



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

Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 10 № 2 / 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
1713



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

Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 10 № 2 / 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.

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)
Виллевальде 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. Корректур — А. В. Медведева

Издательство «ФОНД АЛМАЗОВА»

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

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

Отпечатано в ООО «Типография Принт24»

Санкт-Петербург, ул. Самойловой, 5

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

e-mail: buletен@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

18+

V. A. Almazov National
Medical Research Centre

Ministry of Health of the Russian Federation

ISSN 2311-4495 (printed)
ISSN 2410-5155 (online)



EDITOR-IN-CHIEF

Evgeny Shlyakhto

DEPUTY EDITORS:

Alexandra Konradi

Mikhail Galagudza

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. Samochnykh (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.

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

Printed by Typography Print24 LLC
5 Samoilova street, St. Petersburg

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.

18+

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENT

ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ENDOCRINOLOGICAL DISEASES

69 Михайлова А. А., Головатюк К. А., Лагутина Д. И., Черникова А. Т., Васильева Е. Ю., Быкова Е. С., Каронова Т. Л.

ПАРАМЕТРЫ МЕТАБОЛИЗМА ВИТАМИНА D У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ В ОСТРЫЙ ПЕРИОД COVID-19

69 Arina A. Mikhailova, Ksenia A. Golovatyuk, Daria I. Lagutina, Alyona T. Chernikova, Elena Yu. Vasilieva, Ekaterina S. Bykova, Tatiana L. Karonova

VITAMIN D METABOLISM PARAMETERS IN HOSPITALIZED COVID-19 PATIENTS

77 Васюкова Е. А., Зайкова Е. К., Калинина О. В., Горелова И. В., Пьянова И. В., Богатырева Е. В., Васильева Е. Ю., Кокина М. А., Гринева Е. Н., Попова П. В.

ИЗМЕНЕНИЕ ФАКТОРОВ РОСТА ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

77 Elena A. Vasukova, Ekaterina K. Zaikova, Olga V. Kalinina, Inga V. Gorelova, Irina V. Pyanova, Elena V. Bogatyreva, Elena Y. Vasilyeva, Maria A. Kokina, Elena N. Grineva, Polina V. Popova

CHANGES IN GROWTH FACTORS IN POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME

88 Погосян К. А., Каронова Т. Л., Рыжкова Д. В., Яневская Л. Г., Цой У. А., Юдина О. В., Иваниха Е. В., Гринева Е. Н.

ВОЗМОЖНОСТИ ПЭТ/КТ С 11С-ХОЛИНОМ КАК МЕТОДА ТОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ АДЕНОМ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ

88 Karina A. Pogolian, Tatiana L. Karonova, Daria V. Ryzhkova, Liubov G. Yanevskaya, Uliana A. Tsoy, Olga V. Yudina, Elena V. Ivanikha, Elena N. Grineva

ROLE OF 11C-CHOLINE PET/CT IN PARATHYROID ADENOMAS' LOCALIZATION IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

CARDIOVASCULAR DISEASES

96 Радовский А. М., Баутин А. Е., Яковлев А. Н., Шляхто Е. В.
ПРИМЕНЕНИЕ ТЕХНОЛОГИИ СУПЕРНАСЫЩЕНИЯ КРОВИ КИСЛОРОДОМ (SSO₂ ТЕРАПИИ) У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ ИШЕМИЕЙ МИОКАРДА

96 Aleksey M. Radovskiy, Andrey E. Bautin, Aleksey N. Yakovlev, Evgeny V. Shlyakhto
USING OF SUPERSATURATED OXYGEN DELIVERY (SSO₂ THERAPY) IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL ISCHEMIA

105 Прохорихин А. А., Пешкилев В. Д., Зубарев Д. Д., Горбатов А. В., Чернявский М. А., Яковлев А. Н.
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА НА ФОНЕ ПОЛНОГО БЛАГОПОЛУЧИЯ У 16-ЛЕТНЕГО ПОДРОСТКА

105 Alexey A. Prokhorikhin, Vladislav D. Peshkilev, Dmitry D. Zubarev, Artem V. Gorbatykh, Mikhail A. Chernyavskiy, Alexey N. Yakovlev
ST-ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION IN A HEALTHY 16-YEAR-OLD ADOLESCENT: A CLINICAL CASE

116 Полянская Е. А.
ПРОГНОЗ У ПАЦИЕНТОВ С КАРДИОРЕНАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

116 Elena A. Polyanskaya
PROGNOSIS IN PATIENTS WITH CARDIORENAL SYNDROME DEPENDING ON THE CLINICAL FORM OF ATRIAL FIBRILLATION

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ

RADIATION DIAGNOSTICS AND THERAPY

123 Боршевецкая А. А., Егорова В. С., Галаяудинова Л. Э., Пучнин В. М., Корешин Е. А., Калугина А. В., Машченко И. А., Ефимцев А. Ю., Щелокова А. В., Труфанов Г. Е.
ВОЗМОЖНОСТИ ВЫСОКОПОЛЬНОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ (3 ТЕСЛА) В ВИЗУАЛИЗАЦИИ ПЛОДА С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТАУСТРОЙСТВА

123 Anastasia A. Borshevetskaya, Veronika S. Egorova, Lina E. Galyautdinova, Viktor M. Puchnin, Evgeniy A. Koreshin, Anna V. Kalugina, Irina A. Mashchenko, Alexander Yu. Efimtsev, Alena V. Shchelokova, Gennady E. Trufanov
POSSIBILITIES OF HIGH-FIELD MAGNETIC RESONANCE IMAGING (3 T) IN FETAL VISUALIZATION USING META DEVICE

ПАРАМЕТРЫ МЕТАБОЛИЗМА ВИТАМИНА D У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ В ОСТРЫЙ ПЕРИОД COVID-19

Михайлова А. А., Головатюк К. А., Лагутина Д. И.,
Черникова А. Т., Васильева Е. Ю., Быкова Е. С., Каронова Т. Л.

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

Контактная информация:

Михайлова Арина Алексеевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Акkuratова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: armikhaylova@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 17.01.2023
и принята к печати 20.04.2023.

Резюме

Актуальность. В условиях пандемии COVID-19 данные интервенционных исследований показывают положительное влияние добавления препаратов витамина D на клинико-лабораторные показатели и исход заболевания. Ранее не проводились интервенционные исследования, анализирующие параметры метаболизма витамина D в остром периоде COVID-19. **Цель.** Оценить уровень 25(OH)D и 1,25(OH)2D у госпитализированных больных с COVID-19, а также их динамику на фоне болюсного применения колекальциферола. **Материалы и методы.** В группе 1 (n = 22) к основной терапии COVID-19 был добавлен болюсный прием колекальциферола в суммарной дозе 100 000 МЕ; больные группы 2 (n = 22) колекальциферол не получали. В каждой группе были определены уровни 25(OH)D и 1,25(OH)2D на 1-й и 9-й дни госпитализации. **Результаты.** В группе 1 выявлено повышение уровня 25(OH)D сыворотки крови на 45,8 % на 9-й день госпитализации, в то время как в группе 2 уровень 25(OH)D снизился на 17,9 %. При оценке уровня 1,25(OH)2D не было получено различий в его уровне в обеих группах к 9-му дню госпитализации, а при попарном сравнении показателей на 1-й и на 9-й дни госпитализации отмечалось повышение концентрации 1,25(OH)2D (p < 0,001) в обеих группах. **Заключение.** Такие параметры метаболизма витамина D в остром периоде COVID-19, возможно, ассоциированы с изменением активности 1 α -гидроксилазы как на фоне активного инфекционного процесса, так и при использовании терапии ГКС, что обуславливает увеличение концентрации активной формы витамина D вне зависимости от уровня 25(OH)D.

Ключевые слова: метаболизм витамина D, терапия колекальциферолом, COVID-19, 1,25(OH)2D, 25(OH)D.

Для цитирования: Михайлова А.А., Головатюк К.А., Лагутина Д.И., Черникова А.Т., Васильева Е.Ю., Быкова Е.С., Каронова Т.Л. Параметры метаболизма витамина D у госпитализированных больных в острый период COVID-19. Трансляционная медицина. 2023;10(2):69-76. DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-2-69-76.

VITAMIN D METABOLISM PARAMETERS IN HOSPITALIZED COVID-19 PATIENTS

Arina A. Mikhailova, Ksenia A. Golovatyuk, Daria I. Lagutina, Alyona T. Chernikova, Elena Yu. Vasilieva, Ekaterina S. Bykova, Tatiana L. Karonova

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Arina A. Mikhailova,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: armikhaylova@yandex.ru

Received 17 January 2023; accepted
20 April 2023.

Abstract

Background. Recently, clinical benefits among COVID-19 patients, received vitamin D were demonstrated. Features of vitamin D metabolism in the acute period of COVID-19 remain unclear. **Objective.** To assess the level of 25(OH)D and 1,25(OH)₂D in hospitalized COVID-19 patients and cholecalciferol effect on the vitamin D metabolites dynamic. **Materials and methods.** Group 1 (n = 22) patients received cholecalciferol bolus therapy at a total dose of 100,000 IU. Group 2 patients (n = 22) did not receive cholecalciferol supplementation. Serum 25(OH)D and 1,25(OH)₂D levels were estimated for each group on the first and the ninth day of hospitalization. **Results.** On the ninth day of hospitalization 25(OH)D serum level demonstrated the 45.8 % rise in the Group 1, while in the Group 2 there was a decrease in the 25(OH)D level by 17.9%. At the same time, dynamic evaluation of the 1.25(OH)₂D level did not show any differences between the groups, while pairwise comparison on the first and on the ninth days of hospitalization revealed an increase in the active metabolite concentration (p < 0.001) in both groups. **Conclusion.** Such vitamin D metabolism parameters in the acute period of COVID-19 may be associated with a 1 α -hydroxylase activity alteration. Thus, 1.25(OH)₂D serum level increase regardless of vitamin D status during the hospitalization could be explained by the COVID-19 course or concomitant corticosteroid medication.

Key words: 1,25(OH)₂D, 25(OH)D, cholecalciferol supplementation, COVID-19, vitamin D metabolism.

For citation: Mikhailova AA, Golovatyuk KA, Lagutina DI, Chernikova AT, Vasilieva EYu, Bykova ES, Karonova TL. Vitamin D metabolism parameters in hospitalized COVID-19 patients. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2023;10(2):69-76. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-2-69-76.

Введение

Поиск доступных средств для профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) остается актуальной проблемой в период пандемии COVID-19. На сегодняшний день накоплены и систематизированы данные, отражающие вклад недостаточного уровня обеспеченности витамином D в риск инфицированности, неблагоприятного течения и летального исхода при COVID-19 [1–4]. В ряде рандомизированных интервенционных исследований при добавлении препаратов витамина D к стандартной терапии COVID-19 было показано положительное влияние

на клинико-лабораторные показатели, иммунологические маркеры и исход заболевания [5–7].

Биологические эффекты витамина D обусловлены связыванием его активного метаболита 1,25(OH)₂D, или 1,25-дигидроксиколекальциферола с ядерными рецепторами (VDR) и модуляцией экспрессии широкого спектра генов [8]. Так, взаимодействие 1,25(OH)₂D с VDR-рецепторами Т-лимфоцитов приводит к уменьшению экспрессии генов провоспалительных цитокинов и повышению экспрессии генов противовоспалительных цитокинов, в связи с чем интересным представляется возможное влияние витамина D на развитие

такого тяжелого осложнения COVID-19, как цитокиновый шторм [9, 10].

Известно, что 1,25(OH)2D образуется в результате 1 α -гидроксилирования 25(OH)D преимущественно в почках при участии CYP27B1 (1 α -гидроксилазы) [11]. Однако имеется и внепочечная локализация данного фермента, в частности, макрофаги и моноциты при взаимодействии с патогенами способны конвертировать 25(OH)D в 1,25(OH)2D, что, в свою очередь, приводит к повышению синтеза кателицидина LL-37, обладающего противовирусной активностью [12–14].

Несмотря на значимость активной формы, рутинное определение 1,25(OH)2D сыворотки крови в клинической практике ограничено в связи с его низкой концентрацией, коротким периодом полураспада, трудоемкостью методики, а также относительно высокой стоимостью исследования [15].

Анализ литературных данных, а также ранее полученные в НМИЦ им. В. А. Алмазова результаты по изучению роли витамина D в патогенезе социально значимых заболеваний послужили предпосылкой для уточнения особенностей метаболизма витамина D и влияния терапии колекальциферолом в насыщающей дозе на клинико-лабораторные показатели в остром периоде COVID-19.

Цель исследования

Оценить уровень 25(OH)D и 1,25(OH)2D у госпитализированных больных с COVID-19, а также их динамику на фоне болюсного применения колекальциферола.

Материалы и методы

Данное исследование является одним из этапов открытого интервенционного рандомизированного исследования, проведенного на базе НМИЦ им. В. А. Алмазова [16]. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (Протокол № 1011-20-02С, 30.11.2020) в соответствии с Хельсинкской декларацией. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Критерии включения: возраст от 18 до 75 лет; диагноз COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести, подтвержденный по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки и/или методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Критерии исключения: заболевания, влияющие на метаболизм витамина D, расчетная скорость клубочковой фильтрации менее 45 мл/мин/1,73 м², а также ежедневный прием препаратов витамина D в дозе более 1 000 МЕ.

Для проведения данного этапа исследования в каждой из рандомизированных групп было выбрано эквивалентное число больных, исходя из сопоставимых по демографическим, клиническим, лабораторным и инструментальным показателям, в том числе по уровню обеспеченности витамином D.

В группе 1 (n = 22) к стандартной терапии COVID-19 был добавлен пероральный болюсный прием водного раствора колекальциферола в суммарной дозе 100 000 МЕ; больные группы 2 (n = 22) колекальциферол не получали. Подробная методология исследования представлена в соответствующем разделе публикации [17].

Уровень 25(OH)D оценивался на 1-й и 9-й дни госпитализации на анализаторе биохимическом модульном Architect c8000 Processing Module (Abbott Laboratories, США) с использованием калибраторов и контрольных сывороток производителя, референсный диапазон 3,4–155,9 нг/мл. Уровень 1,25(OH)2D был определен на 1-й и 9-й дни госпитализации методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческого набора (ELISA Kit for 1,25-Dihydroxyvitamin D3 (DHVD3); SEA467Ge; диапазон определения: 24.69–2000 пг/мл; Cloud-Clone Corp. Китай).

Для всех пациентов была проанализирована основная терапия, получаемая в рамках госпитализации, особое внимание было уделено суммарной полученной к 9-му дню госпитализации дозе глюкокортикостероидов (ГКС). Расчет эквивалентной дексаметазону дозы ГКС был выполнен с помощью программного обеспечения Steroid Conversion Calculator (<https://www.mdcalc.com/calc/2040/steroid-conversion-calculator>).

Статистический анализ выполнен в программе Jamovi, v. 2.3.2, 2022 (Jamovi Project, Австралия). Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (25-й; 75-й перцентили): Me [Q25; Q75]. Для оценки статистической значимости различий между двумя независимыми группами использовали U-критерий Манна–Уитни. Для оценки статистической значимости различий между двумя зависимыми показателями использовали W-критерий Уилкоксона. Для корреляционного анализа применяли критерий корреляции Спирмена. При оценке статистической значимости полученных результатов выбрана вероятность случайной ошибки менее 5 % (p < 0,05).

Результаты

Исходная характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Как видно из представленных данных, пациенты в обеих группах исходно имели низкий уровень обеспеченности витамином D (табл. 2).

На 9-й день госпитализации на фоне болюсной терапии колекальциферолом отмечалась положительная динамика в виде повышения уровня 25(OH)D сыворотки крови на 45,8 % [16,9; 98,4], в то время как у больных без терапии колекальциферолом имело место снижение уровня 25(OH)D на 17,9 %. (рис. 1).

При оценке уровня 1,25(OH)2D результаты в группе 1 и в группе 2 были исходно сопоставимы и составили 1 158 [649; 1455] и 1 127 [665; 1390] пг/мл соответственно. Несмотря на проводимую терапию колекальциферолом только в группе 1 и положительную динамику концентрации 25(OH)D, к 9-му дню госпитализации не было получено различий в уровне 1,25(OH)2 D между группами (рис. 2).

При проведении попарного сравнения показателей на 1-й и 9-й дни госпитализации было выявлено, что при добавлении колекальциферола отмечается повышение как уровня 25(OH)D ($p < 0,001$), так и 1,25(OH)2 D ($p < 0,001$) к 9-му дню госпитализации. В свою очередь, при отсутствии терапии колекальциферолом, несмотря на отрицательную динамику уровня 25(OH)D к 9-му дню ($p < 0,001$), также наблюдалось повышение концентрации 1,25(OH)2 D ($p < 0,001$).

Результаты корреляционного анализа показали значимую ассоциацию между 1,25(OH)2D (1 день) и 1,25(OH)2D (9 день) ($r = 0,569$; $p < 0,001$), а также между 25(OH)D (1 день) и 25(OH)D (9 день) ($r = 0,759$; $p < 0,001$). При этом значимых ассоци-

аций уровня 1,25(OH)2 D с 25(OH)D в обеих временных точках получено не было.

При анализе терапии в обеих группах было установлено, что до госпитализации ГКС получал лишь один пациент в группе 2 (по поводу ревматоидного артрита). В период госпитализации 95,5 % пациентов в обеих группах получали ГКС, а суммарная к 9-му дню доза ГКС, эквивалентная дексаметазону, не отличалась в исследуемых группах ($p = 0,32$) (табл. 3).

Обсуждение

Исследования, посвященные особенностям метаболизма витамина D в остром периоде COVID-19, к настоящему моменту малочисленны. Так, А. Povaliaeva и соавторы выявили более высокие значения уровня 1,25(OH)2D у госпитализированных пациентов в остром периоде COVID-19 по сравнению с контрольной группой, а также отметили его снижение в отдаленном периоде наблюдения (медиана повторного определения — 11 [9; 14] дней после выписки пациентов из инфекционного стационара). Авторами было высказано предположение, что увеличение активности экстракренальной 1 α -гидроксилазы в остром периоде COVID-19 может быть определяющим фактором, способствующим увеличению 1,25(OH)2D [18].

Определенный вклад в изменение метаболизма витамина D может вносить не только инфекционный процесс, вызванный SARS-CoV-2, но и те-

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов с COVID-19, госпитализированных в инфекционный стационар (n = 44)

Table 1. Baseline characteristics of patients with COVID-19 admitted to an infectious diseases hospital (n = 44)

Параметры	Группа 1 (n = 22)	Группа 2 (n = 22)	p
Возраст, лет, Me + IQR [25; 75]	58,5 [55,5; 66,8]	65 [56,3; 70]	0,39
Пол, женщины, n (%)	11 (50)	12 (54,5)	0,78
ИМТ, кг/м ² , Me + IQR [25; 75]	28,6 [24,7; 33,2]	29,5 [27,2; 33,1]	0,5
День госпитализации от момента появления первых симптомов, день, Me + IQR [25; 75]	7 [3; 10]	8 [6; 9]	0,44
Объем поражения легочной ткани, %, Me + IQR [25; 75]	35,5 [20; 45,8]	37,5 [16,3; 49,5]	0,76
Койко-день, Me + IQR [25; 75]	16 [12; 20]	15 [14; 22]	0,86
СРБ (1 день), мг/л	28,7 [19,4; 31,9]	36,7 [17,5; 83,8]	0,23
СРБ (9 день), мг/л	3,0 [0,7; 7,7]	5,6 [1,3; 14,9]	0,11

Примечание: Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха — Me [Q25; Q75], а также в виде абсолютных и относительных частот — n (%). ИМТ — индекс массы тела; СРБ — С-реактивный белок

Таблица 2. Показатели метаболитов витамина D на 1-й и 9-й дни госпитализации (n = 44)

Table 2. Indicators of vitamin D metabolites on the 1st and 9th day of hospitalization (n = 44)

Показатель	Группа 1 (n = 22)	Группа 2 (n = 22)	p
25(OH)D (1-й день), нг/мл, Me + IQR [25; 75]	17,1 [9,83; 24,9]	12,9 [8,2; 17,4]	0,19
25(OH)D (1-й день), n (%) Норма Недостаток Дефицит	5 (22,7) 1 (4,5) 16 (72,7)	2 (9) 0 (0) 20 (91)	0,13
25(OH)D, нг/мл (9-й день), Me + IQR [25; 75]	24,5 [18,9; 34,2]	9,15 [6,38; 13,3]	< 0,001
25(OH)D, нг/мл (9-й день), n (%) Норма Недостаток Дефицит	8 (36,4) 7 (31,8) 7 (31,8)	2 (9) 0 (0) 20 (91)	< 0,001
Δ 25(OH)D, %	45,8 [16,9; 98,4]	-17,9 [-27,9; 0]	< 0,001
1,25(OH)2 D (1-й день), пг/мл, Me + IQR [25; 75]	1158 [649; 1455]	1127 [665; 1390]	0,71
1,25(OH)2 D (9-й день), пг/мл, Me + IQR [25; 75]	1333 [1111; 1779]	1506 [1137; 1750]	0,96
Δ 1,25(OH)2 D, %	18,6 [3,12; 39,3]	13,0 [4,48; 28,3]	0,74

Примечание: Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха — Me [Q25; Q75], а также в виде абсолютных и относительных частот — n (%). 25(OH)D — 25-гидроксиколекальциферол, 1,25(OH)2D—1,25-дигидроксиколекальциферол.

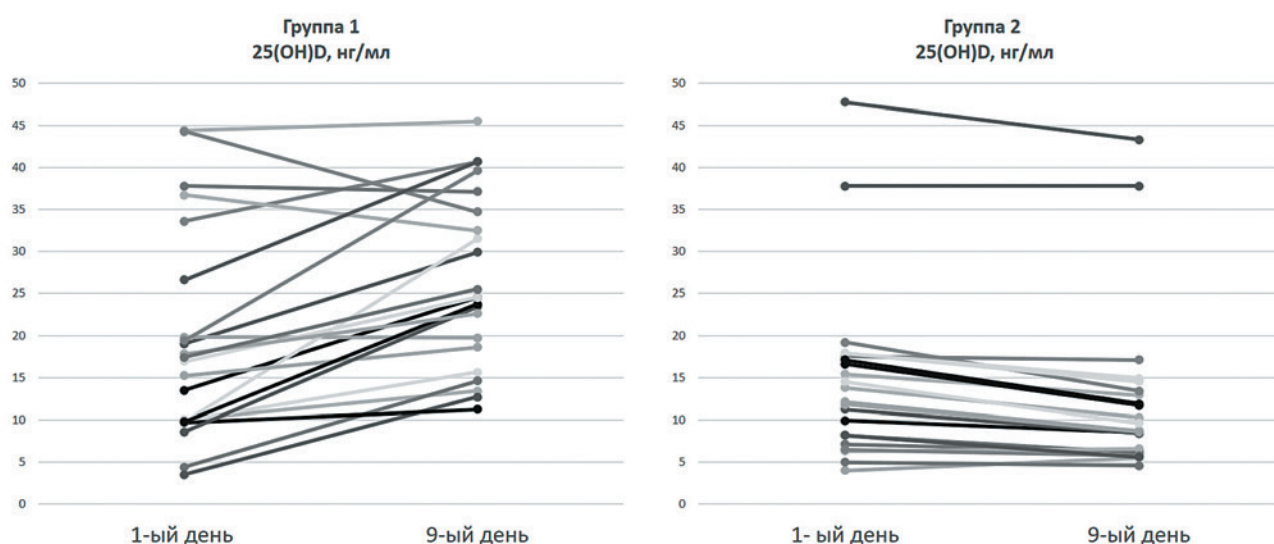


Рис. 1. Динамика 25(OH)D на 1-й и на 9-й дни госпитализации в зависимости от применения болюсной терапии колекальциферолом

Figure 1. Dynamics of 25(OH)D on the 1st and 9th day of hospitalization, depending on the use of bolus therapy with cholecalciferol

рапия ГКС, которую получают больные со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19. В результатах кросс-секционного исследования NHANES было показано, что лечение ГКС ассоциировано с дефицитом витамина D [19]. Хорошо известно, что ГКС способствуют снижению уровня 25(OH)D, повышая экспрессию 1-альфа-гидроксилазы, не оказывая влияния на уровень 1,25(OH)2D [20, 21]. В то же время уровень 1,25(OH)2D не отражает уровень обеспеченности витамином D, в отличие от его неактивного

предшественника — 25(OH)D, а насыщающая терапия витамином D увеличивает уровень 25(OH)D в сыворотке, но не оказывает заметного влияния на его активную форму [22–24].

