ ПЕРВОМУ
ЕКАТЕРИНА ВТОРАЯ
АВГА 1713



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

Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 10 № 1 / 2023

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

Шляхто Е. В.

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

Конради А. О.

Галагудза М. М.

ISSN 2311–4495 (печатная версия)

ISSN 2410–5155 (электронная версия)

ТЕХНИЧЕСКИЙ РЕДАКТОР

Докшин П. М.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Беленков Ю. Н. (Москва)
Вавилова Т. В. (Санкт-Петербург)
Вебер В. Р. (Великий Новгород)
Волкова Н. И. (Ростов-на-Дону)
Галявич А. С. (Казань)
Гринева (Санкт-Петербург)
Гринштейн Ю. И. (Красноярск)
Даренская М. А. (Иркутск)
Ефремушкина А. А. (Барнаул)
Захарова И. Н. (Москва)
Зенин С. А. (Новосибирск)
Королев Д. В. (Санкт-Петербург)
Кашталап В. В. (Кемерово)
Климонтов В. В. (Новосибирск)
Костарева А. А. (Санкт-Петербург)
Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)
Лопатин Ю. М. (Волгоград)

Макаров С. А. (Кемерово)
Малашичева А. Б. (Санкт-Петербург)
Меликян М. А. (Москва)
Моисеева О. М. (Санкт-Петербург)
Неймарк М. И. (Барнаул)
Никитина И. Л. (Санкт-Петербург)
Протасов К. В. (Иркутск)
Рыжкова Д. В. (Санкт-Петербург)
Рябов В. В. (Томск)
Савченко А. А. (Красноярск)
Садыкова Д. И. (Казань)
Самородов А. В. (Уфа)
Сироткина О. В. (Санкт-Петербург)
Троян В. Н. (Москва)
Усов В. Ю. (Томск)
Чесникова А. И. (Ростов-на-Дону)
Шаповалов К. Г. (Чита)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Ольшанский Б. (США)
Ханссон Г. (Швеция)
Сёберг Г. (Швеция)
Керр Д. (США)
Бакс Ж. (Нидерланды)
Массард Ж. (Франция)
Орлов М. (США)
Содер О. (Швеция)
Феррари Р. (Италия)
Хельманн Р. (Германия)
Сили-Торок Т. (Нидерланды)
Сейерсен Т. (Швеция)
Вааге Я. (Норвегия)
Беркович О. А. (Санкт-Петербург)
Виллеальде С. В. (Санкт-Петербург)
Головкин А. С. (Санкт-Петербург)
Голухова Е. З. (Москва)
Гудкова А. Я. (Санкт-Петербург)
Гурьева И. В. (Москва)
Дземешкевич С. Л. (Москва)
Жлоба А. А. (Санкт-Петербург)
Зазерская И. Е. (Санкт-Петербург)
Заклязьменская Е. В. (Москва)
Звартау Н. Э. (Санкт-Петербург)
Калуев А. В. (Санкт-Петербург)
Карпенко М. А. (Санкт-Петербург)
Карпов Р. С. (Томск)
Козырев С. В. (Санкт-Петербург)
Кухарчик Г. А. (Санкт-Петербург)
Лишманов Ю. Б. (Томск)
Ломиворотов В. В. (Новосибирск)
Мазурок В. А. (Санкт-Петербург)
Маслов Л. Н. (Томск)
Мельниченко Г. А. (Москва)
Михайлов Е. Н. (Санкт-Петербург)
Мосоян М. С. (Санкт-Петербург)
Недошивин А. О. (Санкт-Петербург)
Неймарк А. Е. (Санкт-Петербург)
Поддубный И. В. (Москва)
Пузырев В. П. (Томск)
Салогуб Г. Н. (Санкт-Петербург)
Самочерных К. А. (Санкт-Петербург)
Сидоркевич С. В. (Санкт-Петербург)
Ткачук В. А. (Москва)
Труфанов Г. Е. (Санкт-Петербург)
Фадеев В. В. (Москва)
Чернявский М. А. (Санкт-Петербург)
Шевцов М. А. (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. Корректура — А. В. Медведева

18+

Издательство «ФОНД АЛМАЗОВА»

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

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

Подача рукописей и переписка с авторами, размещение рекламы и подписка —

e-mail: bulleten@almazovcentre.ru

Подписка по каталогу агентства «Роспечать»: подписной индекс 57996

Архив номеров: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=20396

http://elibrary.ru/title_about.asp?id=50986

Все права защищены. © 2023.

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**

Evgeny Shlyakhto

DEPUTY EDITORS:

Alexandra Konradi

Mikhail Galagudza

ISSN 2311-4495 (printed)

ISSN 2410-5155 (online)

TECHNICAL EDITOR

Pavel Docshin

EDITORIAL BOARD:

Yu. Belenkov (Moscow)	M. Neimark (Barnaul)
A. Chesnikova (Rostov-on-Don)	I. Nikitina (St. Petersburg)
M. Darenskaya (Irkutsk)	K. Protasov (Irkutsk)
A. Efremushkina (Barnaul)	V. Ryabov (Tomsk)
A. Galyavich A. S. (Kazan)	D. Ryzhkova (St. Petersburg)
E. Grineva (St. Petersburg)	D. Sadykova (Kazan)
Yu. Grinshtein (Krasnoyarsk)	A. Samorodov (Ufa)
V. Kashtalap (Kemerovo)	A. Savchenko (Krasnoyarsk)
V. Klimontov (Novosibirsk)	K. Shapovalov (Chita)
D. Korolev (St. Petersburg)	O. Sirotkina (St. Petersburg)
A. Kostareva (St. Petersburg)	V. Troyan (Moscow)
D. Lebedev (St. Petersburg)	V. Usov (Tomsk)
Yu. Lopatin (Volgograd)	T. Vavilova (St. Petersburg)
S. Makarov (Kemerovo)	N. Volkova (Rostov-on-Don)
A. Malashicheva (St. Petersburg)	V. Weber (Veliky Novgorod)
M. Melikyan (Moscow)	I. Zakharova (Moscow)
O. Moiseeva (St. Petersburg)	S. Zenin (Novosibirsk)

INTERNATIONAL EDITORIAL COUNCIL:

J. Bax (Netherlands)
R. Ferrari (Italy)
G. Hansson (Sweden)
R. Hehlmann (Germany)
D. Kerr (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)
O. Berkovich (St. Petersburg)
M. Chernyavsky (St. Petersburg)
S. Dzemeshevich (Moscow)
V. Fadeev (Moscow)
A. Golovkin (St. Petersburg)
E. Golukhova (Moscow)
A. Gudkova (St. Petersburg)
I. Guryeva (Moscow)
A. Kaluev (St. Petersburg)
M. Karpenko (St. Petersburg)
R. Karpov (Tomsk)
S. Kozyrev (St. Petersburg)
G. Kukharchik (St. Petersburg)
Yu. Lishmanov (Tomsk)
V. Lomivorotov (Novosibirsk)
L. Maslov (Tomsk)
V. Mazurok (St. Petersburg)
G. Melnichenko (Moscow)
E. Mikhailov (St. Petersburg)
M. Mosoyan (St. Petersburg)
A. Nedoshivin (St. Petersburg)
A. Neumark (St. Petersburg)
I. Poddubny (Moscow)
V. Puzyrev (Tomsk)
G. Salogub (St. Petersburg)
K. Samochernykh (St. Petersburg)
M. Shevtsov (St. Petersburg)
S. Sidorkevich (St. Petersburg)
V. Tkachuk (Moscow)
G. Trufanov (St. Petersburg)
S. Villevalde (St. Petersburg)
E. Zaklyazmenskaya (Moscow)
I. Zazerskaya (St. Petersburg)
A. Zhloba (St. Petersburg)
N. Zvartau (St. 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. V. Medvedeva

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. © 2023.

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** Тулинцева Т. Э., Тихоненко В. М., Жабина Е. С., Трешкур Т. В.
МНОГОСУТОЧНОЕ ТЕЛЕМОНИТОРИРОВАНИЕ — ОПТИМАЛЬНЫЙ МЕТОД КОНТРОЛЯ ПРИ МЕДИКАМЕНТОЗНОМ ЛЕЧЕНИИ АРИТМИЙ

- 5** Tatiana E. Tulintseva, Viktor M. Tikhonenko, Ekaterina S. Zhabina, Tatyana V. Treshkur
MULTI-DAY TELEMONTORING IS THE OPTIMUM CONTROL METHOD IN THE MEDICATIONAL TREATMENT OF ARRHYTHMIAS

- 14** Мамедова А. И., Приходько Н. А., Любимцева Т. А., Козленок А. В., Лебедев Д. С.
ТРЕХМЕРНАЯ ЭХОКАРДИОГРАФИЯ В РЕЖИМЕ РЕАЛЬНОГО ВРЕМЕНИ В ОЦЕНКЕ ЛЕВОЖЕЛУДОЧКОВОЙ ДИССИНХРОНИИ

- 14** Arzu I. Mamedova, Nikita A. Prihod'ko, Tamara A. Lubimceva, Andrey V. Kozlenok, Dmitry S. Lebedev
REAL-TIME THREE DIMENSIONAL TTE IN QUANTIFICATION OF LEFT VENTRICULAR DYSSYNCHRONY

НЕВРОЛОГИЯ

NEUROLOGY

- 25** Николаева А. Э., Поспелова М. Л., Красникова В. В., Маханова А. М., Тонян С. Н., Фионик О. В., Ефимцев А. Ю., Левчук А. Г., Краснопеов Ю. И.
КЛИНИКО-НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ВЕСТИБУЛО-АТАКТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОК С ПОСТМАСТЭКТОМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

- 25** Alexandra E. Nikolaeva, Maria L. Pospelova, Varvara V. Krasnikova, Albina M. Makhanova, Samvel N. Tonyan, Olga V. Fionik, Alexander Yu. Efimtsev, Anatoly G. Levchuk, Yurii I. Krasnopeev
CLINICAL AND NEUROIMAGING LABORATORY POSSIBILITIES OF DIAGNOSTICS OF VESTIBULO-ATACTIC SYNDROME IN PATIENTS WITH POSTMASTECTOMIC SYNDROME

РАДИОЛОГИЯ

RADIOLOGY

- 36** Галаяутдинова Л. Э., Басек И. В., Карпова Д. В., Чернявский М. А., Егорова В. С., Боршевецкая А. А.
ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА РАССЛОЕНИЯ АОРТЫ III ТИПА ПО ДЕБАКЕУ, ОСЛОЖНЕННОГО РАЗРЫВОМ АНЕВРИЗМЫ С ФОРМИРОВАНИЕМ АОРТО-ПИЩЕВОДНОЙ ФИСТУЛЫ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- 36** Lina E. Galyautdinova, Ilona V. Basek, Daria V. Karpova, Mikhail A. Chernyavskiy, Veronika S. Yegorova, Anastasia A. Borshevetskaya
DIAGNOSTIC IMAGING FOR DEBAKEY TYPE III AORTIC DISSECTION COMPLICATED BY ANEURYSM RUPTURE WITH THE FORMATION OF AN AORTOESOPHAGEAL FISTULA: A CASE REPORT

ПЕДИАТРИЯ

PEDIATRICS

- 46** Сафиуллин Т. Р., Вахитов Х. М., Капралова А. М., Валеева И. Х., Вахитова Л. Ф., Нурмиева Э. Р.
РОЛЬ АНТИОКСИДАНТНЫХ ФЕРМЕНТОВ В РАЗВИТИИ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

- 46** Timur R. Safullin, Khakim M. Vakhitov, Adela M. Kapralova, Ildarija H. Valeeva, Lilia F. Vakhitova, Endzhe R. Nurmieva
THE ROLE OF ANTIOXIDANT ENZYMES IN THE DEVELOPMENT OF RESPIRATORY DISEASES IN CHILDREN

МЕТОДОЛОГИЧЕСКАЯ СТАТЬЯ

METHODOLOGICAL ARTICLE

- 52** Муразов Я. Г., Ковалева М. А., Макарова М. Н., Макаров В. Г.
ВНЕДРЕНИЕ МНОГОЦЕНТРОВОГО ДИЗАЙНА НА ДОКЛИНИЧЕСКОМ ЭТАПЕ ДЛЯ ПРЕОДОЛЕНИЯ ТРАНСЛЯЦИОННЫХ БАРЬЕРОВ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

- 52** Iaroslav G. Murazov, Mariya A. Kovaleva, Marina N. Makarova, Valery G. Makarov
INTRODUCTION OF MULTICENTER DESIGN IN THE NON-CLINICAL PHASE TO OVERCOME TRANSLATIONAL BARRIERS IN CLINICAL TRIALS

МНОГОСУТОЧНОЕ ТЕЛЕМОНИТОРИРОВАНИЕ — ОПТИМАЛЬНЫЙ МЕТОД КОНТРОЛЯ ПРИ МЕДИКАМЕНТОЗНОМ ЛЕЧЕНИИ АРИТМИЙ

Тулинцева Т. Э.¹, Тихоненко В. М.², Жабина Е. С.¹, Трешкур Т. В.¹

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

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Научно-клинический и образовательный центр «Кардиология» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Тулинцева Татьяна Эдуардовна,
 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
 Минздрава России,
 ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
 Россия, 197341.
 E-mail: tulinta@mail.ru

Статья поступила в редакцию
 18 ноября 2022 и принята к печати
 16 февраля 2023.

Резюме

Актуальность. Применение антиаритмических (АА) препаратов требует постоянного контроля из-за риска развития аритмогенных и побочных эффектов. При использовании суточного мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ) из-за технических особенностей метода (ограничение времени исследования, получение результата только после снятия монитора) невозможно оперативно выявлять и быстро реагировать на возникающие нежелательные явления. Внедрение в практику многосуточного телемониторирования (МТМ) ЭКГ, лишённого этих недостатков, способствует повышению выявляемости редких и бессимптомных нарушений ритма, а также улучшает контроль эффективности проводимой АА терапии. **Цель.** Изучить возможности и преимущества МТМ при подборе АА терапии и профилактике ее осложнений у пациентов с желудочковыми аритмиями (ЖА). **Материалы и методы.** В исследование включены 73 пациента с частыми симптомными ЖА «высоких градаций» (44 женщины и 29 мужчин) в возрасте от 28 до 86 лет (средний возраст $56,6 \pm 28,3$ года), у которых МТМ ЭКГ выполнялось с целью индивидуального подбора АА терапии. **Результаты.** У 14 (19 %) пациентов с помощью МТМ удалось заподозрить психогенный характер ЖА и избежать назначения АА. У 46 (63 %) больных с ЖА при помощи МТМ удалось подобрать оптимальную АА терапию в минимально эффективных дозах, у 13 (18 %) — доказать бесперспективность медикаментозной терапии и рекомендовать радиочастотную абляцию. **Заключение.** Результаты работы показывают, что проведение МТМ ЭКГ с целью подбора АА терапии у пациентов с ЖА оправдано, МТМ обладает несомненными преимуществами перед суточным мониторированием — способствует сокращению сроков выбора АА средства, делает лечение более безопасным и максимально эффективным.

Ключевые слова: антиаритмическая терапия, антиаритмические препараты, вегетативная нервная система, желудочковые аритмии, телемониторирование электрокардиограммы, холтеровское мониторирование.

Для цитирования: Тулинцева Т.Э., Тихоненко В.М., Жабина Е.С., Трешкур Т.В. Многосуточное телемониторирование — оптимальный метод контроля при медикаментозном лечении аритмий. Трансляционная медицина. 2023;10(1):5-13. DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-1-5-13.

MULTI-DAY TELEMONTORING IS THE OPTIMUM CONTROL METHOD IN THE MEDICATIONAL TREATMENT OF ARRHYTHMIAS

Tatiana E. Tulintseva¹, Viktor M. Tikhonenko²,
Ekaterina S. Zhabina¹, Tatyana V. Treshkur¹

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg State University, Research, Educational and Clinical Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Tatiana E. Tulintseva,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: tulinta@mail.ru

Received 18 November 2022; accepted
16 February 2023.

Abstract

Background. The use of antiarrhythmic (AA) drugs requires constant monitoring due to the risk of arrhythmic and side effects. It is impossible to quickly identify and respond to emerging adverse events using 24-hour monitoring of the electrocardiogram (ECG), due to the method technical features. The introduction into practice of multi-day telemonitoring (MTM) of ECG contributes to an increase in the detection of rare and asymptomatic arrhythmias, and improves control over the AA therapy effectiveness. **Objective.** To study the possibilities and advantages of MTM in the selection of AA therapy and the prevention of its complications in patients with ventricular arrhythmias (VA). **Design and methods.** The study included 73 patients with frequent symptomatic high-grade VA (44 women and 29 men) aged 28 to 86 years (56.6 ± 28.3 years), in whom MTM ECG was performed for the purpose of individual selection of AA therapy. **Results.** In 19 % patients using MTM, the psychogenic nature of VA and a necessity to avoid prescribing was suspected. In 63 % patients with VA the optimal AA therapy in the minimum effective doses was selected using MTM, in 18 % patients the futility of drug therapy was proven and radiofrequency ablation was recommended. **Conclusion.** MTM ECG is justified for the selecting AA therapy in patients with VA. MTM has undoubted advantages over daily monitoring and helps to reduce the time for AA agent choosing.

Key words: antiarrhythmic drugs, antiarrhythmic therapy, autonomic nervous system, electrocardiogram telemonitoring, Holter monitoring, ventricular arrhythmias.

For citation: Tulintseva TE, Tikhonenko VM, Zhabina ES, Treshkur TV. Multi-day telemonitoring is the optimum control method in the medicational treatment of arrhythmias. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2023;10(1):5-13. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-1-5-13.

Список сокращений: ААП — антиаритмический(е) препарат(ы), ААТ — антиаритмическая терапия, АВ — атриовентрикулярная, АД — артериальное давление, ДПЭФГ — диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазина гидрохлорид (ААП IC класса с ваголитической активностью Этацизин), ЖА — желудочковая аритмия, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭК — желудочковые эктопические комплексы, МП — ментальные пробы, МТМ — многосуточное телемониторирование, НР — нарушения ритма,

РЧА — радиочастотная абляция, СА — синоатриальная, ФН — физическая нагрузка, ХМ — холтеровское мониторирование, ЧСЖ — частота сокращений желудочков, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография; эхокардиограмма, β -АБ — β -адреноблокатор.

Прошло менее века с тех пор, как Виллем Эйнтховен, изучая электрические процессы, происходящие в сердце, получил Нобелевскую премию

по физиологии и медицине «За открытие техники электрокардиограммы» (1924 г.), а современному медицинскому сообществу доступны уже и суточное, и многосуточное ее мониторирование.

Основоположником суточного мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ) стал американский биофизик Норман Холтер, который впервые сформулировал идею о необходимости непрерывной регистрации ЭКГ на фоне активного движения пациента. Официальной датой рождения холтеровского мониторирования (ХМ) является 1961 год, когда в журнале *Science* вышла статья «Новый метод исследования сердца. Практическое использование длительной электрокардиографии у пациентов в активном периоде» [1].

В настоящее время метод ХМ оценен в диагностике нарушений ритма (НР) и проводимости, изменений процессов де- и реполяризации в течение суток, а также в определении эффективности лечения кардиологических пациентов.

Потребность в многосуточных исследованиях ЭКГ возникла, когда было доказано, что повышение информативности мониторинга прямо пропорционально увеличению его длительности. Так, при оценке эффективности антиаритмической терапии (ААТ) было отмечено, что увеличение длительности мониторирования повышает чувствительность и предсказательную точность исследований в отношении риска развития рецидивов жизнеопасных НР [2–5]. Однако существенным недостатком любого мониторирования является то, что информацию врач получает только после снятия пациентом монитора и расшифровки записи. Начиная с 2010 года в связи с появлением возможности телеметрической передачи данных с этим недостатком удалось справиться — появился метод многосуточного телемониторирования (МТМ) ЭКГ.

Метод стал востребованным, в международных и национальных рекомендациях были определены четкие показания для проведения МТМ. Основные из них: диагностические (выявление и характеристика аритмий, лежащих в основе синкопальных состояний, бради- и тахикардий, изменений ЭКГ при болях в грудной клетке и др.), прогностические (риск-стратификация пациентов с прогностически неблагоприятными заболеваниями) и оценка эффективности ААТ [3, 5, 6]. В XXI веке на российском рынке появилось множество портативных устройств, как иностранных, так и отечественных. Среди зарубежных профессиональных систем для МТМ есть разнообразные носимые мониторы, имеющие возможность передачи ЭКГ по каналам связи, снабженные автоклассификатором сердечных событий и НР, кнопкой трево-

ги, геопозицией, системой регистрации падений пациента и оповещением о тревогах [5]. В последнее время появились и отечественные приборы, не уступающие по своим характеристикам зарубежным [8, 9]. Несмотря на это, оценка эффективности лечения аритмий по-прежнему в большинстве случаев проводится с помощью ХМ, причем сроки постановки контрольного монитора ЭКГ после начала терапии нигде четко не оговорены. В то же время применение антиаритмических препаратов (ААП) требует постоянного контроля из-за риска развития аритмогенных влияний (особенно в первые дни ААТ) [10]. Есть еще один минус ХМ — мониторинг ЭКГ, ограничивающийся 24 часами, не позволяет судить о спонтанной вариабельности аритмий, допуская возможность ошибки в оценке эффективности ААТ.

Целью данной работы было изучение возможностей МТМ при подборе ААТ и профилактике ее осложнений у пациентов с желудочковыми аритмиями (ЖА).

Материалы и методы

В настоящее исследование, выполненное на базе научно-исследовательской лаборатории электрокардиологии (НИЛ ЭК) ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (Центр), включены 73 пациента с частыми симптомными ЖА «высоких градаций» (44 женщины и 29 мужчин) в возрасте от 28 до 86 лет (средний возраст $56,6 \pm 28,3$ года), у которых МТМ ЭКГ выполнялось с целью индивидуального подбора ААП и раннего выявления побочных эффектов медикаментозной ААТ.

Пациентов вели кардиологи с сертификатами функциональной диагностики, способные квалифицированно оценить как клиническую, так и диагностическую составляющие процесса.

Длительность существования ЖА «высоких градаций», установленная по данным медицинской документации, представленной пациентами, составила от 6 месяцев до 4,6 года; количество ранее выполненных одним пациентом ХМ при подборе ААТ — в среднем 8 ± 4 . Предварительное обследование проводилось согласно алгоритму ведения пациентов с ЖА [11]. Вопрос о выборе метода лечения решался коллегиально врачом-кардиологом и инвазивным аритмологом.

Основными критериями отбора пациентов на МТМ ЭКГ были: решение больного в выборе способа лечения в пользу медикаментозной ААТ; документированные сведения из анамнеза об ограничениях для средних терапевтических доз ААП, об аритмогенных эффектах ранее использованных ААП или об их неэффективности.

У пациентов, включенных в исследование, в качестве основных заболеваний были выявлены: гипертоническая болезнь (21–28,8 %), ишемическая болезнь сердца (12–16,4 %), дисплазия соединительной ткани (5–7,0 %), первичные кардиомиопатии (дилатационная, гипертрофическая, аритмогенная) (11–15,0 %), врожденные пороки сердца (двустворчатый аортальный клапан, дефект межпредсердной перегородки) (2–2,7 %), врожденный (транзиторный) синдром удлиненного интервала QT (2–2,7 %). У 20 пациентов (27,4 %) ЖА отнесены к идиопатическим — каких-либо заболеваний/структурных изменений сердца обнаружено не было.

Для МТМ ЭКГ использовался программно-аппаратный комплекс «Кардиотехника-07-03» с беспроводными каналами связи стандарта GSM, G3, G4 с передачей сигнала на кардиосервер в любое время текущей и сохраненной ЭКГ. Пациенту устанавливался водонепроницаемый прибор, представляющий из себя компактное устройство, регистрирующее 12 отведений ЭКГ, реопневмограмму и имеющее встроенные датчики движения и положения тела. Подзарядка регистратора осуществлялась одновременно с передачей данных во время его подключения к смартфону, поэтому технических ограничений по длительности проводимого обследования не было. МТМ в комплексе с программным обеспечением интерпретации данных мониторингирования позволяло в режиме онлайн оценивать передаваемые пациентом записи ЭКГ (ТУ 9441-007-15192471-2006; регистрационное удостоверение № ФСР 2008/01748). Использовались одноразовые электроды Unilect TM. Пациенту проводился подробный инструктаж по передаче ЭКГ с использованием каналов сети интернет; выдавался дневник для регистрации субъективных ощущений, дополнительные электроды для замены. Пациент в заданное время, два раза в день подключал регистратор к смартфону, и информация передавалась на сервер. Кроме того, врачу ежедневно высылались дневник самочувствия, а при необходимости данные передавались в любое время и по требованию. Благодаря наличию кнопки «событие», активируемой больным, сопоставлялись описанные симптомы и данные ЭКГ. Врач, используя специально разработанное мобильное приложение, контролировал степень заряда прибора и доставку данных на сервер.

В течение первых 3 суток от начала исследования в отсутствие какой-либо терапии проводилась качественная и количественная оценка клинико-электрокардиографических характеристик аритмии, выявление провоцирующих ее факторов и суточной вариативности.

По показаниям в ходе МТМ пациентам выполнялись дополнительные обследования (ментальные, нагрузочные пробы), позволявшие оценить вклад психического и физического стресса в аритмогенез, а также участие вегетативной нервной системы (ВНС). Полученные данные использовались для выбора патогенетического подхода к лечению [11].

При назначении ААП отслеживались в динамике изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС), интервалов PQ, QT, ширина комплексов QRS. Оценка эффективности лечения производилась по общепринятым критериям: уменьшение числа одиночных желудочковых эктопических комплексов (ЖЭК) более чем на 75 %, парных ЖЭК — на 90 %, а эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) — на 100 % [5]; исчезновение обмороков и полубморочных состояний, если они были спровоцированы НР. Назначение ААП мы начинали с доз менее средних терапевтических, оценивали эффект, проводили титрацию до получения оптимального результата на минимально эффективной дозе. Известно, что побочные и аритмогенные эффекты, как правило, появляются в первые 3–4 дня, поэтому мониторинговое наблюдение от начала терапии всегда продолжалось не менее этого срока [10, 12]. При неэффективности ААП, каждый последующий препарат назначался через 2 периода полувыведения предыдущего.

Результаты и их обсуждение

После подробного анализа характеристик ЖА в течение первых 3 суток МТМ ЭКГ у 14 (19,2 %) пациентов, включенных в исследование, удалось заподозрить четкую взаимосвязь ЖА с психоэмоциональным фоном. Эти пациенты были приглашены в НИЛ ЭК, где им провели ментальные пробы (МП) и тредмил-тест. Проба с физической нагрузкой (ФН) была отрицательной, НР при нагрузке не было, а положительные результаты МП (тест Струпа, «Устный счет», «Разговор о болезни», «Возврат гнева»), а также сопутствующий диагноз тревожного невротического расстройства, поставленный психотерапевтом, подтвердили — психотравмирующие ситуации являются триггером, провоцирующим НР (появление и увеличение количества одиночных, парных ЖЭК и неустойчивых ЖТ).

Опыт и результаты лечения больных с ЖА психогенного характера описаны нами ранее [11]. Вышеуказанным 14 пациентам не назначались ААП, и дальнейшее их лечение и наблюдение проходило у психотерапевта с последующим контролем через 1 и 3 месяца. В качестве демонстрации приводим клинический пример № 1.

Пациент Р. 34 лет обратился с жалобами на ощущения перебоев в работе сердца в течение последних 3 месяцев. При ХМ: синусовая брадикардия, транзиторная атриовентрикулярная (АВ) блокада I степени. Одинокные ЖЭК (2153), парные (592) эпизоды неустойчивой ЖТ (70) были зарегистрированы исключительно в дневное время. Структурных изменений (по данным эхокардиографии (ЭхоКГ)), дисгормональных и дисэлектрических расстройств не выявлено. Три месяца назад переехал из другого города в связи со сменой работы. Учитывая дневной тип распределения НР, планировалось назначение β -адреноблокатора (β -АБ) под контролем МТМ в связи с исходной брадикардией и удлинением интервала PQ до 340 мс.

Данные МТМ первых 3 суток, приведенные в виде графика на рис. 1, наглядно свидетельствовали о взаимосвязи НР с психоэмоциональным напряжением в рабочий день и о полном отсутствии аритмии в выходные дни и при ФН. ЖА появлялась в транспорте, во время рабочих совещаний и полностью исчезала дома. Пациент рассказал, что каждый раз, находясь в метро, «испытывает страх толпы», а также выраженное волнение при всех публичных выступлениях. На четвертый день МТМ больному были проведены МП: исходно в периоде покоя НР отсутствовали, во время ментальных тестов зарегистрировано появление однокных ЖЭК с дальнейшим их прогрессированием как по количеству (до 5 в 1 мин), так и по комплексности (до неустойчивой ЖТ), что сопровождалось жалобами на «перебои». Результаты МП объективно подтвердили вклад психогенного фак-

тора в аритмогенез. Дальнейшее лечение проводилось психотерапевтом (психотерапия в сочетании с анксиолитическим препаратом тетраметилтетраазициклооктандион (Адаптол)). Мы оценили ближайшую эффективность лечения под контролем МТМ как высокую (одиночные ЖЭК уменьшились на 70 %, парные ЖЭК и неустойчивые ЖТ не регистрировались, в том числе и в рабочие дни), что подтвердило правильно выбранную лечебную тактику, и монитор был снят. Можно себе представить, что если бы перед началом лечения было выполнено только суточное мониторирование, например, в его выходной день, то были бы сделаны выводы об отсутствии аритмии, а если бы, наоборот, в рабочий, то ЖА «высоких градаций» могли послужить причиной необоснованного назначения ААП. Ошибочные суждения об успешности терапии возникли бы и при контрольных ХМ.

Индивидуальный подбор ААП потребовался остальным 59 (80,8 %) пациентам с ЖА.