Полученные нами результаты сопоставимы с мировыми данными. На фоне болюсной терапии колекальциферолом в дозе 100 000 МЕ у госпитализированных пациентов с COVID-19 было отмечено повышение уровня 25(OH)D и снижение его уровня при отсутствии добавления колекальциферола к основной терапии. В то же время уровень

Таблица 3. Характеристика терапии ГКС (n = 44)

Table 3. Characteristics of GCS therapy (n = 44)

Параметры	Группа 1 (n = 22)	Группа 2 (n = 22)	p
Терапия ГКС до госпитализации, n (%)	0 (0)	1 (4,5)	0,34
Терапия ГКС во время госпитализации, n (%)	21 (95,5)	21 (95,5)	1,0
Терапия дексаметазоном, n (%)	18 (81,8)	19 (86,4)	0,7
Терапия преднизолоном, n (%)	6 (27,2)	2 (9)	0,13
Терапия метилпреднизолоном, n (%)	3 (13,6)	1 (4,5)	0,31
Суммарная к 9-му дню госпитализации доза ГКС, эквивалентная дексаметазону, мг, Me + IQR [25; 75]	120 [45; 152]	146 [78; 195]	0,32

Примечание. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха — Me [Q25; Q75], а также в виде абсолютных и относительных частот — n (%). ГКС — глюкокортикостероиды.

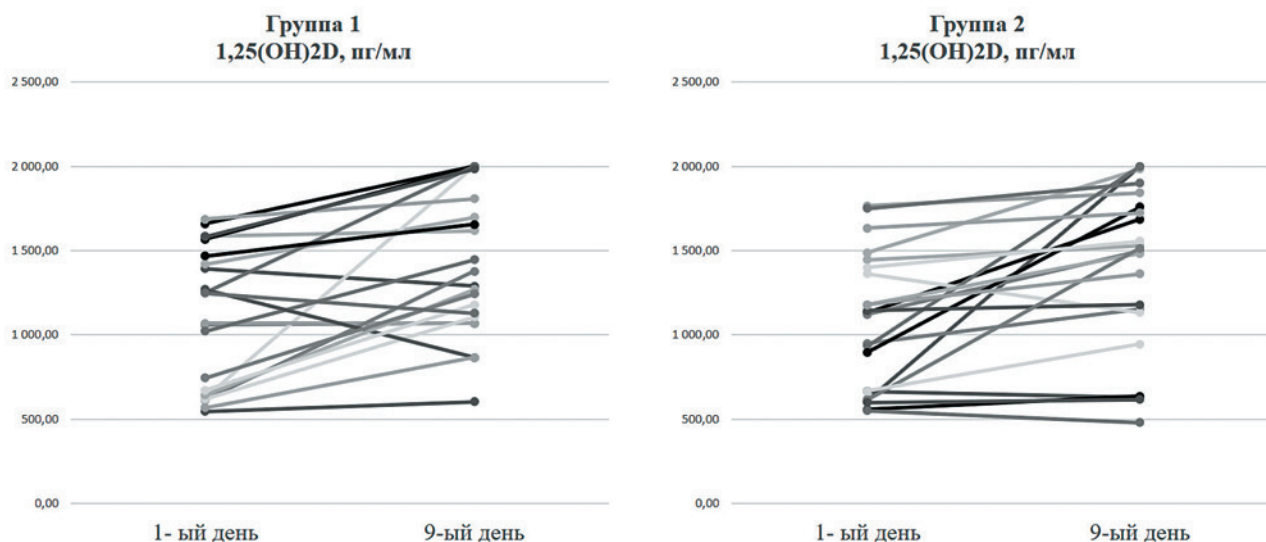


Рис. 2. Динамика 1,25(OH)2D на 1-й и на 9-й дни госпитализации в зависимости от применения болюсной терапии колекальциферолом

Figure 2. Dynamics of 1,25(OH)2D on the 1st and 9th day of hospitalization depending on the use of bolus therapy with cholecalciferol

активного метаболита не отличался между группами и претерпевал одинаковые изменения в виде увеличения его концентрации в динамике. Такие параметры метаболизма витамина D в остром периоде COVID-19 могут быть ассоциированы с изменением активности 1 α -гидроксилазы как на фоне активного инфекционного процесса, так и при использовании терапии ГКС, что обуславливает увеличение концентрации активной формы витамина D вне зависимости от уровня обеспеченности им.

Ограничения исследования: исследование проведено у больных средней и тяжелой степени, однако в него не включались амбулаторные пациенты с легким течением COVID-19; все пациенты настоящего исследования получали терапию ГКС, отсутствует группа сравнения без терапии ГКС; не проводилась оценка других метаболитов витамина D, в частности, оценка 24,25(OH)₂D; для оценки метаболитов не использовались методы масс-спектрометрии.

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 Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022). / The study was carried out with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301 dated 04/20/2022).

Список литературы / References

1. Kaufman HW, Niles JK, Kroll MH, et al. SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PLoS One*. 2020; 15(9):e0239252. DOI: 10.1371/journal.pone.0239252.
2. Karonova TL, Kudryavtsev IV, Golovatyuk KA, et al. Vitamin D Status and Immune Response in Hospitalized Patients with Moderate and Severe COVID-19. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022; 15(3):305. DOI: 10.3390/ph15030305.
3. Kaya MO, Pamukcu E, Yakar B. The role of vitamin D deficiency on COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Epidemiol Health*. 2021; 43:e2021074. DOI: 10.4178/epih.e2021074.
4. Karonova TL, Andreeva AT, Golovatyuk KA, et al. SARS-CoV-2 morbidity depending on vitamin D status. *Problems of Endocrinology*. 2021; 67(5):20–28. In Russian [Каронова Т.Л., Андреева А.Т., Головатюк К.А. и др. Инфицированность SARS-CoV-2 в зависимости от уровня

обеспеченности витамином D. *Проблемы эндокринологии*. 2021;67(5):20–28]. DOI: 10.14341/probl12820.

5. Zaazouee MS, Eleisawy M, Abdalalaziz AM, et al. Hospital and laboratory outcomes of patients with COVID-19 who received vitamin D supplementation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2023; 396(4):607–620. DOI: 10.1007/s00210-022-02360-x.

6. Ling SF, Broad E, Murphy R, et al. High-Dose Cholecalciferol Booster Therapy is Associated with a Reduced Risk of Mortality in Patients with COVID-19: A Cross-Sectional Multi-Centre Observational Study. *Nutrients*. 2020; 12(12):3799. DOI: 10.3390/nu12123799.

7. Annweiler G, Corvaisier M, Gautier J, et al. Vitamin D Supplementation Associated to Better Survival in Hospitalized Frail Elderly COVID-19 Patients: The GERIA-COVID Quasi-Experimental Study. *Nutrients*. 2020; 12(11):3377. DOI: 10.3390/nu12113377.

8. Pike JW, Meyer MB, Lee SM, et al. The vitamin D receptor: contemporary genomic approaches reveal new basic and translational insights. *J Clin Invest*. 2017; 127(4):1146–1154. DOI: 10.1172/JCI88887.

9. Cantorna MT, Snyder L, Lin YD, et al. Vitamin D and 1,25(OH)₂D regulation of T cells. *Nutrients*. 2015; 7(4):3011–3021. DOI: 10.3390/nu7043011.

10. van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005; 97(1-2):93–101. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2005.06.002.

11. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, et al. Vitamin D and immune function. *Nutrients*. 2013; 5(7):2502–2521. DOI: 10.3390/nu5072502.

12. Telcian AG, Zdrengeha MT, Edwards MR, et al. Vitamin D increases the antiviral activity of bronchial epithelial cells in vitro. *Antiviral Res*. 2017; 137:93–101. DOI: 10.1016/j.antiviral.2016.11.004.

13. Kreutz M, Andreesen R, Krause SW, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ production and vitamin D₃ receptor expression are developmentally regulated during differentiation of human monocytes into macrophages. *Blood*. 1993; 82(4):1300–1307.

14. Barlow PG, Svoboda P, Mackellar A, et al. Antiviral activity and increased host defense against influenza infection elicited by the human cathelicidin LL-37. *PLoS One*. 2011; 6(10):e25333. DOI: 10.1371/journal.pone.0025333.

15. Zelzer S, Goessler W, Herrmann M. Measurement of vitamin D metabolites by mass spectrometry, an analytical challenge. *J Lab Precis Med*. 2018; 3:99–99. DOI: 10.21037/jlpm.2018.11.06.

16. Karonova TL, Golovatyuk KA, Kudryavtsev IV, et al. Effect of Cholecalciferol Supplementation on the Clinical Features and Inflammatory Markers in

Hospitalized COVID-19 Patients: A Randomized, Open-Label, Single-Center Study. *Nutrients*. 2022; 14(13):2602. DOI: 10.3390/nu14132602.

17. Golovatyuk KA, Karonova TL, Mikhailova AA, et al. Cholecalciferol as part of complex therapy for acute COVID-19. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2022; 25(12):106–113. In Russian [Головатюк К.А., Каронова Т.Л., Михайлова А.А. и др. Возможности применения колекальциферола в комплексной терапии в остром периоде COVID-19. *Профилактическая медицина*. 2022; 25(12):106–113]. DOI: 10.17116/profmed202225121106.

18. Povaliaeva A, Bogdanov V, Pigarova E, et al. Impaired Vitamin D Metabolism in Hospitalized COVID-19 Patients. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022; 15(8):906. DOI: 10.3390/ph15080906.

19. Skversky AL, Kumar J, Abramowitz MK, et al. Association of glucocorticoid use and low 25-hydroxyvitamin D levels: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): 2001-2006. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(12):3838–3845. DOI: 10.1210/jc.2011-1600.

20. Dhawan P, Christakos S. Novel regulation of 25-hydroxyvitamin D3 24-hydroxylase (24(OH)ase) transcription by glucocorticoids: cooperative effects of the glucocorticoid receptor, C/EBP beta, and the Vitamin D receptor in 24(OH)ase transcription. *J Cell Biochem*. 2010; 110(6):1314–1323. DOI: 10.1002/jcb.22645.

21. Akeno N, Matsunuma A, Maeda T, et al. Regulation of vitamin D-1alpha-hydroxylase and -24-hydroxylase expression by dexamethasone in mouse kidney. *J Endocrinol*. 2000; 164(3):339–348. DOI: 10.1677/joe.0.1640339.

22. Chapuy MC, Chapuy P, Meunier PJ. Calcium and vitamin D supplements: effects on calcium metabolism in elderly people. *Am J Clin Nutr*. 1987; 46(2):324–328. DOI: 10.1093/ajcn/46.2.324.

23. Barger-Lux MJ, Heaney RP, Dowell S, et al. Vitamin D and its major metabolites: serum levels after graded oral dosing in healthy men. *Osteoporos Int*. 1998; 8(3):222–230. DOI: 10.1007/s001980050058.

24. Seamans KM, Cashman KD. Existing and potentially novel functional markers of vitamin D status: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2009; 89(6):1997S–2008S. DOI: 10.3945/ajcn.2009.27230D.

Информация об авторах:

Михайлова Арина Алексеевна, ординатор кафедры эндокринологии, Институт медицинского образования, лаборант НИЛ новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома, НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Головатюк Ксения Андреевна, лаборант-исследователь НИЛ новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома, НЦМУ «Центр персонализированной медици-

ны», врач-эндокринолог эндокринологического отделения, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Лагутина Дарья Ивановна, ординатор кафедры эндокринологии, Институт медицинского образования, лаборант НИЛ новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома, НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Черникова Алена Тимуровна, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории клинической эндокринологии, Институт эндокринологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Васильева Елена Юрьевна, заведующий Центральной клинико-диагностической лабораторией, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Быкова Екатерина Сергеевна, врач-эндокринолог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Каронова Татьяна Леонидовна, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии, Институт медицинского образования, заведующий НИЛ новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома, НЦМУ «Центр персонализированной медицины», главный научный сотрудник НИЛ клинической эндокринологии, Институт эндокринологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Arina A. Mikhailova, laboratory research assistant, New Coronavirus Infection and Post-covid Syndrome Laboratory, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, resident, Department of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre;

Ksenia A. Golovatyuk, MD, laboratory research assistant, New Coronavirus Infection and Post-covid Syndrome Laboratory, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Daria I. Lagutina, resident, Department of Endocrinology, laboratory research assistant, New Coronavirus Infection and Post-covid Syndrome Laboratory, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Alyona T. Chernikova, junior researcher, Clinical Endocrinology Laboratory, Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre;

Elena Yu. Vasilieva, Head of Central Clinical Diagnostics Laboratory, Almazov National Medical Research Centre;

Ekaterina S. Bykova, MD, endocrinologist, Almazov National Medical Research Centre;

Tatiana L. Karonova, D.M.Sc., professor, Department of internal medicine, head of New Coronavirus Infection and Post-covid Syndrome Laboratory, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, chief researcher, Clinical Endocrinology Laboratory, Almazov National Medical Research Centre.

ИЗМЕНЕНИЕ ФАКТОРОВ РОСТА ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Васюкова Е. А.¹, Зайкова Е. К.¹, Калинина О. В.¹, Горелова И. В.¹,
Пьянова И. В.¹, Богатырева Е. В.², Васильева Е. Ю.¹, Кокина М. А.¹,
Гринева Е. Н.¹, Попова П. В.¹

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

² Общество с ограниченной ответственностью «АВА-ПЕТЕР»,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Попова Полина Викторовна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: pvpopova@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 22.01.2023
и принята к печати 02.05.2023.

Резюме

Актуальность. Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является наиболее распространенным эндокринным заболеванием, частота которого составляет 10–15 % женщин репродуктивного возраста. СПКЯ часто связан с нарушением углеводного и липидного обмена, сахарным диабетом 2 типа, сердечно-сосудистыми заболеваниями и другими осложнениями. В настоящее время активно изучается роль ангиогенеза в патогенезе СПКЯ. **Цель.** Оценка основных ростовых факторов, влияющих на ангиогенез у пациенток с СПКЯ по сравнению со здоровыми женщинами в подгруппах с нормальной и избыточной массой тела. **Материалы и методы.** В исследование были включены 45 пациенток с СПКЯ (22 женщины с индексом массы тела (ИМТ) < 25 кг/м² и 23 женщины с ИМТ > 25 кг/м²) и 45 женщин с нормальной овуляцией (22 женщины с ИМТ < 25 кг/м² и 23 женщины с ИМТ > 25 кг/м²) (контрольная группа). Семь факторов роста были проанализированы в плазме пациентов. **Результаты.** По сравнению с контрольной группой, женщины с СПКЯ и нормальным весом имели более высокие уровни эпидермального фактора роста (EGF) (медианы 5,57 и 0 пг/мл, $p = 0,040$) и лиганд *fms*-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3L) (медианы 5,0 и 2,25 пг/мл, $p = 0,018$). Фактор роста фибробластов 2 типа (FGF 2) и трансформирующий фактор роста альфа (TGF альфа) были повышены у женщин с СПКЯ по сравнению с контрольной группой независимо от наличия/отсутствия избыточной массы тела/ожирения ($p < 0,001$). **Заключение.** В группах с избыточной массой тела и в группах без избыточной массы тела у женщин с СПКЯ наблюдается увеличение факторов роста.

Ключевые слова: цитокины, EGF, FGF2, FLT3L, PCOS, PDGF AA, PDGF AB/BB, TNF- α , VEGF A.

Для цитирования: Васюкова Е.А., Зайкова Е.К., Калинина О.В., Горелова И.В., Пьянова И.В., Богатырева Е.В., Васильева Е.Ю., Кокина М.А., Гринева Е.Н., Попова П.В. Изменение факторов роста при синдроме поликистозных яичников. Трансляционная медицина. 2023;10(2):77-87. DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-2-77-87.

CHANGES IN GROWTH FACTORS IN POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME

Elena A. Vasukova¹, Ekaterina K. Zaikova¹, Olga V. Kalinina¹,
Inga V. Gorelova¹, Irina V. Pyanova¹, Elena V. Bogatyreva²,
Elena Y. Vasilyeva¹, Maria A. Kokina¹, Elena N. Grineva¹,
Polina V. Popova¹

Corresponding author:

Polina V. Popova,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: pvpopova@yandex.ru

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Limited Liability Company AVA-PETER, Saint Petersburg, Russia

Received 22 January 2023; accepted 02 May 2023.

Abstract

Background. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder affecting 10-15% of women of reproductive age. PCOS is often associated with metabolic disorders, type 2 diabetes, cardiovascular disease, and other complications. In recent years, angiogenesis has been widely discussed as an important factor in the pathogenesis of PCOS. **Objective.** To identify growth factors in women with PCOS compared with healthy women in normal and overweight subgroups. **Design and methods.** This case-control study carried out at the Almazov National Medical Research Centre (ANMRC) included 45 patients with PCOS (22 women with a body mass index (BMI) < 25 kg/m² and 23 women with a BMI > 25 kg/m²) and 45 women with normal ovulation (22 women with a BMI < 25 kg/m² and 23 women with a BMI > 25 kg/m²). Seven growth factors were analyzed in the plasma of patients. **Results.** Compared to the control group, normal weight women with PCOS had higher plasma levels of EGF (medians were 5.57 and 0 pg/ml, $p = 0.040$) and FLT3L (medians were 5.0 and 2.25 pg/ml, $p = 0.018$). Growth factors FGF 2 and TGF alpha were increased in women with PCOS both in overweight and normal weight subgroups ($p < 0.001$). **Conclusion.** In both overweight and non-overweight groups, women with PCOS show an increase in growth factors.

Key words: cytokines, EGF, FGF2, FLT3L, PCOS, PDGF AA, PDGF AB/BB, TNF- α , VEGF A.

For citation: Vasukova EA, Zaikova EK, Kalinina OV, Gorelova IV, Pyanova IV, Bogatyreva EV, Vasilyeva EY, Kokina MA, Grineva EN, Popova PV. Changes in growth factors in polycystic ovarian syndrome. Translatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2023;10(2):77-87. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-2-77-87.

Список сокращений: ГИ — гиперинсулинемия, ГнРГ — гонадолиберин, ГСПГ — гормон, связывающий половые гормоны, ИМТ — индекс массы тела, ИР — инсулинорезистентность, ИСА — индекс свободных андрогенов, ЛГ — лютеинизирующий гормон, МЦ — менструальный цикл, СПКЯ — синдром поликистозных яичников, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон, EGF — эпидермальный фактор роста, FGF2 — фактор роста фибробластов 2 типа, FLT3L —

fms-подобная тирозинкиназа 3, PDGF AA — тромбоцитарный фактор роста, состоящий из двух субъединиц А, PDGF AB/BB — тромбоцитарный фактор роста с субъединицами А и В, TGF- α — трансформирующий фактор роста альфа, VEGF А — сосудистый эндотелиальный фактор роста А.

Введение

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является наиболее распространенным эндокринным

заболеванием, которым страдают 10–15 % женщин репродуктивного возраста. Он характеризуется клинической или биохимической гиперандрогенией, олиго-/ановуляцией и поликистозом яичников, выявляемыми при ультразвуковом исследовании [1]. СПКЯ часто сочетается с различными метаболическими нарушениями, такими как сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания и другие осложнения [2]. Пациентки с СПКЯ имеют более высокую частоту осложнений беременности по сравнению со здоровыми женщинами, таких как выкидыш, преждевременные роды и гестационный сахарный диабет. Кроме того, СПКЯ признан потенциальным фактором риска бесплодия, поскольку он приводит к нарушению овуляции [3]. Несмотря на большое количество проведенных исследований, основные механизмы патогенеза данного заболевания остаются неясными. Изучение инсулинорезистентности (ИР) является доминирующей теорией патогенеза СПКЯ, так как она встречается у 70 % женщин с этим синдромом [4]. Причиной гиперандрогении у этих лиц считают компенсаторную гиперинсулинемию [5]. Гиперинсулинемия (ГИ) приводит к повышению синтеза андрогенов в тека-клетках яичников, пролиферации тека-клеток, ФСГ-стимулированному синтезу эстрогенов, повышению уровня секреции ЛГ, активации гена ГН-РГ, снижению синтеза печенью глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), что в свою очередь ведет к повышению свободного тестостерона [6]. Необходимо отметить особую роль ожирения при СПКЯ. Ожирение увеличивает степень ИР и ГИ при СПКЯ [7]. В большинстве исследований ИР оценивалась на фоне и под влиянием ожирения. В то же время патогенез СПКЯ не ограничивается только ИР и ГИ. Возможно, что основной, генетически обусловленный, фактор — нарушение цикличности выделения гонадолиберина (ГнРГ) или нарушение цирхорального ритма выделения ГнРГ, что чаще выявлялось у пациенток с СПКЯ без избыточного веса/ожирения [8].

В настоящее время активно изучается роль ангиогенеза в патогенезе СПКЯ. Роль ангиогенеза и ангиогенных факторов роста в циклическом функционировании репродуктивной системы женщины несомненна. Рост фолликулов и развитие желтого тела зависят от пролиферации новых капиллярных сосудов. Процесс выбора доминантного фолликула также связан с ангиогенезом, поскольку есть доказательства того, что выбранные фолликулы обладают более развитой микрососудистой сетью, чем другие фолликулы [9]. Ангиогенная активность находится под контролем основных ростовых факторов: сосудисто-эндотелиального фактора

роста, фактора роста фибробластов, эпидермального фактора роста, фактора роста тромбоцитов, инсулиноподобного фактора роста-1, а также цитокинов (таких, как тумор-некротический фактор, интерлейкины) [10]. Первым и хорошо изученным фактором, идентифицированным в качестве ответственного за сосудистые изменения, происходящие во время менструального цикла, был сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF-A) [11]. Считается, что помимо своего прямого стимулирующего влияния на ангиогенез в ткани яичников, он участвует в процессе формирования желтого тела, усиливает интраовариальный кровоток, а также может непосредственно повышать активность ферментов стероидогенеза [8]. Исследование R. Agrawal и соавторов (2002 г.), показало, что секреция VEGF усиливается под действием инсулина, также по данным исследования M. B. Stanek и коллег (2007 г.) было доказано, что гранулезные клетки у женщин с СПКЯ более чувствительны к инсулину [12, 13]. Поскольку ГИ характерна для СПКЯ, возможно, именно ГИ способствует повышению VEGF у женщин с СПКЯ. Эта теория подтверждается другими исследованиями. A. F. Amin и соавторы (2003 г.) и Abd El Aal и коллеги (2005 г.) наблюдали повышенные концентрации инсулиноподобного фактора роста-1 вместе с повышенными концентрациями VEGF у женщин с СПКЯ, что подтверждает доказательства того, что секреция VEGF усиливается инсулином [14, 15].

Дисбаланс других ангиогенных факторов, таких как тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующий фактор роста β (TGF β), основной фактор роста фибробластов (bFGF), лежит в основе увеличения стромальной ткани при СПКЯ и способствует овуляторной дисфункции и развитию синдрома гиперстимуляции яичников в протоколах стимуляции овуляции программ вспомогательных репродуктивных технологий [16, 17]. J. Gao и соавторы (2021 г.) показали, что уровни сывороточных PDGF, EGF и sFlt-1 были повышены у женщин с СПКЯ и оказывали влияние на исход беременности [18]. По данным исследования G. Almahbobi и коллег *in vitro* повышенные концентрации EGF и TGF- α блокировали рост антральных фолликулов и выработку эстрадиола [19].

Цель нашего исследования — определение факторов роста (EGF — эпидермальный фактор роста, VEGF — сосудистый эндотелиальный фактор роста, TGF- α — трансформирующий фактор роста альфа, FGF2 — фактор роста фибробластов 2 типа, FLT3L — fms-подобная тирозинкиназа 3, PDGF AA — тромбоцитарный фактор роста, состоящий из двух субъединиц A, PDGF AB/BB —

тромбоцитарный фактор роста, состоящий из двух субъединиц А и В) у женщин с СПКЯ в сравнении со здоровыми женщинами в подгруппах с избыточной и нормальной массой тела.

Материалы и методы

Данное «случай-контроль» исследование было проведено в Национальном медицинском исследовательском центре имени В. А. Алмазова (НМИЦ им. В. А. Алмазова) в рамках текущего проекта «Разработка системы персонализированной информационной поддержки пациенток с синдромом поликистозных яичников», который стартовал в январе 2021 года. Исследование было одобрено местным этическим комитетом (протокол 3105-21); информированное письменное согласие было получено от всех пациентов.

Дизайн исследования и методика клинического обследования

В исследование были включены 45 пациенток с СПКЯ (22 женщины с индексом массы тела (ИМТ) < 25 кг/м² и 23 женщины с ИМТ > 25 кг/м²) и 45 женщин с нормальной овуляцией (22 женщины с ИМТ < 25 кг/м² и 23 женщины с ИМТ > 25 кг/м²) (контрольная группа). Женщины были сопоставимы по возрасту в обеих группах (табл. 1). Критериями включения в контрольную группу были: возраст от 18 до 40 лет, яичники без признаков поликистоза, отсутствие гиперандрогении, наличие регулярного менструального цикла продолжительностью более 21 дня и менее 35 дней. Диагноз СПКЯ устанавливали в соответствии с пересмотренным Роттердамским консенсусом 2003 года (наличие двух из следующих трех критериев: признаки гиперандрогении — клинические и/или биохимические, признаки хронической ановуляции и ультразвуковые признаки) [1]. Критериями исключения были: гиперпролактинемия, синдром Кушинга, врожденная гиперплазия надпочечников или другие заболевания надпочечников, заболевания щитовидной железы, галакторея, кормление грудью и беременность), снижение толерантности к глюкозе или наличие сахарного диабета 1/2 типа, регулярное употребление препаратов, влияющих на функцию яичников, надпочечников, обмен углеводов и липидов в течение 2 месяцев, предшествующих исследованию.

Методика биохимического исследования крови

Метаболический профиль, включающий глюкозу в плазме крови натощак, инсулин и общий холестерин в сыворотке крови, проводили в цен-

тральной клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Забор крови для исследований производили из локтевой вены утром, после 14-часового голодания. Общий холестерин сыворотки крови определяли на биохимическом анализаторе COBAS INTEGRA 400 фирмы Roche (Швейцария) с использованием реактивов, калибраторов и контролей этой же фирмы. Референтные значения для этого метода: 0,0–5,17 ммоль/л для общего холестерина. ИР определяли на модели НОМА-IR по следующей формуле: (глюкоза натощак в ммоль/л × инсулин натощак в мкЕд) / 22,5 [20].

Методика гормонального исследования крови

Забор крови для исследования сывороточных уровней ЛГ, ФСГ, тестостерона, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), инсулина, лептина, андростендиона, проводили утром на 3–5 день менструального цикла. Исследование уровня сывороточного ЛГ, ФСГ, тестостерона, глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПГ), инсулина, проводили иммунохимическим методом на автоматическом электрохемилюминесцентном анализаторе Elecsys 2010 фирмы Roche-Diagnostics (Германия) с использованием наборов реактивов и калибраторов той же компании. Референтные значения для этого метода: 1–10 мМЕ/мл для ЛГ, 1,8–10,5 мМЕ/мл для ФСГ (в фолликулярной фазе), 0,29–1,67 нмоль/л для тестостерона, 26,10–110,00 нмоль/л для ГСПГ и 2,6–24,9 мкЕд/мл для инсулина. Исследование уровня сывороточного андростендиона проводили с использованием реактивов фирмы DRG, Германия, с референтными значениями 0,75–3,89 нг/мл. Определение лептина (реактивы фирмы EIA) проводили методом ручного иммуноферментного анализа. Референтные значения по этому методу составляют 3,63–11,09 нг/мл.

Методика определения факторов роста

Семь факторов роста (EGF, FGF2, FLT3L, PDGF AA, PDGF AB/BB, VEGF, TGF- α) были проанализированы в плазме пациентов с использованием набора реактивов Luminex®xMAP™ от Merck (Германия). Мультиплексные анализы проводили в соответствии с протоколом производителя: панель с магнитными шариками цитокинов/хемокинов человека HCYTMAG-60K-PX38. Luminex® использует запатентованные технологии для внутренней цветовой маркировки микросфер двумя флуоресцентными красителями. Используя концентрацию этих красителей, создали наборы шариков, покрытых захватывающим ан-

тителом. После захвата анализируемого образца шариком вводили биотинилированное детектирующее антитело. Затем реакционную смесь инкубировали с конъюгатом стрептавидин-PE для завершения реакции на поверхности каждой микросферы. Каждая отдельная микросфера была идентифицирована, и результат ее биоанализа был количественно оценен на основе флуоресцентных репортерных сигналов. Данные выражали в пикограммах на миллилитр (пг/мл) или нанограммах на миллилитр (нг/мл) [21].

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics для Windows, версия 26, IBM Corp., Армонк, штат Нью-Йорк, США. Распределение переменных было проверено с использованием критерия Шапиро-Уилка в каждой группе, и числовые переменные показали ненормальное распределение. Результаты были представлены в виде медианы и интерквартильных диапазонов для клинических, биохимических, гормональных параметров и факторов роста. Их межгрупповые сравнения проводились с использованием теста Манна-Уитни. Корреляционный анализ уровней факторов роста проводили с использованием коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты

Клинико-лабораторные характеристики

Характеристики всех пациенток приведены в таблице 1. У женщин с СПКЯ была выше средняя продолжительность менструального цикла ($p < 0,001$), более высокие уровни инсулина ($p = 0,001$), ЛГ ($p < 0,001$), ФСГ ($p < 0,001$), общего тестостерона ($p < 0,001$), андростендиона ($p < 0,001$) и индекса свободных андрогенов ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой. При сравнении в подгруппе без избыточной массы тела женщины с СПКЯ имели более высокие уровни общего холестерина ($p = 0,003$) и ЛГ ($p < 0,001$), чем женщины без СПКЯ. Также обращает внимание, что средний уровень гликемии был выше в группе контроля по сравнению с группой СПКЯ (медианы 4,9 и 5,1 ммоль/л соответственно), что может быть обусловлено тем, что часть из них соблюдала диету по собственной инициативе до включения в исследование.

Сравнительная характеристика уровней факторов роста

Данные, полученные в результате сравнительного анализа уровней факторов роста у женщин

с СПКЯ и контрольной группой представлены в таблице 2. У женщин с СПКЯ были более высокие уровни EGF ($p = 0,008$), PDGF AB/BB ($p = 0,004$), FGF 2 ($p < 0,001$), FLT 3L ($p = 0,017$), TGF- α ($p < 0,001$). При анализе в подгруппах с избыточным весом и без него, уровни EGF и FLT3L были выше в подгруппе без избыточного веса, тогда как уровни FGF2 и TGF- α были повышены как в подгруппе с избыточным весом, так и без него.

Корреляция факторов роста с другими параметрами

В ходе корреляционного анализа установлены прямые связи PDGF AA с общим тестостероном ($r = 0,320$, $p = 0,039$), VEGF a с общим тестостероном ($r = 0,344$, $p = 0,026$) и PDGF AB/BB с общим тестостероном ($r = 0,346$, $p = 0,025$) и ИСА ($r = 0,344$, $p = 0,034$). Все выявленные связи имели умеренную тесноту по шкале Чеддока. При разделении пациенток по весу, у женщин с СПКЯ и наличием избыточной массы/ожирения были выявлены статистически значимые прямые корреляционные связи заметной тесноты по шкале Чеддока PDGF AA с общим тестостероном ($r = 0,624$, $p = 0,002$), VEGF a с общим тестостероном ($r = 0,477$, $p = 0,025$) и PDGF AB/BB с общим тестостероном ($r = 0,551$, $p = 0,008$) и ИСА ($r = 0,553$, $p = 0,014$). В подгруппе женщин с СПКЯ без избыточного веса не было выявлено статистически значимых прямых корреляционных связей факторов роста с общим тестостероном, андростендионом, инсулином, индексом НОМА и ИСА.

Обсуждение

В результате проведенного исследования выявлено повышение ряда факторов роста (EGF, FGF2, FLT3L, TGF- α) у женщин с СПКЯ. Из них наименее исследованным при СПКЯ является TGF- α .

В ходе поиска в российских и международных реферативных базах нами было найдено лишь одно исследование TGF- α у женщин с СПКЯ [22]. Лихачева В. В. и соавторы (2018 г.) выявили сниженный уровень данного ФР в фолликулярной жидкости у женщин с СПКЯ [22]. В нашем исследовании впервые было выявлено повышение уровня TGF- α у женщин с СПКЯ в плазме по сравнению с группой контроля.

TGF- α вместе с EGF играют важную роль в пролиферации клеток гранулезы антральных фолликулов, размером от 1 до 5 мм, и в то же время защищают фолликулы от воздействия на их гранулезу ФСГ [10]. Этот механизм позволяет фолликулам достаточно долго находиться на данной стадии, например, при беременности и при

Таблица 1. Сравнение клинических и лабораторных характеристик участников
Table 1. Comparison of clinical and laboratory characteristics of participants

	ИМТ ≤ 25		P*	ИМТ ≥ 25		P*	СПКЯ (n = 45)	Контроль (n = 45)	P**
	СПКЯ (n = 22)	Контроль (n = 22)		СПКЯ (n = 23)	Контроль (n = 23)				
Возраст, годы	27 [24–30]	27 [25–29]	0,981	27 [22,5–30,5]	30 [28–30,5]	0,062	27 [23–30]	28 [26–30]	0,841
ИМТ	21,9 [20–23,8]	21,5 [20–22,5]	0,231	33,9 [28,2–37,9]	28,7 [27,3–33,1]	0,065	25,3 [21,8–33,9]	26 [21,6–28,7]	0,560
Средняя продолжительность МЦ, дни	30 [28–37]	28 [28–29]	0,007*	30 [28–50]	28 [28–29]	0,007*	30 [28–40]	28 [28–29]	< 0,001**
Глюкоза н/г, ммоль/л	4,7 [4,5–5,1]	4,9 [4,6–5,1]	0,690	5,0 [4,8–5,2]	5,3 [5,0–5,5]	0,037*	4,9 [4,6–5,2]	5,1 [4,8–5,3]	0,036**
Инсулин, мкЕд/мл	7,0 [4,3–8,7]	6,4 [4,8–8,8]	0,888	18,2 [12,4–23,7]	9,5 [6,7–17,0]	0,001*	10,5 [6,6–20,3]	7,6 [5,6–10,1]	0,001**
Лептин, нг/мл	18,4 [11,3–35,6]	16,3 [9,3–48,7]	0,606	40,2 [30–89,7]	37,6 [25,2–48,8]	0,318	33,7 [13,2–52,4]	30,1 [12,4–48,7]	0,340
Индекс НОМА	1,4 [1–1,8]	1,4 [0,9–2]	0,925	4,3 [2,7–5,4]	2,1 [1,5–3,8]	0,003*	2,2 [1,4–4,6]	1,7 [1,2–2,4]	0,004**
Общий холестерин, мг/д	4,9 [4,3–5,4]	4,2 [0,6–4,9]	0,003*	4,4 [3,8–5,3]	4,7 [4,3–5,1]	0,606	4,8 [4,2–5,3]	4,4 [3,9–5]	0,004**
ФСГ, мМЕ/мл	6,0 [5,0–6,9]	6,7 [5,8–8,1]	0,058	4,8 [4,4–5,7]	6,5 [5,6–7,7]	< 0,001*	5,3 [4,7–6,3]	6,6 [5,7–8]	0,002**
ЛГ, мМЕ/мл	11,1 [6,7–14,6]	5,9 [4,8–7,3]	< 0,001*	7,4 [6,6–12,1]	6,3 [4,6–7,6]	0,050	8,3 [6,6–12,8]	6,2 [4,7–7,5]	< 0,001**
Общий тестостерон, нмоль/л	1,5 [1,2–2,1]	0,8 [0,7–1,2]	< 0,001*	1,8 [1,4–2,3]	1,1 [0,7–1,3]	< 0,001*	1,7 [1,3–2,2]	0,89 [0,7–1,2]	< 0,001**
Андростендион, нг/мл	3,0 [2,3–4,9]	2,1 [1,3–2,7]	0,005*	3,5 [2,2–4,6]	2,2 [1,8–3,4]	0,018*	3,3 [2,3–4,8]	2,1 [1,6–2,8]	< 0,001**
ГСПГ, нмоль/л	57,0 [40,6–80,1]	82,4 [55,9–102,4]	0,062	26,7 [15,9–41,8]	59,0 [40,3–78,4]	0,001*	41,8 [25,1–62,6]	63,8 [51,4–95,4]	< 0,001**
ИСА, %	2,8 [1,8–3,8]	1,0 [0,9–1,4]	0,003*	5,0 [3,4–9,5]	1,7 [1,4–2,9]	< 0,001*	3,8 [2,1–6,6]	1,4 [0,9–2,1]	< 0,001**

Результаты представлены в виде медиан и межквартильных размахов. ИМТ — индекс свободных андрогенов, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон, ЛГ — лютеинизирующий гормон, МЦ — менструальный цикл, СПКЯ — синдром поликистозных яичников, ГСПГ — гормон, связывающий половые гормоны. Примечание: * сравнение СПКЯ с контрольной группой с помощью критерия Манна-Уитни, значение $P < 0,05$ считалось значимым (*), ** — сравнение женщин с СПКЯ и группой контроля без разделения по весу.

Таблица 2. Сравнение факторов роста между СПКЯ и группой контроля

Table 2. Comparison of growth factors between PCOS and controls

	ИМТ ≤ 25		P*	ИМТ > 25		P*	СПКЯ (n = 45)	Контроль (n = 45)	P**
	СПКЯ (n = 22)	Контроль (n = 22)		СПКЯ (n = 23)	Контроль (n = 23)				
EGF, пг/мл	5,57 [0,0–12,85]	0,0 [0,0–4,42]	0,040*	2,25 [0,21–6,49]	0,0 [0,0–4,86]	0,079	2,2 [0–10,4]	0 [0–4,4]	0,008**
PDGF AA, пг/мл	462,48 [284,84–797,1]	428,22 [166,49–549,74]	0,270	387,6 [247,95–812,14]	344,53 [225,76–538,12]	0,423	410,9 [281–797]	426,3 [216,6–549,7]	0,198
PDGF AB/BB, пг/мл	7 488,4 [4 825,93–10 910,01]	6 111,17 [3 511,4–7 622,8]	0,213	7 311,4 [4 303,85–11 776,66]	4 397,67 [3 719,19–7 640,57]	0,138	7 311 [4770–11 590]	6 048 [3 658–7 622]	0,044**
FGF 2, пг/мл	30,68 [21,07–63,87]	14,97 [4,83–21,07]	0,001*	33,56 [22,44–43,59]	18,14 [12,34–30,65]	0,017*	31,2 [21–51,7]	18,1 [11,4–26,4]	<0,001**
FLT 3L, пг/мл	5,01 [2,65–7,32]	2,25 [0,0–4,94]	0,018*	6,36 [1,73–7,55]	3,44 [0,82–5,69]	0,252	5 [2,3–7,3]	2,8 [0–5,3]	0,017**
VEGF A, пг/мл	9,79 [5,46–20,24]	10,04 [1,35–23,29]	0,647	15,43 [8,3–29,05]	12,04 [1,0–23,16]	0,187	11,9 [7,1–25,4]	10,9 [1,3–23,2]	0,204
TGF-α, пг/мл	1,08 [0,4–2,39]	0,17 [0,0–0,59]	0,001*	1,39 [0,59–2,04]	0,4 [0,0–0,73]	0,007*	1,2 [0,4–2,3]	0,2 [0–0,6]	<0,001**

Результаты представлены в виде медиан и межквартильных размахов. EGF — эпидермальный фактор роста, FGF2 — фактор роста фибробластов 2 типа, FLT3L — fms-подобная тирозинкиназа 3, PDGF AA — тромбоцитарный фактор роста, состоящий из двух субъединиц A, PDGF AB/BB — тромбоцитарный фактор роста с субъединицами A и B, VEGF A — сосудистый эндотелиальный фактор роста A, TGF-α — трансформирующий фактор роста альфа. Примечание: * сравнение СПКЯ с контрольной группой с помощью критерия Манна-Уитни, значение $P < 0,05$ считалось значимым (*), ** — сравнение женщин с СПКЯ и группой контроля без разделения по весу.

длительном воздействии агонистов люлиберина (при лечении эндометриоза и миомы матки), а также способствует формированию пула данных фолликулов. Снижение концентрации EGF и TGF- α в фолликулах более 4–5 мм в диаметре позволяет ФСГ воздействовать на гранулезу этих фолликулов [23, 24]. Таким образом, повышенный уровень TGF- α может вносить вклад в нарушение овуляции, характерное для женщин с СПКЯ. Необходимы дальнейшие исследования, для уточнения роли TGF- α в патогенезе СПКЯ.

EGF относится к наиболее мощным стимуляторам клеточной пролиферации. Он обнаружен в клетках гранулезы, стромальных клетках эндометрия, молочных железах и других тканях, обладает онкогенным эффектом в эстрогензависимых тканях (эндометрий, молочные железы) [10]. Гиперэкспрессия рецептора эпидермального фактора роста часто является неблагоприятным фактором прогноза течения различных опухолей эпителиального происхождения, в частности, при серозном раке яичников [25]. В исследовании J. Gao и соавторов (2021 г.), изучавших связь между повышением уровней EGF и PDGF у женщин с СПКЯ с наличием невынашивания в анамнезе, уровни сывороточных EGF и PDGF в группе невынашивания беременности были выше, чем в группе успешных родов [26]. По данным нашего исследования, уровень EGF был выше у женщин с СПКЯ по сравнению с контрольной группой в подгруппе без избыточного веса/ожирения. Значимой разницы в процентном соотношении невынашивания между группами СПКЯ и контроля в нашем исследовании не было, возможно, в связи с малым количеством женщин с беременностями в анамнезе.

Другим важным ангиогенным фактором является FGF2, участвующий в паракриной передаче сигналов внутри фолликула. В исследованиях *in vitro* было показано, что FGF2 улучшает пролиферацию гранулезы и тека-клеток, а также рост примордиальных и первичных фолликулов [27]. Дифференцировка клеток гранулезы яичников осуществляется с помощью фактора роста фибробластов [28] посредством экспрессии рецепторов лютеинизирующего гормона (ЛГ) в клетках гранулезы и пролиферирующих зародышевых клетках яичников [29]. Исследование K. Patil и коллег (2021 г.) выявило более низкий уровень FGF2 сыворотки крови у женщин с СПКЯ и нормальным весом по сравнению с группой контроля [30]. Наши данные не согласуются с данным исследованием. Уровень FGF2 был выше в группе женщин с СПКЯ, независимо от наличия/отсутствия избыточного веса/ожирения.

Тромбоцитарный фактор роста (PDGF) в основном продуцируется и высвобождается тромбоцитами, мононуклеарными макрофагами, эндотелиальными клетками сосудов, гладкомышечными клетками сосудов, плацентарными и эмбриональными клетками и мезангиальными клетками. PDGF передает информацию через тирозинкиназный путь паракриным образом в яичник и играет важную роль в регуляции роста ооцитов и развития эмбриона [31]. PDGF представляет собой димерный гликопротеин с молекулярной массой 28–32 кДа, который может состоять из двух субъединиц A (PDGF-AA), двух субъединиц B (PDGF-BB) или из субъединиц A и B (PDGF-AB) [32]. В ранее упоминавшемся исследовании J. Gao и соавторов (2021 г.) уровень PDGF в группе невынашивания беременности был выше, чем в группе успешных родов у женщин с СПКЯ. Той же группой ученых на другой выборке пациенток был выявлен более высокий уровень PDGF в группе СПКЯ по сравнению с группой контроля [18]. Наши данные согласуются с результатами предыдущих работ. В нашем исследовании уровень PDGF AB/BB был выше в группе женщин с СПКЯ.

По данным R. Agrawal и коллег (1998 г.), уровень VEGF в сыворотке был значительно выше у женщин с СПКЯ по сравнению с группой контроля [33]. Эти данные были сопоставимы с результатами двух исследований P. G. Artini и соавторов, проведенных в 2006 и 2009 годах, в которых женщины с СПКЯ имели также более высокий уровень VEGF [34, 35]. Наше исследование не выявило повышения VEGF у женщин с СПКЯ по сравнению с контрольной группой. Возможно, несоответствие обусловлено методологическими различиями и определением VEGF в разных биологических жидкостях.

Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет ряд ограничений, в частности, малый размер выборки, который мог обусловить отсутствие различий в уровнях ФР. Кроме того, наблюдательный характер исследования не дает возможности сделать окончательный вывод о причинно-следственной связи повышения уровня факторов роста и их роли в патогенезе СПКЯ. Необходимы дальнейшие поиски для подтверждения данных, полученных в ходе настоящей работы.

Заключение

Наше исследование впервые продемонстрировало повышение уровня TGF- α и FGF2, а также подтвердило повышение уровней факторов роста

EGF, FLT3L, PDGF AB/BB у пациенток с СПКЯ по сравнению с контрольной группой. Факторы роста EGF и FLT3L были выше в подгруппе без избыточного веса, тогда как уровни FGF2 и TGF- α были повышены как в подгруппе с избыточным весом, так и без него. Таким образом, можно предположить, что повышенная продукция факторов роста при СПКЯ не связана с наличием избыточного веса/ожирения и может являться стимулирующим фактором к продукции андрогенов, о чем свидетельствует наличие прямых корреляционных связей между ФР (PDGF AA, PDGF AB/BB, VEGF) и общим тестостероном и андростендионом.

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 поддержке следующего источника: государственное задание № 25, регистрационный номер 121031100288-5. Кроме того, для решения задач по сравнению цитокинового профиля у женщин с СПКЯ и контрольной группы использованы образцы из коллекции, собранной от участниц исследования «Изучение влияния разных способов снижения веса на фертильность и микробиом женщин с ожирением и СПКЯ», выполненного в 2018–2020 гг. / The study was carried out with the support of the following source: State assignment No. 25, registration number 121031100288-5. In addition, to solve the problems of comparing the cytokine profile in women with PCOS and the control group, samples from the collection collected from participants of the study “Studying the effect of different methods of weight loss on fertility and microbiome of obese women and PCOS”, performed in 2018–2020, were used.