У 26 (35,6 %) пациентов с ЖА использовался только один ААП, который сразу продемонстрировал свою эффективность. Это объясняется тем, что перед назначением ААП пациенты тщательно обследовались — исключался ишемический характер аритмии, оценивалось участие ВНС в аритмогенезе, которое часто играет свою роль в аритмогенных эффектах ААП. Поэтому лечение начиналось с препарата, положительный эффект которого уже можно было прогнозировать [11]. Так, при выявлении четкой связи эктопической активности с состоянием покоя и при отсутствии ЖА во время

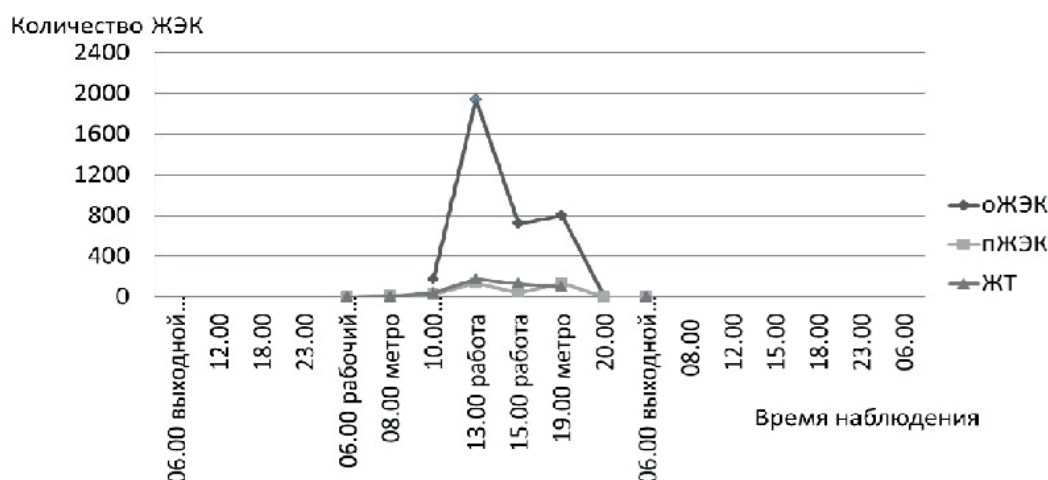


Рис. 1. График посуточного и почасового распределения нарушений ритма пациента Р. 34 лет

Сокращения: оЖЭК — одиночные желудочковые эктопические комплексы, пЖЭК — парные желудочковые эктопические комплексы, ЖТ — желудочковая тахикардия.

физической активности предпочтение отдавалось ААП IC класса с холинолитической активностью. Напротив, при преимущественно нагрузочной ЖА терапия начиналась с β -АБ. При смешанном характере аритмии, например, в дневное и ночное время пациенты получали комбинацию β -АБ с ААП IC класса. Таким образом, у 17 из 26 пациентов были выявлены вагозависимые ЖА, им был назначен ААП IC класса диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазина гидрохлорид (ДПЭФГ — Этализин) в суточных дозах 100–150 мг. У 9 из 26 пациентов ЖА имели симпатозависимый характер, у них применялись β -АБ длительного действия, преимущественно бисопролола фумарат в дозах 2,5–10 мг, однако у 4 человек в связи с наличием сопутствующей хронической обструктивной болезни легких использовался небиволола гидрохлорид в дозах 5–7,5 мг. Длительность МТМ при подборе ААП у таких пациентов была наименьшей и составила в среднем 8 ± 2 суток.

У 8 (11,0 %) пациентов были выявлены ЖА смешанного характера (наличие и ваго- и симпатозависимых ЖА). Они получали комбинированную терапию, состоящую из β -АБ и ДПЭФГ. Назначение лекарств проводилось последовательно, начиная с препарата, действующего на преобладающий по количеству и комплексности тип ЖА. Среди β -АБ преимущество отдавалось короткодействующему метопролола тартрату, который назначался в первой половине дня. ДПЭФГ рекомендовалось принимать во второй половине дня и на ночь. Такой подход позволял минимизировать аритмогенное действие β -АБ на вагозависимый эктопический очаг. Учитывая синергизм ААП, дозировки в данной группе были ниже средних терапевтических: метопролол тартрат 25–50 мг, ДПЭФГ 50–100 мг в сутки. Подбор ААТ в этой подгруппе составил 12 ± 4 суток.

У 7 (9,6 %) больных, чтобы добиться оптимального эффекта, потребовалось применить последовательно два ААП. У 3 пациентов смена препарата произошла по причине недостижения критериев эффективности, у 2 — из-за развития синоатриальной (СА) блокады II степени, и у 2 — АВ блокады II степени типа I. При выборе следующего ААП мы продолжали ориентироваться на характер ЖА (участие в аритмогенезе того или иного преобладающего отдела ВНС) и принцип минимальных эффективных доз. Для этих пациентов длительность МТМ ЭКГ с учетом времени выведения неэффективного препарата составила 13 ± 3 суток.

У 5 (6,8 %) пациентов поиск безопасного и эффективного средства был особенно сложным, потребовалось последовательное применение трех

различных ААП. Использовались препараты IC, II, III (за исключением амиодарона гидрохлорида, эффективность которого должна оцениваться после периода насыщения), IV классов. Как правило, это были пациенты с более длительным анамнезом НР, полиморфными ЖА и смешанным их характером, структурными заболеваниями сердца. Длительность МТМ ЭКГ при подборе ААП у таких пациентов составила 18 ± 7 суток.

У 13 (17,8 %) из 73 пациентов с ЖА ААП подобрать не удалось. У 7 из них ни один из ААП не был эффективен, вследствие резистентности или аритмогенных реакций; у 6 — из-за развития побочных эффектов. В контексте этой работы следует уточнить, что считается аритмогенностью. V. Velebit предлагает считать эффект ААП аритмогенным, если на фоне его приема общее количество ЖЭК увеличивается в 4 и более раз, количество парных ЖЭК и эпизодов неустойчивой ЖТ — в 10 и более раз [10]. Согласно нашим представлениям, проявления аритмогенности расценивались при увеличении количества/комплексности ЖЭК в 2 раза, что служило поводом для отмены/замены ААП, тем самым предупреждалось усугубление нежелательных явлений. У 6 пациентов, несмотря на хороший АА ответ на 2–3 день приема, возникли побочные эффекты: СА блокада II степени (1), АВ блокады II степени типа I (2) и прогрессирование внутрижелудочковых блокад (3). Длительность МТМ в этой группе была максимальной — в среднем потребовалось 23 ± 6 суток наблюдения. Данным 13 пациентам, у которых было явное предпочтение медикаментозной терапии, было разъяснено, что возможности ААТ исчерпаны, и рекомендовалось интервенционное лечение — РЧА эктопического очага.

Таким образом, у всех больных с ЖА при помощи МТМ в довольно короткие сроки удалось выработать врачебную тактику. Так, психотерапию у 14 (19,2 %) больных можно было считать успешной, контрольное мониторирование ЭКГ через 1–3 мес. от начала лечения показало сохранение критериев эффективности. У 46 (63 %) была подобрана эффективная ААТ: у 26 из них это была монотерапия, у 8 потребовалась комбинация из двух ААП, у 7 пациентов удалось достигнуть АА эффекта после смены ААП, а у 5 потребовалось сменить два ААП, прежде чем цель была достигнута. Как уже указывалось выше, 13 (17,8 %) пациентам подобрать ААП не удалось, они были направлены на РЧА эктопического очага.

Мы не брали в качестве группы сравнения пациентов с ЖА, у которых оценка эффективности ААТ проводилась с помощью других мето-

дов, считая это неэтичным. «Прообразом» такой группы сравнения могла стать часть пациентов из настоящего исследования, которым, как указывалось выше, при подборе ААТ — в среднем было поставлено 8 ± 4 ХМ, а эффективный ААП при этом подобран не был.

Особенно ценными оказались возможности МТМ в ранней оценке побочных и аритмогенных эффектов ААП, так как просмотр записей ЭКГ осуществлялся ежедневно и нежелательные эффекты ААП пропущены не были.

Для демонстрации успешного использования МТМ ЭКГ в подборе ААТ мы приводим клинический пример № 2.

Пациентка Ш. 47 лет обратилась к кардиологу Центра с жалобами на участвовавшие за последние 1,5 месяца неприятные ощущения перебоев и сердцебиений, головокружение, одышку при ходьбе в среднем темпе. Она знала о существовании ЖА, когда впервые 2 года тому назад на ЭКГ при синусовом ритме с ЧСС 75 в 1 мин у нее была зарегистрирована желудочковая бигеминия, а во время ХМ — 12 300 ЖЭК в сутки, 9 пароксизмов неустойчивой ЖТ с частотой сокращений желудочков (ЧСЖ) до 132 в 1 мин. ЖА регистрировалась как днем, так и ночью, но во время сна ЖЭК было больше в 2,5 раза (из расчета количества ЖА в час). На ЭхоКГ патологии не выявлено. Из амбулаторной карты известно, что по поводу «ЖА высоких градаций» назначался амиодарон гидрохлорид сначала в насыщающей, а потом в поддерживающей дозе с хорошим эффектом. Однако

через 6 месяцев от начала терапии обнаружен гипертиреоз, в связи с чем ААП был отменен; функция щитовидной железы восстановилась через 3 месяца. ЖА вскоре возобновилась, после чего пациентке последовательно назначались β -АБ, со-талола гидрохлорид и пропафенона гидрохлорид без эффекта.

При обращении в НИЛ ЭК Центра: на ЭКГ на фоне синусового ритма 63 в 1 мин — желудочковая бигеминия, эпизод неустойчивой мономорфной ЖТ с ЧСЖ 136 в 1 мин, предположительно из выходного тракта правого желудочка. На ХМ: мономорфные ЖЭК 11 700 за сутки, преобладание в ночное время. Эпизоды ускоренного идиовентрикулярного ритма (7 ночью), пароксизмы неустойчивой ЖТ с ЧСЖ до 124 в 1 мин (1 — днем во время отдыха и 3 — ночью). АД — в пределах нормы. Проба с ФН отрицательная при средней толерантности (6 МЕТ). При ФН аритмия полностью исчезла.

С учетом безуспешности ААТ (11 ХМ за 14 месяцев) подбор ААП было решено проводить с помощью МТМ ЭКГ. В среднем за первые 3 суток (без терапии) выраженной вариативности ЖА не отмечалось, зарегистрировано от 10 585 до 13 000 одиночных ЖЭК, с преобладанием в ночное время; 30–40 эпизодов неустойчивой ЖТ с ЧСЖ от 110 до 130 в 1 мин, преимущественно ночью.

Учитывая категорическое отрицание пациенткой хирургического лечения, анамнестические данные о неэффективности целого ряда ААП (и имевших место осложнений), преимущественно ночной характер ЖА, исчезновение НР при ФН, на четвертые сутки была проведена фармаколо-

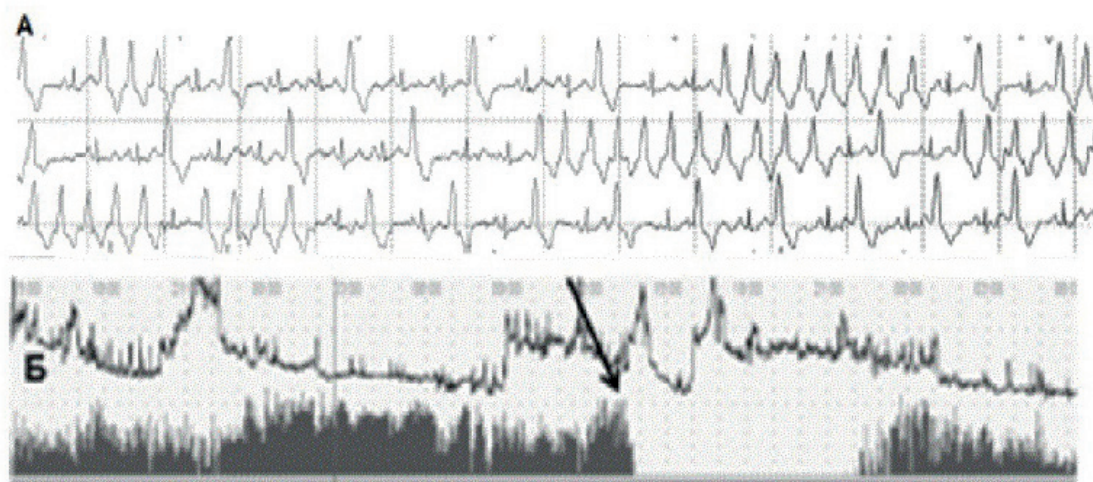


Рис. 2. Фрагмент ЭКГ пациентки Ш. 47 лет до проведения фармакологической пробы с ДПЭФГ (а). Фрагмент суточного распределения желудочковых нарушений ритма — фармакологическая проба с ДПЭФГ, начало действия которой отмечено стрелкой (б)

гическая проба (рис. 2) с ААП IC класса — ДПЭФГ, обладающим, помимо АА действия, холинолитическим эффектом.

Полное исчезновение аритмии после однократного приема ДПЭФГ (проведена фармакологическая проба) позволило прогнозировать его эффективность. С пятых суток МТМ на фоне ДПЭФГ в суточной дозе 100 мг (по 50 мг в 15:00 и 23:00) регистрировались лишь 34 одиночных ЖЭК при полном исчезновении парных, ускоренного ритма и эпизодов неустойчивой ЖТ. Пациентка отметила улучшение самочувствия. МТМ ЭКГ продолжалось еще 3 дня, как для подтверждения достигнутого эффекта лечения, так и для исключения возможных осложнений ААТ. Таким образом, за 8 дней МТМ, проведенного в амбулаторных условиях (пациентка все это время продолжала работать), удалось быстро доказать эффективность и безопасность выбранного ААП. Через 6 месяцев было начато постепенное снижение дозы препарата также под контролем МТМ ЭКГ, при этом оказалось, что минимальная доза на ночь была эффективна — ЖЭК не регистрировались. Эффект терапии сохраняется уже около года, обсуждается вопрос о полной отмене ААП.

Заключение

Проведение МТМ ЭКГ с целью подбора ААТ у пациентов с ЖА показало свои несомненные ценные качества. Этап предварительного наблюдения перед началом лечения позволяет дать объективную клинико-электрокардиографическую характеристику аритмии с возможностью заподозрить провоцирующий фактор, определить участие ВНС в аритмогенезе и прогнозировать наиболее патогенетический ААП. Ежедневный просмотр записи ЭКГ врачом либо по сигналу «событие», подаваемому пациентом, улучшает контроль за результатами; обратная связь с врачом делает МТМ более удобным для пациента, сокращает сроки подбора ААТ, способствует раннему выявлению побочных и аритмогенных эффектов ААП. Отсутствие строгих временных рамок при проведении МТМ позволяет поочередно проводить тестирование нескольких ААП, максимально точно подбирая дозы.

Оперативная передача информации из любой точки зоны охвата сотовой сети и интернета обуславливает мобильность данного метода, доступность его для большинства пациентов. Удобство ношения компактного регистратора, незаметного под одеждой и позволяющего вести пациенту привычный образ жизни (в том числе с сохранением возможности водных процедур), а также простота прибора в исполь-

зовании способствуют повышению комплаентности и его вовлеченности в исследование.

Метод МТМ ЭКГ прочно вошел в клиническую практику как незаменимый помощник в диагностике редких НР. Теперь он должен занять свое место и в контроле за эффективностью и безопасностью ААТ при медикаментозном лечении ЖА.

Учитывая, что развитие направления телемедицины является приоритетным для здравоохранения нашей страны, МТМ открывает возможности создания дистанционных центров для пациентов, нуждающихся в аритмологической помощи. Подбор медикаментозной ААТ — процесс трудоемкий и ответственный, следует учитывать не только необходимость повторных ХМ, но и опасность аритмогенных осложнений. Эта задача гораздо успешнее решается с помощью МТМ ЭКГ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Благодарности / Acknowledgments

Исследование выполнено при финансовой поддержке государственного задания Министерства здравоохранения России (Создание алгоритмов ведения пациентов с нарушениями ритма сердца с применением технологий объяснимого искусственного интеллекта при анализе больших данных (big data), полученных с помощью телеметрических методов. Номер регистрации ЕГИСУ НИОКТР 123021000126-0). / The study was carried out with the financial support of the state task of the Ministry of Health of Russia (Creation of algorithms for the management of patients with cardiac arrhythmias using explicable artificial intelligence technologies in the analysis of big data obtained using telemetric methods. The registration number of the USISU R&D is 123021000126-0).

Список литературы / References

1. Holter NJ. New method for heart studies. Science. 1961 Oct 20; 134(3486):1214–1220. DOI: 10.1126/science.134.3486.1214.
2. Veltri EP, Reid PR, Platia EV, et al. Amiodarone in the treatment of life-threatening ventricular tachycardia: role of Holter monitoring in predicting long-term clinical efficacy. J Am Coll Cardiol. 1985 Oct; 6(4):806–813. DOI: 10.1016/s0735-1097(85)80487-3.
3. Makarov LM, Komolyatova VN, Kupriyanova OA, et al. National Russian guidelines on application of the methods of Holter monitoring in clinical practice. Russian Journal of Cardiology. 2014; (2):6–71. In Russian [Мака-

ров Л.М., Комолятова В.Н., Куприянова О.О. и др. Национальные Российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2014; (2):6–71.] DOI: 10.15829/1560-4071-2014-2-6-71.

4. Lebedev DS, Mikhailov EN, Neminuschiy NM, et al. Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardias and sudden cardiac death. 2020 Clinical guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2021; 26(7):4600. In Russian [Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Неминуший Н.М. и др. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021; 26(7):4600] DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4600.

5. Varma N, Cygankiewicz I, Turakhia M, et al. 2021 ISHNE/ HRS/ EHRA/ APhRS collaborative statement on mHealth in Arrhythmia Management: Digital Medical Tools for Heart Rhythm Professionals: From the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology/Heart Rhythm Society/European Heart Rhythm Association/Asia Pacific Heart Rhythm Society. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2021; 26(2):e12795. DOI: 10.1111/anec.12795.

6. Steinberg JS, Varma N, Cygankiewicz I, et al. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry. Heart Rhythm. 2017; 14(7):e55–e96. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.03.038.

7. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Eur Heart J. 2022; 43(40):3997–4126. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac262.

8. Tikhonenko VM, Popov SV, Tsurinova EA, et al. Long-term ECG monitoring with telemetry: a novel technique of diagnosis of rare symptomatic arrhythmias and syncope. Journal of Arrhythmology. 2013; (73):58–63. In Russian [Тихоненко В.М., Попов С.В., Цуринова Е.А. и др. Многосуточное мониторирование ЭКГ с телеметрией — новый метод диагностики редко возникающих симптомных аритмий и синкопальных состояний. Вестник аритмологии. 2013; (73):58–63].

9. Treshkur TV, Tulintseva TE, Tatarinova AA, et al. The method of multi-day telemonitoring of the electrocardiogram — new opportunities in clinical practice. SPb: Argus SPb. 2019. p. 67. In Russian [Трешкур Т.В., Тулинцева Т.Э., Татаринова А.А. и др. Метод много-суточного телемониторирования электрокардиограммы — новые возможности в клинической практике. СПб: Априус СПб. 2019. С. 67].

10. Shubik YuV. Evaluation of the effectiveness and safety of arrhythmia treatment using Holter monitoring. Bulletin of arrhythmology. 2002; 26:43–48. In Russian [Шубик Ю.В. Оценка эффективности и безопасности

лечения аритмий с помощью холтеровского мониторирования. Вестник аритмологии. 2002; 26:43–48].

11. Shlyakhto EV, Treshkur TV, Tulintseva TE, et al. Algorithm for the management of patients with ventricular arrhythmias. Terapevticheskiy Arkhiv. 2015; 87(5):106–112. In Russian [Шляхто Е.В., Трешкур Т.В., Тулинцева Т.Э. и др. Алгоритм ведения пациентов с желудочковыми аритмиями. Терапевтический архив. 2015; 87(5):106–112] DOI: 10.17116/terarkh2015875106-112.

12. Dan GA, Martinez-Rubio A, Agewall S, et al. Antiarrhythmic drugs-clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRs) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP). Europace. 2018; 20(5):731–732. DOI: 10.1093/europace/eux373.

Информация об авторах:

Тулинцева Татьяна Эдуардовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии с клиникой, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории электрокардиологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Тихоненко Виктор Михайлович, д.м.н., профессор, НК и ОЦ «Кардиология», СПбГУ;

Жабина Екатерина Сергеевна, к.м.н., научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории электрокардиологии, ассистент кафедры факультетской терапии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Трешкур Татьяна Васильевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии с клиникой, заведующий научно-исследовательской лабораторией электрокардиологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Tatyana E. Tulintseva, Ph.D., associate professor, Department of Internal Diseases, Senior Researcher, Research Laboratory of Electrocardiology, Almazov National Medical Research Centre;

Viktor M. Tikhonenko, D.M.Sc., professor, Educational and Clinical Center of Cardiology, Saint Petersburg State University;

Ekaterina S. Zhabina, Ph.D researcher, Research Laboratory of Electrocardiology, assistant, Department of Internal Diseases, Almazov National Medical Research Centre;

Tatyana V. Treshkur, Ph.D., associate professor, Department of Internal Diseases, Head of the Research Laboratory of Electrocardiology, Almazov National Medical Research Centre.

ТРЕХМЕРНАЯ ЭХОКАРДИОГРАФИЯ В РЕЖИМЕ РЕАЛЬНОГО ВРЕМЕНИ В ОЦЕНКЕ ЛЕВОЖЕЛУДОЧКОВОЙ ДИССИНХРОНИИ

Мамедова А. И.^{1,2}, Приходько Н. А.¹, Любимцева Т. А.¹,
Козленок А. В.¹, Лебедев Д. С.¹

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

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

Контактная информация:

Мамедова Арзу Ибрагим кызы,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: arzu.mamedovaphd@gmail.com

Статья поступила в редакцию 16.12.2022
и принята к печати 17.03.2023.

Резюме

Актуальность. Основной проблемой при отборе пациентов на сердечную ресинхронизирующую терапию (СРТ) остается отсутствие единых подходов к определению механической диссинхронии (МД) и критериев отбора. **Цель.** Выявить зависимость критериев диссинхронии у пациентов от метода и точки стимуляции и выявить корреляцию этих данных с шириной комплекса QRS и процентом глобальной двухмерной продольной деформации. **Материалы и методы.** В исследовании участвовало 12 пациентов (63–73,5 лет) с медикаментозно компенсированной ХСН II–IV класса, ФВ левого желудочка (ЛЖ) менее 35 % и длительностью комплекса QRS более 130 мс, имеющих показания к СРТ. Всем пациентам интраоперационно вводили ретроградно трансортально управляемый электрод. Во время стимуляции каждой точки (88 точек) выполнялось чреспищеводное ЭхоКГ (ЧП ЭхоКГ). Для анализа данных использовались ПО TomTec и Philips Qlab 3DQ Advanced. **Результаты.** Индексы сегментарной экскурсии и сократимости миокарда значительно различались в зависимости от точки стимуляции при анализе. Выявлена умеренная обратная корреляция между EhcAvg, ФВ ЛЖ и длительностью комплекса QRS. Показана умеренная прямая корреляция индекса диссинхронии SDI-16 с длительностью комплекса QRS и умеренная обратная корреляция этого индекса с EhcAvg и ФВ ЛЖ. Кроме того, выявлена умеренная обратная корреляция между показателями двухмерной продольной глобальной деформации и фракцией выброса. **Заключение.** Методика позволяет проводить оценку регионарной сократимости миокарда ЛЖ и может использоваться при отборе пациентов и сравнении альтернативных подходов к ЛЖ стимуляции для улучшения ответа на СРТ.

Ключевые слова: двухмерная speckle-tracking эхокардиография, механическая левожелудочковая диссинхрония, сердечная ресинхронизирующая терапия, трехмерная эхокардиография в режиме реального времени.

Для цитирования: Мамедова А.И., Приходько Н.А., Любимцева Т.А., Козленок А.В., Лебедев Д.С. Трехмерная эхокардиография в режиме реального времени в оценке левожелудочковой диссинхронии. Трансляционная медицина. 2023;10(1):14-24. DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-1-14-24.

REAL-TIME THREE DIMENSIONAL TTE IN QUANTIFICATION OF LEFT VENTRICULAR DYSSYNCHRONY

Arzu I. Mamedova^{1,2}, Nikita A. Prihod'ko¹, Tamara A. Lubimceva¹,
Andrey V. Kozlenok¹, Dmitry S. Lebedev¹

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Saint-Petersburg City Multiservice Hospital № 2, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Arzu I. Mamedova,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.

E-mail: arzu.mamedova.phd@gmail.com

Received 16 December 2022; accepted
17 March 2023.

Abstract

Background. The main problem in the patient selection for cardiac resynchronization therapy (CRT) is the lack of unified approaches to the definition of mechanical dyssynchrony (MD) and selection criteria. **Objective.** To reveal the dependence of the criteria of dyssynchrony in patients on the method and point of stimulation and to reveal the correlation of these data with the width of the QRS complex and the percentage of global two-dimensional longitudinal deformation. **Design and methods.** The study involved 12 patients with drug-compensated CHF of class II-IV, LVEF < 35 % and a QRS duration > 130 ms, having CRT indications. All patients were intraoperatively injected with a retrograde transaortically guided electrode. During stimulation of each point (88 points), transesophageal Echo-KG (PE Echo-KG) was performed. TomTec and Philips Qlab 3DQ Advanced software was used for data analysis. **Results.** The segmental excursion and myocardial contractility differed significantly depending on the stimulation point. A moderate inverse correlation was found between ExcAvg, LVEF and QRS duration. There were a direct correlation of the SDI-16 and the QRS duration was shown, and an inverse correlation of SDI-16 with ExcAvg and LVEF. 2D longitudinal global strain was inversely correlated with the EF. **Conclusion.** The technique is useful for regional LV myocardial contractility assessment and patient selection and comparison of alternative approaches to LV pacing to improve response to CRT.

Key words: cardiac resynchronization therapy, mechanical dyssynchrony, real-time three-dimensional echocardiography (RT3DE), two-dimensional long-axis speckle-tracking.

For citation: Mamedova AI, Prihod'ko NA, Lubimceva TA, Kozlenok AV, Lebedev DS. Real-time three dimensional tte in quantification of left ventricular dyssynchrony. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2023;10(1):14-24. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-1-24-24.

Список сокращений: БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, ГД — глобальная продольная деформация левого желудочка, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КДО — конечно-диастолический объем, КМП — кардиомиопатия, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, МД — механическая диссинхрония, МЖП — межжелудочковая перегородка, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная

недостаточность, ЧП ЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, 2D STE — двухмерная speckle-tracking (методика отслеживания цветных частиц) эхокардиография, RT3DE — ЭКГ-синхронизированная трехмерная ЭхоКГ в режиме реального времени.

Введение

В современной практике сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) играет важную роль в комплексном лечении хронической сердечной

недостаточности (ХСН) — способствует обратному ремоделированию миокарда, улучшает функциональный статус и качество жизни пациентов, снижает уровень смертности и госпитализаций вследствие ХСН [1–3]. СРТ направлена на снижение выраженности предсердно-желудочковой, меж- и внутривентрикулярной диссинхронии миокарда. Однако около 30 % пациентов не отвечают на данный вид терапии [3]. Длительность комплекса QRS в настоящее время используется в качестве основного маркера диссинхронии при отборе пациентов для СРТ. В ряде исследований было выявлено, что продолжительность комплекса QRS далеко не всегда является достоверным прогностическим маркером ответа на СРТ и может отсутствовать у 25–30 % пациентов после вмешательства [1, 4, 5]. Частота выявления внутривентрикулярной диссинхронии у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) и нормальной продолжительностью QRS достигает 51 %. Также неоднородность блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) не позволяет ориентироваться лишь на общепринятые критерии отбора пациентов [2, 4–6]. Ни одна из существующих эхокардиографических методик оценки механической диссинхронии не вошла в рекомендации по отбору пациентов и оптимизации работы устройств СРТ и не используется в рутинной практике из-за высокой вариабельности оценки даже среди опытных специалистов [2, 4–6]. Параметры механической диссинхронии (МД) в отличие от продолжительности комплекса QRS позволяют с большей точностью охарактеризовать локальные особенности сократимости и релаксации миокарда. Основной проблемой остается отсутствие единых подходов к пониманию механической диссинхронии. Значительные сложности создает отсутствие единой стандартизированной методики определения МД и отбора пациентов на СРТ [2–10]. За последнее десятилетие был предложен ряд подходов, направленных на количественную и полуколичественную оценку МД [7–10], в результате которых была установлена корреляция между исходной выраженностью МД на фоне бивентрикулярной стимуляции и ответом на вмешательство [11]. МД также фигурировала в ряде исследований в качестве независимого прогностического маркера [12].

Диссинхронией принято считать патологическую разобщенность сокращения или релаксации отдельных камер сердца или сегментов миокарда, обусловленную нарушением проведения электрических импульсов [13]. Субстрат диссинхронии лежит либо в самой проводящей системе, либо об-

условлен нарушением проведения электрического импульса через рабочий миокард, либо заключается в механической задержке сокращения (систолическая диссинхрония) или релаксации миокарда (диастолическая диссинхрония). Выделение АВ-диссинхронии, межжелудочковой и внутривентрикулярной у пациентов с ХСН условно, так как можно встретить все три типа диссинхронии одновременно. Диссинхрония при ХСН носит комплексный характер, и оценка ее лишь по ширине комплекса QRS не всегда представляется статистически достоверной [14].

Параметры механической диссинхронии позволяют более точно охарактеризовать локальную механику сокращения и релаксации миокарда, что заставляет искать все новые критерии ее оценки с помощью новых визуализирующих, в том числе и эхокардиографических, методик. Одной из таких методик является 3D эхокардиография в режиме реального времени, которая позволяет количественно и полуколичественно оценить внутривентрикулярную диссинхронию с высокой точностью и хорошей воспроизводимостью, выявить зоны наиболее поздней активации сокращения ЛЖ, а значит, может иметь высокую прогностическую ценность. Впервые о прогностической ценности механической диссинхронии сообщается в исследовании Н. Bader и соавторов [15]. Karpetanakis и коллеги развили методику применения 3D эхокардиографии для количественной оценки внутривентрикулярной диссинхронии [14].