Список литературы / References

1. The Rotterdam ESHRE/ASRM — sponsored PCOS consensus workshop group, Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human Reproduction*. 2004; 19(1):41–47. DOI: 10.1093/humrep/deh098.
2. Aziz M, Sidemann JJ, Faber J, et al. Polycystic ovary syndrome: cardiovascular risk factors according to specific phenotypes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015; 94(10):1082–1089. DOI: 10.1111/aogs.12706.
3. Tan S, Hahn S, Benson S, et al. Psychological implications of infertility in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2008; 23(9):2064–2071. DOI: 10.1093/humrep/den227.
4. Goodarzi MO, Korenman SG. The importance of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2003; 80(2):255–258. DOI: 10.1016/s0015-0282(03)00734-9.
5. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1980; 50(1):113–116. DOI: 10.1210/jcem-50-1-113.
6. Nestler JE, Jakubowicz DJ, de Vargas AF, et al. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83(6):2001–2005. DOI: 10.1210/jcem.83.6.4886.
7. Mozhejko LF, Potockaya AA. Polycystic ovarian syndrome: a modern view on the problem (review). *Vestnik of KSMA named after I. K. Akhunbaev*. 2022. In Russian [Можейко Л.Ф., Потоцкая А.А. Синдром поликистозных яичников: современный взгляд на проблему (обзор литературы). *Вестник Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева*. 2022, 6: 47–52].
8. Dedov II, Melnichenko GA, Andreeva EN, et al. Polycystic ovary syndrome. *MIA: Moscow*, 2007. P. 368. In Russian [Дедова И.И., Мельниченко Г.А. Синдром поликистозных яичников. *МИА. Москва*, 2007. С. 368].
9. Ma T, Cui P, Tong X, et al. Endogenous Ovarian Angiogenesis in Polycystic Ovary Syndrome-Like Rats Induced by Low-Frequency Electro-Acupuncture: The CLARITY Three-Dimensional Approach. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(11):3500. DOI: 10.3390/ijms19113500.
10. Zenkina VG. Factors of angiogenesis in the development of physiological and pathological processes of the female gonads. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2016; 15(4):111–119. In Russian [Зенкина В.Г. Факторы ангиогенеза при развитии физиологических и патологических процессов женской гонады. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016;15(4):111–119] DOI: 10.20538/1682-0363-2016-4-111-119.
11. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor. *Trends Cardiovasc Med*. 1993; 3(6):244–250. DOI: 10.1016/1050-1738(93)90046-9.
12. Agrawal R, Jacobs H, Payne N, et al. Concentration of vascular endothelial growth factor released by cultured human luteinized granulosa cells is higher in women with polycystic ovaries than in women with normal ovaries. *Fertil Steril*. 2002; 78(6):1164–1169. DOI: 10.1016/s0015-0282(02)04242-5.
13. Stanek MB, Borman SM, Molskness TA, et al. Insulin and insulin-like growth factor stimulation of vascular endothelial growth factor production by luteinized granulosa cells: comparison between polycystic ovarian syndrome (PCOS) and non-PCOS women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(7):2726–2733. DOI: 10.1210/jc.2006-2846.

14. Amin AF, Abd el-Aal DE, Darwish AM, et al. Evaluation of the impact of laparoscopic ovarian drilling on Doppler indices of ovarian stromal blood flow, serum vascular endothelial growth factor, and insulin-like growth factor-1 in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2003; 79(4):938–941. DOI: 10.1016/s0015-0282(02)04849-5.
15. Abd El Aal DE, Mohamed SA, et al. Vascular endothelial growth factor and insulin-like growth factor-1 in polycystic ovary syndrome and their relation to ovarian blood flow. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005; 118(2):219–224. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2004.07.024.
16. Tal R, Seifer DB, Arici A. The emerging role of angiogenic factor dysregulation in the pathogenesis of polycystic ovarian syndrome. *Semin Reprod Med*. 2015; 33(3):195–207. DOI: 10.1055/s-0035-1552582.
17. Qu J, Che Y, Xu P, et al. The Higher Response of Vascular Endothelial Growth Factor and Angiotensin-II to Human Chorionic Gonadotropin in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Fertil Steril*. 2015; 8(4):373–378. DOI: 10.22074/ijfs.2015.4176.
18. Gao J, Song Y, Wang D, et al. Serum Levels of PDGF, EGF, and sFlt-1 in Patients with Polycystic Ovary Syndrome and Their Predictive Effects on Pregnancy Outcomes. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021; 2021:7118464. DOI: 10.1155/2021/7118464.
19. Almahbobi G, Nagodavithane A, Trounson AO. Effects of epidermal growth factor, transforming growth factor alpha and androstenedione on follicular growth and aromatization in culture. *Hum Reprod*. 1995; 10(10):2767–2772. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a135789.
20. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985; 28(7):412–419. DOI: 10.1007/BF00280883.
21. Rudik DV, Gulidova OV. Multiplex analysis on the Luminex platform. Development and registration of medicines. 2014; 3:98–104. In Russian [Рудик Д.В., Гулидова О.В. Мультиплексный анализ на платформе Luminex. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2014; 3:98–104].
22. Zorina VN, Likhacheva VV, Zorina RM, et al. Imbalance in cytokine network/regulatory transport protein system in various types of infertility during in vitro fertilization programs. *Medical Immunology (Russia)*. 2018; 20(2):203–214. In Russian [Зорина В.Н., Лихачева В.В., Зорина Р.М. и др. Дисбаланс в системе «цитокиновая сеть — регуляторно-транспортные белки» при различных видах бесплодия в программах экстракорпорального оплодотворения. Медицинская иммунология. 2018; 20(2):203–214]. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-2-203-214.
23. Furger C, Cronier L, Poirot C, et al. Granulosa cells in culture exhibit functional cyclic AMP-regulated gap junctions. *Mol Hum Reprod*. 1996; 2(8):541–548. DOI: 10.1093/molehr/2.8.541.
24. Gaytan F, Barreiro ML, Chopin LK, et al. Immunolocalization of ghrelin and its functional receptor, the type 1a growth hormone secretagogue receptor, in the cyclic human ovary. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(2):879–887. DOI: 10.1210/jc.2002-021196.
25. Antoneeva II, Petrov SB. Markers of apoptosis and proliferation of tumor cells in the dynamics of progression of ovarian cancer. *Oncology (Ukrainian)*. 2008; 2:234–237. In Russian [Антонеева И.И., Петров С.Б. Маркеры апоптоза и пролиферации опухолевых клеток в динамике прогрессирования рака яичника. Онкология. 2008; 2:234–237].
26. Gao J, Song Y, Huang X, et al. The expression of platelet-derived growth factor, epidermal growth factor, and insulin-like growth factor-II in patients with polycystic ovary syndrome and its correlation with pregnancy outcomes. *Ann Palliat Med*. 2021; 10(5):5671–5678. DOI: 10.21037/apm-21-1003.
27. Plendl J. Angiogenesis and vascular regression in the ovary. *Anat Histol Embryol*. 2000; 29(5):257–266. DOI: 10.1046/j.1439-0264.2000.00265.x.
28. Adashi EY, Resnick CE, Croft CS, et al. Basic fibroblast growth factor as a regulator of ovarian granulosa cell differentiation: a novel non-mitogenic role. *Mol Cell Endocrinol*. 1988; 55(1):7–14. DOI: 10.1016/0303-7207(88)90085-8.
29. Gospodarowicz D, Plouët J, Fujii DK. Ovarian germinal epithelial cells respond to basic fibroblast growth factor and express its gene: implications for early folliculogenesis. *Endocrinology*. 1989; 125(3):1266–1276. DOI: 10.1210/endo-125-3-1266.
30. Patil K, Hinduja I, Mukherjee S. Alteration in angiogenic potential of granulosa-lutein cells and follicular fluid contributes to luteal defects in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2021; 36(4):1052–1064. DOI: 10.1093/humrep/deaa351.
31. Di Pietro M, Scotti L, Irusta G, et al. Local administration of platelet-derived growth factor B (PDGFB) improves follicular development and ovarian angiogenesis in a rat model of Polycystic Ovary Syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2016; 433:47–55. DOI: 10.1016/j.mce.2016.05.022.
32. Florova MS. The role of growth factors in the pathogenesis of endometriosis. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2019; 68(3):71–80. In Russian [Флорова М.С. Роль ростовых факторов в патогенезе эндометриоза. Журнал акушерства и женских болезней. 2019; 68(3):71–80]. DOI: 10.17816/JOWD68371-80.
33. Agrawal R, Sladkevicius P, Engmann L, et al. Serum vascular endothelial growth factor concentrations and ovarian stromal blood flow are increased in women with polycystic ovaries. *Hum Reprod*. 1998; 13(3):651–655. DOI: 10.1093/humrep/13.3.651.

34. Artini PG, Monti M, Matteucci C, et al. Vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in polycystic ovary syndrome during controlled ovarian hyperstimulation. *Gynecol Endocrinol.* 2006; 22(8):465–470. DOI: 10.1080/09513590600906607.

35. Artini PG, Ruggiero M, Parisen Toldin MR, et al. Vascular endothelial growth factor and its soluble receptor in patients with polycystic ovary syndrome undergoing IVF. *Hum Fertil (Camb).* 2009; 12(1):40–44. DOI: 10.1080/14647270802621358.

Информация об авторах:

Васюкова Елена Андреевна, младший научный сотрудник НИЛ эндокринных заболеваний у беременных, Институт эндокринологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Зайкова Екатерина Константиновна, младший научный сотрудник НИЛ аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний, НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Калинина Ольга Викторовна, д.б.н., профессор кафедры лабораторной медицины и генетики, ведущий научный сотрудник НИЛ аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний, НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Горелова Инга Вадимовна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с клиникой, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Пьянова Ирина Вениаминовна, лаборант-исследователь НИЛ эндокринных заболеваний у беременных, Институт эндокринологии, врач ультразвуковой диагностики, Консультативно-диагностическое отделение Перинатального центра, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Богатырева Елена Васильевна, к.м.н., врач акушер-гинеколог, репродуктолог, ООО «АВА-ПЕТЕР»;

Васильева Елена Юрьевна, заведующая центральной клинико-диагностической лабораторией, врач клинической лабораторной диагностики, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

Кокина Мария Александровна, младший научный сотрудник НИЛ метаболических заболеваний и микробиоты, НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Гринева Елена Николаевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, главный внештатный специалист-эндокринолог по Северо-Западному федеральному округу, директор Института эндокринологии, заведующий кафедрой эндокринологии Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Попова Полина Викторовна, к.м.н., заведующий НИЛ метаболических заболеваний и микробиоты, НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Elena A. Vasukova, Junior Researcher, Research Laboratory of Endocrine Diseases in Pregnancy, Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre;

Ekaterina K. Zaikova, Junior Researcher, Research Laboratory of Autoimmune and Autoinflammatory Diseases, World-Class Research Center for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Olga V. Kalinina, MD, PhD, Professor, Leading Researcher, Research Laboratory of Autoimmune and Autoinflammatory Diseases, World-Class Research Center for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Inga V. Gorelova, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology with Clinic, Almazov National Medical Research Centre;

Irina V. Pyanova, Research laboratory assistant, Research Laboratory of Endocrine Diseases in Pregnancy, Institute of Endocrinology, Specialist of ultrasound diagnostics in CDD, Almazov National Medical Research Centre;

Elena V. Bogatyreva, MD, PhD, Obstetrician-gynecologist, Reproductive specialist, Limited Liability Company AVA-PETER;

Elena Y. Vasilyeva, Head of Clinical Diagnostic Laboratory, Laboratory Diagnostics Specialist, Almazov National Medical Research Centre;

Maria A. Kokina, Junior Researcher, Research Laboratory of Metabolic Disorders and Microbiota, Department of Genetic Risks and Personalized Prevention, World-Class Research Center for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Elena N. Grineva, MD, PhD, Professor, the Chief endocrinologist of the North-West Federal District, Director of Endocrinology Institute, Almazov National Medical Research Centre;

Polina V. Popova, PhD, Head of the Research Laboratory of Metabolic Disorders and Microbiota, Department of Genetic Risks and Personalized Prevention, World-Class Research Center for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre.

ВОЗМОЖНОСТИ ПЭТ/КТ С 11С-ХОЛИНОМ КАК МЕТОДА ТОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ АДЕНОМ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ

Погосян К. А., Каронова Т. Л., Рыжкова Д. В., Яневская Л. Г., Цой У. А., Юдина О. В., Иваниха Е. В., Гринева Е. Н.

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

Контактная информация:

Погосян Карина Александровна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: karina.a.pogosyan@gmail.com

Статья поступила в редакцию 09.02.2023
и принята к печати 28.04.2023.

Резюме

Актуальность. Топическая диагностика первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) остается актуальной проблемой ввиду высокой частоты развития персистенции и рецидивов после хирургического лечения. На предоперационном этапе проводится поиск источника гиперпродукции паратиреоидного гормона с помощью инструментальных методов: ультразвуковое исследование (УЗИ), скинтиграфия околощитовидных желез (ОЩЖ) и мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ). Случаи персистенции и рецидивов ПГПТ после паратиреоидэктомии могут быть обусловлены множественным характером поражения ОЩЖ или их эктопированным расположением. С целью улучшения диагностики применяются дополнительные методы визуализации аденом ОЩЖ, например, позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ/КТ). **Цель.** Сравнить чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с 11С-холином с характеристиками традиционных методов топической диагностики аденом ОЩЖ. **Материалы и методы.** Были проанализированы данные 16 пациентов с ПГПТ. Всем пациентам было выполнено УЗИ. Субтракционная скинтиграфия с ^{99m}Tc -технетрилом/ ^{99m}Tc -пертехнитатом и МСКТ были выполнены 12 и 16 больным соответственно. ПЭТ/КТ с 11С-холином использовалась в качестве завершающего визуализирующего метода у всех пациентов. За истинно положительный результат принимались случаи совпадения результатов как минимум двух исследований. **Результаты.** Чувствительность ПЭТ/КТ с 11С-холином составила 94 %, МСКТ, субтракционной скинтиграфии с ^{99m}Tc -технетрилом/ ^{99m}Tc -пертехнитатом и УЗИ — 75 %, 69 % и 63 % соответственно. Специфичность ПЭТ/КТ с 11С-холином, МСКТ, скинтиграфии с ^{99m}Tc -технетрилом/ ^{99m}Tc -пертехнитатом и УЗИ составила 100 %, 84 %, 76 % и 68 % соответственно. **Заключение.** ПЭТ/КТ с 11С-холином характеризовалась наилучшей чувствительностью и специфичностью среди всех методов топической диагностики ПГПТ и может стать альтернативой для визуализации аденом ОЩЖ при получении отрицательных или сомнительных результатов на предыдущих этапах диагностики.

Ключевые слова: мультиспиральная компьютерная томография, первичный гиперпаратиреоз, ПЭТ/КТ, скинтиграфия, 11С-холин.

Для цитирования: Погосян К.А., Каронова Т.Л., Рыжкова Д.В., Яневская Л.Г., Цой У.А., Юдина О.В., Иваниха Е.В., Гринева Е.Н. Возможности ПЭТ/КТ с 11С-холином как метода топической диагностики аденом околощитовидных желез у больных первичным гиперпаратиреозом. Трансляционная медицина. 2023;10(2):88-95. DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-2-88-95.

ROLE OF 11C-CHOLINE PET/CT IN PARATHYROID ADENOMAS' LOCALIZATION IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

Karina A. Pogolian, Tatiana L. Karonova, Daria V. Ryzhkova, Liubov G. Yanevskaya, Uliana A. Tsoy, Olga V. Yudina, Elena V. Ivanikha, Elena N. Grineva

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Karina A. Pogolian,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.

E-mail: karina.a.pogolian@gmail.com

Received 09 February 2023; accepted
28 April 2023.

Abstract

Background. Topical diagnosis of primary hyperparathyroidism (PHPT) remains an urgent problem due to the high incidence of persistence and recurrence after surgical treatment. At the preoperative stage, a search for the parathyroid hormone hyperproduction source is performed using instrumental methods: ultrasound, scintigraphy of the parathyroid glands (PTG) and multislice computed tomography (MSCT). The cause of PHPT persistence and recurrence after parathyroidectomy may be the multiple nature of PTG lesions or their ectopic location. Additional methods of visualization of PTG adenomas can be used to improve diagnosis (PET/CT). **Objective.** To compare the sensitivity and specificity of PET/CT with 11C-choline with the traditional visualization techniques. **Design and methods.** 16 PHPT patients were analyzed. All patients underwent US, subtraction scintigraphy with 99mTc-technetium/99mTc-pertechnetate and CT were performed in 12 and 16 patients, respectively. 11C-choline PET/CT was used for all patients. Imaging results' coincidence of two methods were labeled as the true one. **Results.** The sensitivity of PET/CT with 11C-choline was 94 %, CT, subtraction scintigraphy with 99mTc-technetium/99mTc-pertechnetate and US — 75 %, 69 % and 63 %, respectively. The specificity of PET/CT with 11C-choline, CT, scintigraphy with 99mTc-technetium/99mTc-pertechnetate, and US was 100 %, 84 %, 76 %, and 68 %, respectively. **Conclusion.** PET/CT with 11C-choline demonstrated best sensitivity and specificity among all methods and can become an alternative in PHPT diagnostics in case of negative or inconclusive results of previous visualization.

Key words: 11C-choline, computed tomography, PET/CT, primary hyperparathyroidism, scintigraphy.

For citation: Pogolian KA, Karonova TL, Ryzhkova DV, Yanevskaya LG, Tsoy UA, Yudina OV, Ivanikha EV, Grineva EN. Role of 11C-choline PET/CT in parathyroid adenomas' localization in patients with primary hyperparathyroidism. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2023;10(2):88-95. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-2-88-95.

Список сокращений: ИМТ — индекс массы тела, МИБИ — 2-метоксиизобутилизонитрил, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ОФЭКТ/КТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с МСКТ, ОЩЖ — околощитовидные железы, ПГПТ — первичный гиперпаратиреоз, ПТГ — паратиреоидный гормон, ПТЭ — паратиреоидэктомия, ПЭТ/КТ — позитронно-эмиссионная томография, со-

вмещенная с МСКТ, РФП — радиофармпрепарат, УЗИ — ультразвуковое исследование, ЩФ — щелочная фосфатаза.

Введение

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — эндокринное заболевание, причиной возникновения которого является автономная продукция паратиреоидного гормона (ПТГ) аденомой/гиперплазией

околощитовидных желез (ОЩЖ) [1]. Паратиреоидэктомия (ПТЭ) — единственный радикальный способ лечения ПГПТ [1]. В настоящий момент с целью уменьшения рисков травматизации окружающих тканей, развития послеоперационного гипопаратиреоза и возникновения хирургических осложнений предпочтение отдают селективной ПТЭ. Такой подход возможен в случае визуализации аденомы ОЩЖ на этапе предоперационной диагностики [1]. Однако существуют случаи, когда визуализация аденом затруднительна, и в таких ситуациях выполняют двустороннюю ревизию шеи [2] с целью интраоперационной визуальной верификации аденомы ОЩЖ. Но, несмотря на выполнение расширенного хирургического вмешательства, у части больных возникает персистенция ПГПТ [2].

В настоящее время топическая диагностика ПГПТ включает ультразвуковое исследование (УЗИ), сцинтиграфию и мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ). При получении отрицательных или сомнительных результатов традиционных визуализирующих методов используют дополнительные, к ним относят магнитно-резонансную томографию, однофотонную эмиссионную компьютерную томографию, совмещенную с МСКТ (ОФЭКТ/КТ), позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с МСКТ (ПЭТ/КТ) [1].

Известно, что диагностический потенциал УЗИ значительно снижается в случаях эктопированных аденом ОЩЖ, расположенных позади трахеи, пищевода или в средостении [3]. В целом, чувствительность этого метода составляет 76–87 % [4]. Результаты УЗИ значительно зависят от опытности врача, выполняющего исследование [3]. Ложноположительные результаты УЗИ обычно соответствуют узлам щитовидной железы или лимфатическим узлам [4].

Способность поглощать 2-метоксиизобутилизонитрил (МИБИ), меченный изотопом технеция (^{99m}Tc), клетками аденом ОЩЖ за счет наличия в них большого количества митохондрий объясняет возможность использования сцинтиграфии в диагностике ПГПТ [5]. Обычно этот метод относят к наиболее чувствительным и специфичным среди всех методов визуализации, и в случаях солитарных аденом ОЩЖ чувствительность может составлять от 80 % до 100 %. Однако чувствительность метода снижается при множественных аденомах ОЩЖ [2]. В настоящий момент предложено несколько модификаций сцинтиграфии [3], а именно: двухфазная и субтракционная сцинтиграфия, отличающиеся тем, что при двух-

фазной используется один РФП — ^{99m}Tc -МИБИ, а при субтракционной — два РФП: ^{99m}Tc -МИБИ и ^{99m}Tc -пертезтитат или йодид натрия с ^{123}I . В рамках радионуклидной диагностики в настоящее время также используется ОФЭКТ самостоятельно или в сочетании с КТ [3].

Традиционная МСКТ с контрастным усилением позволяет локализовать как типично расположенные, так и эктопированные ОЩЖ, а также оценить размеры образований [6]. Согласно литературным данным, чувствительность МСКТ составляет примерно 46–87 % [3]. Высокая стоимость исследования, лучевая нагрузка, необходимость в использовании йодсодержащего контраста ограничивают его использование в некоторых случаях [3].

В последнее время большой интерес представляет использование ПЭТ/КТ в диагностике ПГПТ [2]. При помощи этого метода возможно получение данных как об анатомических, так и о функциональных особенностях аденом ОЩЖ [7]. По данным литературы, в качестве РФП могут применяться ^{11}C -метионин и $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -холин, однозначного мнения о преимуществе использования одного РФП перед другим нет, однако в исследованиях последних лет значения чувствительности у $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -холина были несколько выше [8]. Биологической основой накопления $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -холина является повышенная концентрация фосфатидилхолина в клетках ОЩЖ [9]. Согласно отечественным рекомендациям [1], данный метод применяется в случае получения дискордантных результатов или отсутствия аденомы при использовании других методов визуализации [7].

Цель исследования: оценить диагностические возможности ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином по сравнению с традиционными методами топической диагностики.

Материалы и методы

Проведен анализ данных 16 больных с диагнозом ПГПТ, госпитализированных в НМИЦ им. Алмазова с июня по декабрь 2022 года. Были оценены антропометрические (вес, рост, индекс массы тела (ИМТ)) и лабораторные показатели (уровни ПТГ, общего и ионизированного кальция, 25-гидроксивитамина D (25(OH)D), фосфора, щелочной фосфатазы (ЩФ) и показатели суточной кальциурии).

Критериями включения в исследование были:

— пациенты — мужчины и женщины в возрасте от 18 до 75 лет с биохимически подтвержденным диагнозом ПГПТ (повышенный уровень ПТГ и гиперкальциемия или двукратное повышение уровня ПТГ и нормокальциемия, а также 25(OH)

$D > 30$ нг/мл и расчетная скорость клубочковой фильтрации > 60 мл/мин/1,73 м²) [1, 2];

- наличие результатов как минимум двух методов топической диагностики ПГПТ, а именно: УЗИ, сцинтиграфии с ^{99m}Tc-сестамиби/^{99m}Tc-пертехнитатом, МСКТ с внутривенным контрастированием, а также ПЭТ/КТ с ¹¹C-холином.

Диагноз ПГПТ был подтвержден на основании биохимических критериев (повышенный уровень ПТГ, высокий или нормальный уровень общего или ионизированного кальция в сыворотке), были исключены вторичные причины гиперпаратиреоза [1].

Критериями невключения в исследование были:

- патология почек со снижением расчетной скорости клубочковой фильтрации ниже 45 мл/мин/1,73 м²;
- текущие острые состояния (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения и др.);
- тяжелые хронические заболевания печени, легких, сердечно-сосудистой системы (ХСН ФК III, IV, цирроз печени);
- прием глюкокортикостероидов;
- алкогольная и наркотическая зависимость.

Таким образом, всем пациентам выполнили УЗИ, субтракционную сцинтиграфию с ^{99m}Tc-МИ-БИ/^{99m}Tc-пертехнитатом (12 человек) или/и МСКТ (16 человек). ПЭТ/КТ с ¹¹C-холином была выполнена всем включенным в исследование пациентам. Впоследствии 7 из 16 пациентов была проведена ПТЭ, у 8 — запланирована ПТЭ на 2023 год, у одного пациента имеет место МЭН-1 синдром, в настоящий момент удалено 3,5 ОЩЖ, коррекция гиперкальциемии проводится консервативным путем. При оценке чувствительности и специфичности методов за истинный результат принимались случаи совпадения результатов как минимум двух исследований. У пациентов с выполненной ПТЭ результаты гистологического исследования были сопоставлены с данными визуализирующих методов.

Исследование было одобрено этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия (№2004020), и проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации 1964 года и ее более поздних поправок или сопоставимых стандартов. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

Всем больным, включенным в исследование, проводилось УЗИ (Vivid 3, GE Healthcare, Мальборо, Массачусетс, США) с использованием высокочастотного линейного датчика. Производился поиск аденом ОЩЖ от уровня выше щитовидной

железы до уровня ключицы. Положительным результатом считали круглое или овальное четко очерченное гипоэхогенное образование, ограниченное эхогенной линией и окруженное гиперэхогенной тканью щитовидной железы.

Планарную сцинтиграфию выполняли с использованием 2 РФП (^{99m}Tc-МИБИ и ^{99m}Tc-пертехнитата) при помощи гамма-камеры с двумя головками (E.CAM, Siemens Medical Solutions, Эрланген, Германия). Первыми получали изображения после введения 70 МБк ^{99m}Tc-пертехнитата. На следующий день вводили 700 МБк ^{99m}Tc-МИ-БИ и через 10 минут получали изображения ранней фазы, через 2 часа — отсроченные. Субтракция выполнялась с использованием программного обеспечения гамма-камеры: из ранних и отсроченных МИБИ-изображений вычитали изображения, полученные после введения ^{99m}Tc-пертехнитата. Области повышенного поглощения МИБИ на отсроченных и субтракционных изображениях рассценивались как положительный результат.

МСКТ выполняли с использованием 128-срезового мультidetекторного КТ-аппарата (Philips Ingenuity CT, Кливленд, США). Сканирование проводилось от уровня нижней челюсти до уровня карины. Были получены изображения без контрастного усиления и после введения йодсодержащего контрастного вещества. Артериальная и отсроченная фазы соответствовали 25 и 80 с с момента начала введения контраста.

ПЭТ/КТ с ¹¹C-холином выполнялась с использованием сканера Discovery 710 (GE Healthcare, Милуоки, Висконсин, США). Статическое сканирование проводили через 10 минут после внутривенного введения 350–600 МБк ¹¹C-холина. ПЭТ/КТ-сканирование проводилось от уровня основания черепа до уровня диафрагмы. Сначала были получены снимки для коррекции аттенуации при помощи низкодозной КТ. Затем — статические ПЭТ-сканы, каждое из которых длилось 10 минут. После этого выполняли МСКТ с введением внутривенного контрастирования, изображения получали в нативную, артериальную, отсроченную фазы. Отсроченное сканирование выполняли через 80 секунд после введения контраста. За ПЭТ-признаки аденомы ОЩЖ (положительный результат) принимали очаг гиперфиксации ¹¹C-холина, превышающей фоновые значения, с типичными анатомическими аномалиями или без них по данным МСКТ. Полученные изображения были проанализированы специалистом лучевой диагностики с 20-летним стажем работы в области ядерной медицины, ежегодно просматривающим в среднем 100 подобных исследований.

В рамках статистического анализа использовались методы непараметрической статистики. Результаты представлены в виде медиан (Me) и квартилей (25; 75).

Для оценки показателей диагностической точности использовались следующие формулы чувствительности и специфичности. Значению чувствительности соответствовало частное истинно положительных результатов и суммы истинно положительных и ложноотрицательных результатов. Специфичности соответствовало частное истинно отрицательных результатов и суммы истинно отрицательных и ложноположительных результатов.

Результаты

В исследование было включено 16 пациентов, медиана возраста составила 62 (56; 69) года. Среди включенных пациентов с ПГПТ большинством были женщины (81 %). Лабораторные и демографические характеристики пациентов с ПГПТ представлены в таблице 1.

У всех пациентов имела место манифестная форма ПГПТ в виде поражений костной системы (патологические переломы, фиброзно-кистозный остит), мочевыделительной системы (нефролитиаз, нефрокальциноз) и желудочно-кишечного тракта (эрозивный гастрит, эрозивный рефлюкс-эзофагит, язвенная болезнь и желчнокаменная болезнь).

Диагностическая точность всех методов представлена в таблице 2.

Семи больным была выполнена ПТЭ, в интра- и послеоперационном периоде определены уровни ПТГ, кальция. Всего было удалено 8 образований, у шестерых пациентов имела место одиночная аденома. Одна аденома была эктопирована. В одном случае имело место множественное поражение ОЩЖ: сочетание гиперплазии и аденомы.

Дополнительно были проанализированы дозы лучевой нагрузки, полученные пациентами при проведении различных визуализирующих методов исследования. Так, лучевая нагрузка при проведении субтракционной сцинтиграфии составила 13,44, мЗв, ПЭТ/КТ с ¹¹C-холином — 14,1 мЗв, МСКТ — 16 мЗв.

Обсуждение

ПЭТ/КТ с ¹¹C-холином, предоставляя информацию как об анатомических, так и о функциональных особенностях, может являться одним из приоритетных методов визуализации при диагностике ПГПТ и заменить совместное использование МСКТ и сцинтиграфии у пациентов с ПГПТ с целью уменьшения количества выполняемых процедур и лучевой нагрузки. В данном исследовании

оценивается диагностическая точность ПЭТ/КТ с ¹¹C-холином, УЗИ, МСКТ и субтракционной сцинтиграфии с ^{99m}Tc-МИБИ/^{99m}Tc-пертехнитатом у пациентов с ПГПТ.

По данным литературы в диагностике ПГПТ используется ПЭТ/КТ с ¹¹C-холином и ¹¹F-холином. Следует отметить, что радиоизотоп ¹¹C обладает периодом полураспада 20 минут, что существенно ниже, чем у радиоизотопа ¹⁸F, период полураспада которого составляет 109 минут. В связи с этим при использовании ¹¹F-холина, в отличие от ¹¹C-метионина с ультракоротким полураспадом, не требуется оснащения учреждения циклотроном и радиохимической лабораторией, вследствие чего ПЭТ/КТ с ¹¹F-холином — более популярное исследование, чем — с ¹¹C-холином. С другой стороны, при использовании РФП, меченного радиоизотопом ¹¹C, существенно снижается лучевая нагрузка с 9 мЗв до 3,5–4 мЗв, поэтому в ПЭТ-центрах, оснащенных циклотроном, предпочтительно использование ПЭТ/КТ с ¹¹C-холином. Существует небольшое количество исследований, оценивающих диагностическую точность ПЭТ/КТ с ¹¹C-холином в рамках диагностики ПГПТ. Так, используя интернет-ресурс pubmed.gov, при включении слов: «PET/CT, ¹¹C-choline, primary hyperparathyroidism» в поиск было найдено 4 исследования, посвященных этой теме за период с 2010 по 2023 годы.

Одним из них является крупное проспективное исследование, в которое было включено 100 пациентов с ПГПТ [10]. Всем больным были выполнены субтракционная сцинтиграфия с ^{99m}Tc-МИБИ/¹²³I с использованием ОФЭКТ/КТ и планарной технологии, а также ПЭТ/КТ с ¹¹C-холином, после чего была проведена ПТЭ. Чувствительность ПЭТ/КТ с ¹¹C-холином и ОФЭКТ/КТ составили 82 % и 87 % соответственно. Авторы делают вывод о том, что оба метода обладают высокой диагностической точностью. Однако отмечают, что при проведении ОФЭКТ/КТ выше лучевая нагрузка и длительность процедуры, чем при выполнении ПЭТ/КТ с ¹¹C-холином. В другом ретроспективном исследовании были оценены диагностические возможности ПЭТ/КТ с ¹¹C-холином у 36 больных ПГПТ, после ранее полученных дискордантных результатов субтракционной сцинтиграфии и УЗИ. Всем пациентам была выполнена ПТЭ, на основании результатов гистологического исследования была оценена чувствительность ПЭТ/КТ с ¹¹C-холином, она составила 97 % [11]. По данным других исследований со сходным дизайном наблюдаются сравнимые значения чувствительности [9, 12].

Лучевая нагрузка при проведении ПЭТ/КТ с ¹¹C-холином такая же, как при использовании

Таблица 1. Общая характеристика больных ПГПТ

Table 1. General characteristics of patients with PHPT

Параметры	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль
Возраст, лет	62	56	69
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,5	1,4	1,5
Кальций общий, ммоль/л	2,8	2,7	2,9
Суточная кальциурия, ммоль/сутки	8,0	2,5	8,9
Фосфор, ммоль/л	0,9	0,8	1,0
ПТГ, пг/мл	125,7	111,5	167,1
25(ОН)D, нг/мл	34,8	28,1	40
СКФ*, мл/мин/1,73 м ²	81	68	86

Примечание: * рассчитано по формуле СКД-ЕРІ. ПТГ — паратиреоидный гормон, 25(ОН)D — 25-гидроксивитамин D; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 2. Диагностическая точность методов визуализации ПГПТ

Table 2. Diagnostic accuracy of PHPT imaging methods

Метод исследования	Чувствительность, %	Специфичность, %
УЗИ	63	68
Сцинтиграфия	75	84
МСКТ	69	76
ПЭТ/КТ	94	100

Примечание: УЗИ — ультразвуковое исследование, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография; ПЭТ/КТ — позитронно-эмиссионная томография в сочетании с компьютерной томографией.

субтракционной сцинтиграфии и МСКТ. Однако с учетом того, что при помощи ПЭТ/КТ можно получить данные об анатомических и функциональных особенностях, этот метод заменяет сочетанное использование субтракционной сцинтиграфии и МСКТ, что приводит к снижению уровня лучевой нагрузки в два раза. Дополнительно, хорошо известным преимуществом ПЭТ/КТ по отношению к ОФЭКТ или субтракционной сцинтиграфии является более высокое разрешение, что может повышать чувствительность метода.

Ограничением исследования является небольшой размер выборки, отсутствие гистологической верификации результата визуализации у каждого пациента. Необходимы дальнейшие проспек-

тивные исследования, в которые будет включено больше больных. Дополнительными ограничивающими факторами является относительно низкая доступность ПЭТ/КТ, потребность в циклотроне в месте проведения исследования. Стоит отметить, что стоимость проведения ПЭТ/КТ с 11С-холином выше отдельной стоимости субтракционной сцинтиграфии и МСКТ, однако сопоставима с общей.

Заключение

На основании анализа данных 16 больных наше исследование показало, что ПЭТ/КТ с 11С-холином обладает более высокой чувствительностью и специфичностью, чем традиционные методики диагностики ПГПТ. Таким образом, ПЭТ/КТ

с ¹¹C-холином может занять свое место в топической диагностике ПГПТ как минимум в качестве дополнительного метода визуализации в тех случаях, когда традиционные не позволяют локализовать аденому ОЩЖ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Благодарности / Acknowledgments

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение No. 075-15-2022-301). / The work was carried out with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301).

Список литературы / References

1. Mokrysheva NG, Eremkina AK, Mirnaya SS, et al. The clinical practice guidelines for primary hyperparathyroidism, short version. *Problems of Endocrinology*. 2021; 67(4):94–124. In Russian [Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С. и др. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия. *Проблемы эндокринологии*. 2021; 67(4):94–124]. DOI: 10.14341/probl12801.
2. Walker MD, Bilezikian JP. Primary Hyperparathyroidism. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278923/> (19 Apr 2021)
3. Cheung K, Wang TS, Farrokhvar F, et al. A meta-analysis of preoperative localization techniques for patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol*. 2012; 19(2):577–583. DOI: 10.1245/s10434-011-1870-5.
4. Kunstman JW, Kirsch JD, Mahajan A, et al. Clinical review: Parathyroid localization and implications for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(3):902–912. DOI: 10.1210/jc.2012-3168.
5. Noureldine SI, Aygun N, Walden MJ, et al. Multiphase computed tomography for localization of parathyroid disease in patients with primary hyperparathyroidism: How many phases do we really need? *Surgery*. 2014; 156(6):1300–1306. DOI: 10.1016/j.surg.2014.08.002.
6. Habener JF, Maunus R, Dee PC, et al. Early events in the cellular formation of parathyroid hormone. *J Cell Biol*. 1980; 85(2):292–298. DOI: 10.1083/jcb.85.2.292.
7. Beggs AD, Hain SF. Localization of parathyroid adenomas using ¹¹C-methionine positron emission

tomography. *Nucl Med Commun*. 2005; 26(2):133–136. DOI: 10.1097/00006231-200502000-00009.

8. Mathey C, Keyzer C, Blocklet D, et al. ¹⁸F-Fluorocholine PET/CT Is More Sensitive Than ¹¹C-Methionine PET/CT for the Localization of Hyperfunctioning Parathyroid Tissue in Primary Hyperparathyroidism. *J Nucl Med*. 2022; 63(5):785–791. DOI: 10.2967/jnumed.121.262395.

9. Noltes ME, Kruijff S, Noordzij W, et al. Optimization of parathyroid ¹¹C-choline PET protocol for localization of parathyroid adenomas in patients with primary hyperparathyroidism. *EJNMMI Res*. 2019; 9(1):73. DOI: 10.1186/s13550-019-0534-5.

10. Christensen JW, Ismail A, Søndergaard SB, et al. Preoperative imaging in primary hyperparathyroidism: Are ¹¹C-Choline PET/CT and ^{99m}Tc-MIBI/123 Iodide subtraction SPECT/CT interchangeable or do they supplement each other? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022; 97(3):258–267. DOI: 10.1111/cen.14688.

11. Noltes ME, Kruijff S, Jansen L, et al. A retrospective analysis of the diagnostic performance of ¹¹C-choline PET/CT for detection of hyperfunctioning parathyroid glands after prior negative or discordant imaging in primary hyperparathyroidism. *EJNMMI Res*. 2021; 11(1):32. DOI: 10.1186/s13550-021-00778-7.

12. Liu Y, Dang Y, Huo L, et al. Preoperative Localization of Adenomas in Primary Hyperparathyroidism: The Value of ¹¹C-Choline PET/CT in Patients with Negative or Discordant Findings on Ultrasonography and ^{99m}Tc-Sestamibi SPECT/CT. *J Nucl Med*. 2020; 61(4):584–589. DOI: 10.2967/jnumed.119.233213.

Информация об авторах:

Погосян Карина Александровна, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории нейроэндокринных опухолей, НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Каронова Татьяна Леонидовна, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии, главный научный сотрудник, руководитель лаборатории клинической эндокринологии, Институт эндокринологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Рыжкова Дарья Викторовна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ядерной медицины и радиационных технологий с клиникой, Институт медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Яневская Любовь Геннадьевна, младший научный сотрудник лаборатории клинической эндокринологии, Институт эндокринологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Цой Ульяна Александровна, к.м.н., заведующий научно-исследовательской лабораторией нейроэндокрин-

ных опухолей, НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Юдина Ольга Васильевна, к.м.н., доцент кафедры ядерной медицины и радиационных технологий с клиникой, Институт медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Иваниха Елена Владимировна, к.м.н., врач-хирург отделения хирургических методов лечения онкологических больных, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Гринева Елена Николаевна, д.м.н., профессор, директор Института эндокринологии, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории нейроэндокринных опухолей, НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Karina A. Pogolian, MD, Junior Researcher, Research Laboratory of Neuroendocrine Tumours, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Tatiana L. Karonova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Endocrinology, Leading Researcher, Head of Scientific Laboratory of Clinical Endocrinology, Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre;

Daria V. Ryzhkova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Nuclear Medicine and Radiation Technology, Head of Clinical Research Department of Nuclear Medicine, Researcher, Department of the Nuclear Medicine and Theranostics, Almazov National Medical Research Centre;

Liubov G. Yanevskaya, MD, Junior Researcher, Clinical Endocrinology Laboratory, Almazov National Medical Research Centre;

Uliana A. Tsoy, MD, PhD, Head of Research Laboratory of Neuroendocrine Tumours, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Olga V. Yudina, MD, PhD, Associate Professor, Department of the Nuclear Medicine and Theranostics, Almazov National Medical Research Centre;

Elena V. Ivanikha MD, PhD, surgeon, Department of Surgical Methods of Treatment of Cancer Patients, Almazov National Medical Research Centre;

Elena N. Grineva, MD, PhD, DSc, Professor, Director of Institute of Endocrinology Chief Research Associate, Research Laboratory of Neuroendocrine Tumours, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre.

ПРИМЕНЕНИЕ ТЕХНОЛОГИИ СУПЕРНАСЫЩЕНИЯ КРОВИ КИСЛОРОДОМ (SSO₂ ТЕРАПИИ) У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ ИШЕМИЕЙ МИОКАРДА

Радовский А. М., Баутин А. Е., Яковлев А. Н., Шляхто Е. В.

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

Контактная информация:

Радовский Алексей Максимович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: radovskiy_am@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 30.01.2023
и принята к печати 06.04.2023.

Резюме

Кислород является основным участником окислительно-восстановительных реакций в организме. Дефицит кислорода даже на короткий промежуток времени может привести к дисфункции органа. Так, снижение кровотока в определенном регионе миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца может стать причиной инфаркта. Экспериментальные исследования подтвердили, что ранняя реперфузия уменьшает размер инфаркта, а клинические исследования показали, что ранняя эффективная реперфузия пораженной артерии и предотвращение повторной окклюзии являются основой для минимизации размера инфаркта и смертности.

Своевременно выполненное чрескожное вмешательство у пациентов с острым инфарктом миокарда значительно снизило показатель смертности и риск развития сердечной недостаточности. Однако, несмотря на эффективность эндоваскулярного лечения, сохраняется потребность в дополнительных методах кардиопротекции, направленных на уменьшение зоны инфаркта миокарда и профилактику развития сердечной недостаточности и неблагоприятного ремоделирования левого желудочка. Одним из адъювантных способов кардиопротекции при лечении пациентов с острой ишемией миокарда является метод супернасыщения крови кислородом (SSO₂ терапия).

В данном обзоре представлена информация о возможных механизмах реализации кардиопротективных эффектов SSO₂ терапии, описана технология и оснащение, необходимое для применения данной методики. Кроме того, освещены результаты экспериментальных и клинических исследований, посвященных SSO₂ терапии. Следует отметить, что до настоящего времени было выполнено лишь одно многоцентровое проспективное рандомизированное контролируемое исследование с равномерной рандомизацией. Таким образом, использование данной технологии ограничено необходимостью применения коммерческой установки.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, кардиопротекция, ремоделирование левого желудочка, чрескожное вмешательство, SSO₂ терапия.

Для цитирования: Радовский А.М., Баутин А.Е., Яковлев А.Н., Шляхто Е.В. Применение технологии супернасыщения крови кислородом (SSO₂ терапии) у пациентов с острой ишемией миокарда. Трансляционная медицина. 2023;10(2):96-104. DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-2-96-104.

USING OF SUPERSATURATED OXYGEN DELIVERY (SSO₂ THERAPY) IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL ISCHEMIA

Aleksey M. Radovskiy, Andrey E. Bautin, Aleksey N. Yakovlev, Evgeny V. Shlyakhto

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Aleksey M. Radovskiy,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.

E-mail: radovskiy_am@almazovcentre.ru

Received 30 January 2023; accepted
06 April 2023.

Abstract

Oxygen is the main participant in redox reactions in the body and its deficiency can lead to organ dysfunction. Thus, a decrease in blood flow in a certain region of the myocardium in patients with coronary heart disease can cause a heart attack. According to experimental studies, early reperfusion reduces infarct size, and clinical studies have shown that early effective reperfusion of the affected artery and prevention of re-occlusion is the basis for minimizing infarct size and mortality.

Timely performed percutaneous intervention in patients with acute myocardial infarction significantly reduced the mortality rate and the risk of heart failure. Despite the endovascular treatment effectiveness, there is still a need for additional methods of cardioprotection, reducing the area of myocardial infarction and preventing the development of heart failure and adverse left ventricular remodeling. Blood oxygen supersaturation (SSO₂ therapy) is one of the adjuvant methods of cardioprotection in the treatment of patients with acute myocardial ischemia.

This review describes possible mechanisms for implementing the cardioprotective effects of SSO₂ therapy, technology and equipment necessary for the application of this technique. In addition, the results of experimental and clinical studies on SSO₂ therapy are consecrated. Of note, only one multicentre prospective randomized controlled trial with uniform randomization was performed. Thus, the use of this technology is limited by the use a commercial equipment.

Key words: cardioprotection, left ventricular remodeling, myocardial infarction, percutaneous intervention, SSO₂ therapy.

For citation: Radovskiy AM, Bautin AE, Yakovlev AN, Shlyakhto EV. Using of supersaturated oxygen delivery (SSO₂ therapy) in patients with acute myocardial ischemia. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2023;10(2):96-104. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-2-96-104.

Список сокращений: АФК — активные формы кислорода, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, FDA — Food and Drug Administration, NACE — Net Adverse Clinical Events, SSO₂ — Supersaturated Oxygen.

Введение

Кислород является основным участником окислительно-восстановительных реакций в организме. Дефицит кислорода даже на короткий промежуток времени может привести к дисфункции органа. Так, снижение кровотока в определенном регионе миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца может стать причиной инфаркта.

В 1971 году Питером Мароко и Юджином Браунвальдом были предложены факторы, влияющие на размер инфаркта миокарда (ИМ) [1]. В 1977 году Китом Реймером и Робертом Дженнингсом была описана патофизиология ИМ в течение 24 часов после коронарной окклюзии, а также продемонстрирована возможность спасения ишемизированной, но жизнеспособной ткани путем реперфузии [2]. Экспериментальные исследования подтвердили, что ранняя реперфузия уменьшает размер инфаркта [3], а клинические исследования показали, что ранняя эффективная реперфузия пораженной артерии и предотвращение повторной окклюзии являются основой для минимизации размера инфаркта и смертности. Было показано, что стентирование в сочетании с абциксимабом уменьшает размер инфаркта по сравнению с применением тромболитика алтеплазой [4].

Тем не менее, все еще существует потребность в оптимизации лечения ИМ. Несмотря на своевременно оказанную помощь, у 20–30 % пациентов с острым ИМ в течение 1 года развивается сердечная недостаточность (СН) [5]. Причиной подобных результатов является нарушение микроциркуляции в ишемизированных участках миокарда, которое, по данным литературы, может встречаться в 50 % случаев [6, 7]. Одним из возможных методов коррекции ишемически-реперфузионного по-

вреждения на уровне микроциркуляции является доставка гипербарической оксигенированной крови (pO_2 более 760 мм рт. ст.) в ишемизированные участки миокарда. Исследования показали, что гипероксия увеличивает кровоток в областях ишемии миокарда [8, 9].

Джеймс Спирс и соавторы разработали безпузырьковый способ введения кислорода, растворенного в кристаллоидных растворах при уровнях парциального давления от 3 до 10 МПа (от 30 до 100 бар) в кровь. При этом растворенный кислород попадал в кровь *in vitro* с высокой скоростью через систему капиллярных трубок [10–12]. Содержание кислорода в таких растворах составляет от 1 до 3 мл O_2 /г, что на порядок превышает кислородную емкость крови в физиологических условиях. Поскольку необходимость диффузии на границе раздела газ/жидкость отсутствует, быстрое разбавление крови гипероксическим кристаллоидным раствором приводит к ее эффективному насыщению кислородом, достигая уровня PO_2 в крови до 1 000–1 200 мм рт. ст. [13]. В силу того, что гипербарическая кровь вводится под высоким гидростатическим давлением ($P_{гидр} > 1\ 200$ мм рт. ст.), образования пузырьков не происходит. Данное направление получило название SSO₂ терапия (Super Saturated Oxygen). Метод и аппарат для его реализации защищены патентом [10].



Рис. 1. Схема устройства TherOx DownStream. А — консольная система DownStream (модель DS-1). В — картридж DownStream (модель DSC-2). С — катетер 5F SSO₂

Figure 1. Scheme of the TherOx DownStream device. A — DownStream console system (model DS-1). B — DownStream cartridge (model DSC-2). C — 5F SSO₂ catheter

Техническая реализация и оснащение

На данный момент SSO₂ терапия осуществляется с помощью системы TherOx DownStream. Это устройство включает в себя три компонента: многоходовую электромеханическую консольную систему DownStream (модель DS-1), одноразовый картридж DownStream (модель DSC-2) и одноразовый катетер 5F SSO₂ (рис. 1) [14]. Процедура SSO₂ выполняется следующим образом. Через боковой порт интродьюсера, установленного в бедренной артерии пациента, с помощью роликового насоса происходит забор крови со скоростью 96,5 мл/мин, одновременно к крови со скоростью 3,5 мл/мин добавляются гипероксический кристаллоидный раствор. Далее гипербарическая кровь (760–1 240 мм рт. ст.) вводится в устье левой коронарной артерии через специальный катетер в течение 60 минут после выполнения ангиопластики и стентирования передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) (рис. 2) [15].

Оксигенация кристаллоидного раствора происходит под высоким давлением. Полученная в результате субстанция с увеличенным содержанием кислорода называется раствором SSO₂. Шестидесятиминутная процедура требует заправки 210 мл кристаллоида.