Цель исследования: выявить зависимость полученных на основании трехмерной эхокардиографии в режиме реального времени количественных и полуколичественных индексов от метода и точки стимуляции и выявить корреляцию этих данных с шириной комплекса QRS и процентом глобальной двухмерной продольной деформации.

Материалы и методы

В экспериментальное исследование вошли 12 пациентов с синусовым ритмом, медикаментозно компенсированной ХСН II–IV класса, ФВ менее 35 % и длительностью комплекса QRS более 130 мс. На этапе включения всем пациентам были выполнены: 12-канальная ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ), тест шестиминутной ходьбы (ТШХ); пациентам с ишемической природой дилатации ЛЖ: коронарография и магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца для определения жизнеспособности миокарда.

Все пациенты были проинформированы и дали согласие на анализ данных в соответствии с целью

настоящего исследования. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и одобрено локальным этическим комитетом [16].

Ишемический генез кардиомиопатии (КМП) имел место в 67 % случаев. Дилатационная кардиомиопатия была у 4 (33 %) пациентов. Из них у одного пациента — аритмогенного генеза и у одного — неуточненного генеза. Исходно медиана конечно-диастолического объема (КДО) составила 240 [177; 275,5] мл, конечно-систолического объема (КСО) — 174,5 (117,5; 212,5) мл, фракции выброса по Simpson — 27 (18; 28) %, максимальная длительность QRS — 171 (158,5; 181) мс. Митральная недостаточность 1 ст. у 58 % ($n = 7$), 2 ст. у 17 % ($n = 2$) пациентов, одному из пациентов было выполнено протезирование митрального клапана в анамнезе. Пациенты, имеющие значимую патологию клапанного аппарата (с расчетным объемом клапанной регургитации > 60 мл, при митральной недостаточности или со средним градиентом > 5 мм рт. ст., при стенозе митрального клапана), а также легочную гипертензию выше 1-й степени, не включались в исследование. Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Имплантация системы СРТ проводилась под рентгеноскопическим контролем с применением стандартных рентгенологических проекций (прямая, левая косая, правая косая). Правопредсердный (ПП) электрод позиционировался в ушко ПП, ПЖ электрод — в область МЖП или верхушку ПЖ. ЛЖ квадриполярный электрод имплантировался в одну из ветвей коронарного синуса. Позицию электрода считали эпикардиальной. Всем пациентам интраоперационно после окончания всех этапов имплантации устройства для сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) дополнительно производили пункцию бедренной артерии и заводили в ЛЖ диагностический электрофизиологический эндокардиальный электрод для стимуляции из оппозиционных точек. Проводилась временная изолированная стимуляция ЛЖ в 4 разных точках со стороны эпикарда и эндокарда, соответственно расположению полюсов имплантированного квадриполярного ЛЖ электрода. Эпикардиальная стимуляция осуществлялась с помощью имплантированного СРТ-устройства. В итоге получено 88 исследуемых точек стимуляции.

Эхокардиографический контроль был осуществлен путем чреспищеводного ЭхоКГ исследования на аппарате Philips CX50 с заведением 3D-матричного X5-1 чреспищеводного датчика. Исследование выполнялось по сокращенному протоколу с выводением среднепищеводной проекции, в по-

зиции левых камер в двух-, трех- и четырехкамерных проекциях и выполнением ЭКГ-синхронизированной трехмерной ЭхоКГ в режиме реального времени (RT3DE), с оптимальной частотой кадров, разверткой изображения за 2 и 4 сердечных сокращения и двухмерной speckle-tracking (методика отслеживания цветных частиц) эхокардиографией (STE-ЭхоКГ) в аналогичных проекциях. Для получения полноформатного изображения при трехмерной эхокардиографии была выполнена запись исследования в 4 последовательных сердечных циклах, которые автоматически были объединены для получения большего пирамидального объема на устойчивых R-R интервалах для уменьшения артефактов при переносе. Настройки усиления были подобраны таким образом, чтобы было получено оптимальное изображение эндо- и эпикарда. Далее использовался сегмент объемом в среднем 880 ± 50 на 880 ± 50 , чтобы включить в срез весь ЛЖ. Используя эти условия, проекции с максимальной длиной оси были откорректированы для получения картины наиболее достоверного изображения верхушки ЛЖ.

Для последующего анализа данных сохранялись все полученные кадры для каждого из видов стимуляции для каждого из режимов эхокардиографии.

При стимуляции в конкретной точке фиксировались данные:

- 1) ЭКГ-синхронизированного трехмерного чреспищеводного эхокардиографического исследования в режиме реального времени;
- 2) двухмерной продольной деформации;
- 3) данные 12-канальной ЭКГ с измерением максимальной длины комплекса QRS в каждой точке стимуляции. Скорость записи 100 мм/с (максимум до 400 мм/с), амплитуда сигнала 10 мм/10 мВ, точность измерений 1 мс.

Последующая обработка полученных данных ЭхоКГ была произведена на рабочей станции Philips Qlab 10 с опцией 3DQ Advanced.

Для анализа каждого 3D-объема с помощью программного пакета выводили 2 взаимно перпендикулярных по длинной оси среза и один поперечный срез с возможностью ручной регулировки и маркировки как для конечно-систолического, так и конечно-диастолического объема ЛЖ. После выполнения полуавтоматической трассировки эндокарда и корректировки полученного контура эпикарда в конце систолы и диастолы, была получена трехмерная модель ЛЖ. Полученную 3D модель ЛЖ автоматически делили на 16 сегментов в соответствии с рекомендациями Американского сообщества сердца (ACC) [17] и генерировали кри-

Таблица 1. Общая характеристика пациентов исследуемой группы

Table 1. General characteristics of patients in the study group

Параметры, единицы измерения	
Количество больных, n	12
Количество стимулируемых точек	88
Возраст, годы	68,5 [63; 73,5]
Мужской пол, n (%)	10(83 %)
Генез кардиомиопатии Ишемический/дилатационный, n (%)	8(67 %)/4(33 %)
Ишемическая болезнь сердца	11(91 %)
Анамнез инфаркта миокарда	10(83 %)
С/ без реваскуляризации в анамнезе	7 (59 %)/12 (100 %)
II ф.к. ХСН (NYHA), n (%)	3 (25 %)
III ф.к. ХСН (NYHA), n (%)	7 (58 %)
IV ф.к. ХСН (NYHA), n (%)	2 (17 %)
Длительность QRS, мс	171 [158,5; 181]
Эхокардиографические данные	
КДО ЛЖ, мл	240 [177; 275,5]
КСО ЛЖ, мл	174,5 [117,5; 212,5]
ФВ ЛЖ, %	27 [18; 28]
МРег, n (%)	9 (75 %)
I ст., n (%)	7 (58 %)
II ст., n (%)	2 (17 %)
Протезирование МК, n (%)	1 (8 %)
Имплантированные ранее устройства ПЭКС, n (%)	1 (8 %)
Количество полученных изолированных точек стимуляции ЛЖ во время операции имплантации СРТ у одного пациента	
8, n (%)	9 (75 %)
6, n (%)	2 (17 %)
4, n (%)	1 (8 %)

Примечания: ПЭКС — постоянная электрокардиостимуляция; СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия; МК — митральный клапан; ХСН по NYHA — классификация хронической сердечной недостаточности по критериям Нью-Йоркской ассоциации сердца.

вые «время–объем», как для всего ЛЖ, так и для каждого из 16 сегментов [18], с выведением расчетных количественных и параметрических индексов и диаграммы по типу «бычий глаз».

А) Оценка глобальной систолической функции:

Были рассчитаны фракция выброса КДО, КСО и систолический индекс для трехмерной модели.

Б) Оценка регионарной функции:

Была выполнена посегментная оценка времени достижения минимального регионарного объема для 16-сегментной (Tmsv16-SD), 12-сегментной (Tmsv12-SD), 6-сегментной (Tmsv6-SD) моделей ЛЖ. Значение Tmsv16-SD является систолическим индексом диссинхронии SDI (SDI-16).

Дополнительно была определена максимальная разница времени между началом QRS и моментом достижения минимального регионального систолического объема для каждой из моделей, с указанием числа сегментов, входящих в модель (Tmsv16-Dif, Tmsv12-Dif, Tmsv6-Dif). Все вышеназванные индексы диссинхронии нормализованы в виде процентного соотношения к длительности QRS и выражены в %. Для анализа сегментарной сократительной способности (регионарного движения эндокарда к центральной оси, проведенной от базальных отделов до верхушки и рассчитанных по кривым «время–объем») использовались параметры, полученные при анализе RT3DE: среднее значение экскурсии (Excursion Avg, ExcAvg), стандартное ее отклонение (Excursion SD, ExcSD), максимальные значения (Excursion Max, ExcMax), минимальные (Excursion Min, ExcMin) и пороговые значения (Excursion Threshold), измеренные в мм, выраженные также при помощи цветовой кодировки (голубой цвет кодирует движение к центральной оси, красный — от нее, черный —

отсутствие движения) [19], что наглядно продемонстрировано на рисунке 1.

Данные продольной деформации были проанализированы в том же программном обеспечении Qlab 10, в пакете CMQ Advanced. В двух-, трех- и четырехкамерных проекциях была выполнена полуавтоматическая трассировка эндокарда и корректировка полученного контура эпикарда в конце систолы и диастолы, сопоставленных с ЭКГ. В режиме двухмерного изображения в серой шкале (В-режим), система, без использования доплеровского сигнала, вычисляла смещение, частоту смещения (скорость), деформацию, а также скорость деформации (частоту деформации) выбранных сегментов миокарда с дальнейшим построением диаграммы типа «бычий глаз» с указанием глобального индекса продольной деформации (LV Global EndoPeak L.Strain или GLS). Для нормальной систолической функции GLS обычно варьирует в коридоре значений от -19,6 до -20,4 %. Но у пациентов с ДКМП со сниженной фракцией выброса GLS соответствует значениям около -8,4 % [20].

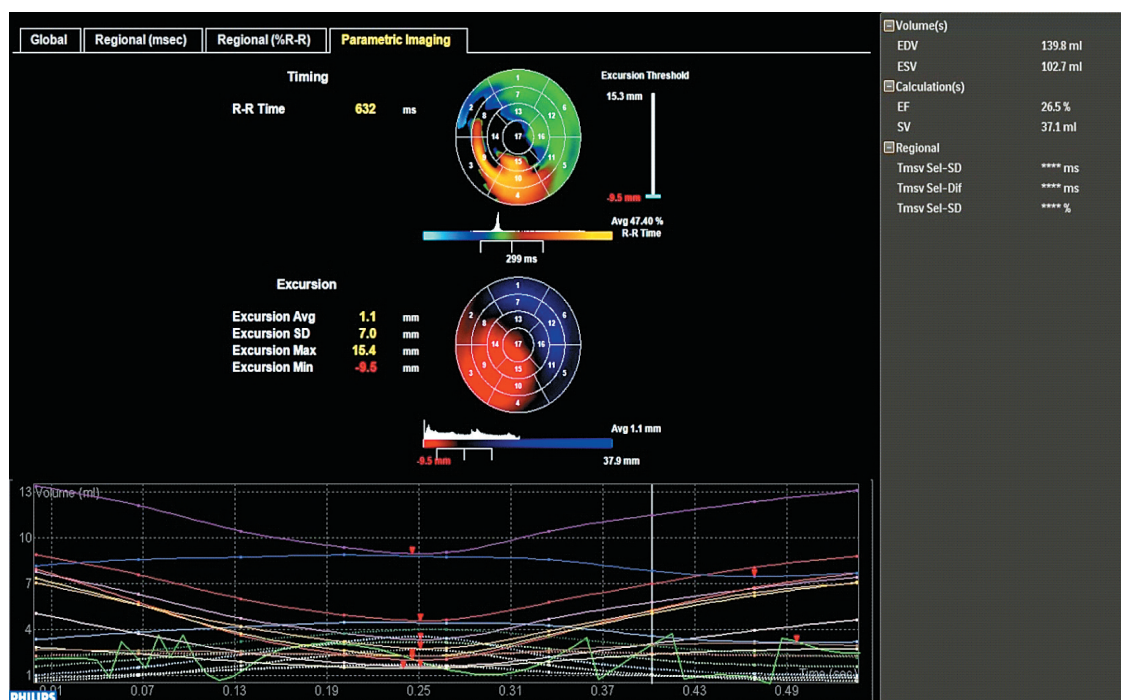


Рис. 1. Представлены 2 диаграммы типа «бычий глаз»

На первой диаграмме зеленый цвет кодирует нормальное время достижения минимального регионального объема, голубой — ранее, красный — позднее; на второй — большая часть миокарда ЛЖ движется к центральной оси, практически вся боковая и сегменты нижней стенки движутся асинхронно, от центральной оси.

Figure 1. There are 2 bull's-eye charts

In the first diagram, green codes the normal time to reach the minimum regional volume, blue — early, red — late. On the second — most of the LV myocardium moves towards the central axis, almost the entire lateral and segments of the lower wall move asynchronously, from the central axis.

Интраоперационно оценивалась механика изолированного сокращения ЛЖ в ответ на стимуляцию. Производилась оценка изменения параметров механики сокращения ЛЖ с помощью анализа ЭКГ с регистрацией изменения максимальной длины комплекса QRS и эхокардиографических режимов RT3DE и 2D STE, с целью выявить закономерность изменения показателей электрической активности миокарда, сократимости и степени диссинхронии в зависимости от позиции стимулирующего электрода (контур волны деполяризации от эндокарда к эпикарду или наоборот) и точки стимуляции. Далее был произведен анализ полученных данных в различных вариациях: в зависимости от позиции стимулирующего электрода и точки стимуляции или их совокупности.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи пакета статистических программ Statistica 10 (StatSoft Inc., version 10.0.228.8, Oklahoma, USA) и 13 (StatSoft Inc., Trial version, Oklahoma, USA). Данные представлены в виде Me (25-й процентиль; 75-й процентиль) или абсолютного числа (%). Анализ проводился с использованием непараметрических математических критериев Колмогорова–Смирнова (если за основание выбиралась вся выборка, 88 точек), Шапиро–Вилка для независимых выборок, Вилкоксона для парных зависимых выборок. Для определения зависимости между выходными данными применялся метод смешанного статистического дисперсионного анализа ANOVA, с возможностью нивелирования индивидуальных характеристик пациента, которые были объединены в группу случайных эффектов, чтобы избежать статистических ошибок (в связи с тем, что данные собирались у одного и того же пациента до 8 раз). Корреляционный анализ для непараметрических критериев проводился по Спирмену. Значения p менее 0,05 принимались статистически значимыми. Связь считалась слабой при коэффициенте корреляции r от 0 до 0,3, умеренной при r — от 0,3 до 0,7 и сильной при r — от 0,7 до 1,0.

Результаты

В исследовании преобладали пациенты с ХСН III ФК по классификации NYHA на оптимальной медикаментозной терапии. Данные 3D ФВ, индекс диссинхронии и глобальная деформация, а также показатель ExcAvg значимо варьировали в зависимости от точки и вида стимуляции ($p < 0,05$). Данные, полученные интраоперационно, отражены в таблице 2.

Длительность QRS составила 204 (184; 240) мс. Средняя длительность QRS при эпикардиальной

стимуляции составила $219 \pm 4,5$ мс. Максимальная длина QRS регистрировалась при стимуляции базальных отделов ЛЖ (точка 4 — проксимальный контакт электрода). Показатель глобальной деформации от -6,5 (-10,9; -15,4). Стандартное отклонение интервалов между началом комплекса QRS и моментом достижения минимального регионарного систолического объема для 16-сегментной модели составило — 14,9 (8,9; 23,1). Максимальная разница во времени между началом QRS и моментом достижения минимального регионарного систолического объема для 16-сегментной модели варьировало от 6,90 до 38,20 мс. Среднее значение по выборке составило $24,2 \pm 3,75$ мс.

КДО варьировал от $166 \pm 4,1$ до $172 \pm 6,2$ мл. Однако статистически значимо не менялся в зависимости от точки стимуляции. Среднее значение глобальной продольной деформации GLS составило -5,33 % (10,90 %; -15,4 %).

Корреляционный анализ

При анализе на зависимость была выявлена умеренная обратная связь между средними значениями показателями экскурсии эндокарда ExcAvg ($r = -0,34$) как параметра оценки регионарной сократительной способности миокарда ЛЖ, рассчитанной при помощи RT3DE, и длительностью комплекса QRS.

Также была выявлена умеренная прямая корреляция между индексом диссинхронии Tmsv16-SD ($r = 0,42$) и длительностью комплекса QRS.

Обратная умеренная корреляция между индексом механической диссинхронии SDI-16 ($r = -0,37$) и параметром сократимости ЛЖ, рассчитанных в рамках одного метода RT3DE (табл. 3 и рис. 2).

Кроме того, выявлена умеренная обратная корреляция между показателями двухмерной продольной глобальной деформации (ГД) (GLS) ($r = -0,39$), длительностью QRS ($r = -0,30$), индексом диссинхронии SDI-16 и фракцией выброса, рассчитанной для 3D модели ЛЖ. (табл. 3 и рис. 2).

Обсуждение

Появление сердечной ресинхронизирующей терапии в значительной степени изменило возможности ведения пациентов с ХСН. Однако до сих пор процент низкого ответа на СРТ остается высоким. Продолжительность комплекса QRS, особенно у пациентов с его умеренным увеличением, является грубым параметром оценки диссинхронии. По данным большинства исследований, параметры механической диссинхронии, оценка которых выполняется с использованием визуализационных методов исследования, являются независимыми маркерами

Таблица 2. Результаты интраоперационного мониторинга ЭКГ, RT3DE, 2D STE ЭхоКГ при каждом из видов стимуляции

Table 2. Results of intraoperative ECG monitoring, RT3DE, 2D STE Echo-Kg for each type of stimulation

Показатель	Значение (n = 88)*
Длительность QRS, мс	204 [184; 240]
Эхокардиографические данные	
КДО ЛЖ, мл	177 [139; 189,6]
КСО ЛЖ, мл	111 [92; 128]
3D ФВ ЛЖ, %	23,8 [22; 28,4]
Tmsv-16SD/ SDI-16, %	14,9 [8,9; 23,1]
Tmsv-12SD, %	14,1 [6,2; 23,4]
Tmsv-6SD, %	15,4 [1,7; 25,7]
Tmsv-16Dif, %	50,2 [24,6; 68,2]
Tmsv-12Dif, %	44,3 [18,1; 64,8]
Tmsv-6Dif, %	33,2 [8,9; 60,5]
ExcAvg, мм	3,5 [2,1; 5,6]
ExcMax, мм	12,5 [8,6; 15,3]
ExcMin, мм	-4,8 [-16,3; 6,2]
ExcSD, мм	4,7 [3; 5,6]

Примечание: ExcAvg, ExcMax, ExcMin, ExcSD — среднее значение, максимальное и минимальное значения и стандартное отклонение экскурсии эндокарда к центральной оси соответственно; Tmsv16-SD/SDI-16 — время достижения минимального регионарного объема для 16-сегментной модели ЛЖ относительно R-R, % или индекс диссинхронии, а также для 12- и 6-сегментной модели (Tmsv-12SD, Tmsv-6SD). Максимальная разница времени между началом QRS и моментом достижения минимального регионарного систолического объема для каждой из моделей, с указанием числа сегментов, входящих в модель (Tmsv16-Dif, Tmsv12-Dif, Tmsv6-Dif). 3D ФВ — фракция выброса трехмерной модели.

долгосрочной выживаемости пациентов с ХСН, что делает данные показатели клинически значимыми. В настоящее время наблюдается тенденция к применению трехмерных методов оценки МД, которые являются более точными и воспроизводимыми параметрами [5, 19]. Доступные в настоящее время визуализационные методы (в том числе и эхокардиография) позволяют получить трехмерную обработку изображений, могут дать более полную информацию относительно основных факторов, значение которых является определяющим при ответе на СРТ: наличие и выраженность механической диссинхронии, участок наиболее поздней механической активации ЛЖ, объем и локализация рубцовых поражений ЛЖ, анатомия венозной си-

стемы сердца, а в интраоперационных условиях — еще и сопоставление зоны стимулирования с зоной наиболее поздней активации ЛЖ. Интеграция данных критериев, используемых в настоящее время в качестве параметров для имплантации СРТ, может способствовать оптимизации отбора больных и увеличению эффективности данного метода лечения.

Можно полагать, что метод трехмерной оценки МД высокочувствителен и воспроизводим и требует дальнейшего изучения. По данным мирового опыта, SDI-16 выступает надежным показателем диссинхронии, но все еще не имеет общепризнанных значений [21, 22]. При нормальной функции ЛЖ в большинстве исследований SDI-16 примерно составляет от 3 % до 6 % [11, 19, 23].

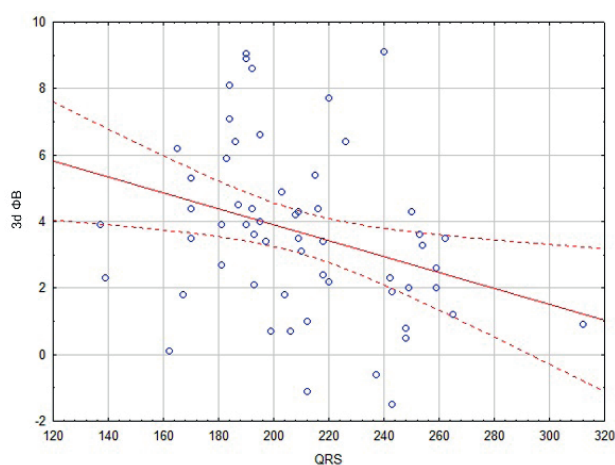
Таблица 3. Корреляция по Спирмену, $p < 0,001$ Table 3. Spearman correlation, $p < 0.001$

	QRS	ExcAvg	Tmsv16-SD	ФВ, 3D	ГД
Длительность QRS	1,00	-0,33*	0,42*	-0,30*	0,19
ExcAvg	-0,34*	1,00	-0,37*	0,22	-0,07
Tmsv16-SD /SDI-16	0,42*	-0,37*	1,00	-0,36*	0,02
ФВ, 3D	-0,30*	0,22	-0,36*	1,00	-0,39*
ГД	0,19	-0,07	-0,02	-0,39*	1,00

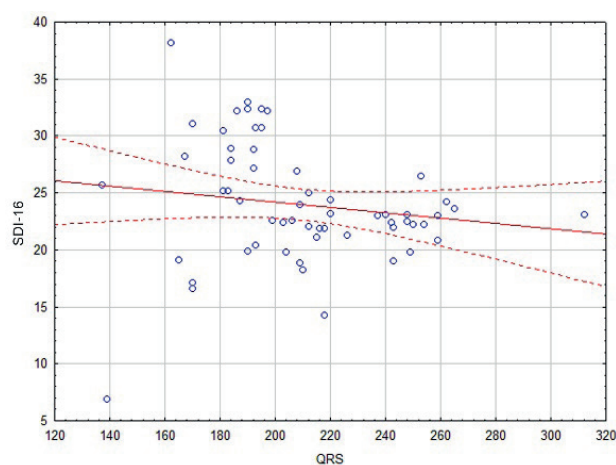
Примечание: В таблице приведены значения коэффициента корреляции r различных выходных данных между собой.

* — умеренная корреляционная связь ($[0.3] < r < [0.7]$).

Длительность QRS — максимальная длительность комплекса QRS, измеренная во время стимуляции; ExcAvg — среднее значение экскурсии эндокарда к центральной оси; Tmsv16-SD/SDI-16 — время достижения минимального регионарного объема для 16-сегментной модели ЛЖ или индекс диссинхронии; 3D ФВ — фракция выброса трехмерной модели; ГД — глобальный индекс продольной деформации (LV Global EndoPeak L.Strain или GLS).



А



Б

$3d \text{ ФВ} = 8,2 - 0,02 \times \text{длительность QRS}; 0,95 \text{ ДИ}$ $\text{SDI-16} = 183,3 + 1,58 * \text{длительность QRS}; 0,95 \text{ ДИ}$

Рис. 2. График линейной регрессии, отражающий корреляцию между фракцией выброса (А) и систолическим индексом диссинхронии (SDI-16) (Б) и длительностью комплекса QRS с формулами расчета

Figure 2. Linear regression plot showing the correlation between ejection fraction (A) and systolic dyssynchrony index (SDI-16) (B) and QRS complex duration with calculation formulas

Кроме того, в результате сравнения 3D и тканевой эхокардиографии выявлено, что больше всего запаздывают передне-перегородочная область и перегородка, нежели боковая и нижняя стенка ЛЖ. Помимо этого, ряд исследований показал,

что пациенты с меньшими значениями SDI-16 [11, 19–21, 24–26] лучше отвечают на CPT. В ряде исследований была продемонстрирована сильная обратная корреляция между ФВ ЛЖ и SDI-16 [14, 17, 19, 27].

Корреляция между электрическими и механическими параметрами, а также между различными эхокардиографическими методиками оценки механики ЛЖ (в частности, между показателями двухмерной продольной глобальной деформации, различными количественными и полуколичественными индексами и фракцией выброса, рассчитанными в RT3DE) говорит в пользу того, что трехмерная визуализация с современными возможностями цифровой обработки данных — это новый шаг к стандартизации подходов к оценке механической диссинхронии.

Заключение

Представленные данные свидетельствуют о потенциальной диагностической ценности трехмерной эхокардиографии при отборе пациентов для СРТ, определения целевой зоны стимуляции ЛЖ и прогнозирования ответа на СРТ. Необходимо их дальнейшее изучение с целью внедрения в рутинную практику для отбора пациентов, быстрой оценки внутрижелудочковой диссинхронии, их прогностической ценности в качестве предикторов ответа на СРТ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Благодарности / Acknowledgments

Исследование выполнено в рамках государственного задания номер регистрации ЕГИСУ № 122041500020-5. / The study was carried out within the framework of the state task USISU registration number No. 122041500020-5.

Список литературы / References

1. Vernooy K, van Deursen CJ, Strik M, et al. Strategies to improve cardiac resynchronization therapy. *Nat Rev Cardiol.* 2014; 11(8):481–493. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.67.
1. Yu CM, Wing-Hong Fung J, Zhang Q, et al. Understanding nonresponders of cardiac resynchronization therapy — current and future perspectives. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005; 16(10):1117–1124. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2005.40829.x.
2. Lebedeva VK, Lubimceva TA, Trukshina MA, et al. Myocardial dyssynchrony and response to cardiac resynchronization therapy. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2015; 30(1):85–91. In Russian [Лебедева В.К., Любимцева Т.А., Лебедев Д.С. и др. Диссинхрония миокарда и ответ на сердечную ресинхронизирующую терапию. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2015; 30(1):85–91]. DOI: 10.29001/2073-8552-2015-30-1-85-91).
3. Barretto RB, Piegas LS, Assef JE, et al. Mechanical dyssynchrony is similar in different patterns of left bundle-branch block. *Arq Bras Cardiol.* 2013; 101(5):449–456. DOI: 10.5935/abc.20130190.
4. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation.* 2008; 117(20):2608–2616. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743120.
5. Fudim M, Dalgaard F, Fathallah M, et al. Mechanical dyssynchrony: How do we measure it, what it means, and what we can do about it. *J Nucl Cardiol.* 2021; 28(5):2174–2184. DOI: 10.1007/s12350-019-01758-0.
6. Saba S, Marek J, Schwartzman D, et al. Echocardiography-guided left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy: results of the Speckle Tracking Assisted Resynchronization Therapy for Electrode Region trial. *Circ Heart Fail.* 2013; 6(3):427–434. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000078.
7. Risum N. Assessment of mechanical dyssynchrony in cardiac resynchronization therapy. *Dan Med J.* 2014; 61(12):B4981.
8. Zavadovskij KV, Saushkin VV, Varlamova YuV, et al. Mechanical Dyssynchrony for Prediction of the Cardiac Resynchronization Therapy Response in Patients with Dilated Cardiomyopathy. *Kardiologiya.* 2021; 61(7):14–21. In Russian [Завадовский К.В., Саушкин В.В., Варламова Ю.В. и др. Механическая диссинхрония в прогнозе ответа на ресинхронизирующую терапию у пациентов с дилатационной кардиомиопатией. *Кардиология.* 2021; 61(7):14–21]. DOI: 10.18087/cardio.2021.7.n1420.
9. Wang C, Shi J, Ge J, et al. Left ventricular systolic and diastolic dyssynchrony to improve cardiac resynchronization therapy response in heart failure patients with dilated cardiomyopathy. *J Nucl Cardiol.* 2021; 28(3):1023–1036. DOI: 10.1007/s12350-020-02132-1.
10. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44(9):1834–1840. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.08.016.
11. Cho GY, Song JK, Park WJ, et al. Mechanical dyssynchrony assessed by tissue Doppler imaging is a powerful predictor of mortality in congestive heart failure with normal QRS duration. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46(12):2237–2243. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.11.074.
12. Bax JJ, Ansalone G, Breithardt OA, et al. Echocardiographic evaluation of cardiac resynchronization therapy: ready for routine clinical use? A critical appraisal. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44(1):1–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.02.055.
13. Kapetanakis S, Kearney MT, Siva A, et al. Real-time three-dimensional echocardiography: a novel

technique to quantify global left ventricular mechanical dyssynchrony. *Circulation*. 2005; 112(7):992–1000. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.474445.

14. Bader H, Garrigue S, Lafitte S, et al. Intra-left ventricular electromechanical asynchrony. A new independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43(2):248–256. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.08.038.

15. The World Medical Association. Declaration of Helsinki <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/> (6 September, 2022)

16. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002; 105(4):539–542. DOI: 10.1161/hc0402.102975.

17. Tanaka H, Hara H, Saba S, et al. Usefulness of three-dimensional speckle tracking strain to quantify dyssynchrony and the site of latest mechanical activation. *Am J Cardiol*. 2010; 105(2):235–242. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.09.010.

18. Buck T, Franke A, Monaghan MJ. Three-dimensional Echocardiography. 2nd ed., Springer. 2015. P. 248. DOI: 10.1007/978-3-642-11179-2.

19. Karlens S, Dahlslett T, Grenne B, et al. Global longitudinal strain is a more reproducible measure of left ventricular function than ejection fraction regardless of echocardiographic training. *Cardiovasc Ultrasound*. 2019; 17(1):18. DOI: 10.1186/s12947-019-0168-9.

20. Soliman OI, Kirschbaum SW, van Dalen BM, et al. Accuracy and reproducibility of quantitation of left ventricular function by real-time three-dimensional echocardiography versus cardiac magnetic resonance. *Am J Cardiol*. 2008; 102(6):778–783. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.04.062.

21. Zhang H, Abiose AK, Gupta D, et al. Novel indices for left-ventricular dyssynchrony characterization based on highly automated segmentation from real-time 3-d echocardiography. *Ultrasound Med Biol*. 2013; 39(1):72–88. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2012.08.019.

22. Ma C, Chen J, Yang J, et al. Quantitative assessment of left ventricular function by 3-dimensional speckle-tracking echocardiography in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *J Ultrasound Med*. 2014; 33(2):287–295. DOI: 10.7863/ultra.33.2.287.

23. Delgado V, Sitges M, Vidal B, et al. Assessment of left ventricular dyssynchrony by real-time three-dimensional echocardiography. *Rev Esp Cardiol*. 2008; 61(8):825–834.

24. Khan FZ, Virdee MS, Palmer CR, et al. Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy: the TARGET study: a randomized, controlled trial.

J Am Coll Cardiol. 2012; 59(17):1509–1518. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.12.030.

25. Marsan NA, Henneman MM, Chen J, et al. Real-time three-dimensional echocardiography as a novel approach to quantify left ventricular dyssynchrony: a comparison study with phase analysis of gated myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008; 21(7):801–807. DOI: 10.1016/j.echo.2007.12.006.

26. Suffoletto MS, Dohi K, Cannesson M, et al. Novel speckle-tracking radial strain from routine black-and-white echocardiographic images to quantify dyssynchrony and predict response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2006; 113(7):960–968. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.571455.

Информация об авторах:

Мамедова Арзу Исрафил кызы, аспирант ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Приходько Никита Андреевич, младший научный сотрудник НИЛ клинической аритмологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Любимцева Тамара Алексеевна, к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ клинической аритмологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

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

Лебедев Дмитрий Сергеевич, д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель НИО аритмологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Arzu I. Mamedova, post-graduate student, Almazov National Medical Research Centre;

Nikita A. Prihodko, junior researcher, Research Laboratory of Clinical Arrhythmology, Almazov National Medical Research Centre;

Tamara A. Lyubimtseva, MD, Senior Researcher, Research Laboratory of Clinical Arrhythmology, Almazov National Medical Research Centre;

Andrey V. Kozlenok, MD, Head of Research Institute of Circulatory Physiology, Almazov National Medical Research Centre;

Dmitry S. Lebedev, D.M.Sc., Chief Researcher, Head of the Research and Development Department of Arrhythmology, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2311-4495
ISSN 2410-5155 (Online)
УДК 616.8-009:[618.19+616-006.6]

КЛИНИКО-НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ВЕСТИБУЛО-АТАКТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОК С ПОСТМАСТЭКТОМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Николаева А. Э., Поспелова М. Л., Красникова В. В.,
Маханова А. М., Тонян С. Н., Фионик О. В., Ефимцев А. Ю.,
Левчук А. Г., Краснопеев Ю. И.

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

Контактная информация:

Николаева Александра Эрнстовна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: shura.nicolaeva@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 15.01.2023
и принята к печати 20.02.2023.

Резюме

Актуальность. В последние годы прогноз выживаемости после лечения рака молочной железы (РМЖ) значительно улучшился, что привело к увеличению продолжительности жизни пациентов и частоты встречаемости долгосрочных побочных эффектов терапии. Снижение рисков развития осложнений и разработка единого алгоритма диагностики церебральных осложнений необходимы для улучшения качества жизни пациенток. **Цель.** Провести корреляцию содержания биомаркеров поражения центральной нервной системы и эндотелия и функциональной коннективности головного мозга у пациенток с впервые выявленным вестибуло-атактическим синдромом (ВАС) и без такового в позднем периоде радикального лечения РМЖ. **Материалы и методы.** В исследовании участвовала 21 пациентка с ВАС в отдаленном послеоперационном периоде после радикального лечения РМЖ, а также группа здоровых добровольцев — 17 человек. Биомаркеры повреждения эндотелия сосудов и центральной нервной системы определялись методом ИФА. Также проводилось нейровизуализационное исследование (функциональная МРТ). **Результаты.** У пациенток с постмастэктомическим синдромом (ПМЭС) и ВАС в сравнении с контролем и группой пациенток с ПМЭС, но без проявлений ВАС было отмечено повышение маркеров поражения центральной нервной системы и субклинического поражения эндотелия (ICAM, PECAM). По данным фМРТ отмечались процессы дезорганизации и формирование и усиление меж- и внутриполушарных связей, что выражалось в функциональной реорганизации нейронных сетей. **Заключение.** Разработка новых методов оценки состояния, в том числе с применением фМРТ и определением биомаркеров поражения ЦНС и эндотелия сосудов, может быть перспективна для оценки эффективности лечения ВАС у пациенток с ПМЭС.

Ключевые слова: биомаркеры поражения центральной нервной системы и эндотелия, вестибуло-атактический синдром, лучевая терапия, постмастэктомический синдром, рак молочной железы, функциональная МРТ, химиотерапия.

Для цитирования: Николаева А.Э., Поспелова М.Л., Красникова В.В., Маханова А.М., Тонян С.Н., Фионик О.В., Ефимцев А.Ю., Левчук А.Г., Краснопеев Ю.И. Клинико-нейровизуализационно-лабораторные возможности диагностики вестибуло-атактического синдрома у пациенток с постмастэктомическим синдромом. Трансляционная медицина. 2023; 10(1):25-35. DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-1-25-35.

CLINICAL AND NEUROIMAGING LABORATORY POSSIBILITIES OF DIAGNOSTICS OF VESTIBULO-ATACTIC SYNDROME IN PATIENTS WITH POSTMASTECTOMIC SYNDROME

Alexandra E. Nikolaeva, Maria L. Pospelova,
Varvara V. Krasnikova, Albina M. Makhanova, Samvel N. Tonyan,
Olga V. Fionik, Alexander Yu. Efimtsev, Anatoly G. Levchuk,
Yurii I. Krasnopeev

Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research
Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Alexandra E. Nikolaeva,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: shura.nicolaeva@yandex.ru

Received 15 January 2023; accepted
20 February 2023.

Abstract

Background. In recent years, the prognosis of survival after treatment for breast cancer (BC) has improved significantly, leading to an increase in the life expectancy of patients and the incidence of long-term side effects of therapy. Reducing the risks of complications and developing a unified algorithm for diagnosing cerebral complications are necessary to improve the quality of life of patients. **Objective.** To correlate the CNS and endothelium damage biomarkers concentration and the functional connectivity of the brain in patients with newly diagnosed vestibulo-atactic syndrome (VAS) and without it in the late period of radical treatment of breast cancer. **Design and methods.** The study involved 21 patients with VAS in the late postoperative period after radical treatment of breast cancer, as well as a group of healthy volunteers — 17 people. Biomarkers were determined by ELISA. Functional MRI was performed. **Results.** An increase in markers of CNS damage and endothelial damage (ICAM, PECAM) was noted in patients with post-mastectomy syndrome (PMES) and VAS, compare with control group and PMES without VAS group. The processes of disorganization and the formation and strengthening of inter- and intrahemispheric connections were noted using fMRI. **Conclusion.** The development of novel diagnostics methods, including the use of fMRI and the determination of different biomarkers are promising for improvement of the VAS treatment effectiveness in patients with PMES.

Key words: biomarkers of central nervous system and endothelial lesions, breast cancer survivors, breast cancer, chemotherapy, functional MRI, radiation therapy, vestibulo-atactic syndrome.

For citation: Nikolaeva AE, Pospelova ML, Efimtsev AY, Krasnikova VV, Makhanova AM, Tonyan SN, Levchuk AG, Fionik OV, Krasnopeev YuI. Clinical and neuroimaging laboratory possibilities of diagnostics of vestibulo-atactic syndrome in patients with postmastectomic syndrome. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2023; 10(1):25-35. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-1-25-35.

Список сокращений: ВАС — вестибуло-атактический синдром, ИФА — иммуноферментный анализ, ЛТ — лучевая терапия, МРТ — магнитно-резонансная томография, МЭ — мастэктомия, ПМЭС — постмастэктоми-ческий синдром, РМЖ — рак молочной железы, СППРМ — сеть пассивного режима работы мозга, фМРТ — функциональная магнитно-резонансная томография, ХТ — химиотерапия, ЦНС — цен-

тральная нервная система, ICAM-1 — Inter-Cellular Adhesion Molecule 1 (межклеточные молекулы адгезии 1-го типа), NR-2 ab — antibodies against the NR2 subunit of the NMDA receptor (антитела к NR-2 субъединице NMDA рецептора), NSE — Neuron-specific enolase (нейрон-специфическая енолаза), PECAM-1 — Platelet/endothelial cell adhesion molecule 1 (молекулы адгезии тромбоцитов и эндотелия сосудов 1-го типа).

Введение

Благодаря широкому охвату населения и проведению программ скрининга, обеспечивающих раннюю диагностику заболевания, за последние годы прогноз выживаемости после лечения рака молочной железы значительно улучшился: с 1991 по 2015 годы летальность уменьшилась на 29 %. На настоящее время показатели 5-летней выживаемости находятся в диапазоне 90 %, а 10-летняя выживаемость составляет порядка 80 %. [1, 2].

В мире растет количество женщин после радикального лечения РМЖ, страдающих от различных осложнений проведенной терапии, что составляет понятие постмастэктомического синдрома [3].

Постмастэктомический синдром — это совокупность клинических симптомов органического и функционального характера, возникающих у пациенток после перенесенной радикальной мастэктомии [4–6]. Его формирование связано с оперативным вмешательством, приводящим к реактивному воспалению с развитием фиброзных и рубцовых изменений, с последующей компрессией сосудисто-нервного пучка, образованием контрактур и нарушением лимфооттока. Процесс еще больше отягощается проведением последующей лучевой и химиотерапии [7, 8].

Основными проявлениями ПМЭС являются послеоперационный дефект на стороне операции, рубцовые изменения, плексопатия плечевого сплетения, нарушение биомеханики в плечевом суставе, тревожно-депрессивные расстройства, лимфедема верхней конечности, вестибуло-атактический синдром. Нарушения со стороны центральной нервной системы, возникающие на фоне комплексного лечения рака молочной железы, приводят к функциональным и структурным изменениям головного мозга пациенток в послеоперационном периоде [9].

Установлено, что приблизительно у 15 % онкологических больных встречаются цереброваскулярные заболевания, значительно ухудшая их состояние и прогноз, повышая уровень внутрибольничной постинсультной смертности, а пациенты с ишемическим инсультом с активным онкологическим процессом имеют более молодой возраст и более выраженный неврологический дефицит. При этом в послеоперационном периоде показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний занимают лидирующие позиции в структуре смертности среди больных раком молочной железы старше пятидесяти лет и составляют 35 % от общей смертности, не связанной непосредственно с онкологическим процессом [10, 5].

По данным литературы, у пациенток с ПМЭС отмечается повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений: острых и хронических, ишемических и геморрагических нарушений мозгового кровообращения в каротидном и в вертебрально-базиллярном бассейнах. Подобная клиническая симптоматика появляется после проведения комплексного лечения и не связана с рецидивом основного заболевания или метастатическим поражением центральной нервной системы. Развитие данных проявлений связано как с прямым токсическим действием химио- и лучевой терапии, так и со стено-окклюзирующим процессом в подключичной артерии и ее ветвях, спазмированными лестничными мышцами и фиброзно-рубцовыми послеоперационными и постлучевыми изменениями на стороне оперативного вмешательства [6, 11].

Простым и объективным методом выявления поражения ЦНС на ранних стадиях могут быть биомаркеры поражения нервной системы и эндотелия сосудов, которым на настоящий момент не уделяется должного внимания. Наиболее перспективными могут быть молекулы межклеточной адгезии 1-го типа (ICAM-1), молекулы адгезии эндотелия и тромбоцитов 1 типа (PECAM-1), нейрон-специфическая енолаза (NSE), антитела к разрушенным NMDA-рецепторам (NR-2 AT). Выделяясь в кровь во время церебрального повреждения, они могут выступать маркерами динамического процесса, происходящего в мозге. На основании динамики их уровня можно судить о выраженности ишемического поражения, прогнозировать исходы и оценить терапевтический эффект [14]. При этом молекулы адгезии могут быть связаны с онкологическим процессом. В частности, при раке молочной железы молекула ICAM-1 является прогностическим фактором выживаемости и применяется в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований молочной железы и метастазирования [15–17]. Молекулы PECAM-1 связаны с метастатическим процессом и могут использоваться как прогностические маркеры развития вторичного поражения при злокачественных новообразованиях [18].

В литературе описываются нарушения со стороны центральной нервной системы после комплексного лечения рака молочной железы, выражающиеся функциональными и структурными изменениями головного мозга. В современной неврологии и нейрорадиологии одно из ведущих мест занимает понятие коннектома головного мозга — совокупности функциональных нейронных сетей и проводящих путей белого вещества, структурно-функциональные изменения которых визуализи-

зируются при различных патологических состояниях и процессах [9]. Современной перспективной методикой оценки функциональных изменений головного мозга при ПМЭС является функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ).

Целью данного исследования было провести корреляцию содержания биомаркеров поражения центральной нервной системы и эндотелия (молекул межклеточной адгезии 1-го типа (ICAM-1), молекул адгезии эндотелия и тромбоцитов 1-го типа (PECAM-1), нейрон-специфической енолазы (NSE), антител к разрушенным NMDA-рецепторам (NR-2 AT)) и функциональной коннективности головного мозга у пациенток с впервые выявленным вестибуло-атактическим синдромом и без такого в позднем периоде радикального лечения рака молочной железы.

Материалы и методы

Проведено открытое одноцентровое неконтролируемое исследование определения биомаркеров поражения эндотелия сосудов, центральной нервной системы и функциональной коннективности головного мозга у пациенток с впервые выявленными проявлениями вестибуло-атактического синдрома (ВАС) и без таковых в позднем периоде радикального лечения рака молочной железы. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, с согласия Комитета

по этике Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 05112019 от 11.11.2019). Все участники, включенные в исследование, подписали информированное добровольное согласие.

В исследование было включено 38 женщин, из них — 21 пациентка с ПМЭС: 14 пациенток с проявлениями ВАС (группа исследования) и 7 пациенток без ВАС (группа сравнения), а также 17 здоровых женщин-добровольцев (группа контроля). Средний возраст пациенток в группах исследования, сравнения и в контроле статистически значимо не отличался. В группу контроля вошли здоровые женщины-добровольцы с отсутствием в анамнезе онкологических, соматических заболеваний в стадии декомпенсации (табл. 1).

Критериями невключения были: острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, черепно-мозговые травмы в анамнезе, онкологические заболевания в стадии прогрессирования, декомпенсация хронических заболеваний, психические расстройства.

Пациенткам проводился неврологический осмотр, включавший сбор анамнеза (дата и объем оперативного вмешательства, курс химио- и/или лучевой терапии), оценку жалоб на головные боли, головокружение, нарушения сна, синкопальные состояния и дроп-атаки. Пациенткам и здоровым жен-

Таблица 1. Характеристика групп пациенток с постмастэктомическим синдромом и группы здоровых женщин-добровольцев

Table 1. Characteristics of groups of patients with post-mastectomy syndrome and a group of healthy female volunteers

Группа, количество	Возраст	Объем оперативного вмешательства			Объем лечебного процесса		
		по Маддену (одно- или двухсторонняя)	Секторальная резекция	Подкожная мастэктомия с одномоментной маммопластикой	Комплексное лечение	Комбинированное лечение	Хирургическое лечение
ВАС+, n = 14	45,5 ± 5,19	12	1	1	6	7	1
ВАС-, n = 7	45.5 ± 4.1	7	-	-	3	4	-
Контроль, n = 17	44,25 ± 3,54	-	-	-	-	-	-

Примечание: ВАС+ — пациентки с клинической картиной вестибуло-атактического синдрома, ВАС- — без таковой.

щинам-добровольцам проводилось количественное определение растворимых молекул адгезии ICAM-1, PECAM-1, NSE и NR-2 антител в сыворотке крови методом ИФА и комплексная МРТ головного мозга. МРТ выполнялась на томографе с силой индукции магнитного поля 3,0 Тл (Siemens Magnetom Trio A Tim 3.0 Тл). Количественное определение в сыворотке крови молекул проводилось с применением набора Cobas Integra 800 (Roche Diagnostics, Швейцария). Нейровизуализационное исследование включало структурную МРТ головного мозга, с использованием стандартных импульсных последовательностей (T1-, T2-, TIRM, MPRAGE, DWI) — для исключения органической патологии головного мозга у пациенток с ПМЭС и в группе контроля, а также функциональную МРТ (фМРТ (BOLD)) для оценки функциональной коннективности головного мозга в так называемых сетях покоя головного мозга, наиболее значимой из которых является сеть пассивного режима работы мозга (СПРРМ), отвечающая за когнитивные процессы: память, внимание, скорость мышления [12, 13].

Для анализа клинико-лабораторных данных использовался пакет программ Statistica 12,5. Данные, полученные при помощи фМРТ покоя, обрабатывались с помощью программного пакета CONN v.18 (FCT), с функцией картирования зон активации, структурного анализа индивидуального и межгруппового характера. На основании исследуемых зон проводились схемы seed to voxel/roi to roi.

Результаты и обсуждение

У пациенток основной группы отмечались клинические проявления вестибуло-атактического синдрома: головные боли (38 %), головокружения (41 %), шаткость при ходьбе (17 %), синкопальные состояния (4 %) (рис. 1).

При проведении межгруппового анализа уровня молекул адгезии в группах с ВАС и без такового отмечалось повышение маркеров в отличие от группы здоровых добровольцев, что свидетельствовало о поражении ЦНС, а также субклиническом поражении эндотелия. При этом пациентки с вестибуло-атактическим синдромом, по сравнению с группой без ВАС и с группой контроля, имели значимо более высокие показатели NSE, PECAM-1, ICAM-1 и более низкое значение NR-2 (рис. 2).

По результатам исследования отмечалось значимое повышение уровня молекул межклеточной адгезии среди пациенток с вестибуло-атактическим синдромом, что подтверждает ранее опубликованные данные, свидетельствующие о влиянии химиотерапевтических препаратов на структуру и функцию ЦНС, в том числе в связи с прямым токсическим действием [14]. Экспериментальные исследования показали связанные с химиотерапией изменения в сосудистой сети головного мозга: снижение плотности кровеносных сосудов и снижение интенсивности мозгового кровотока. Предполагается, что это связано с антиангиогенным эффектом цитотоксического лечения. Эпидемиологические исследования установили, что паци-

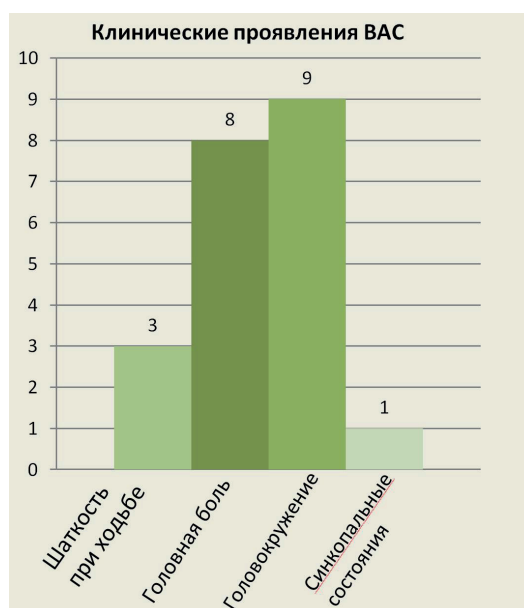


Рис. 1. Клинические проявления вестибуло-атактического синдрома у пациенток с ПМЭС

Figure 1. Clinical manifestations of vestibulo-atactic syndrome in patients with PMES

енты с раком молочной железы, получавшие лучевую и химиотерапию, имели повышенный риск транзиторных ишемических атак по сравнению с общей популяцией [24].

Молекулы адгезии выделяются в периферическую кровь во время церебрального повреждения, как острого, так и хронического, и могут служить маркерами динамического процесса, происходящего в мозге, что может помочь в определении выраженности ишемического поражения, прогнозировании исходов и мониторинге терапевтического эффекта [14].

Было продемонстрировано, что молекулы ICAM-1 являются биомаркерами онкологического процесса. В частности, при раке молочной желе-

зы молекула ICAM-1 является прогностическим фактором выживаемости и имеет немаловажное значение в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований молочной железы [15, 16], при этом играет значительную роль в определении риска метастазирования [17].

Молекулы PECAM-1 связаны с метастатическим процессом и могут использоваться как прогностические маркеры развития вторичного поражения при злокачественных новообразованиях [18]. По данным литературы описывается корреляция между степенью поражения белого вещества головного мозга при болезни малых сосудов и уровнем растворимых молекул межклеточной адгезии [19].

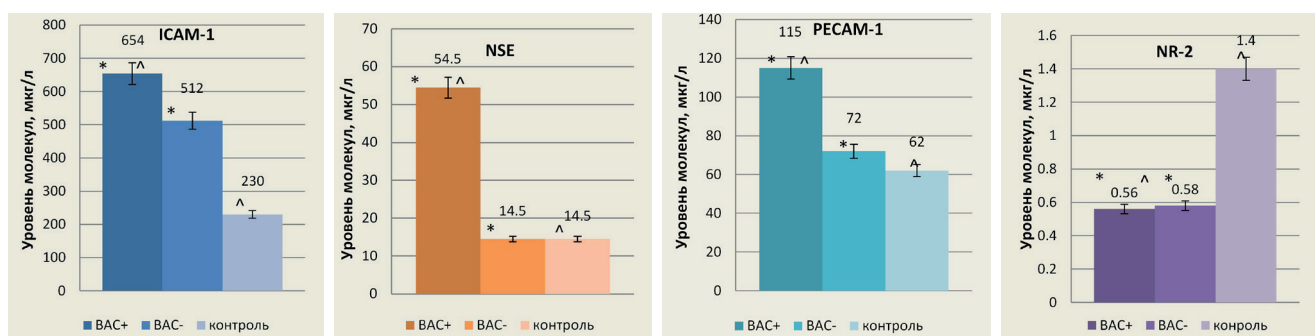


Рис. 2. Уровни биомаркеров поражения ЦНС и эндотелия в сыворотке крови

* — в сравнении BAC+/ BAC-, ^ — в сравнении BAC+/ группа контроля, критерий достоверности $t < 0,05$

Figure 2. Levels of biomarkers of CNS and endothelial damage in blood serum:

* — in comparison with VAS+/VAS-, ^ — in comparison with VAS+/ control group, significance criterion $t < 0.05$

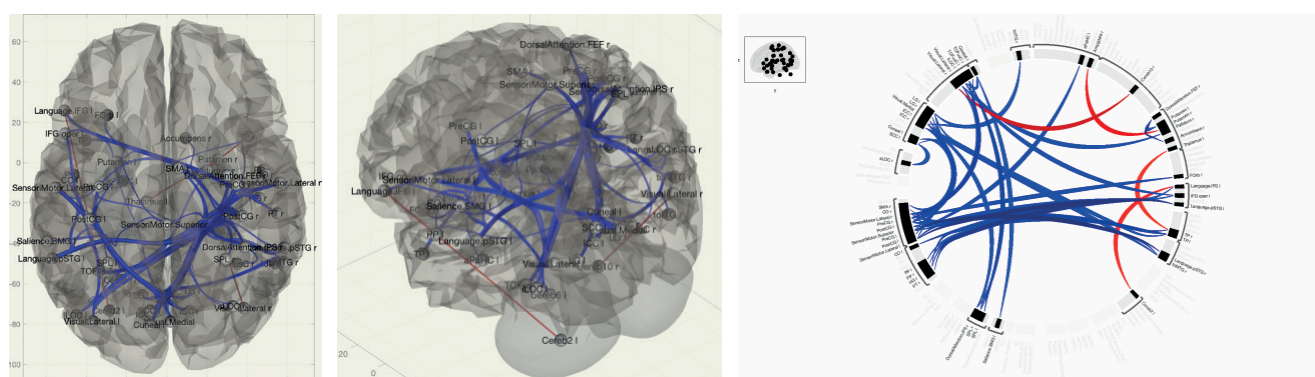


Рис. 3. Функциональные связи головного мозга пациенток с ПМЭС при сравнении группы BAC+/ здоровые добровольцы методом ROI-to-ROI

Красным цветом отмечены значимые положительные (усиление) функциональные связи, синим — значимые отрицательные (угасание, реорганизация).

Figure 3. Functional connections of the brain of patients with PMES when comparing the group of VAS+ healthy volunteers by the ROI-to-ROI method

Significant positive (strengthening) functional connections are marked in red, and significant negative ones (fading, reorganization) are marked in blue.

Для NSE была продемонстрирована связь количественных измерений повреждения головного мозга и/или улучшения диагностики, оценки результатов при ишемическом и геморрагическом инсультах, судорожном синдроме, у пациентов с количественными нарушениями сознания после сердечно-легочной реанимации и черепно-мозговой травмы [21].

Известно, что церебральная ишемия приводит к каскаду молекулярных событий, которые запускаются вследствие снижения мозгового кровотока и последующей энергетической недостаточности. Эта энергетическая недостаточность приводит к метаболическим нарушениям с изменениями уровня кислорода, метаболизма глюкозы и истощением энергетических запасов, что в свою очередь вызывает высвобождение глутамата [22]. В результате повышенные концентрации пепти-

дов, образующиеся при расщеплении NMDA-рецепторов, могут попасть в кровоток. Значимо более высокие концентрации этих пептидных фрагментов выступают как антигены после выхода из мозга, что инициирует иммунный ответ и выработку аутоантител [23].

По результатам фМРТ у пациенток с ПМЭС и ВАС, в сравнении с группой контроля, определялись значимые изменения функциональной коннективности головного мозга при выполнении межгруппового статистического анализа ($p < 0,005$) методами seed-to-voxel и ROI-to-ROI. Так, при сравнении группы здоровых добровольцев и пациенток с вестибуло-атактическим синдромом у первых выявлялись более прочные функциональные связи между латеральной зрительной сетью и мозжечком, правым миндалевидным телом и скорлупой, таламусом и височной долей, между нижней

Таблица 2. Сравнение уровня активации функциональных связей в группах пациенток с наличием и отсутствием вестибуло-атактического синдрома при межгрупповом анализе

Table 2. Comparison of the level of activation of functional connections in groups of patients with and without vestibulo-atactic syndrome in an intergroup analysis

Область исследования	Статистический показатель, T*
Затылочная доля слева	4.11
Дополнительная двигательная зона справа	4.11
Передние отделы веретенообразной извилины слева	4.11
Шпорная борозда слева	4.11
Верхняя ножка мозжечка справа	4.06
Задняя доля мозжечка справа	4.25
Червь мозжечка	4.06
Клочок слева	4.18
Прецентральная извилина справа	-4.39
Постцентральная извилина справа	-3.95
Извилины Гешля справа	-3.90
Нижняя лобная извилина слева	-4.39
Надшпорная кора слева	-3.89
Шпорная борозда слева	-3.95
Дорзальная сеть внимания	-3.95

Примечание: *T — показатель функциональной связи в сравнении групп ВАС+/ВАС-

лобной извилиной и ножкой мозжечка. При этом у пациенток с ВАС отмечалось ослабление функциональной коннективности между латеральной и верхней соматосенсорной сетью, прецентральной извилиной, корой шпорной борозды и между прецентральной извилиной и извилиной Гешля. Между язычными извилинами, зрительной корой и латеральными отделами коры затылочной доли, клином, надшпорной корой и латеральной и верхней соматосенсорной сетью, прецентральной извилиной и между средней височной извилиной, нижней лобной извилиной и латеральной и медиальной зрительными сетями (рис. 3).

Наряду с вышеописанными изменениями функциональной коннективности в группе пациенток с ВАС в сравнении с группой здоровых добровольцев была выявлена большая прочность связей в структурах, обеспечивающих зрительный контроль при движении, а также связей от центров проприоцепции, отвечающих за коррекцию признаков поструральной и кинетической неустойчивости.

У пациенток с впервые выявленным ВАС в сравнении с группой без вестибуло-атактического синдрома в позднем послеоперационном периоде отмечалось значимое изменение функциональной коннективности головного мозга в областях, участвующих в регуляции позно-тонических рефлексов, координации движений, регуляции равновесия. Так, у пациенток без вестибуло-атактического синдрома, в отличие от группы пациенток с ВАС,

отмечались более прочные функциональные связи между левой затылочной долей, дополнительной моторной зоной справа и между передними отделами веретенообразной извилины слева. Между шпорной бороздой слева, верхней ножкой мозжечка и задней дольной мозжечка справа и между червем мозжечка и клочком слева. Между передними отделами средней височной извилины справа и между верхней ножкой мозжечка и задней дольной мозжечка ипсилатерально. А также между поясной извилиной, сетью определения значимости и передней префронтальной корой (табл. 2).

Кроме того, у пациенток с вестибуло-атактическим синдромом при сравнении с группой без ВАС отмечалось преобладание функциональных связей между пре- и постцентральной извилинами справа, извилиной Гешля справа и между нижней лобной извилиной слева, надшпорной корой и шпорной бороздой, между шпорной бороздой и дорзальной сетью внимания, передними отделами надкраевой извилины ипсилатерально справа (рис. 4, 5).