Возможные физиологические механизмы воздействия

Механизмы реализации защитных свойств SSO₂ терапии изучены недостаточно, однако кардиопро-

тективные эффекты методики могут быть объяснены ослаблением повреждений, вызванных гипоксией [16]. Так, было показано, что нарушение проницаемости эндотелия, вызванное длительной гипоксией, было обратимо в течение последующего часа нормоксии [17]. В эксперименте на свиньях были получены парадоксальные результаты: уровень фермента миелопероксидазы, который является маркером повреждения тканей активными формами кислорода (АФК), был ниже в группе гипероксической реперфузии [18]. Позже с помощью электронной парамагнитной резонансной спектроскопии изолированного сердца крыс было показано, что гипоксическая реперфузия ассоциирована с более высоким уровнем АФК по сравнению с нормоксической и гипероксической реперфузией [19]. Было установлено, что образование АФК зависит от содержания O₂: гипоксемическая реперфузия способствовала образованию внеклеточных форм АФК, в то время как реперфузия с высоким уровнем O₂ потенцировала синтез внутриклеточных АФК [20]. В другой работе реоксигенация сопровождалась снижением адгезии нейтрофилов к эндотелию вследствие угнетения АФК-индуцированной секреции цитокинов. В свою очередь, снижение адгезии нейтрофилов сопровождалось нормализацией проницаемости эндотелия [21]. Кроме того, значимую роль в восстановлении функции эндотелия играет возобновление экспрессии эндотелиальной NO-синтазы после реоксигенации [22, 23]. Также было показано, что гипербарическая оксигенация

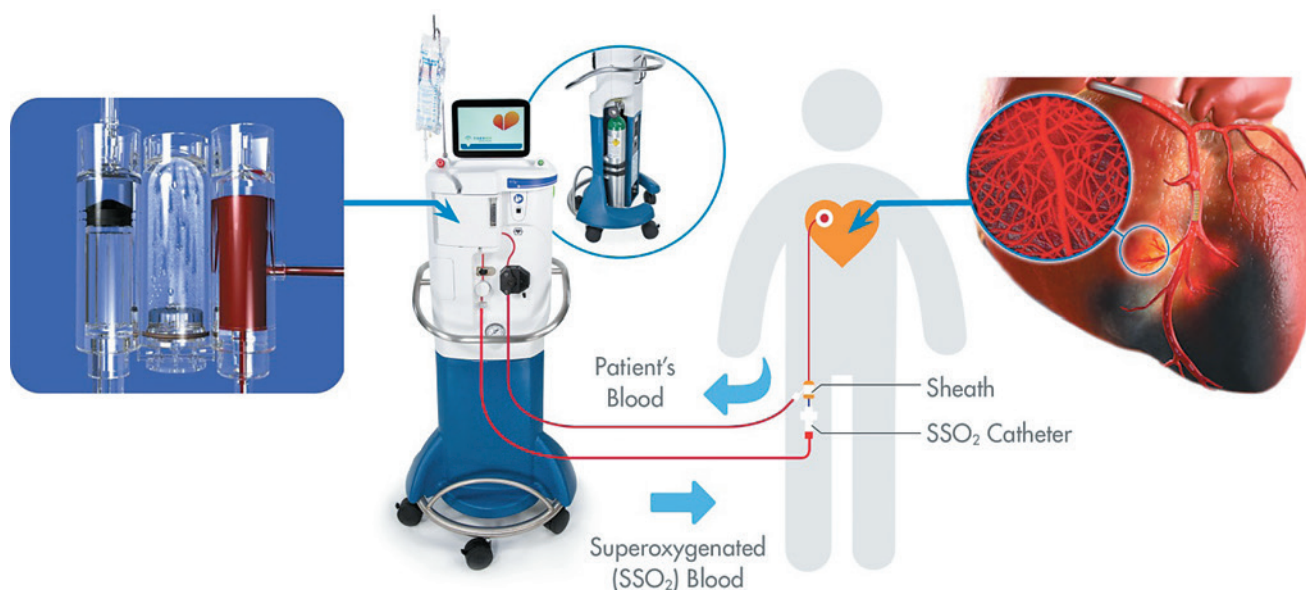


Рис. 2. Принципиальная схема проведения SSO₂ терапии

Figure 2. Schematic diagram of SSO₂ therapy

ингибирует перекисное окисление липидов посредством реакции гидропероксильных радикалов с органическими радикалами [24].

Таким образом, совокупность результатов исследований не позволяет точно сформулировать основные механизмы реализации кардиопротективных эффектов SSO_2 терапии и диктует необходимость проведения фундаментальных исследований, посвященных данному методу кардиопротекции.

Выполненные исследования

Доклинические исследования

Несколько экспериментальных работ предшествовали клиническим испытаниям SSO_2 у пациентов. Джеймс Спирс и соавторы изучили эффекты внутрикоронарной перфузии SSO_2 у собак, которым с помощью раздувания баллона выполняли 90-минутную окклюзию коронарной артерии с последующей реперфузией. В контрольных группах проводили нормоксическую реперфузию либо пассивно, либо активно с использованием роликового насоса в течение 120 минут. В основной группе SSO_2 терапию начинали через 30 минут после пассивной реперфузии (сдувания баллона) и продолжали в течение 90 минут. Среднее PaO_2 составило 108 мм рт. ст. в группах контроля и 530 мм рт. ст. в группе SSO_2 . По результатам исследования в группе SSO_2 терапии отмечался значимо больший прирост фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) через 90 минут после начала реперфузии, кроме того, применение SSO_2 терапии сопровождалось улучшением движения поврежденного региона левого желудочка (ЛЖ), положительной динамикой сегмента ST и снижением количества экстрасистол по сравнению с группами контроля. Исследование также подразумевало измерение кровотока в миокарде с помощью радиоактивных изотопов. Через 120 минут реперфузии региональный кровоток в ранее ишемизированной зоне миокарда составил 0,92 мл/г в основной группе и 0,43 мл/г в группе контроля [18].

В другом исследовании на свиньях, выполненном ранее тем же коллективом авторов, применение гипероксической реперфузии было ассоциировано с увеличением ФВЛЖ и уменьшением зоны ИМ по сравнению с группой контроля. Кроме того, в данной работе измеряли уровень миелопероксидазы. Как уже сообщалось, уровень миелопероксидазы был ниже в группе применения гипероксической реперфузии. Полученные результаты позволили предположить, что применение SSO_2 терапии способствует снижению повреждающего воздействия АФК [25].

В эксперименте на свиньях, выполненном коллективом под руководством Бриджит Кэнтон, были получены схожие результаты: гипероксическая реперфузия увеличивала ФВЛЖ и уменьшала размер ИМ по сравнению с группой контроля [26].

Таким образом, доклинические исследования установили безопасность и эффективность SSO_2 терапии, что позволило начать серию клинических исследований.

Клинические исследования

Первое клиническое исследование включило 29 пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, которым после выполнения ангиопластики и стентирования в течение 60–90 минут в инфаркт-зависимую артерию вводили гипероксимическую кровь (PaO_2 составляло 600–800 мм рт. ст.). Данные эхокардиографии продемонстрировали нарастание ФВЛЖ у пациентов через 24 часа, 1 и 3 месяца после выполнения стентирования. Это исследование подтвердило безопасность и хорошую переносимость методики [27].

Многоцентровое исследование АМИНОТ I включало 269 пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, которые были рандомизированы на 2 группы: основную с 90-минутной гипероксической реперфузией и контрольную, в которой SSO_2 терапия не выполнялась. В исследование включались пациенты с ишемией до 24 часов, первичными конечными точками были размер ИМ на 14–21 день, динамика сегмента ST и изменение регионарного индекса подвижности стенки в зоне ИМ через 3 месяца после вмешательства. Статистически значимых различий между группами обнаружено не было. Однако при анализе подгрупп пациентов в возрасте младше 59,5 лет, которым чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) было выполнено в течение 6 часов от начала ишемии, было выявлено значимое снижение размеров зоны ИМ в группе SSO_2 терапии по сравнению с группой контроля. В подгруппе пациентов с передним ИМ с подъемом сегмента ST, которым ЧКВ было выполнено в течение 6 часов после начала ишемии, в группе SSO_2 терапии отмечалось улучшение регионарного индекса подвижности стенки желудочка. Кроме того, в группе SSO_2 отмечалось отсутствие дилатации ЛЖ через месяц после ЧКВ, в то время как в контрольной группе дилатация ЛЖ имела место. Таким образом, исследователи пришли к выводу, что SSO_2 терапия уменьшает размер ИМ, положительно влияет на систолическую функцию ЛЖ, а также предотвращает постинфарктное ремоделирование миокарда, которое ассоциировано с худшим прогнозом [28].

На основе результатов исследования AMINOT I был разработан дизайн исследования AMINOT II, предполагавший включение 301 пациента с передним ИМ с подъемом сегмента ST, которым ЧКВ было выполнено в течение 6 часов после начала ишемии [29]. Пациентам из основной группы после ЧКВ ПМЖА проводили SSO₂ терапию с 90-минутной инфузией крови в инфаркт-зависимую артерию непосредственно проксимальнее имплантированного стента. Рандомизация была неравномерной (222 пациента в основной группе и 79 в контрольной), так как был использован метод Байесовского иерархического моделирования, и часть данных была заимствована из исследования AMINOT I. По результатам исследования размер ИМ между группами значимо не отличался, статистически значимая разница была обнаружена лишь после сравнения групп с учетом данных пациентов из исследования AMINOT I. Отмечалось более выраженное влияние SSO₂ терапии на уменьшение зоны ИМ у пациентов с исходной ФВЛЖ < 40 %. Обращала на себя внимание тенденция к большему количеству кровотечений и гематом в группе SSO₂ терапии, что, по всей видимости, было связано с применением катетеров большего диаметра, а также использованием для манипуляций обеих бедренных артерий. Кроме того, исследователи выразили обеспокоенность тенденцией к большему риску тромбозов стентов в основной группе, что, вероятно, могло быть связано с длительным нахождением кончика катетера внутри ПМЖА [29].

На основании результатов предыдущих исследований был разработан оптимальный протокол SSO₂, который подразумевал инфузию гипербарической крови через катетер 5 Fg в устье левой коронарной артерии, а не непосредственно в ПМЖА. Кроме того, за счет увеличения скорости инфузии с 75 до 100 мл/мин была уменьшена длительность инфузии (с 90 до 60 минут). Оптимизированный протокол был апробирован в пилотном неконтролируемом исследовании, в которое было включено 20 человек с передним ИМ с подъемом ST с выполнением ЧКВ в течение 6 часов после начала ишемии. Средний размер инфаркта, оцененный с помощью магнитно-резонансной томографии сердца, составил 13,7 % через 3–5 дней и 9,6 % через 30 дней. Отмечался 1 случай тромбоза стента в течение 30 дней после ЧКВ, о геморрагических осложнениях не сообщалось. Исследователи пришли к выводу, что у пациентов с передним ИМ с подъемом сегмента ST, которые успешно перенесли первичное ЧКВ, SSO₂-терапия в течение 60 минут через катетер 5 Fg в устье левой коронарной

артерии была осуществима, безопасна и приводила к уменьшению размера ИМ [30].

После пилотного исследования с целью одобрения SSO₂ терапии под руководством FDA было проведено исследование IC-HOT [31]. В проспективное исследование были включены 100 пациентов с передним ИМ с подъемом сегмента ST, которым было выполнено стентирование в проксимальном или среднем сегменте ПМЖА в течение 6 часов после начала ишемии. Исследование не подразумевало набор контрольной группы, всем пациентам была выполнена 60-минутная SSO₂. В качестве контроля использовали данные о пациентах из исследования INFUSE-AMI [32] с аналогичными критериями включения/невключения. Первичной конечной точкой безопасности была общая частота неблагоприятных клинических событий (NACE) по сравнению с объективным показателем эффективности в 10,7 % (установлено на основе исторической контрольной популяции из 112 субъектов из INFUSE-AMI). Показатель NACE через 30 дней составил 7,1 %, что было ниже целевого показателя эффективности в 10,7 %, а также ниже показателя NACE в 13,1 % у пациентов, включенных в исследование AMINOT II. Также у пациентов, включенных в исследование, отмечалось уменьшение зоны ИМ и конечно-диастолического объема ЛЖ. За время исследования смертей не было, отмечался один случай тромбоза стента [31]. Таким образом, результаты исследования подтвердили безопасность оптимизированного протокола терапии SSO₂.

Через 1 год клинические результаты IC-HOT были сопоставлены с группой аналогичных пациентов из исследования INFUSE-AMI [33]. Однолетняя летальность составила 0 % в группе пациентов, получавших терапию SSO₂, и 12,3 % в контрольной группе пациентов из исследования INFUSE-AMI. Терапия SSO₂ характеризовалась более низким уровнем сердечно-сосудистой смертности (0 % против 4,0 %) и госпитализаций с впервые выявленной СН или декомпенсированной хронической СН (0 % против 7,4 %). Субанализ исследования IC-HOT также показал аналогичное снижение объемов ЛЖ, измеренных в течение 30 дней, как и в исследовании AMINOT I, подтверждая, что ранняя терапия SSO₂ уменьшает дилатацию ЛЖ. Эти данные свидетельствуют о том, что SSO₂ терапия после первичного ЧКВ у пациентов с передним ИМ с подъемом ST безопасна и может улучшить клинические результаты в течение 1 года [33], хотя для определения долгосрочных результатов изучаемого метода требуются соответствующие рандомизированные исследования.

Таблица 1. Данные о клинических исследованиях применения SSO₂ терапииTable 1. Clinical study data on the use of SSO₂ therapy

Название исследования, год публикации	Характеристика исследования	Количество пациентов (основная группа / контрольная группа)	Локализация ИМ и время от начала симптомов ишемии до ЧКВ	Результаты
АМИНОТ I, 2007	Многоцентровое рандомизированное контролируемое	269 (134/135)	Любая локализация, ≤ 24 часа	В подгруппе ≤ 59,5 лет с ЧКВ ≤ 6 часов в группе SSO ₂ уменьшение размера. В подгруппе с передним ИМ с ЧКВ ≤ 6 часов в группе SSO ₂ повышение регионарного индекса подвижности стенки желудочка, отсутствие дилатации ЛЖ.
АМИНОТ II, 2009	Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование (неравномерная рандомизация), использованы данные из АМИНОТ I	301 (222/79); 382 (258/124) — с данными из АМИНОТ I	Передний ИМ, ≤ 6 часов	Уменьшение размеров ИМ у пациентов с ФВЛЖ < 40 % в группе SSO ₂ при сравнении групп с учетом данных из АМИНОТ I. Тенденция к большему риску гематом, кровотечений и тромбозов стентов в группе SSO ₂ .
Feasibility and safety study, 2015	Одноцентровое нерандомизированное неконтролируемое	20	Передний ИМ, ≤ 6 часов	Уменьшение размера ИМ через 30 дней.
IS-HOT, 2019	Многоцентровое нерандомизированное неконтролируемое: сравнение с контрольной группой из исследования INFUSE-AMI	100	Передний ИМ, ≤ 6 часов	Подтверждена безопасность SSO ₂ терапии. Уменьшение дилатации ЛЖ, а также снижение однолетней летальности по сравнению с пациентами из INFUSE-AMI.

Обобщенные данные о клинических исследованиях SSO₂ терапии представлены в таблице 1.

Заключение

Таким образом, выполненные клинические исследования продемонстрировали, что применение SSO₂ терапии ассоциировано с уменьшением размера ИМ, предотвращением дилатации ЛЖ, а также потенциальным улучшением клинических исходов у пациентов с передним ИМ с подъемом ST, помощь которым была оказана в течение 6 часов с начала ишемии.

Следует отметить, что до настоящего времени было выполнено лишь одно многоцентровое проспективное рандомизированное контролируемое исследование с равномерной рандомизацией. Использование данной технологии ограничено необходимостью применения коммерческой установки.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Maroko PR, Kjekshus JK, Sobel BE, et al. Factors influencing infarct size following experimental coronary artery occlusions. *Circulation*. 1971; 43(1):67–82. DOI: 10.1161/01.cir.43.1.67.
2. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, et al. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation*. 1977; 56(5):786–794. DOI: 10.1161/01.cir.56.5.786.
3. Ellis SG, Henschke CI, Sandor T, et al. Time course of functional and biochemical recovery of myocardium salvaged by reperfusion. *J Am Coll Cardiol*. 1983; 1(4):1047–1055. DOI: 10.1016/s0735-1097(83)80107-7.

4. Schömig A, Kastrati A, Dirschinger J, et al. Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction Study Investigators. Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2000; 343:385–391. DOI: 10.1056/NEJM200008103430602.
5. Jenča D, Melenovský V, Stehlik J, et al. Heart failure after myocardial infarction: incidence and predictors. *ESC Heart Fail.* 2021; 8(1):222–237. DOI: 10.1002/ehf2.13144.
6. Kloner RA. No-reflow phenomenon: maintaining vascular integrity. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2011; 16(3–4):244–250. DOI: 10.1177/1074248411405990.
7. Klug G, Mayr A, Schenk S, et al. Prognostic value at 5 years of microvascular obstruction after acute myocardial infarction assessed by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2012; 14(1):46. DOI: 10.1186/1532-429X-14-46.
8. Ribeiro LG, Louie EK, Davis MA, et al. Augmentation of collateral blood flow to the ischaemic myocardium by oxygen inhalation following experimental coronary artery occlusion. *Cardiovasc Res.* 1979; 13(3):160–166. DOI: 10.1093/cvr/13.3.160.
9. Cason BA, Wisneski JA, Neese RA, et al. Effects of high arterial oxygen tension on function, blood flow distribution, and metabolism in ischemic myocardium. *Circulation.* 1992; 85(2):828–838. DOI: 10.1161/01.cir.85.2.828.
10. Spears JR. Method and apparatus for delivering oxygen into blood. 1995; US Patent No. 5407426. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/patent/US-5407426-A>
11. Spears JR. Advances in the management of respiratory failure. Aqueous preparations of oxygen. *ASAIO J.* 1996; 42(3):196–198. DOI: 10.1097/00002480-199605000-00014.
12. Spears JR, Jiang AJ, Wu X, et al. Intraaortic infusion of oxygen in a rabbit model. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 29(suppl A):317A.
13. Spears JR, Wang B, Wu X, et al. Aqueous oxygen: a highly O₂-supersaturated infusate for regional correction of hypoxemia and production of hyperoxemia. *Circulation.* 1997; 96(12):4385–4391. DOI: 10.1161/01.cir.96.12.4385.
14. Therox-sso2-system.
<https://www.zoll.com/products/supersaturated-oxygen-therapy/therox-sso2-system>
15. How SSO₂ therapy works.
<https://www.zoll.com/products/supersaturated-oxygen-therapy/how-it-works>
16. Spears JR. Reperfusion Microvascular Ischemia After Prolonged Coronary Occlusion: Implications And Treatment With Local Supersaturated Oxygen Delivery. *Hypoxia (Auckl).* 2019; 7:65–79. DOI: 10.2147/HP.S217955.
17. Ali MH, Schlidt SA, Chandel NS, et al. Endothelial permeability and IL-6 production during hypoxia: role of ROS in signal transduction. *Am J Physiol.* 1999; 277(5):L1057–L1065. DOI: 10.1152/ajplung.1999.277.5.L1057.
18. Spears JR, Prcevski P, Xu R, et al. Aqueous oxygen attenuation of reperfusion microvascular ischemia in a canine model of myocardial infarction. *ASAIO J.* 2003; 49(6):716–720. DOI: 10.1097/01.mat.0000094665.72503.3c.
19. Angelos MG, Kutala VK, Torres CA, et al. Hypoxic reperfusion of the ischemic heart and oxygen radical generation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006; 290(1):H341–H347. DOI: 10.1152/ajpheart.00223.2005.
20. Stoner JD, Clanton TL, Aune SE, et al. O₂ delivery and redox state are determinants of compartment-specific reactive O₂ species in myocardial reperfusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007; 292(1):H109–H116. DOI: 10.1152/ajpheart.00925.2006.
21. Schmitz K, Jennewein M, Pohlemann T, et al. Reoxygenation attenuates the adhesion of neutrophils to microvascular endothelial cells. *Angiology.* 2011; 62(2):155–162. DOI: 10.1177/0003319710375943.
22. Chen CA, Wang TY, Varadharaj S, et al. S-glutathionylation uncouples eNOS and regulates its cellular and vascular function. *Nature.* 2010; 468(7327):1115–1118. DOI: 10.1038/nature09599.
23. Fish JE, Yan MS, Matouk CC, et al. Hypoxic repression of endothelial nitric-oxide synthase transcription is coupled with eviction of promoter histones. *J Biol Chem.* 2010; 285(2):810–826. DOI: 10.1074/jbc.M109.067868.
24. Thom SR. Oxidative stress is fundamental to hyperbaric oxygen therapy. *J Appl Physiol* (1985). 2009; 106(3):988–995. DOI: 10.1152/jappphysiol.91004.2008.
25. Spears JR, Henney C, Prcevski P, et al. Aqueous oxygen hyperbaric reperfusion in a porcine model of myocardial infarction. *J Invasive Cardiol.* 2002; 14(4):160–166.
26. Kantor B, McKenna CJ, Camrud AR, et al. Coronary reperfusion with aqueous oxygen improves left ventricular ejection fraction and may reduce mortality in an ischemic porcine model. *Am J Cardiol.* 1998; 82:86S.
27. Dixon SR, Bartorelli AL, Marcovitz PA, et al. Initial experience with hyperoxemic reperfusion after primary angioplasty for acute myocardial infarction: results of a pilot study utilizing intracoronary aqueous oxygen therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39(3):387–392. DOI: 10.1016/s0735-1097(01)01771-5.
28. O'Neill WW, Martin JL, Dixon SR, et al. Acute Myocardial Infarction with Hyperoxemic Therapy (AMIHOT): a prospective, randomized trial of intracoronary hyperoxemic reperfusion after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50(5):397–405. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.01.099.
29. Stone GW, Martin JL, de Boer MJ, et al. Effect of supersaturated oxygen delivery on infarct size after percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv.* 2009; 2(5):366–375. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.840066.

30. Hanson ID, David SW, Dixon SR, et al. “Optimized” delivery of intracoronary supersaturated oxygen in acute anterior myocardial infarction: a feasibility and safety study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015; 86 Suppl 1:S51–S57. DOI: 10.1002/ccd.25773.

31. David SW, Khan ZA, Patel NC, et al. Evaluation of intracoronary hyperoxemic oxygen therapy in acute anterior myocardial infarction: The IC-HOT study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019; 93(5):882–890. DOI: 10.1002/ccd.27905.

32. Stone GW, Maehara A, Witzenbichler B, et al. Intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction: the INFUSE-AMI randomized trial. *JAMA.* 2012; 307(17):1817–1826. DOI: 10.1001/jama.2012.421.

33. Chen S, David SW, Khan ZA, et al. One-year outcomes of supersaturated oxygen therapy in acute anterior myocardial infarction: The IC-HOT study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2021; 97(6):1120–1126. DOI: 10.1002/ccd.29090.

Информация об авторах:

Радовский Алексей Максимович, к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

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

Яковлев Алексей Николаевич, к.м.н., заведующий НИЛ острого коронарного синдрома, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Шляхто Евгений Владимирович, д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Aleksey M. Radovskiy, PhD, anesthesiologist-resuscitator, Almazov National Medical Research Centre;

Andrey E. Bautin, M.D., associate professor, head of the Research Laboratory of Anesthesiology and Intensive Care, Almazov National Medical Research Centre;

Aleksey N. Yakovlev, PhD, head of Acute Coronary Syndrome Laboratory, Almazov National Medical Research Centre;

Evgeny V. Shlyakhto, M.D., professor, academician of the Russian Academy of Sciences, General Director, Almazov National Medical Research Centre.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА НА ФОНЕ ПОЛНОГО БЛАГОПОЛУЧИЯ У 16-ЛЕТНЕГО ПОДРОСТКА

Прохорихин А. А., Пешкилев В. Д., Зубарев Д. Д.,
Горбатов А. В., Чернявский М. А., Яковлев А. Н.