Таким образом, у пациенток с ПМЭС и ВАС отмечались процессы дезорганизации, наряду с формированием и усилением меж- и внутриполушарных связей, что выражалось в функциональной реорганизации нейронных сетей. На настоящий момент в литературе отмечается небольшое число исследований, посвященных структурно-функциональным изменениям в головном мозге, развившимся после радикального лечения рака молочной

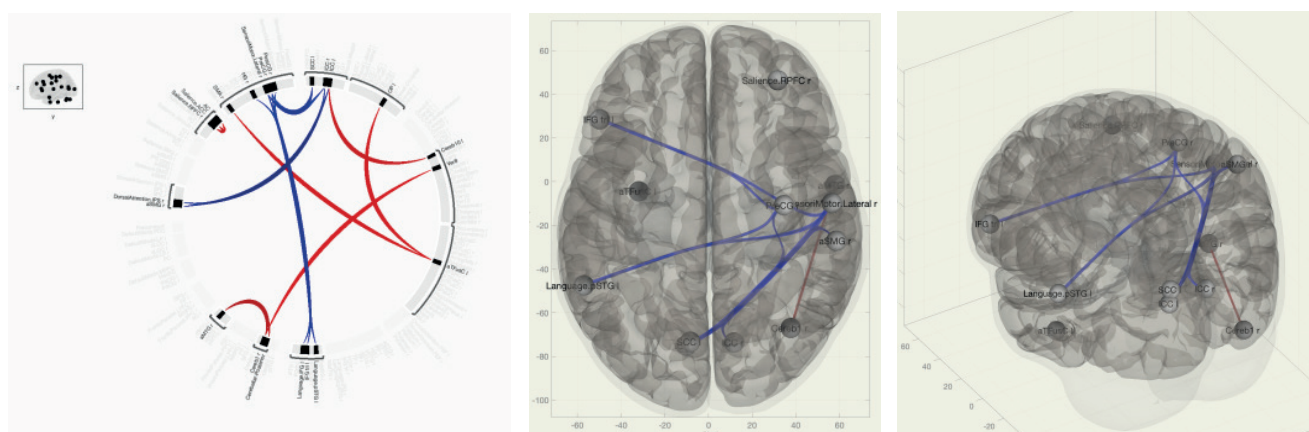


Рис. 4. Функциональные связи головного мозга пациенток с ПМЭС при сравнении группы ВАС+/ВАС- методом ROI-to-ROI

Красным цветом отмечены значимые положительные (усиление) функциональные связи, синим — значимые отрицательные (угасание, реорганизация).

Figure 4. Functional connections of the brain of patients with PMES when comparing the VAS+/VAS- group with the ROI-to-ROI method

Significant positive (strengthening) functional connections are marked in red, significant negative ones (fading, reorganization) are marked in blue.

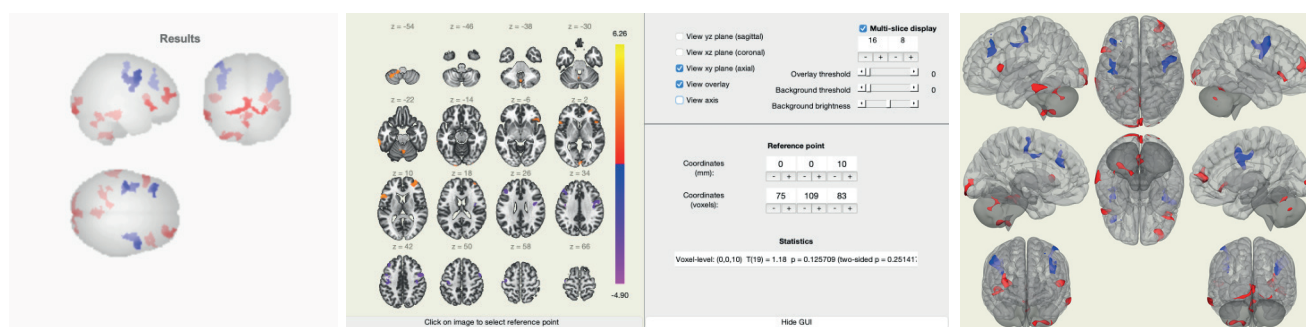


Рис. 5. Функциональные связи головного мозга пациенток с ПМЭС при сравнении группы ВАС-/ВАС+ методом seed-to-voxel

Красным цветом отмечены зоны усиления функциональных связей с МПФК, синим — ослабления.

Figure 5. Functional connections of the brain of patients with PMES when comparing the VAS-/VAS+ group using the seed-to-voxel method

The zones of strengthening of functional connections with MPFC are marked in red, the zones of weakening are marked in blue.

железы. Тем не менее, описывается снижение количественной анизотропии в различных отделах белого вещества головного мозга у больных после лечения РМЖ, а также публикуются данные, свидетельствующие о реорганизации СПРР, снижении общей коннективности, уменьшении числа функциональных связей между зонами головного мозга, участвующими в регуляции когнитивных процессов памяти, внимания, эмоций [25, 26].

Заключение

Нарушение функции центральной нервной системы у пациенток после лечения рака молочной железы изучается, однако патогенез до конца не ясен. Клинически данные нарушения проявляются спектром патологий, одной из которых является хроническая ишемия головного мозга с проявлениями в виде вестибуло-атактического синдрома. Исследование показало увеличение молекул ICAM-1, PECAM и NSE среди женщин с проявлениями вестибуло-атактического синдрома, что, возможно, отражает поражение вещества головного мозга в данной когорте больных. Результаты фМРТ покоя у пациенток с ПМЭС и ВАС свидетельствуют о реорганизации нейронных сетей со снижением общей коннективности и снижением уровня функциональных связей в областях, участвующих в регуляции позно-тонических рефлексов, координации движений, регуляции равновесия. Разработка новых алгоритмов диагностики, основанных на клинических данных, выявление биомаркеров, данных нейровизуализации для прогнозирования осложнений со стороны ЦНС, выявления функциональных и органических нарушений у женщин по-

сле радикального лечения рака молочной железы является важным аспектом в онкореконструкции.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Благодарности / Acknowledgments

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022). / This work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301).

Список литературы / References

1. Nardin S, Mora E, Varughese FM, et al. Breast Cancer Survivorship, Quality of Life, and Late Toxicities. *Front Oncol.* 2020; 10:864. DOI: 10.3389/fonc.2020.00864.
2. WHO. Cancer. In Russian [ВОЗ. Рак] <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (March, 2021)
3. Savin LA. Cerebrovascular disorders in patients with post-mastectomy syndrome: MD thesis. 2010. [Савин Л.А. Цереброваскулярные нарушения у больных с постмастэктомическим синдромом: автореф. дис. канд. мед. наук. 2010].
4. Fakhari S, Atashkhoei S, Pourfathi H, et al. Postmastectomy Pain Syndrome. *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences.* 2017; 5(1):18–23. DOI: 10.15296/ijwhr.2017.04.
5. Coughlin SS, Ayyala D, Majeed B, et al. Cardiovascular Disease among Breast Cancer Survivors.

Cardiovasc Disord Med. 2020; 2(1):10.31487/j.cdm.2020.01.01. DOI: 10.31487/j.cdm.2020.01.01.

6. Shikhkerimov RK, Savin AA, Welscher LZ, et al. The pathology of brachial neuro-vascular bundle in clinical manifestations of postmastectomy syndrome. Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N. I. Pirogov, 2011; 6 (4), 86–90. In Russian [Шихкеримов Р.К., Савин А.А., Вельшер Л.З. и др. Патология плечевого сосудисто-нервного пучка в клинических проявлениях постмастэктомического синдрома. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова, 2011; 6 (4), 86–90].

7. de Ruiter MB, Reneman L, Boogerd W, et al. Late effects of high-dose adjuvant chemotherapy on white and gray matter in breast cancer survivors: converging results from multimodal magnetic resonance imaging. Hum Brain Mapp. 2012; 33(12):2971–2983. DOI: 10.1002/hbm.21422.

8. Stepanova AM, Merzlyakova AM, Khulamhanova MM, et al. The post-mastectomy syndrome: the secondary lymphedema after the combined treatment of breast cancer (the literature review and own results). Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (2): 45–49. In Russian [Степанова А.М., Мерзлякова А.М., Хуламханова М.М. и др. Постмастэктомический синдром: вторичная лимфедема верхних конечностей после комбинированного лечения рака молочной железы (обзор литературы и собственные результаты). Современная онкология. 2018; 20(2):45–49]. DOI: 10.26442/1815-1434_2018.2.45-49.

9. Bukkieva TA, Pospelova ML, Efimtsev AYU, et al. Modern neuroimaging techniques in the assessment of changes in the brain connectome in patients with postmastectomy syndrome. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022; 2(1):73–82. In Russian [Буккиева Т.А., Поспелова М.Л., Ефимцев А.Ю. и др. Современные методики нейровизуализации в оценке изменений коннектома головного мозга у пациенток с постмастэктомическим синдромом. Российский журнал персонализированной медицины. 2022; 2(1):73–82]. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-1-73-82.

10. Dardiotis E, Aloizou AM, Markoula S, et al. Cancer-associated stroke: Pathophysiology, detection and management (Review). Int J Oncol. 2019; 54(3):779–796. DOI: 10.3892/ijo.2019.4669.

11. Jaggi R, Griffith KA, Koelling T, et al. Stroke rates and risk factors in patients treated with radiation therapy for early-stage breast cancer. J Clin Oncol. 2006; 24(18):2779–2785. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.0014.

12. Gulyaeva NV. Cerebral plasticity and connectopathies: mechanisms of comorbidity of neurological diseases and depression. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2016; 116(11):157–162. DOI: 10.17116/jnevro201611611157-162.

13. Rogers LR. Cerebrovascular complications in patients with cancer. Semin Neurol. 2004; 24(4):453–460. DOI: 10.1055/s-2004-861539.

14. Pospelova M, Krasnikova V, Fionik O, et al. Potential Molecular Biomarkers of Central Nervous System Damage in Breast Cancer Survivors. J Clin Med. 2022; 11(5):1215. DOI: 10.3390/jcm11051215.

15. Witkowska AM, Borawska MH. Soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1): an overview. Eur Cytokine Netw. 2004;15(2):91–98.

16. Chen C, Chen Q, Dong Y, et al. The Clinical Significance of sICAM-1 in Differentiating Benign Breast Lesions from Breast Cancer. Ann Clin Lab Sci. 2020; 50(5):650–656.

17. Suraj J, Kurpińska A, Zakrzewska A, et al. Early and late endothelial response in breast cancer metastasis in mice: simultaneous quantification of endothelial biomarkers using a mass spectrometry-based method. Dis Model Mech. 2019; 12(3):dmm036269. DOI: 10.1242/dmm.036269.

18. Abraham V, Cao G, Parambath A, et al. Involvement of TIMP-1 in PECAM-1-mediated tumor dissemination. Int J Oncol. 2018; 53(2):488–502. DOI: 10.3892/ijo.2018.4422.

19. Staszewski J, Piusińska-Macoch R, Brodacki B, et al. IL-6, PF-4, sCD40 L, and homocysteine are associated with the radiological progression of cerebral small-vessel disease: a 2-year follow-up study. Clin Interv Aging. 2018; 13:1135–1141. DOI: 10.2147/CIA.S166773.

20. Koppelmans V, de Groot M, de Ruiter MB, et al. Global and focal white matter integrity in breast cancer survivors 20 years after adjuvant chemotherapy. Hum Brain Mapp. 2014; 35(3):889–899. DOI: 10.1002/hbm.22221.

21. Isgro MA, Bottoni P, Scatena R. Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects. In: Scatena, R, ed. Advances in Cancer Biomarkers. Advances in Experimental Medicine and Biology. Dordrecht: Springer. 2015: 867. DOI: 10.1007/978-94-017-7215-0_9.

22. Kogure T, Kogure K. Molecular and biochemical events within the brain subjected to cerebral ischemia (targets for therapeutic intervention). Clin Neurosci. 1997; 4(4):179–183.

23. Dambinova SA, Khounteev GA, Skoromets AA. Multiple panel of biomarkers for TIA/stroke evaluation. Stroke. 2002; 33(5):1181–1182. DOI: 10.1161/01.str.0000014922.83673.86.

24. Koppelmans V, Vernooij MW, Boogerd W, et al. Prevalence of cerebral small-vessel disease in long-term breast cancer survivors exposed to both adjuvant radiotherapy and chemotherapy. J Clin Oncol. 2015; 33(6):588–593. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.8345.

25. Pospelova ML, Bukkieva TA, Krasnikova VV, et al. Neural network and molecular markers of central nervous system damage in women with postmastectomy syndrome. The Russian Neurosurgical Journal named after prof. A.L. Polenov. 2022; 14(1–1):98–106. In Russian: [Поспелова М.Л., Буккиева Т.А., Красникова В.В. и др. Нейросетевые и молекулярные маркеры поражения центральной нервной системы у женщин с постмастэктомическим

синдромом. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022; 14(1–1):98–106].

26. Bukkieva T, Pospelova M, Efimtsev A, et al. Microstructural Properties of Brain White Matter Tracts in Breast Cancer Survivors: A Diffusion Tensor Imaging Study. *Pathophysiology*. 2022; 29(4):595–609. DOI: 10.3390/pathophysiology29040046.

Информация об авторах:

Николаева Александра Эрнстовна, аспирант кафедры неврологии и психиатрии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, лаборант-исследователь, группа персонифицированного лечения постмастэктомического синдрома, НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Поспелова Мария Львовна, д.м.н., доцент кафедры неврологии и психиатрии с клиникой Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, главный научный сотрудник-руководитель, группа персонифицированного лечения постмастэктомического синдрома, НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Красникова Варвара Валерьевна, младший научный сотрудник, группа персонифицированного лечения постмастэктомического синдрома, НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Маханова Альбина Мансуровна, аспирант кафедры неврологии и психиатрии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, младший научный сотрудник, группа персонифицированного лечения постмастэктомического синдрома, НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Тонян Самвел Николаевич, аспирант кафедры неврологии и психиатрии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Фионик Ольга Владимировна, д.м.н., профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, главный научный сотрудник, группа персонифицированного лечения постмастэктомического синдрома, НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ефимцев Александр Юрьевич, д.м.н., доцент кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой, заведующий НИО лучевой диагностики, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник, группа персонифицированного лечения постмастэктомического синдрома НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Левчук Анатолий Геннадьевич, научный сотрудник, НИЛ магнитно-резонансной томографии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Краснопеев Юрий Иванович, аспирант кафедры сердечно-сосудистой хирургии, сердечно-сосудистый хирург, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Alexandra E. Nikolaeva, postgraduate student, Department of Neurology and Psychiatry, Almazov National Medical Research Centre, laboratory assistant researcher, group for personalized treatment of post-mastectomy syndrome, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Maria L. Pospelova, D.M.Sc., Associate Professor of the Department of Neurology and Psychiatry, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, Head of the group of personalized treatment of post-mastectomy syndrome, World-Class Research Centre for Personalised Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Varvara V. Krasnikova, junior researcher, group for Personalized Treatment of Postmastectomy Syndrome, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Albina M. Makhanova, postgraduate student, Department of Neurology and Psychiatry, Almazov National Medical Research Centre, Junior researcher, group for personalized treatment of post-mastectomy syndrome, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Samvel N. Tonyan, postgraduate student, Department of Neurology and Psychiatry, Almazov National Medical Research Centre;

Olga V. Fionik, D.M.Sc., Professor of the Department of Cardiovascular Surgery, Almazov National Medical Research Centre, Chief Researcher, group of Personalized Treatment of Post-Mastectomy Syndrome, Personalized Medicine Centre, Almazov National Medical Research Centre;

Alexander Yu. Efimtsev, D.M.Sc., Associate Professor of the Department of Radiation Diagnostics and Medical Imaging, Almazov National Medical Research Centre, Head of the Radiation Diagnostics Research Institute, leading researcher, group of personalized treatment of post-mastectomy syndrome, World-Class Research Centre for Personalised Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Anatoly G. Levchuk, Researcher, Research Institute of Magnetic Resonance Imaging, Almazov National Medical Research Centre;

Yurii I. Krasnopeev, postgraduate student, cardiovascular surgeon, Department of Cardiovascular Surgery, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2311-4495
ISSN 2410-5155 (Online)
УДК [616.132+616.13.002.2-
007.64-001.5]:616-073.75

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА РАССЛОЕНИЯ АОРТЫ III ТИПА ПО DEBAKEY, ОСЛОЖНЕННОГО РАЗРЫВОМ АНЕВРИЗМЫ С ФОРМИРОВАНИЕМ АОРТО-ПИЩЕВОДНОЙ ФИСТУЛЫ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Галяутдинова Л. Э., Басек И. В., Карпова Д. В.,
Чернявский М. А., Егорова В. С., Боршевецкая А. А.

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

Контактная информация:

Галяутдинова Лина Эриковна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: Lina_erikovna@mail.ru

Статья поступила в редакцию
28.12.2022 и принята к печати
17.03.2023.

Резюме

Расслоение аорты относится к острому аортальному синдрому и характеризуется высоким показателем летальности в первые 48 часов. Проблема ранней диагностики острого расслоения аорты все еще остается актуальной в связи с высоким риском развития ранних осложнений, а также неспецифичной клинической картиной. Естественное течение диссекции аорты при отсутствии лечения может осложняться формированием аневризмы аорты и ее разрывом. Редким осложнением диссекции является разрыв аорты с формированием фистулы с рядом расположенными органами. В статье продемонстрированы возможности компьютерной томографии в диагностике диссекции аорты III типа по DeBakey, осложненной разрывом аорты с формированием аорто-пищеводной фистулы, на примере клинического случая.

Пациент А., 60 лет, с диагнозом «диссекция аорты» был экстренно переведен в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России из городской больницы для оперативного лечения. В рамках предоперационной подготовки была проведена компьютерно-томографическая ангиография (КТ-ангиография), которая позволила не только визуализировать острое расслоение аорты III типа по DeBakey с аневризмой нисходящей части грудного отдела аорты, но и определить наличие и локализацию осложнения — разрыва аорты с формированием аорто-пищеводной фистулы.

На основании выполненных исследований пациенту поставлен диагноз и проведено оперативное лечение: эндоваскулярное протезирование грудного отдела аорты. Постоперационный период протекал без осложнений.

При контрольной КТ-ангиографии определялась полная изоляция ложного просвета, аневризмы, закрытие аорто-пищеводной фистулы. После проведенного лечения пациент выписан в удовлетворительном состоянии.

Ключевые слова: аорто-пищеводная фистула, диссекция аорты, КТ-ангиография, лучевая диагностика, расслоение аорты, TEVAR.

Для цитирования: Галяутдинова Л.Э., Басек И.В., Карпова Д.В., Чернявский М.А., Егорова В.С., Боршевецкая А.А. Лучевая диагностика расслоения аорты III типа по DeBakey, осложненного разрывом аневризмы с формированием аорто-пищеводной фистулы. Клиническое наблюдение. Трансляционная медицина. 2023;10(1):36-45. DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-1-36-45.

DIAGNOSTIC IMAGING FOR DEBAKEY TYPE III AORTIC DISSECTION COMPLICATED BY ANEURYSM RUPTURE WITH THE FORMATION OF AN AORTOESOPHAGEAL FISTULA: A CASE REPORT

Lina E. Galyautdinova, Ilona V. Basek, Daria V. Karpova,
Mikhail A. Chernyavskiy, Veronika S. Yegorova,
Anastasia A. Borshevetskaya

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Lina E. Galyautdinova,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.

E-mail: Lina_erikovna@mail.ru

Received 28 December 2022; accepted 17
March 2023.

Abstract

Aortic dissection is a type of acute aortic syndrome characterized by a high mortality rate in the first 48 hours. The problem of early diagnosis of acute aortic dissection is still relevant and due to a high risk of severe complications, as well as a non-specific clinical features. If left untreated, aortic dissection can be complicated by the formation of an aortic aneurysm and its rupture. Sometimes, the rupture of an aortic aneurysm is accompanied by the fistula formation. The article discusses the use of computed tomography (CT) scans for visualization of DeBakey type III aortic dissection complicated by aortic rupture and the formation of an aorto-esophageal fistula.

A 60 y.o. male diagnosed with aortic dissection was urgently transferred from the city hospital for surgical treatment. As part of the preoperative preparation, the patient underwent computed tomography angiography (CT angiography), that demonstrated not only an acute DeBakey type III dissection with a thoracic aortic aneurysm of the descending aorta, but also its complication in the form of aortic rupture with the formation of aorto-esophageal fistula.

The patient underwent a successful endovascular thoracic aortic stent grafting with unremarkable postoperative period. Follow-up CT angiography showed complete isolation of the false lumen and closure of the aorto-esophageal fistula. The patient showed clinical improvement and was discharged home on 14 day.

Key words: aortic dissection, aorto-esophageal fistula, CT angiography, radiology, TEVAR.

For citation: Galyautdinova LE, Basek IV, Karpova DV, Chernyavskiy MA, Yegorova VS, Borshevetskaya AA. Diagnostic imaging for DeBakey type iii aortic dissection complicated by aneurysm rupture with the formation of an aortoesophageal fistula: a case report. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2023;10(1):36-45. (In Russ.). DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-1-36-45.

Список сокращений: АД — артериальное давление, БЦА — брахиоцефальные артерии, ГБ — гипертоническая болезнь, КТ-ангиография — компьютерно-томографическая ангиография, МРА — магнитно-резонансная ангиография, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЧДД — частота дыхательных движений, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ —

электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, TEVAR — thoracic endovascular aortic repair.

Введение

Острое расслоение аорты впервые было описано Morgagni еще в 1761 году [1]. До сих пор расслоение аорты характеризуется высокими показателями осложнений и летальности, несмотря

на развитие современных методов ранней диагностики и лечения [2, 3]. По данным Oxford Vascular study 2013, заболеваемость составляет 6:100 000 в год. Мужчины страдают чаще женщин. К основным факторам риска относят курение и артериальную гипертензию [3].

В настоящее время наиболее используемыми классификациями расслоения аорты являются классификации по DeBakey и Stanford, при которых оценивается локализация и распространенность диссекции (рис. 1) [4].

Расслоение аорты типа III по DeBakey встречается чаще и в редких случаях может осложняться разрывом с формированием аорто-бронхиальной, аорто-пищеводной или аорто-кишечной фистулы [5].

Клиническая картина расслоения аорты характеризуется резко возникшей острой болью в грудной клетке при расслоении I и II типа по DeBakey, спине или животе — при III типе [4]. При расслоениях аорты, осложненных разрывом аорты с формированием фистулы в полость прилежащих органов, заболевание может манифестировать с кровотечения: легочного (при аорто-бронхиальной фистуле) или желудочно-кишечного (при аорто-пищеводной или аорто-кишечной фистулах). Вариабельность и неспецифичность клинической картины может привести к несвоевременной ди-

агностике и, соответственно, несвоевременному лечению острого расслоения и разрыва аорты.

Стандартом диагностики расслоения аорты являются компьютерно-томографическая ангиография (КТ-ангиография) или магнитно-резонансная ангиография (МРА) аорты [4]. Компьютерная томография в связи с большей доступностью, высокой скоростью исследования, высокой чувствительностью и специфичностью применяется чаще. КТ-ангиография позволяет визуализировать проксимальные и дистальные зоны отслоившейся интимы с их четкой локализацией, истинный и ложный просветы аорты, их размеры и степень контрастирования, распространенность диссекции, вовлечение в патологический процесс ветвей аорты, а также наличие различных осложнений.

Лечение острого расслоения аорты зависит от типа диссекции и наличия возникших осложнений. Расслоение аорты I и II типа по DeBakey, как правило, является показанием к оперативному лечению. Пациентов с неосложненным расслоением аорты III типа можно вести консервативно. При отрицательной динамике по клиническим данным и данным КТ- или МРТ-ангиографии аорты, при возрастании риска разрыва аорты, а также при наличии возникших осложнений таким пациентам показано эндоваскулярное оперативное лечение — thoracic endovascular aortic repair (TEVAR) [4].

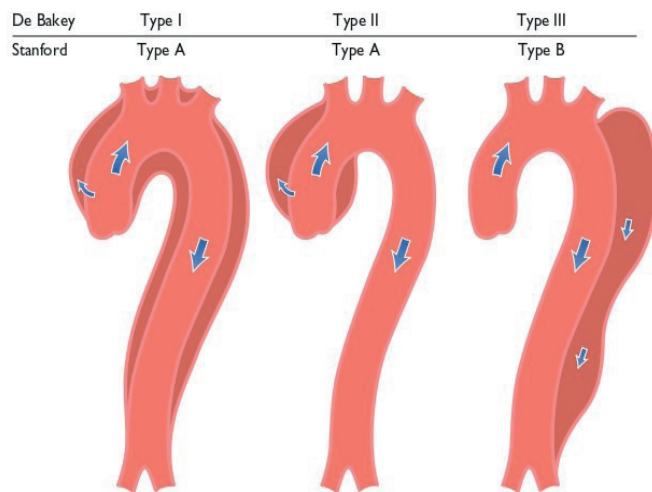


Рис. 1. Классификации расслоения аорты по DeBakey и Stanford (Erbel R, et al., 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC)).

Figure 1. DeBakey and Stanford classifications of aortic dissection (Erbel R, et al., 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC)).

Клиническое наблюдение

Больной А., 60 лет, в экстренном порядке переведен из городской больницы для оперативного лечения с предварительным диагнозом: диссекция аорты III тип по DeBakey с формированием аневризмы грудного отдела. Из анамнеза известно, что заболевание началось остро с возникновения резких болей в грудной клетке. Также известно, что начало заболевания сопровождалось гематомезисом (кровохарканьем), однако причина отхождения большого количества крови через рот не была установлена. В стационаре пациенту была выполнена КТ-ангиография, при которой визуализировалась диссекция

аорты III тип по DeBakey с формированием аневризмы диаметром до 77 мм. На фоне консервативной терапии состояние пациента стабилизировалось, однако при контрольной КТ-ангиографии, выполненной на 15-е сутки от начала заболевания, отмечалось увеличение размеров грудного отдела аорты на уровне диссекции до 80 мм. С учетом высокого риска разрыва аневризмы пациент был направлен на оперативное лечение в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

При поступлении больной жалоб активно не предъявлял. Из анамнеза жизни известно, что пациент длительное время страдал гипертонической

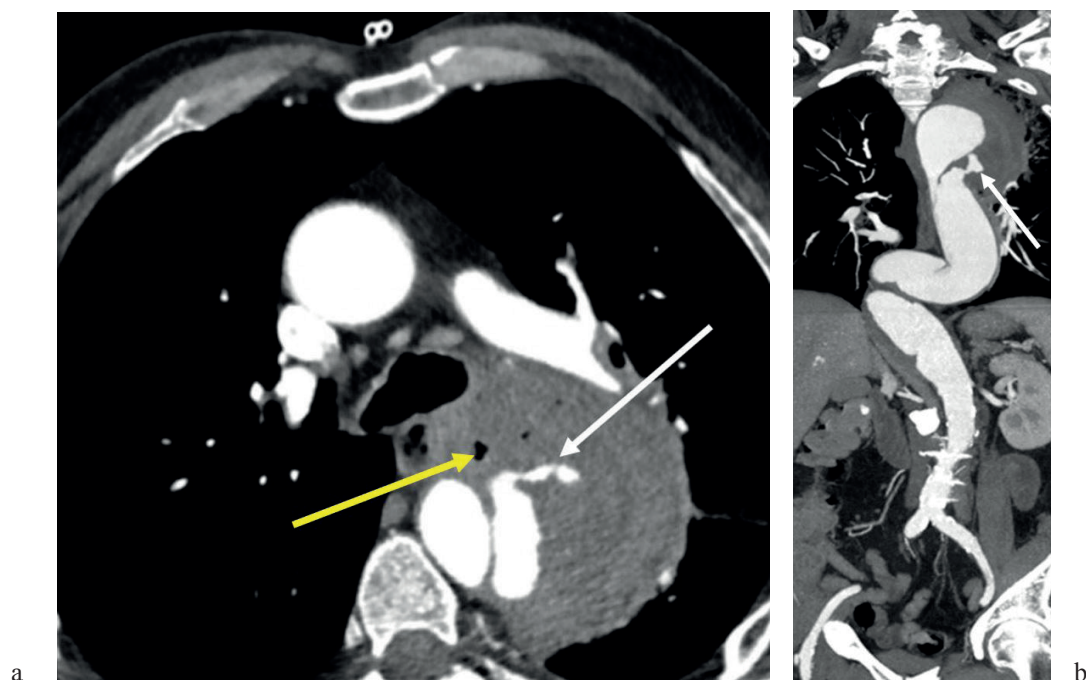


Рис. 2. КТ-ангиография аорты:

а) аксиальный срез. Диссекция аорты — III тип по DeBakey. Аневризма нисходящей части грудного отдела аорты диаметром до 78 мм. На фоне контрастного вещества дифференцируется отслоившаяся интима с формированием ложного и истинного просветов. Слева от контрастированного просвета аорты дифференцируются массивные тромботические массы толщиной до 4 см. Затекает контрастного вещества в тромботические массы (белая стрелка). На фоне тромботических масс определяются пузырьки воздуха (желтая стрелка); б) MPR-реконструкция во фронтальной плоскости. Выраженная ангуляция аорты на уровне диафрагмы. Аневризма нисходящей части грудного отдела аорты диаметром до 78 мм. Слева от контрастированного просвета аорты дифференцируются массивные тромботические массы толщиной до 4 см. Затекает контрастного вещества в тромботические массы (белая стрелка).

Figure 2. CT angiography of the aorta:

а) axial section. Aortic dissection — type III according to DeBakey. Aneurysm of the descending part of the thoracic aorta with a diameter of up to 78 mm. Against the background of a contrast agent, the exfoliated intima differentiates with the formation of false and true gaps. To the left of the contrasted aortic lumen, massive thrombotic masses up to 4 cm thick are differentiated. Contrast agent leakage into thrombotic masses (white arrow). Against the background of thrombotic masses, air bubbles are determined (yellow arrow); б) MPR reconstruction in the frontal plane. Pronounced angulation of the aorta at the level of the diaphragm. Aneurysm of the descending part of the thoracic aorta with a diameter of up to 78 mm. To the left of the contrasted aortic lumen, massive thrombotic masses up to 4 cm thick are differentiated. Contrast agent leakage into thrombotic masses (white arrow).

болезнью (ГБ), хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Объективно состояние пациента средней тяжести. Кожные покровы бледные. Дыхание спонтанное, эффективное, частота дыхательных движений (ЧДД) — 16 в мин. Аускультативно тоны сердца приглушены, шумов не определялось. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 114 уд/мин, артериальное давление (АД) — 110/65 мм рт. ст., патологических пульсаций не определялось, пульсация бедренных сосудов отчетливая, шум над проекцией брахиоцефальных артерий (БЦА) не выслушивался.

Пациенту выполнены: электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), КТ-ангиография аорты. При ЭКГ определялась фибрилляция предсердий, нормосистолическая форма с частотой желудочковых сокращений до 92 уд/мин. По данным ЭхоКГ определялась умеренная дилатация обоих предсердий, легкая дилатация правого желудочка. Аорта расширена в восходящем отделе и на уровне дуги (51 мм). Глобальная сократительная функция левого желудочка на уровне нижней границы нормы за счет диффузной гипокинезии миокарда. Признаки повышения давления наполнения левого желудочка не выявлены. Стенки аорты уплотнены. Створки аортального, митрального клапанов уплотнены. Скорость кровотока на уровне аортального клапана не увеличе-

на, аортальная регургитация 1 степени. Митральная и трикуспидальная регургитация 1–2 степени.

При КТ-ангиографии дифференцировалась диссекция аорты от уровня перешейка до уровня верхней брыжеечной артерии. Диссекция имела спиралевидный ход, не распространялась на ветви аорты. В отслоившейся интиме визуализировались крупные фенестры: в проксимальном отделе до 15 мм, в дистальном до 25 мм. Ложный просвет был частично тромбирован: проксимально на протяжении до 50 мм и дистально до 75 мм. Истинный просвет был частично компримирован, в наддиафрагмальном отделе на фоне выраженного изгиба аорты определялся небольшой участок тромбоза истинного просвета, протяженностью 25 мм. Дистальнее левой подключичной артерии аорта была резко расширена до 78 мм, по задней и задне-левой стенке визуализировались тромботические массы толщиной 25 мм с затеком в их толщу контрастного вещества — частично тромбированная аневризма нисходящей части грудного отдела аорты (рис. 2). На фоне тромботических масс дифференцировались пузырьки воздуха, что свидетельствовало о сообщении аневризмы с воздухомодержащим полым органом. В левой стенке пищевода, прилежащей к аневризме, визуализировался дефект стенки на протяжении 4 мм, сообщающийся с просветом аорты. По ходу дефекта (протяженность



Рис. 3. КТ-ангиография аорты.

Аксиальный срез. Определяется дефект левой стенки пищевода до 4 мм, сообщающийся с просветом аорты (белая стрелка) — аорто-пищеводная фистула. По ходу фистулы на протяжении 3,5 см и в аорте видны множественные пузырьки воздуха (желтая стрелка).

Figure 3. CT angiography of the aorta.

Axial section. A defect in the left wall of the esophagus up to 4 mm is determined, communicating with the lumen of the aorta (white arrow) — aorto-esophageal fistula. Multiple air bubbles are visible along the fistula for 3.5 cm and in the aorta (yellow arrow).

фистулы 3,5 см) и в тромботических массах аневризмы визуализировались множественные пузырьки воздуха (рис. 3).

На основании проведенного обследования поставлен диагноз: острая диссекция нисходящего отдела аорты III типа по DeBakey с частичным тромбозом ложного просвета и формированием аневризмы грудного отдела аорты до 78 мм. Осложнения: аорто-пищеводная фистула, пищеводное кровотечение. Сопутствующий: ГБ 3 ст., риск 4. Постоянная форма фибрилляции предсердий, тахисистолия. ХОБЛ вне обострения.

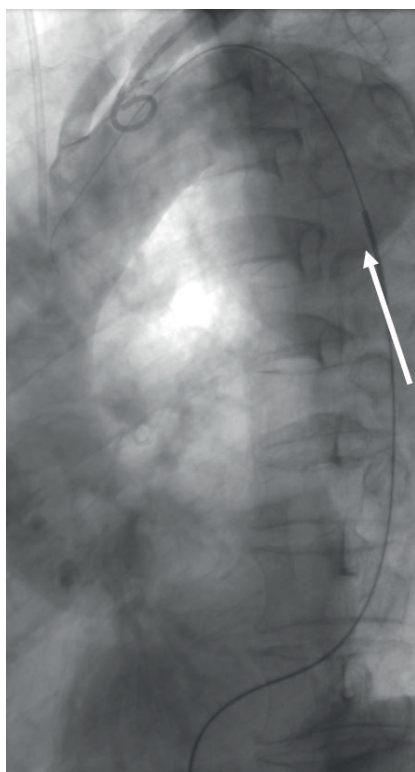


Рис. 4. Интраоперационная ангиография аорты. Визуализируется аневризма нисходящего отдела аорты (стрелка).

Figure 4. Intraoperative angiography of the aorta. An aneurysm of the descending aorta is visualized (arrow).

На основании полученных данных принято решение об оперативном вмешательстве. На 3-и сутки госпитализации пациенту выполнена эндоваскулярная изоляция аневризмы нисходящей части грудного отдела аорты с разрывом (TEVAR). Под местной анестезией доступом в верхней трети бедра была выделена общая бедренная артерия. Установлен интродьюсер, по гидрофильному проводнику катетеризован истинный просвет аорты с реканализацией компримированного участка на уровне диафрагмы.

Под местной анестезией пунктирована левая плечевая артерия. Установлен интродьюсер, по гидрофильному проводнику заведен PigTail 6F в грудную аорту. При ангиографии подтверждено расслоение нисходящего отдела аорты до чревного ствола с формированием аневризмы нисходящей части грудного отдела аорты (рис. 4); катетер из общей бедренной артерии визуализировался в истинном просвете. По гидрофильному проводнику через общую бедренную артерию заведен диагностический катетер. Заведен супержесткий проводник Lunderquist Extra Stiff 300 мм. Заведены и поочередно имплантированы стент-графты Medtronic Valiant Thoracic VAMF 3636C200TE, VAMF 3838C200TE с оверлэппингом 60 мм до уровня отхождения чревного ствола под контролем ангиографии. При контрольной ангиографии — полная изоляция аневризмы, устье левой подключичной артерии не скомпрометировано, без эндоликов, оптимальное позиционирование стент-графта, равномерное контрастирование висцеральных ветвей (рис. 5).

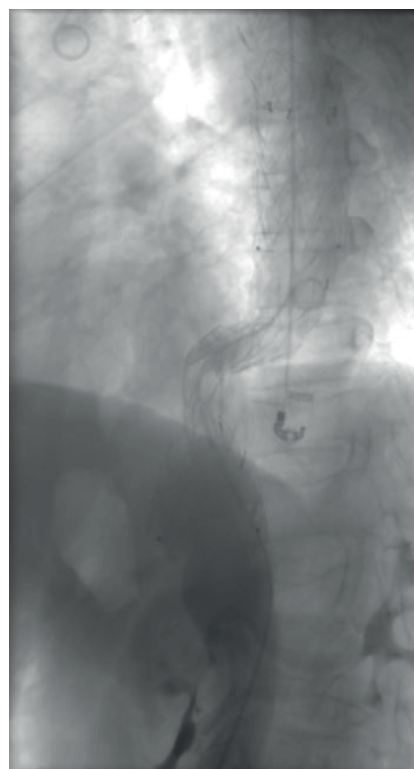


Рис. 5. Интраоперационная ангиография аорты. Определяется оптимальное позиционирование стент-графта, полная изоляция расслоения аорты и аневризмы.

Figure 5. Intraoperative angiography of the aorta. The optimal positioning of the stent graft, complete isolation of aortic dissection and aneurysm is determined.

Инструменты удалены из сосудистого русла. Шов артериотомического отверстия. Рана ушита послойно. Дренаж Редона. Асептическая повязка. Интродьюсер из плечевой артерии удален, мануальный гемостаз.

Состояние пациента в первые сутки после операции средней степени тяжести, стабильное, соответствует срокам и тяжести оперативного вмешательства. Гемодинамика стабильная без инотропной поддержки. ЧСС — 96 уд/мин, АД: 117/68 мм рт. ст. В отделении реанимации и интенсивной терапии пациенту проводилась инфузионная терапия, гастропротекция, антибиотикотерапия, коррекция водно-электролитного и кислотно-основного состояния, антигипертензивная терапия. На 2-е сутки с целью предупреждения тромботических осложнений начата антикоагулянтная терапия. На фоне проводимой терапии состояние пациента стабилизировалось, на 4-е сутки пациент переведен в отделение сердечно-сосудистой хирургии.



Рис. 6. КТ-ангиография аорты после TEVAR.

VRT-реконструкция аорты. Состояние после операции: эндоваскулярной изоляции аневризмы нисходящей части грудного отдела аорты с разрывом.

Figure 6. CT angiography of the aorta after TEVAR.

VRT reconstruction of the aorta. Condition after surgery: endovascular isolation of an aneurysm of the descending part of the thoracic aorta with a rupture.

На 7-й день после операции пациенту была выполнена контрольная КТ-ангиография аорты, при

которой определялось: состояние после эндоваскулярной изоляции аневризмы нисходящей части грудного отдела аорты с разрывом (TEVAR). Стент-графт диаметром 33 мм контрастировался на всем протяжении без перерывов и дефектов, установлен от уровня устья левой общей сонной артерии до устья чревного ствола. На уровне резкого S-образного перегиба аорты во фронтальной плоскости в наддиафрагмальном отделе стент деформирован, поперечный размер стента на уровне максимального перегиба составляет 1,4 x 1,0 см (рис. 6). Размеры аорты на других участках прежние. Просвет изолированной аневризмы тромбирован на всем протяжении. Аорто-пищеводная фистула не визуализируется (рис. 7). Определялись эндолики Ib и III типов (рис. 8). В связи с малым размером эндоликов принято решение продолжить консервативное лечение.

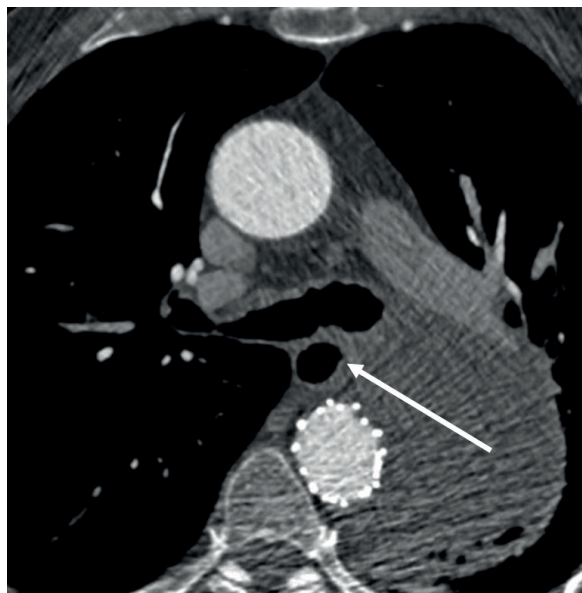


Рис. 7. КТ-ангиография аорты после TEVAR.

Аксиальный срез на уровне бифуркации трахеи. Изолированный стент-графтом просвет аорты контрастируется на всем протяжении. Изолированная аневризма тромбирована на всем протяжении. В сравнении с предыдущим исследованием дефект стенки пищевода, аорто-пищеводная фистула не визуализируются (стрелка).

Figure 7. CT angiography of the aorta after TEVAR.

Axial section at the level of the tracheal bifurcation. The lumen of the aorta isolated by the stent graft is contrasted throughout. The isolated aneurysm is thrombosed throughout. In comparison with the previous study, the defect in the wall of the esophagus, the aorto-esophageal fistula is not visualized (arrow).

В отделении на фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика: стабилизация состояния, отсутствие загрудинных болей, отсутствие пищевого кровотечения. На 14-е сутки от начала госпитализации пациент выписан в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение

Согласно данным литературы, наиболее частыми причинами возникновения аорто-пищеводных фистул являются аневризма аорты и эндоваскулярные вмешательства на грудном отделе аорты [6].

Клиническая картина аорто-пищеводной фистулы, как правило, характеризуется гематомезисом, дисфагией, болью в грудной клетке [5]. Особенностью данного клинического наблюдения является демонстрация редкого выявления сформированной аорто-пищеводной фистулы как осложнения разрыва аорты на уровне аневризмы, которое характеризовалось гематомезисом

в начале заболевания. КТ-ангиография позволила визуализировать острое расслоение аорты и аневризму нисходящей части грудного отдела аорты, однако сложно сказать, что стало первопричиной: диссекция аорты с формированием аневризмы или аневризма, осложненная расслоением аорты. Вне зависимости от причины, острое расслоение аорты III типа по DeBakey, осложнившееся разрывом аорты с формированием аорто-пищеводной фистулы, у данного пациента было ведущим состоянием, требующим экстренного оперативного вмешательства.

КТ-семиотика аорто-пищеводной фистулы может быть представлена различными сочетаниями следующих признаков: экстравазация контрастного препарата из грудного отдела аорты в пищевод, истончение или дефект стенки пищевода на уровне расширенной аорты, множественные пузырьки воздуха в просвете аорты, тромботических массах, по ходу фистулы, обусловленные сообщением

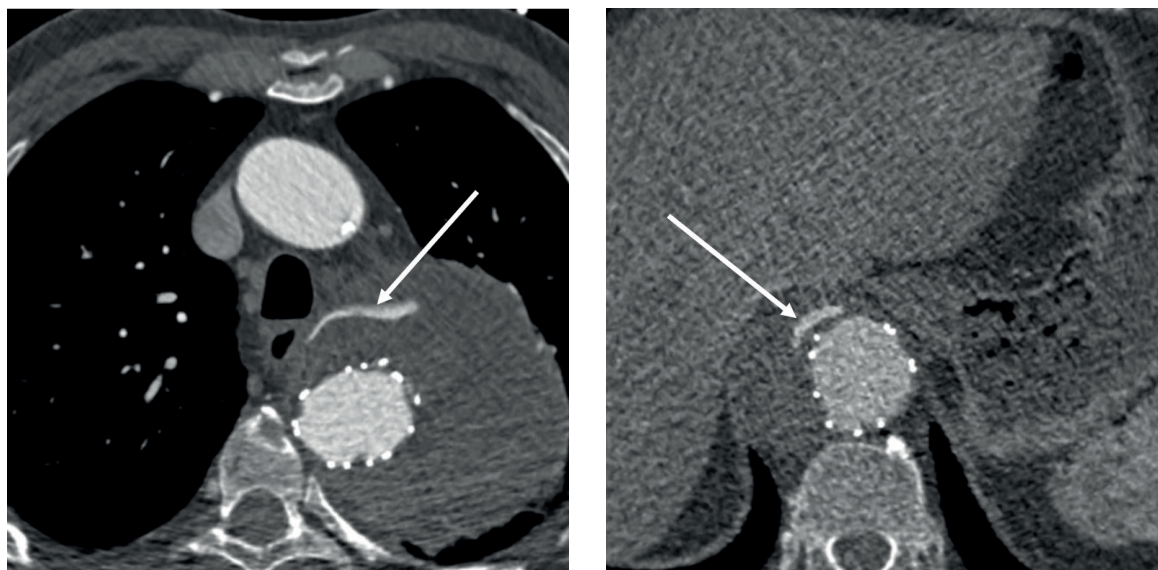


Рис. 8. КТ-ангиография аорты после TEVAR.

Аксиальные срезы. Изолированный стент-графтом просвет аорты контрастируется на всем протяжении. Изолированная аневризма тромбирована на всем протяжении. а) над уровнем бифуркации трахеи определяется линейный затек минимального объема контрастного вещества в толщу тромботических масс по медиальной стенке изолированной аневризмы (стрелка) — эндолик III типа. б) на уровне дистального края эндопротеза визуализируется незначительного объема затек контрастного вещества полукруглой формы в тромботические массы на уровне переднебоковой поверхности эндопротеза справа (стрелка) — эндолик I b типа.

Figure 8. CT angiography of the aorta after TEVAR.

Axial section. The lumen of the aorta isolated by the stent graft is contrasted throughout. The isolated aneurysm is thrombosed throughout. a) above the level of the tracheal bifurcation, a linear leakage of the minimum volume of the contrast agent into the thickness of the thrombotic masses is determined along the medial wall of the isolated aneurysm (arrow) — type III endoleak. b) at the level of the distal edge of the endoprosthesis, a small volume of a crescent-shaped contrast agent is visualized into the thrombotic masses at the level of the antrolateral surface of the endoprosthesis on the right (arrow) — type I b endoleak.

аорты с полостью воздухоудерживающего органа [5]. При наличии пузырьков воздуха без экстравазации контрастного вещества, как в данном клиническом наблюдении, необходимо дифференцировать аорто-пищеводную и аорто-бронхиальную фистулы на основании клинической картины, а также детальной оценки данных КТ-ангиографии на предмет выявления дефектов стенки прилежащих полых органов.

По данным литературы, наиболее предпочтительным методом лечения пациентов с аорто-пищеводной фистулой является TEVAR, которая при наличии показаний может быть дополнена эзофагэктомией в качестве второго этапа оперативного лечения. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology — ESC) от 2014 года [4], при осложненных формах расслоения аорты III типа по DeBakey также рекомендовано выполнение TEVAR.

В представленном клиническом наблюдении у пациента не было показаний для эзофагэктомии. Эндоваскулярная изоляция аневризмы грудного отдела аорты с разрывом (TEVAR) показала хороший результат как в качестве лечения расслоения аорты III типа по DeBakey, так и в отношении аорто-пищеводной фистулы.

Заключение

Неспецифичность и большая вариабельность клинической картины острого аортального синдрома, а также высокий риск развития осложнений при несвоевременной диагностике и отсутствии лечения обуславливают необходимость настороженности в отношении пациентов с острыми болями в грудной клетке.

КТ-ангиография аорты является высокочувствительным и высокоспецифичным методом диагностики острого расслоения аорты и связанных с ним осложнений, включая развитие фистул, в том числе аорто-пищеводных.

Обычно эндоваскулярного лечения расслоения аорты III типа по DeBakey, осложненного разрывом с формированием аорто-пищеводной фистулы (TEVAR), может быть достаточно, однако для оценки эффективности оперативного лечения и с целью исключения развития постоперационных осложнений необходимо проведение контрольной КТ-ангиографии аорты в динамике.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Благодарности / Acknowledgments

Исследование выполнено в рамках государственного задания Минздрава России №ААА-А-А20-120092490045-8. / The study was carried out within the framework of the state task of the Ministry of Health of the Russian Federation No. ААААА20-120092490045-8.

Список литературы / References

1. Hughes KE, Seguin C, Felton B, et al. Acute Aortic Dissection Presenting as Bilateral Lower Extremity Paralysis: A Case Report. J Emerg Med. 2016; 51(4):450–453. DOI: 10.1016/j.jemermed.2016.06.017.
2. Yuan X, Mitsis A, Tang Y, et al. The IRAD and beyond: what have we unravelled so far? Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2019; 67(1):146–153. DOI: 10.1007/s11748-017-0817-6.
3. Howard DP, Banerjee A, Fairhead JF, et al. Population-based study of incidence and outcome of acute aortic dissection and premorbid risk factor control: 10-year results from the Oxford Vascular Study. Circulation. 2013; 127(20):2031–2037. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000483.
4. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2014; 35(41):2873–2926. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu281.
5. Sipe A, McWilliams SR, Saling L, et al. The red connection: a review of aortic and arterial fistulae with an emphasis on CT findings. Emerg Radiol. 2017; 24(1):73–80. DOI: 10.1007/s10140-016-1433-y.
6. Eren E, Keles C, Toker ME, et al. Surgical treatment of aortobronchial and aorto-esophageal fistulae due to thoracic aortic aneurysm. Tex Heart Inst J. 2005; 32(4):522–528.

Информация об авторах:

Галаяутдинова Лина Эриковна, ординатор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Басек Илона Владимировна, к.м.н., доцент кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой Института медицинского образования, врач-рентгенолог, заведующий отделом лучевой диагностики, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Карпова Дарья Владимировна, ассистент кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой Института медицинского образования, врач-рентгенолог, заведующий отделением лучевой

диагностики № 1, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Чернявский Михаил Александрович, д.м.н., заведующий НИО сосудистой и интервенционной хирургии, главный научный сотрудник, сердечно-сосудистый хирург, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Егорова Вероника Сергеевна, ординатор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Боршевецкая Анастасия Александровна, ординатор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Lina E. Galyautdinova, resident, Radiology and Medical Visualization Department, Almazov National Medical Research Centre;

Ilona V. Basek, PhD, Associate Professor of the Radiology and Medical Visualisation Department, radiologist, Head of the Department of Radiology, Almazov National Medical Research Centre;

Daria V. Karpova, assistant, Radiology and Medical Visualisation Department, radiologist, Head of the Radiology Department No. 1, Almazov National Medical Research Centre;

Mikhail A. Chernyavskiy, MD, Head of the Research Department for Vascular and Interventional Surgery, cardiovascular surgeon, Almazov National Medical Research Centre;

Veronika S. Yegorova, resident, Radiology and Medical Visualization Department, Almazov National Medical Research Centre;

Anastasia A. Borshevetskaya, resident, Radiology and Medical Visualization Department, Almazov National Medical Research Centre.

РОЛЬ АНТИОКСИДАНТНЫХ ФЕРМЕНТОВ В РАЗВИТИИ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

Сафиуллин Т. Р.¹, Вахитов Х. М.¹, Капралова А. М.²,
Валеева И. Х.¹, Вахитова Л. Ф.¹, Нурмиева Э. Р.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Россия

² Государственное автономное учреждение здравоохранения «Детская городская поликлиника № 10», Казань, Россия

Контактная информация:

Сафиуллин Тимур Равилович,
ФГБУ ВО Казанский ГМУ Минздрава
России,
ул. Н. Ершова, 55а-89, Казань, Россия,
420061.
E-mail: muran0711@mail.ru

Статья поступила в редакцию 27.12.2022
и принята к печати 23.03.2023

Резюме

Актуальность. Окислительно-восстановительные реакции являются важной частью любого звена метаболизма и необходимы как для пополнения энергетических потребностей, так и для доставки и утилизации кислорода в тканях. В формировании и прогрессировании патологического процесса при бронхолегочной патологии важная роль принадлежит избыточному количеству различных соединений, накопленных в результате активации процесса перекисного окисления липидов, что приводит к нарушению структуры мембран, липидного обмена и токсическому действию на клетки и ткани различных органов и систем. В статье обобщены современные представления о роли антиоксидантных ферментов в патогенезе внебольничных пневмоний и необструктивных бронхитов у детей. Отмечено, что они имеют ключевое значение в стабилизации окислительного стресса при патологии органов дыхания. Показана важная регулирующая роль в системе антиоксидантной защиты фермента супероксиддисмутазы. **Материалы и методы.** В исследовании участвовало 68 детей (10–16 лет): 37 детей, больных бронхитом, 31 ребенок с внебольничной пневмонией и 25 условно здоровых детей. У детей проводился забор крови для последующего определения уровня супероксиддисмутазы. **Результаты.** Выявлено значимое снижение уровня супероксиддисмутазы и низкая скорость нормализации его показателей у детей с пневмонией. У детей с бронхитом исходное изменение уровня супероксиддисмутазы было менее значимым, при большей скорости его восстановления. **Заключение.** Достоверное снижение супероксиддисмутазы при пневмонии указывает на декомпенсацию процессов окислительного стресса у детей данной группы.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, дети, необструктивный бронхит, перекисное окисление липидов, супероксиддисмутаза.

Для цитирования: Сафиуллин Т.Р., Вахитов Х.М., Капралова А.М., Валеева И.Х., Вахитова Л.Ф., Нурмиева Э.Р. Роль антиоксидантных ферментов в развитии респираторных заболеваний у детей. Трансляционная медицина. 2023;10(1):46-51. DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-1-46-51.

THE ROLE OF ANTIOXIDANT ENZYMES IN THE DEVELOPMENT OF RESPIRATORY DISEASES IN CHILDREN

Timur R. Safiullin¹, Khakim M. Vakhitov¹, Adela M. Kapralova²,
Ildarija H. Valeeva¹, Lilia F. Vakhitova¹, Endzhe R. Nurmieva¹

¹ Kazan State Medical University, Kazan, Russia

² Children's City Polyclinic No. 10, Kazan, Russia

Corresponding author:

Timur R. Safiullin,
Kazan State Medical University,
N. Ershova str., 55a-89, Kazan, Russia,
420061.
E-mail: muran0711@mail.ru

Received 27 December 2022; accepted
23 March 2023.

Abstract

Background. Redox reactions are an important part of metabolism and are necessary both for replenishing energy needs and for delivering and utilizing oxygen. In the progression of bronchopulmonary pathology, an important role belongs to the excess amount of various compounds accumulated as a result of activation of lipid peroxidation, which leads to disruption of the membrane structure, lipid metabolism and toxic effects on cells and tissues of various organs and systems. The article summarizes current knowledge about the role of antioxidant enzymes in the pathogenesis of community-acquired pneumonia and non-obstructive bronchitis in children. They are of key importance in the stabilization of oxidative stress in the respiratory system pathology. A regulatory role in the antioxidant defense system of the enzyme superoxide dismutase (SOD) has been shown. **Design and methods.** The study involved 68 children (10–16 years old): 37 children with bronchitis, 31 with community-acquired pneumonia and 25 healthy children. Blood samples were taken for the subsequent SOD level determination. **Results.** A significant decrease in the SOD level and a low rate of normalization of its parameters in children with pneumonia were revealed. In children with bronchitis, the initial change in the SOD level was less significant, with a higher rate of its recovery. **Conclusion.** A significant SOD decrease in pneumonia indicates decompensation of oxidative stress processes in this group.

Key words: children, community-acquired pneumonia, lipid peroxidation, non-obstructive bronchitis, superoxide dismutase.

For citation: Safiullin TR, Vakhitov KhM, Kapralova AV, Valeeva IKh, Vakhitova LF, Nurmieva ER. The role of antioxidant enzymes in the development of respiratory diseases in children. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2023;10(1):46-51. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-1-46-51.

Список сокращений: АОЗ — антиоксидантная защита, ПОЛ — перекисное окисление липидов, СОД — супероксиддисмутаза.

Введение

У здоровых лиц окислительно-восстановительные реакции являются важной частью любого звена метаболизма и необходимы как для пополнения энергетических потребностей, так и для доставки и утилизации кислорода в тканях. В формировании и прогрессировании патологического процесса при бронхолегочной патологии важная роль принадлежит избыточному количеству различ-

ных соединений, накопленных в результате активации процесса перекисного окисления липидов (ПОЛ) [1]. ПОЛ влияет на проницаемость мембран для ионов, изменяет активность ряда мембраносвязанных ферментов, благодаря процессам ПОЛ липидный состав клеточных мембран постоянно обновляется [2].

Активация процессов ПОЛ ведет к нарушению структуры мембран, липидного обмена, к токсическому действию на клетки и ткани различных органов и систем [3]. По данным многочисленных источников известно, что инфекционные заболевания органов дыхания сопровождаются

накоплением в крови недоокисленных продуктов ПОЛ, что способствует развитию дислипидемии, увеличению числа поврежденных клеток интимы сосудов, повышению агрегации тромбоцитов, ухудшению реологии крови [4]. При различных патологических состояниях активность процессов ПОЛ увеличивается и в тканях легких, что выявляется, например, при анализе газообразных продуктов в конденсате воздуха [5]. Также доказана роль активации перекисного окисления липидов в нарушении барьерной функции стенки бронхов ввиду повреждения основного фермента микросомального окисления — цитохрома P-450.

Признанным является факт образования при ПОЛ, наряду с гидроперекисями, целого ряда других токсичных соединений: спиртов, кетон, альдегидов и диальдегидов, эпоксидов и др. [6]. Образование и накопление этих соединений в биологических мембранах в основном способствует значительному изменению и даже нарушению функции последних. При этом, ввиду высокой биологической активности, наиболее важное значение имеют альдегиды и диальдегиды.

В неповрежденных клетках и тканях процессу ПОЛ противостоит мощная система антирадикальной (антиоксидантной) защиты, которая в норме обеспечивается ферментативными антиоксидантными механизмами и эндо- и экзогенными антиоксидантами неферментативной природы, выполняющими функции как обрыва цепи реакций свободнорадикального перекисного окисления или непосредственного разрушения молекул перекиси, так и создания с их участием более компактной мембранной структуры, уменьшающей доступ кислорода к липидам [3]. При различных патологических состояниях активация ПОЛ связана с подавлением антиоксидантной защиты (АОЗ), которая является составной частью противовоспалительных механизмов [7].

При бронхитах и пневмониях антиоксиданты препятствуют деструкции стенки сосудов, а также воздействуют на микроциркуляторное звено патогенеза этих заболеваний. К группе антиоксидантов, способствующих обрыву цепи реакций ПОЛ (обычно неферментативной природы), относятся жирорастворимые и водорастворимые витамины, серотонин, глутатион, фосфолипиды, сульфгидрильные соединения, органические кислоты, микроэлементы и другие незаменимые для организма вещества [8, 9].

В частности, обсуждается значение в системе АОЗ белка церулоплазмينا, участвующего в транспорте меди для синтеза цитохромоксидазы и других медьсодержащих ферментов, мобили-

зации сывороточного железа для кроветворения путем окисления его из двухвалентного в трехвалентное состояние.

К антиоксидантам имеет непосредственное отношение и целый ряд ферментов, катализирующих инактивацию интермедиатов кислорода или разрушение перекисных производных органического и неорганического происхождения. К ферментам антиоксидантного действия относят супероксиддисмутазу, каталазу и пероксидазу, которые довольно широко распространены в организме человека и животных, гетерогенны по своей природе и проявляют ферментативное действие при определенных условиях [10].