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

Контактная информация:

Прохорихин Алексей Андреевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: aa.prohorihin@gmail.com

Статья поступила в редакцию
16.01.2023 и принята к печати
02.04.2023.

Резюме

Актуальность. Определение острого инфаркта миокарда (ОИМ) у лиц пубертатного возраста представляет собой сложную диагностическую задачу, поскольку у столь молодых пациентов, как правило, отсутствуют традиционные факторы риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), и вследствие этого они подвергаются повышенному риску ошибочного диагноза. **Цель.** Описать клинический случай возникновения ОИМ у 16-летнего подростка на фоне полного благополучия. **Материалы и методы.** У пациента 16 лет на фоне полного благополучия возникли боли в груди давящего характера, купировавшиеся самостоятельно через несколько часов. При госпитализации, помимо повышения уровня тропонина, результаты других лабораторно-инструментальных исследований не подтверждали версию ОИМ, вследствие чего иные сердечные и внесердечные причины развития болей в грудной клетке составляли основу диагностического поиска. Это обусловило отсроченные диагностику и эндоваскулярное лечение тромботической окклюзии правой коронарной артерии, что в результате привело к формированию области стойкой гипокинезии нижних отделов левого желудочка. Дальнейший поиск возможных причин развития ОИМ, включая анализ генетически ассоциированных состояний, не дал результатов. **Результаты.** В представленной публикации описывается случай возникновения острого нижнего инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST и тромботической окклюзией правой коронарной артерии у 16-летнего подростка и влияние нерационального диагностического процесса на отдаленный прогноз. **Заключение.** Представленный клинический случай демонстрирует важность включения диагноза ОИМ в процесс дифференциальной диагностики острой боли в грудной клетке даже у пациентов подросткового возраста.

Ключевые слова: дифференциальная диагностика, клинический случай, острый инфаркт миокарда, подросток, прогноз, реваскуляризация, тропонины.

Для цитирования: Прохорихин А.А., Пешкилев В.Д., Зубарев Д.Д., Горбатов А.В., Чернявский М.А., Яковлев А.Н. Клинический случай возникновения острого инфаркта миокарда на фоне полного благополучия у 16-летнего подростка. Трансляционная медицина. 2023;10(2):105-115. DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-2-105-115.

ST-ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION IN A HEALTHY
16-YEAR-OLD ADOLESCENT: A CLINICAL CASE

Alexey A. Prokhorikhin, Vladislav D. Peshkilev, Dmitry D. Zubarev,
Artem V. Gorbatykh, Mikhail A. Chernyavskiy, Alexey N. Yakovlev

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Aleksei A. Prokhorikhin,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: aa.prohorihin@gmail.com

Received 16 January 2023; accepted 02 April
2023.

Abstract

Background. Diagnosis of acute myocardial infarction (AMI) in pubertal patients is a diagnostic challenge, as individuals of such a young age usually do not have traditional risk factors for coronary heart disease (CHD) and, as a result, are at increased risk of misdiagnosis. **Objective.** To describe a clinical case of AMI in a 16-year-old patient against the background of complete well-being. **Design and methods.** A 16-year-old patient, against the background of complete well-being, developed pressing pains in the chest, which stopped on their own after a few hours. During hospitalization, in addition to an increase in the level of troponin, the results of other laboratory and instrumental studies did not confirm the version of AMI, as a result of which other cardiac and non-cardiac causes of the development of chest pain formed the basis of the diagnostic search. This was the reason for the delayed diagnosis and endovascular treatment of thrombotic occlusion of the right coronary artery, and, as a result, the formation of an area of persistent hypokinesia of the lower parts of the left ventricle. Further search for possible causes of AMI, including the analysis of genetically associated conditions, did not yield results. **Results.** This publication describes a case of acute inferior myocardial infarction with ST segment elevation and thrombotic occlusion of the right coronary artery in a 16-year-old adolescent and the impact of an irrational diagnostic process on long-term prognosis. **Conclusion.** The presented clinical case demonstrates the importance of including the diagnosis of AMI in the process of differential diagnosis of acute chest pain, even in adolescent patients.

Key words: acute myocardial infarction, adolescent, clinical case, differential diagnosis, prognosis, revascularization, troponins.

*For citation: Prokhorikhin AA, Peshkilev VD, Zubarev DD, Gorbatykh AV, Chernyavskiy MA, Yakovlev AN. St-elevation myocardial infarction in a healthy 16-year-old adolescent: a clinical case. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2023;10(2):105-115. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-2-105-115.*

Список сокращений: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ПКА — правая коронарная артерия, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, ФВ — фракция выброса, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография.

Введение

В общей популяции среди подростков острый инфаркт миокарда встречается крайне редко. Как правило, причиной этого являются врожденные заболевания сердца или аномалии развития коронарных артерий. Тем не менее, согласно литературным источникам, имеет место ряд экзотических случаев, демонстрирующих, что данное явление может возникнуть на фоне полного благополучия и у совершенно здорового молодого человека [1–2].

Помимо коронарного атеросклероза, являющегося в общей популяции основной причиной возникновения острого инфаркта миокарда (ОИМ), имеется ряд не атеросклеротических причин: болезнь Кавасаки, аортоартериит, коронарный спазм, коронарная эмболия, спонтанная коронарная диссекция, аномалии коронарных артерий, коронарная аневризма, антифосфолипидный синдром, интрамиокардиальное расположение коронарных артерий, очень редкие гиперкоагуляционные состояния, аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка), а также генетические заболевания, например семейная гиперлипидемия [3–5]. К сожалению, в схожих клинических ситуациях риск ошибочного диагноза очень велик, поскольку лица подросткового возраста редко описывают типичные симптомы острого коронарного синдрома. Это в совокупности с устоявшимся мнением, что манифестация ишемической болезни сердца (ИБС) происходит, как правило, у лиц среднего и старшего возрастов, может привести к несвоевременно оказанному лечению и, как следствие, ухудшению долгосрочного прогноза. Ввиду вышперечисленного, а также с учетом тенденции к снижению среднего возраста манифестации ИБС, мы считаем важным акцентировать внимание на возможности развития ОИМ у лиц молодого возраста и необходимости его быстрой диагностики, чему и послужит приведенный далее клинический случай.

Клинический случай

Информация о пациенте

У молодого человека 16 лет, на фоне полного благополучия, вечером 11.08.2021 появились боли в грудной клетке давящего характера, без иррадиации и четкой связи с физической нагрузкой. По-

сле возникновения жалоб, родители дали мальчику таблетку аспирина 500 мг и вызвали скорую медицинскую помощь (СМП).

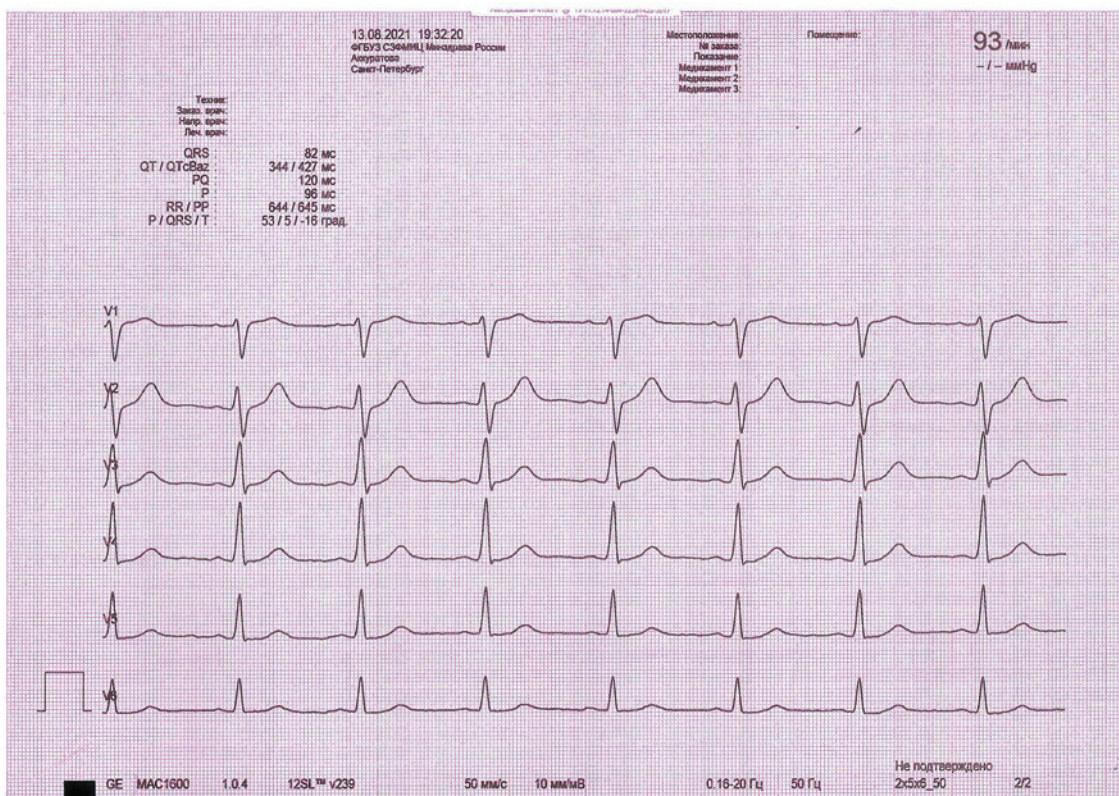
При обследовании, бригадой СМП изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) были расценены как неспецифические, вследствие чего молодой человек был доставлен в Киришскую клиническую межрайонную больницу Ленинградской области с предположительным диагнозом «нарушение электролитного баланса».

Со слов родителей и пациента: наркотических, алкогольных, лекарственных препаратов или энергетических напитков не употреблял и не переносил интенсивные физические нагрузки в последнее время. Семейный анамнез также не был отягощен. На момент поступления пациент находился в состоянии средней степени тяжести с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 100–102 в мин., частотой дыхания 18 в мин., сатурацией 97–98 %, артериальным давлением 119/81 мм рт. ст. и индексом массы тела 25,5 кг/м². Приступ ангинозных болей со слов был купирован самостоятельно примерно через 1–2 часа с момента возникновения. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ): фракция выброса (ФВ) 66 %, зон локальных нарушений сократимости не выявлено. Было выявлено увеличение тропонина до 11,731 нг/мл (норма 0,0–0,020 нг/мл). Уровни холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой и высокой плотности находились в пределах референсных значений.

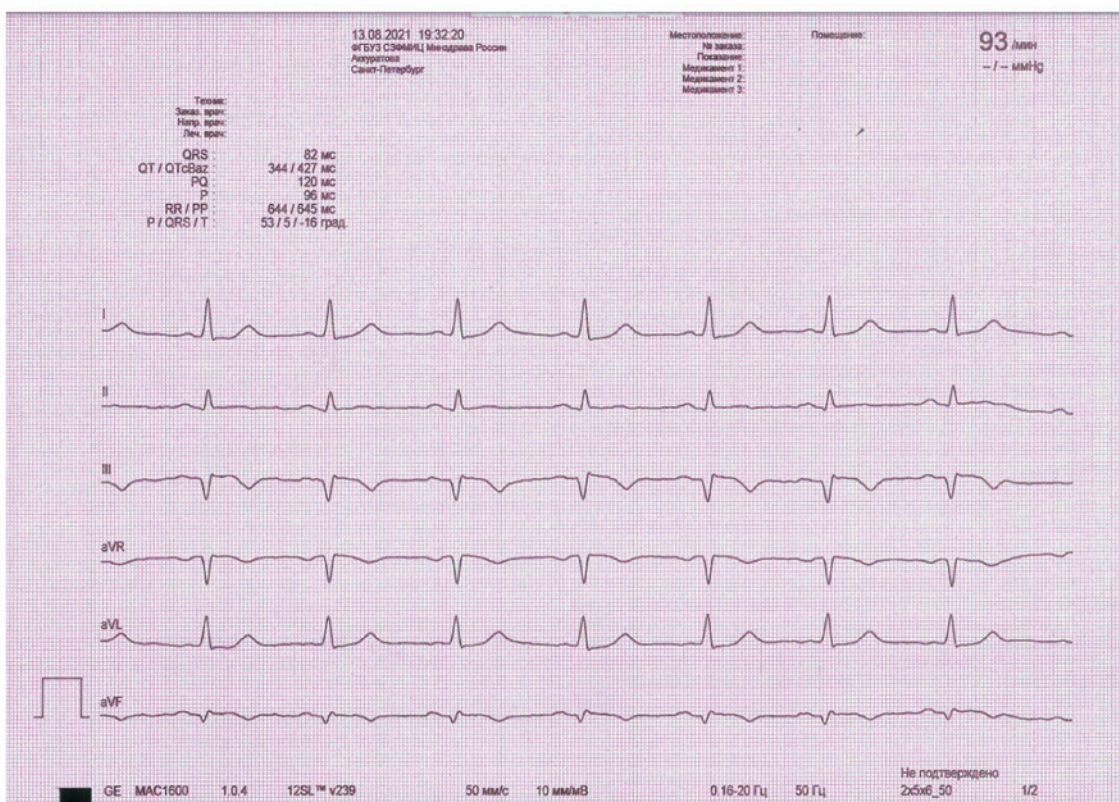
Первоначальный диагностический поиск был сосредоточен как на сердечных, так и на внесердечных причинах болей в грудной клетке, учитывая возраст пациента и отсутствие известных факторов риска. Врачи проводили дифференциальный диагноз с такими заболеваниями, как: миокардит, острый перикардит, гипертрофическая кардиомиопатия, патология органов желудочно-кишечного тракта и легких, электролитные нарушения, травма грудной клетки. Сразу был выполнен тест на коронавирусную инфекцию, который показал отрицательный результат. Была начата антиромбоцитарная терапия аспирином в дозе 100 мг/сутки. Учитывая сложившуюся ситуацию, сложность дифференциальной диагностики, острый коронарный синдром был заподозрен только на вторые сутки от начала ангинозного приступа, и, после предварительной телеконсультации, пациент был переведен в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Результаты осмотра

При поступлении отмечалось стабильное состояние пациента и отсутствие жалоб на боли в груди.



a



b

Рис. 1. Электрокардиограмма, выполненная пациенту при поступлении в НМИЦ им. В. А. Алмазова (описание ЭКГ в тексте публикации)

Figure 1. Electrocardiogram performed on the patient upon admission at the Almazov National Medical Research Centre (description of the ECG in the text of the publication)

На ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 93 в мин. и очаговые изменения в отведениях по нижней стенке (II, III, aVF) в виде патологических зубцов Q, элевации сегмента ST и инверсии зубцов T (рис. 1a, b).

Предварительный диагноз

Острый коронарный синдром. Острый инфаркт миокарда нижней стенки?

Временная шкала

День 0	Возникновение болей за грудиной
День 0 + 2 часа	Госпитализация. Разрешение болевого синдрома. Начало диагностических мероприятий. Основные исследования указывают на развитие острого коронарного синдрома, однако с учетом возраста пациента изначально такой диагноз не рассматривается.
День 2	Телеконсультация с НМИЦ им. В. А. Алмазова. Заподозрен ОИМ. Пациент переведен в НМИЦ им. В. А. Алмазова.

Диагностическая оценка

На МСКТ-ангиографии отмечался дефект контрастирования правой коронарной артерии (рис. 2). КТ органов грудной клетки с контрастированием не показало отклонений от нормы. По ЭхоКГ в динамике было выявлено снижение ФВ до 55 % с акинезией базальных сегментов нижней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки (МЖП). С учетом данных неинвазивных исследований, было принято решение о выполнении диагностической коронарографии, на которой была обнаружена тромботическая окклюзия правой коронарной артерии (ПКА) в проксимальной трети. Периферическое русло ПКА заполнялось ретроградно из бассейна передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) (рис. 3a, b).

Клинический диагноз

Острый трансмуральный инфаркт миокарда нижней стенки миокарда (I21.1).

Медицинские вмешательства

Одномоментно с выполнением коронарографии были произведены реканализация тромботической окклюзии, тромбаспирация с положительным эффектом, получены малые фрагментированные тромбы. Учитывая массивный тромбоз, с целью профилактики феномена no-reflow было принято решение о введении эпифибатида по схеме (рис. 3c). Далее были имплантированы 2 стента с лекарственным покрытием с хорошим ангиографиче-

ским результатом и кровотоком на уровне TIMI III (рис. 3d). После чрескожного коронарного вмешательства молодой человек чувствовал себя хорошо, жалоб не предъявлял. Было проведено дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий для исключения атеросклеротических поражений крупных сосудов, которое не показало патологических изменений. По лабораторным данным уровень тропонина снижался в динамике с последующим восстановлением до нормальных значений к 10-м суткам от начала ангинозных болей. В дальнейшем, по данным ЭхоКГ, сохранялась гипо/акинезия базальных сегментов МЖП и нижней стенки ЛЖ с ФВ 53–56 %. Лабораторные данные: коагулограмма и липидограмма без особенностей. Было выявлено повышение С-реактивного белка до 11,14 мг/л (реф. знач. 0,00–5,00) и креатинкиназы-МВ до 42,3 Ед/л (реф. знач. 0,0–25,0), которые в динамике снижались до нормальных значений. Для поиска возможной причины ОИМ была проведена лабораторная диагностика приобретенных и наследственных тромбофилий, генетически ассоциированных состояний, которые могут привести к гиперкоагуляции. Все тесты показали отрицательный результат (табл. 1).

Динамика и исходы

Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии на 12-е сутки и через 2 месяца прошел диспансерное наблюдение для оценки функционального статуса. По данным ЭхоКГ: сохраняющаяся гипокинезия базальных сегментов нижней стенки и МЖП ЛЖ с ФВ 58 %. Тест 6-минутной ходьбы — 390 м, мозговой натрийуретический пептид (NTproBNP) не повышен — 40,12 пг/мл. По ЭКГ не было выявлено никаких специфических изменений (рис. 4a, b).

На сегодняшний день он получает препараты, стандартные для пациентов, перенесших ОИМ: клопидогрель 75 мг x 1 р/д 1 год, аспирин 100 мг x 1 р/д 1 год, метопролола сукцинат 12,5 мг x 2 р/д, аторвастатин 40 мг x 1 р/д, омега-3 20 мг x 1 р/д.

Результаты и обсуждение

Данный клинический случай подчеркивает необходимость рассмотрения ОИМ при дифференциальной диагностике острых болей в груди у лиц подросткового возраста. Согласно литературным источникам до 10 % всех пациентов [6], госпитализированных с острым инфарктом миокарда, являются лицами моложе 45 лет, при этом по результатам аутопсии только у половины лиц моложе 34 лет обнаруживается коронарный атеросклероз [7–8]. Из этого следует, что этиология ОИМ, в большей

Таблица 1. Результаты лабораторной диагностики возможных причин развития ОИМ

Table 1. Results of laboratory diagnostics of possible causes of AMI

Протеин С в крови	104,00 % (59,00–112,00)
Протеин S в крови	104,00 % (76,00–127,00)
Определение фактора Виллебранда в крови	107,00 % (50,00–160,00)
Антитела к кардиолипину IgG	(2,10 Е/мл) (0,00–10,00)
Антитела к бета-2-гликопротеину I (IgA, IgM, IgG)	4,8 Е/мл (< 10,00)
Антитела к двуспиральной ДНК (IgA, IgM, IgG)	10,00 Е/мл (< 25,00)
Антитела к кардиолипину IgM	1,1 Е/мл (0,00–7,00)
Антинуклеарный фактор методом нРИФ на Her2 клетках	не обнаружен
Фактор VIII	85,00 % (59,00–200,00)
Гомоцистеин	14,9 мкмоль/л (5,5–16,2)

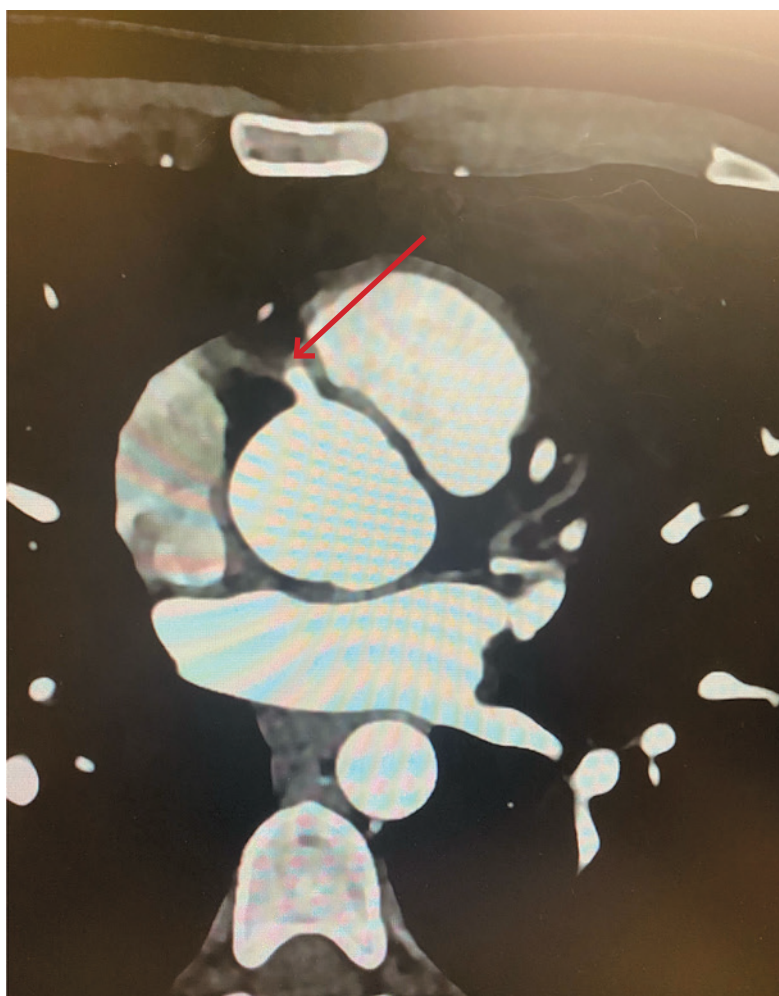


Рис. 2. Снимок КТ-ангиографии сосудов сердца. Стрелкой указана окклюзия в проксимальной трети ПКА (отсутствие контрастирования ПКА примерно на протяжении 5 мм)

Figure 2. CT angiography image of the heart vessels. The arrow indicates occlusion in the proximal third of the RCA (absence of contrast enhancement of the RCA for about 5 mm)

степени у молодых, варьируется от атеросклероза до не атеросклеротических причин, например, аномалий коронарных артерий, состояний гиперкоагуляции или побочного действия лекарственных веществ. Поэтому тщательный сбор анамнеза имеет первостепенное значение для выявления основной причины заболевания и профилактики повторных событий [8].