Важным свойством ферментов-антиоксидантов является перевод супероксидных радикалов в менее токсичное состояние, тем самым реализуется защита клетки, имеющей контакт с кислородом. В настоящее время для определения антиоксидантных резервов широко используется уровень супероксиддисмутазы (СОД). СОД представляет собой фермент антиоксидантной защиты, катализирующий дисмутацию синглетного кислорода, образующегося при прохождении электронов по дыхательной цепи. СОД относится к ферментам класса оксидоредуктаз, препятствующих превращению супероксидного анион-радикала в гидроксильный радикал, который обладает высокой токсичностью. Выполняя роль их акцепторов, СОД тормозит перекисное окисление липидов и белков. В настоящее время доказано, что СОД представлена двумя субъединицами белка, содержащего по одному атому цинка, меди и кобальта [11]. СОД является важным объектом генетических исследований в качестве популяционно-генетического маркера. Мутации в гене СОД лежат в основе целого ряда наследственных заболеваний, в частности бокового амиотрофического синдрома и атеросклероза [12]. В настоящее время синтезирован целый ряд препаратов на основе супероксиддисмутазы, которые обладают выраженными противовоспалительными свойствами и используются, в частности, при заболеваниях суставов [13].

Показатели активности СОД в различных органах человеческого организма различаются в десятки раз. Максимально высокий уровень данного фермента обнаружен в печени. Кроме этого, повышенная активность СОД отмечена в эритроцитах, что позволяет использовать кровь в качестве источника выделения и очистки ферментов. Важным свойством СОД является высокая структурная стабильность, что делает ее наиболее термостойким глобулярным белком.

В здоровом организме при нормальном обмене поддерживается стабильная концентрация су-

пероксидных радикалов на определенном уровне, тем самым СОД защищает клеточные структуры, контролируя не только функцию существующих радикалов, но и их появление.

В современных литературных источниках приводятся данные по изучению роли СОД в процессах старения, а также при таких заболеваниях, как гемолитическая анемия, артрит, воспаление мочевых путей и др. [14]. В связи с важной ролью супероксидных радикалов при воспалительных процессах в бронхолегочной системе СОД может служить при них важным индикатором дестабилизации перекисных процессов.

Важная роль СОД признается при повреждениях миокарда, печеночной недостаточности, анемических состояниях, заболеваниях почек, ревматоидном артрите и др. [15]. Высокая его активность считается ранним маркером развития респираторного дистресс-синдрома. Снижение активности СОД отмечено у больных с иммунологическими дисфункциями, что делает их более чувствительными к респираторным инфекциям с тяжелым течением и поражением бронхов и легочной паренхимы.

В человеческом организме присутствуют 3 варианта супероксиддисмутазы, которые имеют равное значение в качестве белков-антиоксидантов, но имеют различную преимущественную локализацию: в цитоплазме, митохондриях или во внеклеточной среде. Предполагается, что уровень СОД является важным индикатором и, возможно, прогностическим маркером тяжести течения бронхолегочного воспаления.

Материалы и методы

В связи с вышеизложенным представляло интерес исследование уровня СОД у детей с патологией органов дыхания для определения степени выраженности нарушений перекисного гомеостаза у детей с различными вариантами поражений бронхолегочной системы. Исследование одобрено локальным этическим комитетом при ФГБУ ВО

«Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ и проводилось на базе педиатрического отделения Клиники медицинского университета города Казани. Под наблюдением находилось 68 детей в возрасте от 10 до 16 лет, проходивших стационарное лечение с различными вариантами внебольничной пневмонии и необструктивного бронхита. В связи с поставленными задачами дети были разделены на две группы. В первую группу вошли 37 детей, больных бронхитом. Вторую группу составил 31 ребенок с внебольничной пневмонией. Группа контроля включала в себя 25 условно здоровых детей. Все исследуемые группы были идентичны по гендерному составу. Систематизация исходных данных, текущие изменения и визуализация результатов проводились в электронной версии Microsoft Office Excel 2016. Для статистического анализа применялась программа IBM SPSS Statistics 23. Проводился расчет средних арифметических величин и стандартных отклонений. В качестве параметрического показателя для сравнения средних величин рассчитывался *t*- и *p*-критерий Стьюдента. Различия в величинах считались статистически значимыми при $p < 0,05$ и $t > 2$. Распределение результатов, отличных от нормального, проводилось с помощью значений медианы и верхнего и нижнего квартилей.

Результаты

Средний возраст детей в 1-й, 2-й и контрольной группах составил соответственно $12,9 \pm 1,4$, $13,6 \pm 1,1$ и $13,9 \pm 0,9$ года. Всем детям проводились необходимые клинические и лабораторно-инструментальные методы исследования. Лечение соответствовало современным клиническим рекомендациям. У детей исследуемых групп на 2–4 сутки от начала заболевания проводился забор крови для определения уровня супероксиддисмутазы. На 7–11 день от начала заболевания проведено контрольное исследование указанного показателя. Данные по уровню СОД приведены в таблице 1.

Таблица 1. Уровень СОД в плазме крови у детей исследуемых групп (у.е./мл)

Table 1. The level of SOD in blood plasma in children of the studied groups (cu/ml)

Группы детей	1-я группа	2-я группа	Группа контроля
Уровень СОД на 2–4 сутки	$7,93 \pm 1,27$	$4,54 \pm 1,39$	$15,39 \pm 1,67$
Уровень СОД на 7–11 день	$10,57 \pm 1,12^*$	$6,39 \pm 1,18$	

*– $p < 0,05$ при сравнении уровня СОД на 2–4 сутки и 7–11 день.

Обсуждение

Представленные в таблице 1 данные показали, что наибольший уровень СОД был у детей контрольной группы, составив в среднем $15,39 \pm 1,67$ у.е./мл. Наименьшие значения СОД отмечены у детей второй группы, что, на наш взгляд, отражает выраженную дисрегуляцию системы антиоксидантной защиты. Эти данные согласуются с литературными сведениями, указывающими на предельно высокий уровень окислительного стресса у детей с поражением легочной паренхимы. Возможно, компенсаторные реакции у детей с пневмонией сопряжены с максимальной мобилизацией специфических и неспецифических механизмов, усилением интенсивности процессов ПОЛ, снижением АОЗ и ее отдельных компонентов, таких как СОД. Значительное снижение последней у детей второй группы указывает на развитие декомпенсации перекисных процессов и стрессорное повреждение органов и тканей. С учетом того, что в легких имеются все условия для формирования окислительного стресса (контакт с кислородом атмосферного воздуха, высокие концентрации субстратов окисления, наличие альвеолярных макрофагов, продуцирующих активные формы кислорода), они становятся органом-мишенью для оксидативного стресса, особенно при поражении паренхимы. Умеренные сдвиги уровня СОД отмечены у детей с бронхитом, что соотносится с представлениями о том, что в первой группе антиоксидантная защита достаточно эффективно компенсирует перекисные процессы. Это подтверждается данными динамического наблюдения за показателями СОД, уровень которых у детей данной группы на 7–11 день достоверно повысился и составил в среднем $10,57 \pm 1,12$ у.е./мл. Напротив, контрольные значения СОД у детей с пневмонией не показали значимого роста по сравнению с исходными значениями, что, на наш взгляд, отражает процессы декомпенсации оксидативного стресса в этой группе. Данный факт требует разработки и соответствующих путей коррекции, включающих назначение препаратов с антиоксидантными свойствами.

Заключение

Таким образом, вопросы стресс-реактивности легких по-прежнему остаются актуальными в связи с недостаточной изученностью перекисного баланса в условиях экстремальных воздействий факторов инфекционного генеза. Работа в данном направлении продолжается.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Kolesnikova LI, Kurashova NA, Grebenkina LA, et al. Features of lipid peroxidation and antioxidative defense in healthy men. Bulletin of the Russian military medical academy. 2012; 3(39):134–137. In Russian [Колесникова Л.И., Курашова Н.А., Гребенкина Л.А. и др. Особенности перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у практически здоровых мужчин. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2012; 3(39): 134–137].
2. Mukhomedzyanova SV, Pivovarov YuI, Bogdanova OV, et al. Biological membrane lipids in norm and pathology (literature review). Acta Biomedica Scientifica. 2017; 2(5(1)):43–49. In Russian [Мухомедзянова С.В., Пивоваров Ю.И., Богданова О.В. и др. Липиды биологических мембран в норме и патологии (обзор литературы). Acta Biomedica Scientifica. 2017; 2(5(1)):43–49]. DOI: 10.12737/article_59e8bcd3d6fcb1.49315019.
3. Loskutova EA, Voroncova IA, Vahitov KhM, et al. Role of lipid peroxidation and antioxidant defense destabilization in the pathogenesis of hypoxia in premature infants. Kazan medical journal. 2017; 5(98):803–808. In Russian [Лоскутова Е.А., Воронцова И.А., Вахитов Х.М. и др. Роль дестабилизации процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в патогенезе гипоксии у недоношенных новорожденных. Казанский медицинский журнал. 2017; 5(98):803–808]. DOI: 10.17750/KMJ2017-803.
4. Pashchenko IG, Kamnev MS, Pashchenko NN, et al. The lipid peroxidation and antioxidative protection at respiratory diseases. Ulyanovsk Medico-biological Journal. 2011; 4:32–44. In Russian [Пашченко И.Г., Камнев М.С., Пашченко Н.Н. и др. Состояние системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при заболеваниях органов дыхания. Ульяновский медико-биологический журнал. 2011; 4:32–44].
5. Gor'kavaya AYU, Vitkina TI, Antonyuk MV, et al. Lipid peroxidation in exhaled breath condensate patient's chronic obstructive pulmonary disease // Health. Medical ecology. Science. 2014; 2(56):53–55. In Russian [Горькая А.Ю., Виткина Т.И., Антонюк М.В. и др. Показатели перекисного окисления липидов в конденсате выдыхаемого воздуха у больных хронической обструктивной болезнью легких // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2014; 2(56):53–55].
6. Krylyuk VO. Lipid peroxidation changes in case of severe combined trauma of the abdomen in experiment. Emergency medicine. 2013; 1(5):14–20. In Russian [Крылюк В.Е. Изменение показателей перекисного окисления липидов при тяжелой сочетанной травме органов брюшной полости в эксперименте. Экстренная медицина. 2013; 1(5): 14–20].
7. Bakuev MM, Magomedov KK, Shahbanov RK. The state of antioxidant systems in various pathological

- conditions of the body. Dagestan State Pedagogical University. Journal. Natural and exact sciences. 2012; 3(20):62–67. In Russian [Бакуев М.М., Магомедов К.К., Шахбанов Р.К. Состояние антиоксидантных систем при различных патологических состояниях организма. Известия Дагестанского государственного педагогического университета. Естественные и точные науки. 2012; 3(20):62–67].
8. Zaharova IN, Svincickaya VI. The use of antioxidant vitamins in pediatric practice. Practitioner. 2010; 8:45. In Russian [Захарова И.Н., Свинцицкая В.И. Применение витаминов-антиоксидантов в педиатрической практике. Лечащий врач. 2010; 8:45].
9. Pashinskaya KS. Oxidative stress and change of contents of microcells in embryos tissues at experimental trichinellosis. Russian Journal of Parasitology. 2013; (1):61–67. In Russian [Пашинская Е.С. Окислительный стресс и изменение содержания микроэлементов в тканях эмбрионов самок крыс при экспериментальном трихинеллезе. Российский паразитологический журнал. 2013; 1:61–67].
10. Lutsky MA, Kuksova TV, Smelyanets MA, et al. Antioxidant defense system activity in life processes of the organism. Advances in current natural sciences. 2014; 12–1:20–23. In Russian [Луцкий М.А., Куксова Т.В., Смелянец М.А. и др. Активность эндогенной системы антиоксидантной защиты в процессе жизнедеятельности организма. Успехи современного естествознания. 2014; 12–1:20–23].
11. Polunina OS, Filippova MO, Sevostyanova IV, et al. Superoxide dismutase activity in atrial fibrillation. Modern problems of science and education. 2016; 6. In Russian [Полунина О.С., Филиппова М.О., Севостьянова И.В. и др. Активность супероксиддисмутазы при фибрилляции предсердий. Современные проблемы науки и образования. 2016; 6].
12. Lysogorskaia EV, Rossokhin AV, Abramychева NY, et al. SOD1 gene mutations in patients with amyotrophic lateral sclerosis: potential of method of molecular modelling. Molecular biology. 2013; 5(47):861–867. In Russian [Лысогорская Е.В., Россохин А.В., Абрамичева Н.Ю. и др. Мутации в гене SOD1 при боковом амиотрофическом склерозе: возможности метода молекулярного моделирования. Молекулярная биология. 2013; 5(47):861–867]. DOI: 10.7868/S0026898413050121.
13. Shakhmardanov SA, Gulevskaya ON, Seletskaya VV, et al. Antioxidants: classification, pharmacological properties the use in the practice of medicine. Journal of Fundamental Medicine and Biology. 2016; 3: 4–15. In Russian [Шахмарданов С.А., Гулевская О.Н., Селецкая В.В. и др. Антиоксиданты: классификация, фармакотерапевтические свойства, использование в практической медицине. Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2016; 3: 4–15].
14. Kryl'skiy ED, Popova TN, Safonova OA, et al. Effect of lipoic acid on the activity of caspases and the characteristics of the immune and antioxidant statuses in rats with rheumatoid arthritis. Russian Journal of Bioorganic Chemistry. 2016; 4(42):431. In Russian [Крыльский Е.Д., Попова Т.Н., Сафонова О.А. и др. Воздействие липоевой кислоты на активность каспаз, показатели иммунного и антиоксидантного статуса при ревматоидном артрите у крыс. Биоорганическая химия. 2016; 4(42):431]. DOI:10.7868/S0132342316040138.
15. Rubanenko OA, Fatenkov OV, Khokhlunov SM, et al. Role of oxidative stress factors and antioxidant protection in development of atrial fibrillation after surgical myocardial revascularization. Journal of Arrhythmology. 2016; 84:17–21. In Russian [Рубаненко О.А., Фатенков О.В., Хохлунов С.М. и др. Значение факторов оксидативного стресса и антиоксидантной защиты в возникновении фибрилляций предсердий после хирургической реваскуляризации миокарда. Вестник аритмологии. 2016; 84:17–21].

Информация об авторах:

Сафиуллин Тимур Равилович, ассистент кафедры нормальной анатомии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России;

Вахитов Хаким Муратович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России;

Капралова Аделя Маратовна, врач-педиатр ГАУЗ «Детская городская поликлиника № 10»;

Валеева Ильдрия Хайрулловна, д.б.н., старший научный сотрудник ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России;

Вахитова Лилия Фаукатовна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России;

Нурмиева Эндже Радиковна, студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России.

Author information:

Timur R. Safiullin, assistant, Department of Normal Anatomy, Kazan State Medical University;

Khakim M. Vakhitov, D.M.Sci., Professor, Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University;

Adela M. Kapralova, pediatrician, Children's City Polyclinic No. 10;

Ildarija H. Valeeva, Sci.D., Senior Researcher, Kazan State Medical University;

Lilia F. Vakhitova, MD, Assistant, Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University;

Endzhe R. Nurmieva, student, medical faculty, Kazan State Medical University.

ВНЕДРЕНИЕ МНОГОЦЕНТРОВОГО ДИЗАЙНА НА ДОКЛИНИЧЕСКОМ ЭТАПЕ ДЛЯ ПРЕОДОЛЕНИЯ ТРАНСЛЯЦИОННЫХ БАРЬЕРОВ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Муразов Я. Г., Ковалева М. А., Макарова М. Н., Макаров В. Г.

Акционерное общество «Научно-производственное объединение
«ДОМ ФАРМАЦИИ», Ленинградская область, Россия

Контактная информация:

Ковалева Мария Александровна,
АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»,
ул. Заводская, д. 3, к. 245, г.п.
Кузьмовский,
Всеволожский район, Ленинградская обл.,
Россия, 188663.
E-mail: kovaleva.ma@doclinika.ru

Статья поступила в редакцию 07.12.2022
и принята к печати 28.02.2023.

Резюме

Введение. Процесс трансляции результатов отдельных доклинических исследований (ДКИ) в клиническую практику сопровождается существенным количеством неудач и сопряжен со значительными временными и финансовыми затратами. Неудовлетворительный дизайн отдельных ДКИ и отчетность, представляемая после проведения экспериментов *in vivo* на одной испытательной площадке, не позволяют преодолеть трансляционные барьеры и повысить воспроизводимость получаемых результатов. Актуальным становится проведение многоцентровых доклинических исследований (мДКИ) для подтверждения эффективности лекарственных средств и повышения шансов успешной трансляции доклинических результатов в клиническую практику. **Цель.** Провести описательный анализ научной литературы, посвященной мДКИ, при изучении фармакологической активности новых лекарственных средств. **Материалы и методы.** Поиск публикаций выполняли в базах данных PubMed и Google Scholar. В обзор включали публикации, доступные для поиска на 16 октября 2022 года. **Результаты.** Показано, что одноцентровые исследования, как правило, не позволяют точно предсказать величину эффекта, а большие размеры выборки делают оценку величины эффекта еще менее точной. **Выводы.** Возможно, основной целью мДКИ должна быть не количественная оценка размера эффекта на нескольких испытательных площадках, как это позиционируется в зарубежной доклинической практике, важнее оценить направленность эффекта, включая его «устойчивость», а также выявить источники гетерогенности между исследованиями, проведенными в разных центрах (лабораториях).

Ключевые слова: выбор вида животных, многоцентровые доклинические исследования, объем выборки, программа доклинического исследования, статистический анализ, экспериментальные модели.

Для цитирования: Муразов Я.Г., Ковалева М.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Внедрение многоцентрового дизайна на доклиническом этапе для преодоления трансляционных барьеров в клинических исследованиях. Трансляционная медицина. 2023;10(1):52-63. DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-1-52-63.

INTRODUCTION OF MULTICENTER DESIGN IN THE NON-CLINICAL PHASE TO OVERCOME TRANSLATIONAL BARRIERS IN CLINICAL TRIALS

Iaroslav G. Murazov, Mariya A. Kovaleva, Marina N. Makarova,
Valery G. Makarov

Research and manufacturing company "Home of Pharmacy",
Leningrad oblast, Russia

Corresponding author:

Mariya A. Kovaleva,
Research and manufacturing company
"Home of Pharmacy",
Zavodskaya str., 3-245, Kuzmolovskiy t.s.,
Vsevolozhskiy district, Leningrad oblast,
Russia, 188663.
E-mail: kovaleva.ma@doclinika.ru

Received 07 December 2022; accepted
28 February 2023.

Abstract

Background. The translating of individual preclinical studies (PCTs) results into clinical practice is accompanied by a significant number of failures and is associated with significant time and financial costs. The unsatisfactory design of individual non-clinical studies and the reports submitted after having done in vivo experiments at one laboratories do not allow overcoming translational barriers and increasing the results reproducibility. To conduct multicenter non-clinical trials is relevant to to confirm the effectiveness of medicines and increase the chances of successful translation of non-clinical results into clinical practice. **Objective.** To analyze the scientific literature devoted to multicenter non-clinical studies in the research of the pharmacological activity of new drugs. **Design and methods.** The research was done using PubMed and Google Scholar databases. The review included available publications as of October 16, 2022. **Results.** It was discovered that single-center studies did not allow predicting the magnitude of the effect accurately, and large sample sizes made the estimation of the magnitude of the effect even less precise. **Conclusions.** The main purpose of multicenter non-clinical studies rather should be assessing the direction of the effect, including its "stability", as well as to identify sources of heterogeneity between studies conducted in different laboratories (centers) than performing a quantitative assessment of the effect on several laboratories, as it tend to be in foreign non-clinical practice.

Key words: choice of animal species, experimental models, multicenter non-clinical studies, non-clinical study design, sample size, statistical analysis.

For citation: Murazov IaG, Kovaleva MA, Makarova MN, Makarov VG. Introduction of multicenter design in the non-clinical phase to overcome translational barriers in clinical trials. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2023;10(1):52-63. (In Russ.). DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-1-52-63.

Список сокращений: ДИ — доверительный интервал, ДКИ — доклиническое исследование, КИ — клиническое исследование, мДКИ — многоцентровое доклиническое исследование.

Введение

Процесс трансляции результатов отдельных доклинических исследований (ДКИ) в клиническую

практику сопровождается существенным количеством неудач и сопряжен со значительными временными и финансовыми затратами [1, 2]. Одна из причин трансляционного кризиса не связана непосредственно с КИ (клинические исследования), а возникает именно на этапе доклинического изучения фармакологической активности новых лекарственных средств.

Одноцентровые ДКИ, проводимые в строго стандартизированных условиях, являются золотым стандартом оценки фармакологической активности и безопасности перспективных лекарственных кандидатов на животных. Трансляционные барьеры, возникающие при проведении ДКИ *in vivo* на одной испытательной площадке, обусловлены неудовлетворительным дизайном исследования и отчетностью, что не позволяет воспроизводить полученные результаты. При планировании исследования необходимо обосновать выбор вида, линии лабораторных животных, используемых для моделирования экспериментальной патологии [3], а также размер выборки [4]. Следует отметить низкую частоту публикаций отрицательных результатов, что также приводит к увеличению числа ошибок на доклиническом этапе разработки лекарственного препарата [5]. Отсутствие таких публикаций осложняет обобщенную оценку эффекта вмешательства с помощью систематического обзора и метаанализа [6].

Для повышения трансляционности данных «от исследования к пациенту» (*англ.* bench to bedside) предложены различные подходы по повышению качества ДКИ. Одним из таких подходов является проведение многоцентровых экспериментов в ходе реализации единой программы ДКИ, аналогичных тем, что выполняются при КИ. В этом случае несколько независимых лабораторий самостоятельно проводят эксперимент, используя заранее согласованный протокол (план) исследования. На этапах клинической и доклинической разработки лекарственного препарата многоцентровой дизайн позволяет адекватно оценить внутреннюю и внешнюю валидность исследования, воспроизводимость результатов эксперимента. Проведение мДКИ, по-видимому, способствует более эффективному использованию лабораторных животных и реализации принципов 3Rs (Replacement, Reduction, Refinement). В то же время следует учитывать, что испытательные центры располагают разной материально-технической базой. Отсутствует единый подход к обеспечению качества, подготовке плана (протокола) и представлению результатов исследований в итоговом отчете. Эти аспекты создают сложности для организации и проведения мДКИ, а также затрудняют оценку полученных экспериментальных результатов.

Цель работы — провести описательный анализ научной литературы, посвященной мДКИ, при изучении фармакологической активности новых лекарственных средств.

Методы

Представленный описательный обзор обобщает научные публикации о предпосылках к проведению, методологии, преимуществах и перспективах многоцентрового дизайна ДКИ. Поиск публикаций выполняли в базах данных PubMed и Google Scholar. В обзор включали публикации, доступные для поиска на 16 октября 2022 года.

Результаты и обсуждение

Пути повышения воспроизводимости результатов доклинической оценки фармакологической активности новых лекарственных средств

Программа ДКИ оригинального лекарственного препарата, как правило, включает в себя изучение фармакодинамики (первичной и вторичной), фармакокинетики, общих и специфических видов токсичности (Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 (ред. от 23.09.2022) «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения»). При этом объем программы ДКИ зависит от конкретных характеристик тестируемого объекта. Существует ряд руководств, в том числе по надлежащей лабораторной практике (Good Laboratory Practice, GLP), регулирующих проведение ДКИ с участием лабораторных животных. Некоторые из них получили международное признание: руководство Международного совета по гармонизации (The International Council for Harmonisation (ICH) of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use), руководства Организации экономического сотрудничества и развития (OECD, The OECD Guidelines for the Testing of Chemicals) [7, 8].

В Евразийском экономическом союзе гармонизованы требования к проведению ДКИ безопасности в целях выполнения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов [9]. Следует отметить, что система GLP в основном регламентирует проведение ДКИ по изучению безопасности тестируемых объектов. Изучение первичной фармакодинамики является нерегулируемым видом исследований в Российской Федерации [9].

Вследствие поискового характера большинства ДКИ по изучению фармакологической активности тестируемых объектов, связанных с подтверждением научных гипотез, и разнообразия используемых методологических подходов отсутствует возможность рационального применения жестких критериев на всех этапах доклинического изучения

лекарственного средства. Основные принципы надлежащего проведения данного типа исследований изложены в руководстве по качественной практике базовых биомедицинских исследований (Quality Practices in Basic Biomedical Research, QPBR), предложенных Всемирной организацией здравоохранения [10]. В Российской Федерации принципы QPBR носят рекомендательный характер [9].

При разработке средств лекарственной терапии различных заболеваний редко существует общепринятый золотой стандарт экспериментальной модели, что делает необходимым тестирование кандидатов на нескольких моделях, которые предоставляют дополнительные, а иногда и избыточные данные, с точки зрения трансляции в клиническую практику.

Разработка или выбор подходящей экспериментальной модели *in vivo* представляет собой сложный процесс и определяется целями проводимого ДКИ. Следует различать поисковые (гипотезогенерирующие) исследования и исследования, посвященные подтверждению научной гипотезы. Поисковые исследования в основном направлены на формулирование гипотез, касающихся патофизиологии заболевания и возможности его фармакологической коррекции. Цель подтверждающих исследований — воспроизвести результаты поисковых экспериментов, четко оценив размер эффекта вмешательства на соответствующей экспериментальной модели. При планировании подтверждающих исследований *in vivo*, до начала эксперимента необходима подготовка детализированного протокола (плана) исследования, который обязательно должен включать план статистического анализа, а также подробное описание процедур, направленных на снижение риска возникновения систематических ошибок. Такой подход в последующем обеспечит надежность публикуемых систематических обзоров и метаанализов результатов ДКИ [11]. По мнению ряда авторов, для доклинических фармакологических и биомедицинских исследований назрела необходимость создания отдельной надлежащей исследовательской практики — Good Research Practice [12].

Предпосылки к проведению мДКИ

Очевидным способом повышения трансляционности результатов исследований на животных было бы воспроизведение, а затем повторение ДКИ другими исследовательскими группами, прежде чем начинать КИ. Под воспроизведением подразумевается возможность повторить первоначальное исследование благодаря глубокому пониманию методов, протоколов и аналитических

методик, используемых первоначальной исследовательской группой. Повторение предполагает фактическое проведение исследования, для того чтобы оценить, остаются ли в силе результаты первоначального исследования. Этот подход также может включать адаптацию некоторых методов, протоколов и аналитических методик. Например, использование разных линий животных или изменение условий содержания животных (используемый корм, подстил и т. д.) [13]. Таким образом, воспроизводимость является необходимым условием для повторения экспериментов, которые повысят убедительность выводов благодаря более обширной доказательной базе, получаемой в ходе мДКИ. Показано, что из биомедицинских экспериментов (в основном при изучении биологии рака) только 10–25 % могут быть успешно воспроизведены [14].

Таким образом, предположение о том, что результаты эксперимента одного исследовательского центра можно сравнительно легко воспроизвести на другой испытательной площадке, опираясь лишь на публикации и используя те же материалы, методы и условия эксперимента, не состоятельно. Для повышения качества и прозрачности публикуемых результатов исследований *in vivo* предложен ряд рекомендаций. Проверочный лист ARRIVE (Animal Research: Reporting of *In Vivo* Experiments) призван побудить авторов предоставлять подробную информацию о дизайне исследования, методах, протоколах, материалах, экспериментальной модели, сборе и обработке данных, используемом программном обеспечении [15]. Чек-лист ARRIVE рекомендовано включать в каждую исследовательскую статью, где представлены эксперименты с участием животных.

Перспективы перехода от одноцентрового к многоцентровому дизайну ДКИ при оценке эффективности новых лекарственных средств

В отличие от большинства одноцентровых ДКИ с поисковым дизайном, мДКИ следует рассматривать как подтверждающие исследования [16]. Многоцентровой дизайн ДКИ был предложен в качестве подхода для повышения воспроизводимости, генерализуемости и транслируемости экспериментальных результатов для последующих КИ (рис. 1).

Проведение мДКИ является сравнительно новым подходом в исследованиях *in vivo*. Сегодня создан ряд международных консорциумов по проведению мДКИ, например, Multi-PART (Multicentre Preclinical Animal Research Team), сеть CIBER-CLAP (CIBERCV Cardioprotection Large Animal Platform), Canadian Critical Care Translational

Biology Group (CCSTBG). В настоящее время опубликованы результаты относительно небольшого количества мДКИ. Интерес к таким исследованиям наблюдается в области доклинического изучения средств терапии жизнеугрожающих и критических состояний: инфаркта миокарда, инсульта, травм головного мозга, сахарного диабета, в случае реанимационных мероприятий при остановке сердца, при использовании кардиопротекторов (табл. 1). Многоцентровые ДКИ проводятся для повышения достоверности статистических результатов магнитно-резонансной оценки путем объединения данных о животных из нескольких исследовательских центров [20], а также для стандартизации позитронно-эмиссионных исследований у животных [21].

Многие из исследований (табл. 1) вошли в систематический обзор, проведенный V. T. Hunniford и коллегами (2019 г.). Авторы разделили все 12 мДКИ на шесть клинических областей: черепно-мозговая травма (5 исследований), инфаркт миокарда (2 исследования), инсульт (2 исследования), сахарный диабет (1 исследование), травма (1 исследование) и последствия стимулирующего воздействия (1 исследование) [34]. В четырех исследованиях (33 %) сообщалось, что лечение показало статистически значимые положительные результаты; в шести исследованиях сообщалось, что лечение показало незначительные или нулевые результаты; в двух исследованиях сообщалось, что результаты были смешанными (положительными и нулевыми) для разных моделей экспериментальной патологии или показателей исхода. Авторы систематического обзора показали, что существует явное несоответствие результатов между предыдущими одноцентровыми исследова-

ниями и последующими мДКИ. В четырех исследованиях сообщалось, что их результаты подтвердили предыдущие выводы одноцентровых ДКИ, в шести не было обнаружено никакого эффекта, а в двух были обнаружены смешанные эффекты. По мнению авторов, возможным объяснением того, почему половина мДКИ сообщила о нулевых результатах, в то время как небольшие первичные исследования, проведенные в отдельных центрах, сообщили о положительных результатах, является больший размер выборки, более строгий методологический подход и контроль качества этих многоцентровых исследований. Аналогичная тенденция была отмечена в КИ со снижением эффекта вмешательства по мере перехода от одноцентровых исследований к многоцентровым [35]. Авторы систематического обзора обращают внимание на один из главных спорных вопросов ДКИ: отсутствие воспроизводимости и плохая генерализуемость результатов, полученных в одной лаборатории. Основываясь на результатах и выводах систематического обзора, авторы отмечают, что в одиннадцати из двенадцати исследований были сделаны четкие рекомендации или предложения для последующих исследований и разработок. Это наблюдение подтверждает обоснованность использования многоцентрового дизайна в ДКИ. Переход от традиционных одноцентровых исследований к более методологически строгим многоцентровым может в итоге уменьшить трансляционные неудачи, временные и финансовые потери.

В исследовании B. Voelkl и соавторов (2018 г.) было применено математическое моделирование для сравнения точности оценок размера эффекта между одноцентровыми и многоцентровыми исследованиями (рис. 2). В анализ включили

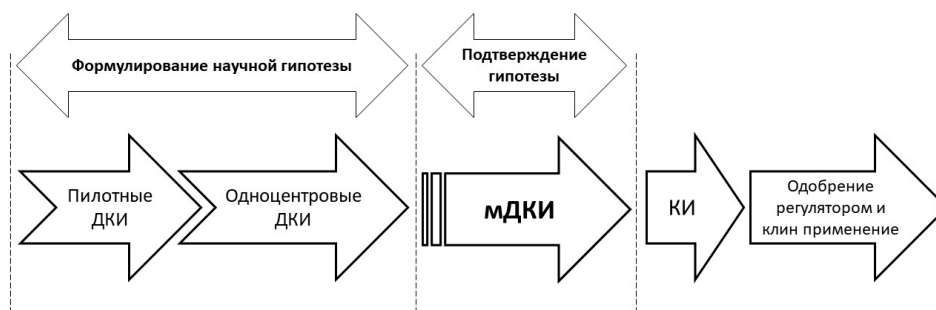


Рис. 1. мДКИ как связующее звено в трансляционных исследованиях (по Clovera G. и др. [1], с изменениями)

Figure 1. Multicenter non-clinical studies as a link element in translational research (according to Lovera G. and co-author [1], with amendments)

Таблица 1. Характеристика мДКИ, опубликованных в литературе за период с 1985 по 2022 гг.

Table 1. Characteristics of multicenter non-clinical studies found in literature from 1985 to 2022

Модель патологии	Вмешательство	Конечная точка	Вид	Полученные результаты	Источник
Инфаркт миокарда	Верапамил и ибупрофен	Размер зоны инфаркта	Собаки	Нет эффекта	Reimer KA, et al (1985) [22]
Изучение поведенческих тестов, влияния кокаина на локомоторную активность и предпочтений к этанолу у 8 линий мышей			Мыши	Смешанные	Crabbe JC, et al. (1999) [23]
Травматическое повреждение/геморрагический шок	Леофилизированная плазма	Остаточная активность факторов свертываемости крови	Свиньи	Положительные	Spoerke N, et al. (2009) [24]
Инфаркт миокарда	Кардиопротекция	Размер зоны инфаркта	Мыши, кролики, свиньи	Положительные	Jones SP, et al. (2015) [19]
Инсульт	антиCD49d антитело	Размер зоны инфаркта	Мыши	Смешанные (зависели от модели): нет эффекта, положительные	Llovera G, et al. (2015) [18]
Инсульт	Антагонист рецептора интерлейкина-1	Размер зоны инфаркта	Мыши	Положительные	Maysami S, et al. (2015) [25]
Травматическое повреждение головного мозга	Эритропоэтин	Оценка когнитивных функций, биомаркеры сыворотки, двигательная активность, неврологические симптомы	Крысы	Нет эффекта	Bramlett HM, et al. (2016) [26]
Травматическое повреждение головного мозга	Леветирацетам	Оценка когнитивных функций, биомаркеры сыворотки, двигательная активность, неврологические симптомы	Крысы	Положительные	Browning M, et al. (2016) [27]
Травматическое повреждение головного мозга	Циклоспорин	Оценка когнитивных функций, биомаркеры сыворотки, двигательная активность, неврологические симптомы	Крысы	Нет эффекта	Dixon CE, et al. (2016) [28]
Сахарный диабет	Комбинация анти-CD3 и интерлейкина-1	Уровень глюкозы	Мыши	Нет эффекта	Gill RG, et al. (2016) [29]
Травматическое повреждение головного мозга	Симвастатин	Оценка когнитивных функций, биомаркеры сыворотки, двигательная активность, неврологические симптомы	Крысы	Нет эффекта	Mountney A, et al. (2016) [30]
Травматическое повреждение головного мозга	Никотинамид	Оценка когнитивных функций, биомаркеры сыворотки, двигательная активность, неврологические симптомы	Крысы	Нет эффекта	Shear DA, et al. (2016) [31]
Волчаночный нефрит	Ингибитор JAK1/2 барицитиниб	Соотношение белок/креатинин в моче	Мыши	Нет эффекта	Lei Y, et al. (2021) [32]
Сердечно-легочная реанимация	Эпинефрин при различных путях введения	Коронарное перфузионное давление	Свиньи	Нет эффекта	Lin S, et al. (2022) [33]

440 ДКИ, в которых оценивалась эффективность 13 различных вмешательств у животных с экспериментальными моделями инсульта, инфаркта миокарда и рака молочной железы.

Авторы показали, что одноцентровые исследования, как правило, не позволяли точно предсказать величину эффекта, а большие размеры выборки делали оценку величины эффекта еще менее точной. Напротив, многоцентровой дизайн, включавший от 2 до 4 лабораторий, увеличивал вероятность охвата на 42 % (вероятность, с которой 95 % ДИ оценки размера эффекта включает истинный размер эффекта) без необходимости увеличения объема выборки (рис. 3). Авторы пришли к выводу, что чрезмерная стандартизация является источником низкой воспроизводимости, поскольку

она игнорирует биологически значимые вариации. При этом мДКИ, а также другие способы создания более разнородных выборок для исследования обеспечивают повышение воспроизводимости результатов исследований, что имеет решающее значение для предотвращения необоснованного использования животных и ресурсов [36, 37].

Отличия многоцентровых ДКИ от метаанализа одноцентровых ДКИ

Метаанализ в здравоохранении стал активно применяться в течение последних двух десятилетий в связи с необходимостью критической оценки результатов КИ [38]. Между тем, идея обобщенной оценки результатов ДКИ сравнительно новая. Процедура систематического обзора и статисти-

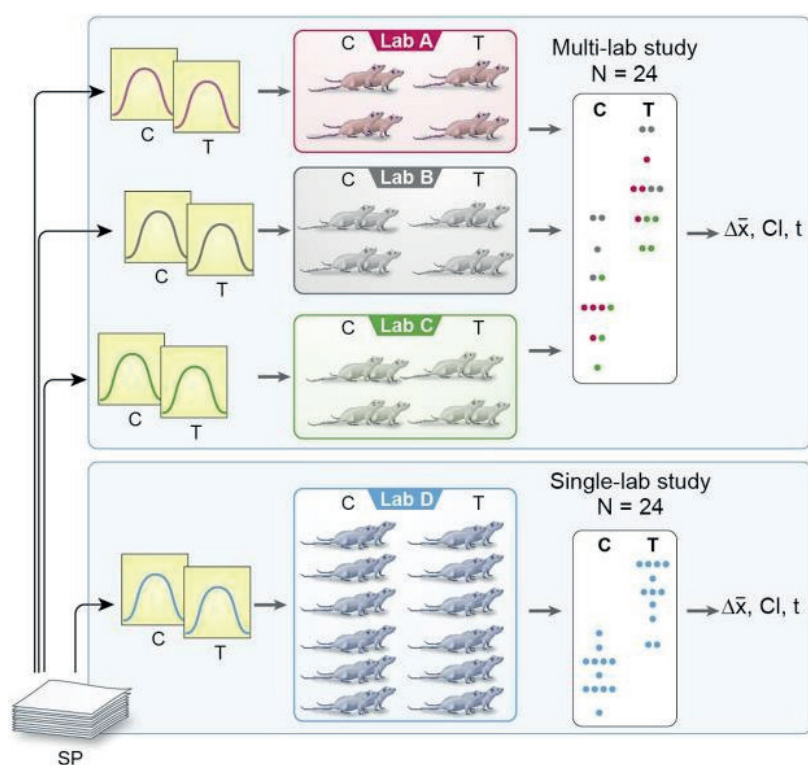


Рис. 2. Схема выборки для моделирования одноцентровых и многоцентровых исследований

Для одноцентрового исследования из общего числа исследований (SP) случайным образом выбиралось одно исходное исследование, а значения ответов на лечение для контрольной (C) и экспериментальной групп (T) генерировались путем выборки из нормального распределения с параметрами, указанными в исходном исследовании. Для многоцентрового исследования выбирали несколько оригинальных исследований, а значения ответов на лечение выбирались пропорционально из соответствующих распределений. C — контрольная группа; SP — пул исследований; T — экспериментальная группа.

Figure 2. Sampling scheme for modeling single-center and multicenter studies

For a single-center study, one initial study was randomly selected from the total number of studies (SP), and the values of treatment responses for the control (C) and experimental groups (T) were generated by sampling from a normal distribution with the parameters specified in the initial study. Several original studies were selected for the multicenter study, and the values of responses to treatment were selected proportionally from the corresponding distributions. C — control group; SP — research pool; T — experimental group.

ческий синтез доклинических данных (иногда абсолютно противоположных) отдельных научных исследований с помощью метаанализа становятся все более актуальными [39].

В отличие от мДКИ, метаанализы одноцентровых ДКИ имеют фундаментальный недостаток: они зависят от *post hoc* анализа результатов, полученных из ДКИ без заранее определенной стратегии анализа этих результатов. Таким образом, в ДКИ, которые включаются в метаанализ, как правило, отсутствует гармонизированный протокол, что ограничивает возможность сравнивать выборки и результаты исследований. Учитывая, что метаанализы ДКИ не включают выборку, получен-

ную проспективно из одной совокупности животных, а создают свою обобщенную выборку животных с использованием статистической процедуры, эта процедура должна быть четко определена. Как правило, для метаанализа используют опубликованные результаты проведенных исследований. В отличие от КИ, где каждый центр набирает определенное количество пациентов в один протокол, в мДКИ каждое исследование в отдельном испытательном центре (лаборатории) является самостоятельным завершённым исследованием. Поэтому протокол (план) исследования и гармонизация всех процедур оценок эффекта при многоцентровом дизайне должны быть определены *a priori*.

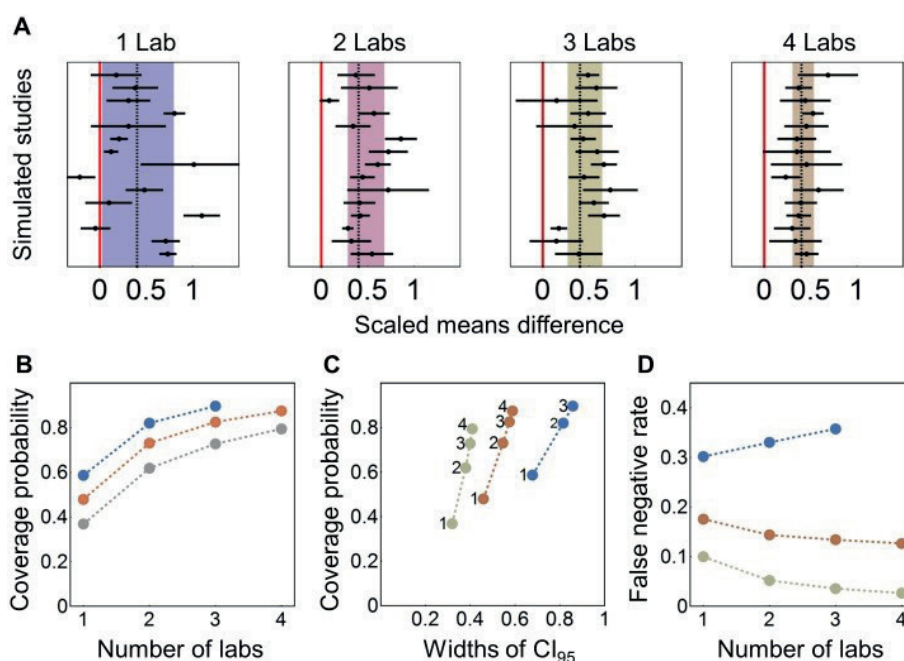


Рис. 3. Результаты повторной выборки из ДКИ по изучению гипотермии на моделях инсульта у грызунов

А — блоббограмма для 15 случайно выбранных смоделированных исследований для сценария с 1, 2, 3 и 4 лабораториями и $N = 24$ (по 12 животных в опытной и контрольной группах); пунктирная линия: предполагаемый истинный эффект; заштрихованная область: 95 % ДИ для оценки размера эффекта на основе выборочных исследований. Красная линия — нулевой эффект (величина эффекта равна 0). В — вероятность охвата в зависимости от количества участвующих лабораторий для $N = 12$ (синий), $N = 24$ (оранжевый) и $N = 48$ (серый). С — вероятность охвата, построенная в зависимости от средней величины 95 % ДИ. D — доля ложноотрицательных результатов в зависимости от количества лабораторий (по Voelkl B. и др. [36], с изменениями).

Figure 3. Results of repeated sampling from non-clinical study (preclinical studies) to study hypothermia in rodent stroke models

A is a blobsogram for 15 randomly selected simulated studies for a scenario with 1, 2, 3 and 4 laboratories and $N = 24$ (12 animals each in the experimental and control groups); dotted line: supposed true effect; shaded area: 95 % CI (Confidence interval) to estimate the effect size based on sample studies. The red line is zero effect (the effect value is 0). B is the probability of coverage depending on the number of participating laboratories for $N = 12$ (blue), $N = 24$ (orange) and $N = 48$ (gray). C is the probability of coverage, plotted depending on the average value of 95 % CI. D is the proportion of false negative results according to the number of laboratories (according to Voelkl B. and a co-author [36], with amendments).

Открытым остается вопрос о подходах к статистической оценке результатов мДКИ. Стоит ли объединять результаты из всех участвующих испытательных центров (как это делается в КИ) с последующей статистической оценкой полученных данных или применить метааналитический подход. Несмотря на значительный интерес к метаанализу ДКИ, его ценность в экспериментальных исследованиях относительно низка, что обусловлено существенной предвзятостью публикаций и разным качеством одноцентровых исследований [1].

Требования к проведению мДКИ

Как было отмечено выше, мДКИ позволяют решить ряд проблем, которые обычно возникают при проведении ДКИ в одном испытательном центре. К ним можно отнести низкую валидность эксперимента, необоснованный размер выборки, спорную значимость получаемых результатов для оценки соотношения «польза/риск» [17, 33, 40]. Кроме того, в мДКИ используется несколько ключевых подходов, характерных для рандомизированных КИ:

- экспериментальные протоколы должны быть согласованы между участвующими исследовательскими центрами и максимально детализированы;
- протокол исследования и стратегия статистического анализа результатов должны быть установлены *a priori*;
- расчет размера выборки *a priori*;
- заслепленный дизайн;
- рандомизация;
- сбор данных в нескольких центрах или лабораториях;
- анализ данных независимым исследовательским центром;
- строгая отчетность по результатам.

Этические аспекты проведения многоцентровых ДКИ

Поскольку истинные размеры эффектов в ДКИ часто невелики и связаны со значительными различиями размера выборки, для получения надежных результатов целесообразно увеличить количество экспериментальных единиц. Согласно принципам 3Rs при проведении ДКИ с участием животных необходимо использовать минимально возможный размер выборки. L. U. Sneddon и соавторы (2017 г.) рекомендуют сосредоточиться не на расчете размера выборки при анализе мощности критерия и статистических выводах на основании достигнутого уровня значимости (p), а на оценке размера эффекта и его ДИ, как на более подходящих величинах для интерпретации полученных результатов [41].

В настоящее время пока нет единого мнения о том, как сбалансировать этические принципы и статистические подходы при повторении экспериментов *in vivo*. Следует отметить, что стандартные подходы, в которых расчеты мощности основаны на точечной оценке эффекта первоначального исследования, часто дают слишком малый размер выборки. Например, в более чем 2 000 отдельных экспериментов с участием около 35 000 грызунов, в которых были изучены различные лекарственные средства на моделях ишемического инсульта, средний размер группы составлял 8 животных (диапазон: 1–54). Как оказалось, большинство отдельных лабораторий не в состоянии проводить эксперименты с требуемым размером выборки ≥ 40 животных в группе. В то же время достижение такого размера группы возможно в рамках консорциума центров, участвующих в мДКИ [1].

Из-за этических и ресурсных ограничений повторения ДКИ редко включают большие размеры выборки, что может быть одной из причин, по которой многоцентровой дизайн еще не нашел широкого применения при планировании ДКИ.

Заключение

Трансляция результатов доклинической оценки фармакологической активности тестируемых объектов в клиническую практику затруднена, что сопровождается существенным количеством неудач при проведении последующих КИ. Вполне вероятно, что одноцентровые ДКИ являются неоднородными и, следовательно, должны включать больший размер выборки для подтверждения научной гипотезы. В обозримом будущем значение мДКИ и их возможное превосходство перед одноцентровым дизайном в прогнозировании эффективности лекарственных средств будет доказано при успешной трансляции получаемых доклинических результатов в соответствующие КИ. Следует отметить, что основной целью мДКИ, по-видимому, должна быть не количественная оценка размера эффекта на нескольких испытательных площадках, как это позиционируется в зарубежной доклинической практике, важнее оценить направленность эффекта, включая его «устойчивость», а также выявить возможные источники гетерогенности между исследованиями, проведенными в разных центрах (лабораториях).

Регулярный независимый мониторинг данных в ходе мДКИ позволит немедленно прекратить доклиническую оценку вмешательств или принять своевременные корректирующие меры, если будут получены нулевые или отрицательные данные. Такой подход обеспечит ответственное про-

ведение экспериментов с участием лабораторных животных. Расходы, связанные с организацией и проведением мДКИ, следует рассматривать как оправданные по сравнению с теми ресурсами, которые были бы затрачены на проведение КИ, результаты которых впоследствии оказались бы неудовлетворительными.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Llovera G, Liesz A. The next step in translational research: lessons learned from the first preclinical randomized controlled trial. *J Neurochem*. 2016; 139 Suppl 2:271–279. DOI: 10.1111/jnc.13516.
2. Pound P, Ritskes-Hoitinga M. Is it possible to overcome issues of external validity in preclinical animal research? Why most animal models are bound to fail. *J Transl Med*. 2018; 16(1):304. DOI: 10.1186/s12967-018-1678-1.
3. Mullane K, Williams M. Preclinical Models of Alzheimer's Disease: Relevance and Translational Validity. *Curr Protoc Pharmacol*. 2019; 84(1):e57. DOI: 10.1002/cpph.57.
4. Bonapersona V, Hoijtink H, RELACS, et al. RePAIR: a power solution to animal experimentation. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/864652v1> (December 2019)
5. Turner PV, Barbee RW. Responsible Science and Research Animal Use. *ILAR J*. 2019; 60(1):1–4. DOI: 10.1093/ilar/ilz020.
6. Sena ES, Currie GL, McCann SK, et al. Systematic reviews and meta-analysis of preclinical studies: why perform them and how to appraise them critically. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014; 34(5):737–742. DOI: 10.1038/jcbfm.2014.28.
7. McGonigle P, Williams M. Preclinical Pharmacology and Toxicology - Contributions to the Translational Interface. In: *Reference Module in Biomedical Sciences*. Elsevier: 2017. DOI: 10.1016/B978-0-12-801238-3.05242-9.
8. Silva Lima B, Videira MA. Toxicology and Biodistribution: The Clinical Value of Animal Biodistribution Studies. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2018; 8:183–197. DOI: 10.1016/j.omtm.2018.01.003.
9. Engalycheva GN, Syubaev RD, Goryachev DV. Quality Standards of Preclinical Pharmacological Studies. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. 2019; 9(4):248–255. In Russian [Енгальчева Г.Н., Сяубаев Р.Д., Горячев Д.В. Стандарты качества доклинических фармакологических исследований. Вестник Научного центра экспертизы средств
10. медицинского применения. 2019; 9(4):248–255]. DOI: 10.30895/1991-2919-2019-9-4-248-255.
10. World Health Organization. UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. Quality practices in basic biomedical research (QPBR) training manual. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44293> (2010)
11. Hooijmans CR, Int'Hout J, Ritskes-Hoitinga M, et al. Meta-analyses of animal studies: an introduction of a valuable instrument to further improve healthcare. *ILAR J*. 2014; 55(3):418–426. DOI: 10.1093/ilar/ilu042.
12. Huang W, Percie du Sert N, Vollert J, et al. General Principles of Preclinical Study Design. In: *Handb Exp Pharmacol*. 2020; 257:55–69. DOI: 10.1007/164_2019_277.
13. Drude NI, Martinez Gamboa L, Danziger M, et al. Improving preclinical studies through replications. *Elife*. 2021; 10:e62101. DOI: 10.7554/eLife.62101.
14. Design preclinical studies for reproducibility. *Nat Biomed Eng*. 2018; 2(11):789–790. DOI: 10.1038/s41551-018-0322-y.
15. Percie du Sert N, Hurst V, Ahluwalia A, et al. The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. *PLoS Biol*. 2020; 18(7):e3000410. DOI: 10.1371/journal.pbio.3000410.
16. Kimmelman J, Mogil JS, Dirnagl U. Distinguishing between exploratory and confirmatory preclinical research will improve translation. *PLoS Biol*. 2014; 12(5):e1001863. DOI: 10.1371/journal.pbio.1001863.
17. Balduini W, Carloni S, Cimino M. Preclinical randomized controlled multicenter trials (pRCT) in stroke research: a new and valid approach to improve translation? *Ann Transl Med*. 2016; 4(24):549. DOI: 10.21037/atm.2016.12.41.
18. Llovera G, Hofmann K, Roth S, et al. Results of a preclinical randomized controlled multicenter trial (pRCT): Anti-CD49d treatment for acute brain ischemia. *Sci Transl Med*. 2015; 7(299):299ra121. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaa9853.
19. Jones SP, Tang XL, Guo Y, et al. The NHLBI-sponsored Consortium for preclinical assessment of cARDioprotective therapies (CAESAR): a new paradigm for rigorous, accurate, and reproducible evaluation of putative infarct-sparing interventions in mice, rabbits, and pigs. *Circ Res*. 2015; 116(4):572–586. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305462.
20. Deruelle T, Kober F, Perles-Barbacaru A, et al. A Multicenter Preclinical MRI Study: Definition of Rat Brain Relaxometry Reference Maps. *Front Neuroinform*. 2020; 14:22. DOI: 10.3389/fninf.2020.00022.
21. Mannheim JG, Mamach M, Reder S, et al. Reproducibility and Comparability of Preclinical PET Imaging Data: A Multicenter Small-Animal PET Study. *J Nucl Med*. 2019; 60(10):1483–1491. DOI: 10.2967/jnumed.118.221994.

22. Reimer KA, Jennings RB, Cobb FR, et al. Animal models for protecting ischemic myocardium: results of the NHLBI Cooperative Study. Comparison of unconscious and conscious dog models. *Circ Res.* 1985; 56(5):651–665. DOI: 10.1161/01.res.56.5.651.
23. Crabbe JC, Wahlsten D, Dudek BC. Genetics of mouse behavior: interactions with laboratory environment. *Science.* 1999; 284(5420):1670–1672. DOI: 10.1126/science.284.5420.1670.
24. Spoerke N, Zink K, Cho SD, et al. Lyophilized plasma for resuscitation in a swine model of severe injury. *Arch Surg.* 2009; 144(9):829–834. DOI: 10.1001/archsurg.2009.154.
25. Maysami S, Wong R, Pradillo JM, et al. A cross-laboratory preclinical study on the effectiveness of interleukin-1 receptor antagonist in stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016; 36(3):596–605. DOI: 10.1177/0271678X15606714.
26. Bramlett HM, Dietrich WD, Dixon CE, et al. Erythropoietin Treatment in Traumatic Brain Injury: Operation Brain Trauma Therapy. *J Neurotrauma.* 2015; 33(6):538–552. DOI: 10.1089/neu.2015.4116.
27. Browning M, Shear DA, Bramlett HM, et al. Levetiracetam Treatment in Traumatic Brain Injury: Operation Brain Trauma Therapy. *J Neurotrauma.* 2016; 33(6):581–594. DOI: 10.1089/neu.2015.4131.
28. Dixon CE, Bramlett HM, Dietrich WD, et al. Cyclosporine Treatment in Traumatic Brain Injury: Operation Brain Trauma Therapy. *J Neurotrauma.* 2016; 33(6):553–566. DOI: 10.1089/neu.2015.4122.
29. Gill RG, Pagni PP, Kupfer T, et al. A Preclinical Consortium Approach for Assessing the Efficacy of Combined Anti-CD3 Plus IL-1 Blockade in Reversing New-Onset Autoimmune Diabetes in NOD Mice. *Diabetes.* 2016; 65(5):1310–1316. DOI: 10.2337/db15-0492.
30. Mountney A, Bramlett HM, Dixon CE, et al. Simvastatin Treatment in Traumatic Brain Injury: Operation Brain Trauma Therapy. *J Neurotrauma.* 2016; 33(6):567–580. DOI: 10.1089/neu.2015.4130.
31. Shear DA, Dixon CE, Bramlett HM, et al. Nicotinamide Treatment in Traumatic Brain Injury: Operation Brain Trauma Therapy. *J Neurotrauma.* 2016; 33(6):523–537. DOI: 10.1089/neu.2015.4115.
32. Lei Y, Sehnert B, Voll RE, et al. A multicenter blinded preclinical randomized controlled trial on Jak1/2 inhibition in MRL/MpJ-Faslpr mice with proliferative lupus nephritis predicts low effect size. *Kidney Int.* 2021; 99(6):1331–1341. DOI: 10.1016/j.kint.2021.01.024.
33. Lin S, Ramadeen A, Sundermann ML, et al. Establishing a multicenter, preclinical consortium in resuscitation: A pilot experimental trial evaluating epinephrine in cardiac arrest. *Resuscitation.* 2022; 175:57–63. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2022.04.016.
34. Hunniford VT, Grudniewicz A, Fergusson DA, et al. Multicenter preclinical studies as an innovative method to enhance translation: a systematic review of published studies. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/591289v1> (March, 2019)
35. Dechartres A, Boutron I, Trinquart L, et al. Single-center trials show larger treatment effects than multicenter trials: evidence from a meta-epidemiologic study. *Ann Intern Med.* 2011; 155(1):39–51. DOI: 10.7326/0003-4819-155-1-201107050-00006.
36. Voelkl B, Vogt L, Sena ES, et al. Reproducibility of preclinical animal research improves with heterogeneity of study samples. *PLoS Biol.* 2018; 16(2):e2003693. DOI: 10.1371/journal.pbio.2003693.
37. Erdogan BR, Michel MC. (2019). Building Robustness into Translational Research. In: Bespalov, A, Michel, M, Steckler T, ed. *Good Research Practice in Non-Clinical Pharmacology and Biomedicine. Handbook of Experimental Pharmacology*, vol 257. Cham: Springer. DOI: 10.1007/164_2019_283.
38. Sauerland S, Seiler CM. Role of systematic reviews and meta-analysis in evidence-based medicine. *World J Surg.* 2005; 29(5):582–587. DOI: 10.1007/s00268-005-7917-7.
39. Murazov YaG, Stukov A.N., Zmitrichenko IuG, et al. The effect of the domestic antitumor compound chlonisol from the class of nitrosoalkylureas on the overall survival of laboratory rodents with intracranial tumors: a meta-analysis of preclinical studies. *Laboratory Animals for Science.* 2022; 26:44–51. In Russian [Муразов Я.Г., Стуков А.Н., Змитриченко Ю.Г. и др. Влияние отечественного противоопухолевого соединения из класса нитрозоалкилмочевин хлонизола на общую выживаемость лабораторных грызунов с интракраниальными опухолями: метаанализ результатов доклинических исследований. *Лабораторные животные для научных исследований.* 2022; 2: 44–51]. DOI: 10.29296/2618723X-2022-02-05.
40. Bath PM, Macleod MR, Green AR. Emulating multicentre clinical stroke trials: a new paradigm for studying novel interventions in experimental models of stroke. *Int J Stroke.* 2009; 4(6):471–479. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2009.00386.x.
41. Sneddon LU, Halsey LG, Bury NR. Considering aspects of the 3Rs principles within experimental animal biology. *J Exp Biol.* 2017; 220(Pt 17):3007–3016. DOI: 10.1242/jeb.147058.

Информация об авторах:

Муразов Ярослав Геннадьевич, к.б.н., заместитель руководителя отдела специфической токсикологии и микробиологии, АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»;

Ковалева Мария Александровна, к.б.н., руководитель научно-методической группы, АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»;

Макарова Марина Николаевна, д.м.н., директор, АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»;

Макаров Валерий Геннадьевич, д.м.н., профессор, научный руководитель, АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ».

Author information:

Iaroslav G. Murazov, Ph.D., Deputy Head of the Department of Specific Toxicology and Microbiology, Research and manufacturing company “Home of Pharmacy”;

Mariya A. Kovaleva, Ph.D., Head of the scientific and methodological group, Research and manufacturing company “Home of Pharmacy”;

Marina N. Makarova, D.M.Sc., Director, Research and manufacturing company “Home of Pharmacy”;

Valery G. Makarov, D.M.Sc., Professor, Scientific Supervisor, Research and manufacturing company “Home of Pharmacy”.