Так, например, G. G. F. Van der Schoot с соавторами описывают случай ОИМ с подъемом сегмента ST у мужчины 21 года на фоне физической нагрузки. Из факторов риска присутствовали курение и ожирение II степени. При проведении коронарографии была выявлена тромботическая окклюзия проксимальной трети ПМЖА, которая была успешно стентирована. В данном случае причину

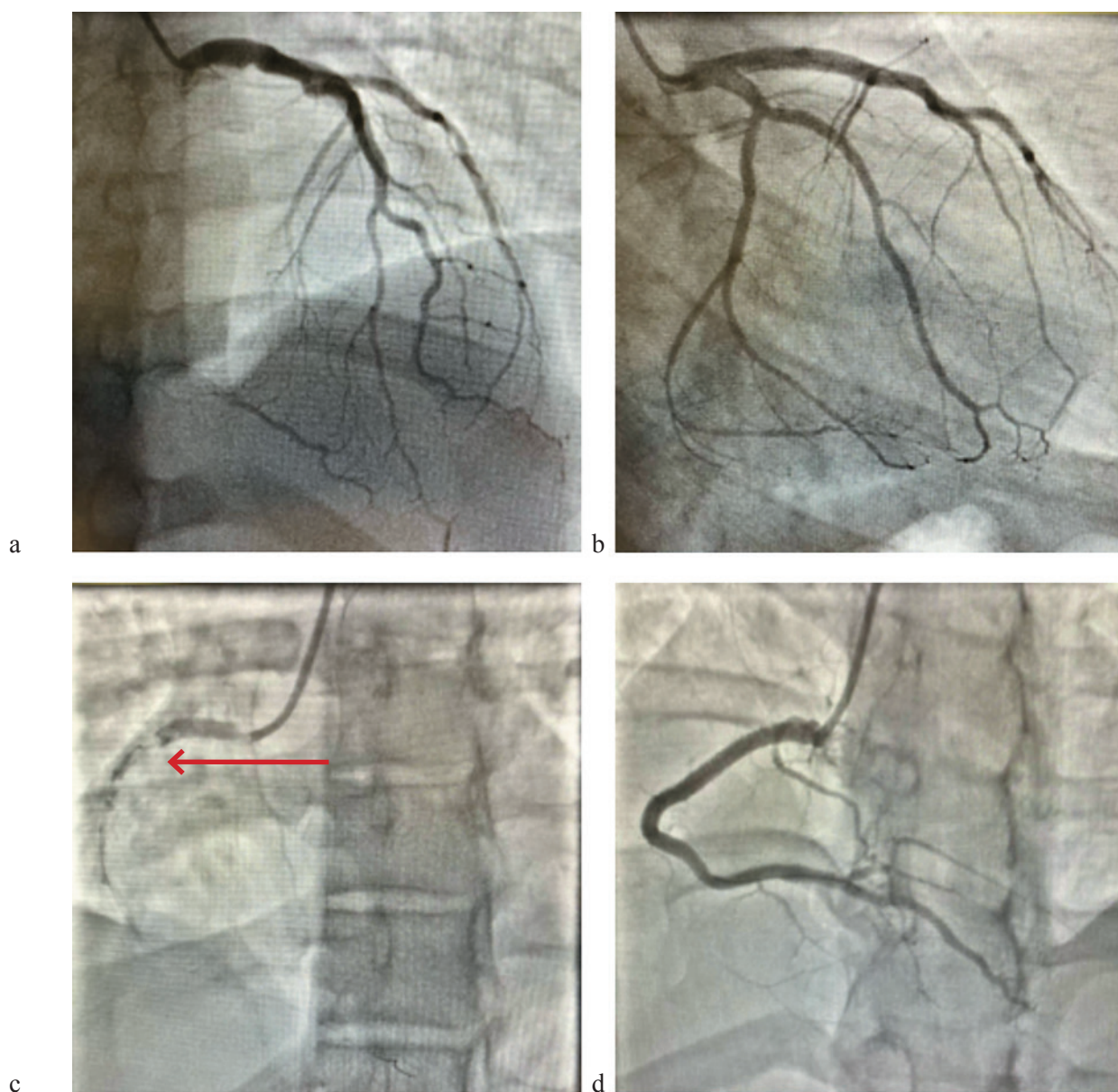


Рис. 3. А и В. Коронарная ангиограмма ЛКА без патологии: стенозирующих изменений, аномалий развития, аневризмы, ангиоэктазии не выявлено. Периферия ПКА заполняется ретроградно по межсистемным перетокам из бассейна ЛКА. С. Тромботическая окклюзия ПКА (стрелкой указан флотирующий тромб). D. Ангиограмма ПКА после имплантации стентов

Figure 3. A and B. LCA coronary angiogram without pathology: stenosing changes, developmental anomalies, aneurysms, angioectasia were not detected. The periphery of the LCA is filled retrograde by intersystem flows from the LCA basin. C. Thrombotic occlusion of the RCA (arrow indicates a floating thrombus). D. RCA angiogram after stent implantation

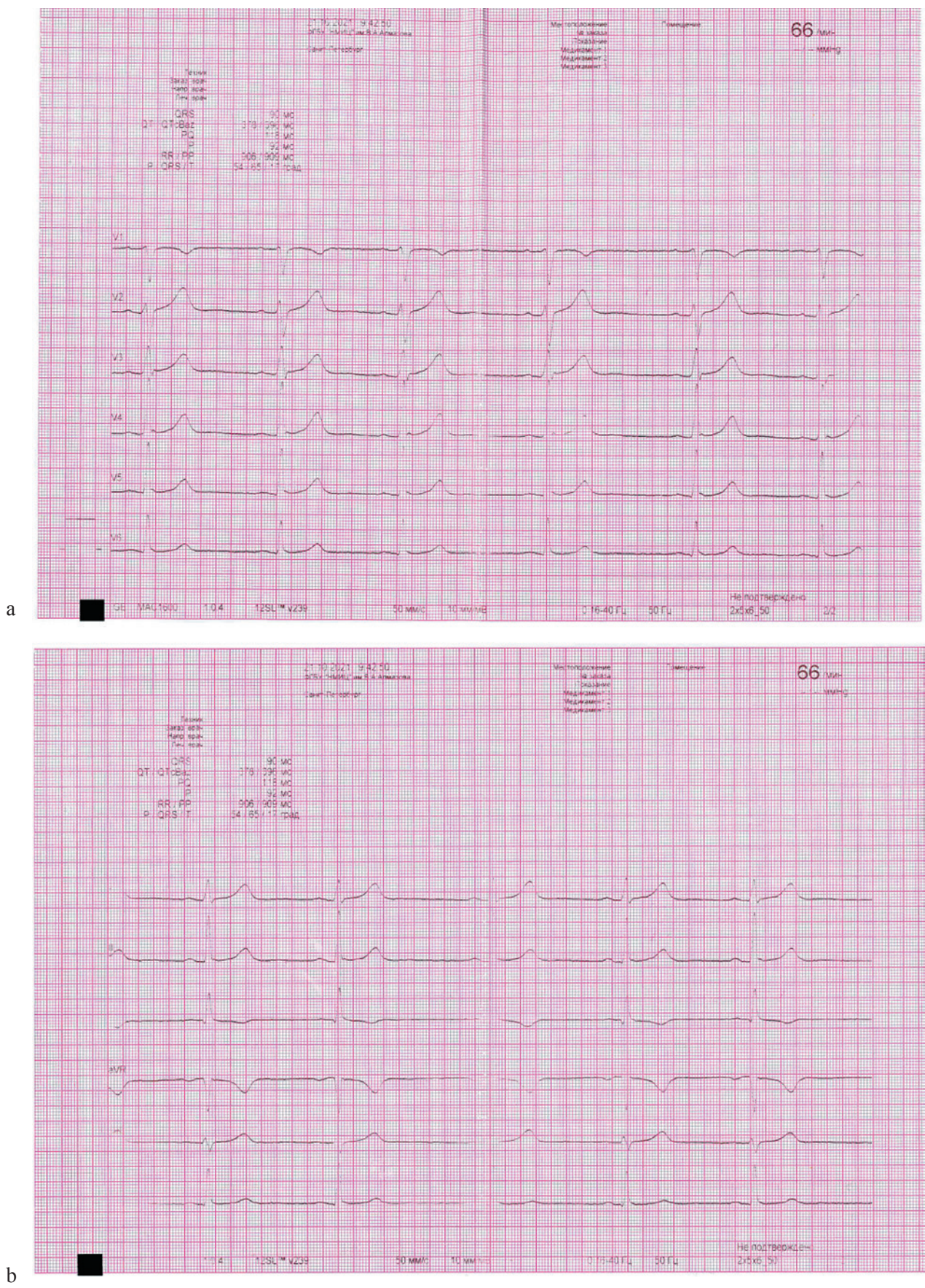


Рис. 4. А и В. Электрокардиограмма, выполненная пациенту через 2 месяца после вмешательства
 Figure 4. A and B. Electrocardiogram performed on the patient 2 months after the intervention

достоверно определить не удалось, тем не менее, курение и ожирение являются значительными факторами риска возникновения подобного состояния в силу развития дисфункции эндотелия и более раннего развития коронарного атеросклероза [3].

В другой публикации R. Vivo с соавторами демонстрируют случай ОИМ с подъемом сегмента ST у девушки 19 лет на фоне физической нагрузки, из факторов риска было курение и прием комбинированных оральных контрацептивов (КОК). По ЭхоКГ была выявлена гипокинезия нижней стенки ЛЖ. На коронарографии визуализирована тромботическая окклюзия дистальной трети ретровентрикулярной ветви ПКА. Был выполнен тромболитис. В данном случае вероятной причиной ОИМ стал прием гормональных контрацептивов, которые могут вызывать тромбоз коронарных артерий за счет прямого воздействия на эндотелий и нарушения свертываемости крови [9].

В еще одном похожем наблюдении P. Kailash с соавторами описывают случай ОИМ с подъемом сегмента ST у девушки 19 лет, возникшего в состоянии покоя (во время просмотра телевизора). По ЭхоКГ была выявлена гипокинезия передней стенки ЛЖ. Во время ЧКВ была обнаружена тромботическая окклюзия дистальной трети ПМЖА, вследствие чего был выполнен тромболитис. При 044Fреспищеводного ЭхоКГ был определен дефект межпредсердной перегородки (ДМПП), а именно: открытое овальное окно, которое и стало причиной парадоксальной эмболии [10]. Еще одним вариантом развития ОИМ у молодых людей может быть преходящий спазм коронарных артерий с последующим его разрешением без каких-либо значимых последствий [4].

К сожалению, в представленном клиническом случае достоверно определить причину развития ОИМ даже при расширенной диагностике нам не удалось. Пациент не страдает хроническими воспалительными или наследственными заболеваниями и не имеет характерных для ИБС модифицируемых факторов риска, таких как повышенный вес, курение или артериальная гипертензия.

Одной из возможных причин развития тромботической окклюзии коронарной артерии мог стать ее спазм или спонтанная диссекция, запустившие механизм коагуляции, и в подобной ситуации применение внутрисосудистых методов визуализации (таких как внутрисосудистый ультразвук или оптическая когерентная томография) могло бы помочь выявить факт повреждения эндотелия. Однако, как продемонстрировано на рис. 3с, большой объем тромба с признаками флотирования представлял собой большой риск эмболических осложнений, ввиду чего данное исследование не было прове-

дено. Тем не менее, применение данных методов зачастую является оправданным даже при тромботических окклюзиях, поскольку дает возможность, помимо установления причины образования тромба, определить его распространенность, оценить характеристики сосуда, позволяющие спланировать этап имплантации стента наилучшим образом, а также спрогнозировать развитие феномена no-reflow и принять решение о необходимости введения ингибиторов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов P_{2b}/P_{3a} [11–12].

Другой важной стороной проблемы диагностики ОИМ у лиц подросткового возраста является ее несвоевременность, приводящая к ухудшению прогноза таких пациентов. В данном клиническом случае реальный эффект от реваскуляризации ввиду ее отсроченности значительно снижен, поскольку по результатам ЭхоКГ даже через несколько месяцев после выписки сохраняется гипокинезия ЛЖ по нижней стенке, что связано с рисками дальнейшего ремоделирования левого желудочка и развитием ишемической кардиомиопатии и митральной недостаточности. И хотя на данном этапе в силу возраста пациент будет функционально компенсирован, в долгосрочной перспективе вместе с ремоделированием ЛЖ можно ожидать более ранней декомпенсации и снижения продолжительности жизни.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует важность включения диагноза ОИМ в процесс дифференциальной диагностики острой боли в грудной клетке у пациентов подросткового возраста. И хотя подобные состояния в основном возникают у людей старше 45 лет, данный клинический пример в очередной раз демонстрирует вероятность развития инфаркта миокарда у лиц совсем юного возраста.

К сожалению, редкость этого клинического эпизода представляет собой проблему как для пациента, так и для лечащего врача. Следует учитывать, что даже без известных факторов риска у подростка может развиваться данное заболевание. Такие пациенты имеют другой профиль факторов риска, клиническую картину, механизм заболевания и прогноз, нежели пожилые люди. Каждый из этих элементов следует принимать во внимание при обращении к подростку с болью в груди, а также при подходе к лечению.

Прогноз для пациента

С учетом пола, возраста возникновения ОИМ и сохранения гипокинезии нижней стенки левого

желудочка по данным ЭхоКГ, при прогрессировании ИБС можно спрогнозировать более раннюю манифестацию хронической сердечной недостаточности.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Hill D, Waldman A, Vivek D. A 16-year-old with ST elevation myocardial infarction: case report and review of the literature. *Cardiol Young*. 2016; 26(2):230–236. DOI: 10.1017/S1047951115001626.

1. Yankelson L, Sadeh B, Gershovitz L, et al. Life-threatening events during endurance sports: is heat stroke more prevalent than arrhythmic death? *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64(5):463–469. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.05.025.

2. van der Schoot GGF, Anthonio RL, Jessurun GAJ. Acute myocardial infarction in adolescents: reappraisal of underlying mechanisms. *Neth Heart J*. 2020; 28(6):301–308. DOI: 10.1007/s12471-020-01408-y.

3. Ivanov SN, Kukhtinova NV. A Case of Myocardial Infarction in a Fifteen-Year-Old Patient Not Having a History of Cardiac Diseases. *Current Pediatrics*. 2015; 14(3):408–411. In Russian [Иванов С.Н., Кухтинова Н.В. Случай инфаркта миокарда у пятнадцатилетнего подростка без предшествующих заболеваний сердца. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14(3):408–411]. DOI: 10.15690/vsp.v14i3.1379.

4. Brylyakova DN, Stepanova EV, Zubarev DD, et al. Myocardial infarction in the young woman due to spontaneous coronary artery dissection. *Russian Journal of Cardiology*. 2021; 26(2):4159. In Russian [Брылякова Д.Н., Степанова Е.В., Зубарев Д.Д. и др. Инфаркт миокарда у молодой женщины вследствие спонтанной диссекции коронарной артерии. Российский кардиологический журнал. 2021; 26(2):4159]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4159.

5. Jalowiec DA, Hill JA. Myocardial infarction in the young and in women. *Cardiovasc Clin*. 1989; 20(1):197–206.

6. McGill HC Jr, McMahan CA, Zieske AW, et al. Association of Coronary Heart Disease Risk Factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth. *Circulation*. 2000; 102(4):374–379. DOI: 10.1161/01.cir.102.4.374.

7. Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, et al. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA*. 1999; 281(8):727–735. DOI: 10.1001/jama.281.8.727.

8. Vivo RP, Krim SR. ST elevation myocardial infarction in a teenager: case report and review of the literature. *South Med J*. 2009; 102(5):523–526. DOI: 10.1097/SMJ.0b013e31819984fc.

9. Kailash P, Kalra S, Arora S. ST-Elevation Myocardial Infarction in an Adolescent. *J Med Cases*. 2016; 7(12):519–521. DOI: 10.14740/jmc2650w.

10. Hong YJ, Ahn Y, Jeong MH. Role of Intravascular Ultrasound in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Korean Circ J*. 2015; 45(4):259–265. DOI: 10.4070/kcj.2015.45.4.259.

11. Kim Y, Johnson TW, Akasaka T, et al. The role of optical coherence tomography in the setting of acute myocardial infarction. *J Cardiol*. 2018; 72(3):186–192. DOI: 10.1016/j.jjcc.2018.03.004.

Информация об авторах:

Прохорихин Алексей Андреевич, к.м.н., врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Пешкилев Владислав Дмитриевич, ординатор отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Зубарев Дмитрий Дмитриевич, к.м.н., заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Горбатов Артем Викторович, к.м.н., заведующий НИЛ интервенционной и эндоваскулярной хирургии, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, главный научный сотрудник, сердечно-сосудистый хирург НИО сосудистой и интервенционной хирургии 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;

Яковлев Алексей Николаевич, к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, заведующий НИЛ острого коронарного синдрома ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Aleksey A. Prokhorikhin, MD, physician for X-ray endovascular diagnostics and treatment, Almazov National Medical Research Centre;

Vladislav D. Peshkilev, resident, Department of X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment, Almazov National Medical Research Centre;

Dmitry D. Zubarev, MD, head of the Department of X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment, Almazov National Medical Research Centre;

Artem V. Gorbatykh, MD, head of the Research Laboratory of Interventional and Endovascular Surgery, physician for X-ray Endovascular Diagnosis and Treatment, chief researcher, cardiovascular surgeon, Research Institute of Vascular and Interventional Surgery, Almazov National Medical Research Centre;

Mikhail A. Chernyavsky, D.M.Sc., head of Research Institute of Vascular and Interventional Surgery, chief researcher, cardiovascular surgeon, Almazov National Medical Research Centre;

Aleksey N. Yakovlev, MD, Associate Professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care, head of the Research Laboratory for Acute Coronary Syndrome, Almazov National Medical Research Centre.

ПРОГНОЗ У ПАЦИЕНТОВ С КАРДИОРЕНАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Полянская Е. А.

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

Контактная информация:

Полянская Елена Александровна,
ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера
Минздрава России,
ул. Петропавловская, д. 26, Пермь,
Россия, 614000.
E-mail: eapolyanskaya@gmail.com

*Статья поступила в редакцию 20.04.2023
и принята к печати 12.05.2023.*

Резюме

Актуальность. Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее широко распространенной в популяции стабильной аритмией. Взаимодействие ФП и кардиоренального синдрома малоизучено, несмотря на то, что доля таких больных с сочетанным поражением сердца и почек достигает 60 % среди лиц с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Данных о долгосрочном прогнозе у пациентов с кардиоренальным синдромом в зависимости от формы ФП недостаточно. **Цель.** Оценить прогноз у пациентов с кардиоренальным синдромом в зависимости от клинической формы ФП. **Материалы и методы.** Включены 126 пациентов с верифицированным кардиоренальным синдромом и различными формами ФП. Произведено наблюдательное исследование с фиксацией госпитализаций по поводу ХСН и других сердечно-сосудистых событий, включая летальные исходы. **Результаты.** Скорость наступления первой конечной точки выше у пациентов с перманентной формой ФП (8,5 [3,0; 18,5] месяца и 15,0 [5,0; 24,0] месяцев, $p < 0,001$). Анализ кривых выживаемости демонстрирует худший прогноз у больных с перманентной формой ФП. **Заключение.** У пациентов с кардиоренальным синдромом в сочетании с ФП ее клиническая форма оказывает существенное влияние на долгосрочный прогноз. Перманентная форма ФП в большей степени, чем пароксизмальная/персистирующая ФП, в условиях кардиоренального синдрома ассоциируется с более быстрым и частым развитием новых сердечно-сосудистых событий, включая госпитализации по поводу декомпенсации ХСН и летальные исходы.

Ключевые слова: госпитализация, кардиоренальный синдром, летальный исход, неблагоприятный прогноз, перманентная форма фибрилляции предсердий; персистирующая форма фибрилляции предсердий.

Для цитирования: Полянская Е.А. Прогноз у пациентов с кардиоренальным синдромом в зависимости от клинической формы фибрилляции предсердий. Трансляционная медицина. 2023;10(2):116-122. DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-2-116-122.

PROGNOSIS IN PATIENTS WITH CARDIORENAL SYNDROME DEPENDING ON THE CLINICAL FORM OF ATRIAL FIBRILLATION

Elena A. Polyanskaya

Academician E. A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia

Corresponding author:

Elena A. Polyanskaya,
Academician E. A. Wagner Perm State
Medical University,
Petrovskaya str., 26, Perm, Russia,
614000.
E-mail: eapolyanskaya@gmail.com

Received 20 April 2023; accepted 12 May
2023.

Abstract

Background. Atrial fibrillation (AF) is the most common stable arrhythmia in the population. The interaction of AF and cardiorenal syndrome is poorly understood, despite the fact that the proportion of such patients with combined heart and kidney damage reaches 60% among people with chronic heart failure (CHF). Data on the long-term prognosis in patients with cardiorenal syndrome depending on the form of AF is not enough. **Objective.** To assess the prognosis in patients with cardiorenal syndrome depending on the clinical form of AF. **Design and methods.** 126 patients with verified cardiorenal syndrome and various forms of AF were included. An observational study was performed with the fixation of hospitalizations for CHF and other cardiovascular events, including deaths. **Results.** The rate of onset of the first end point is higher in patients with permanent AF (8.5 [3.0; 18.5] months and 15.0 [5.0; 24.0] months, $p < 0.001$). Analysis of survival curves shows a worse prognosis in patients with permanent AF. **Conclusion.** In patients with cardiorenal syndrome in combination with AF, its clinical form has a significant impact on the long-term prognosis. Permanent AF, to a greater extent than paroxysmal/persistent AF, in conditions of cardiorenal syndrome is associated with faster and more frequent development of new cardiovascular events, including hospitalizations for decompensated CHF and deaths.

Key words: cardiorenal syndrome, hospitalization, lethal outcome, permanent atrial fibrillation, persistent atrial fibrillation, unfavorable prognosis.

For citation: Polyanskaya EA. Prognosis in patients with cardiorenal syndrome depending on the clinical form of atrial fibrillation. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2023;10(2):116-122. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-2-116-122.

Список сокращений: ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее широко распространенной в популяции стабильной аритмией [1].

К настоящему моменту накоплен большой объем результатов исследований, описывающих взаи-

модействие ФП и таких весьма распространенных заболеваний, как хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и хроническая болезнь почек (ХБП), и, в частности, влияние на прогноз.

Так, хорошо известно, что присоединение ФП усугубляет течение ХСН за счет избыточной нейрогуморальной регуляции, ускорения процессов ремоделирования и фиброза миокарда, увеличивает частоту госпитализаций [2]. Взаимное влияние ФП и ХБП также в фокусе внимания исследователей. Результаты некоторых исследований демонстрируют участие провоспалительных цитокинов,

электролитных нарушений в формировании аритмогенной готовности миокарда предсердий, а также описывают механизмы влияния ФП на снижение почечной функции и ускорение развития терминальной ХБП и потребности в диализе [3, 4].

Взаимодействие ФП и кардиоренального синдрома остается весьма малоизученным, несмотря на то, что доля больных с сочетанным поражением сердца и почек достигает 60 % среди лиц, госпитализированных по поводу хронической сердечной недостаточности [5]. В то же время ФП, создавая целый комплекс электрофизиологических и нейрогуморальных субстратов, стимулирует или усугубляет развитие ХСН и ХБП, оказывая существенное влияние на формирование кардиоренального континуума [6].

В большинстве исследований, посвященных взаимоотношениям ФП и других компонентов как кардиоренального континуума, так и прочих компонентов коморбидности, ФП не рассматривается в контексте ее клинической формы [7]. Чаще всего эти немногочисленные исследования не предоставляют данных дополнительных патогенетических механизмов формирования ХСН и ХБП при наличии ФП, также носят одномоментный, скрининговый или эпидемиологический характер, не оценивая долгосрочный прогноз у этих больных [8].

Целью настоящего исследования явилась оценка прогноза у пациентов с кардиоренальным синдромом в зависимости от клинической формы ФП.

Материалы и методы

Выполнено когортное наблюдательное клиническое исследование, в которое были включены 126 пациентов с кардиоренальным синдромом и различными клиническими формами ФП (56,3 % с пароксизмальной/персистирующей формой ФП, 43,7 % с перманентной формой ФП). Диагностика кардиоренального синдрома проведена на основании верификации ХСН в соответствии с клиническими рекомендациями Российского кардиологического общества, одобренными Министерством здравоохранения Российской Федерации от 2020 года (диагноз ХСН был подтвержден при наличии клинических симптомов и/или признаков повышения N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) > 365 пг/мл, при наличии систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и/или как минимум при наличии одного из дополнительных критериев: структурные изменения сердца, диастолическая дисфункция ЛЖ), а также на основании верификации ХБП в соответствии с критериями KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, 2012)

Таблица 1. Сравнительный анализ частоты неблагоприятных исходов по группам обследуемых (n = 126)

Table 1. Comparative analysis of the frequency of adverse outcomes by groups of subjects (n = 126)

Показатель	Группа 1 Перманентная форма ФП в сочетании с кардиоренальным синдромом (n = 55)	Группа 2 Персистирующая/ пароксизмальная ФП в сочетании с кардиоренальным синдромом (n = 71)	p
Количество пациентов, у которых отмечены конечные точки, абс./%	53/96,4	68/95,8	0,917
Общее количество конечных точек, n	80 (1,4 на чел.)	76 (1,1 на чел.)	---
Количество госпитализаций по поводу ХСН (включая смерть от ХСН), абс./%	29/52,7	39/54,9	0,893
Количество смертельных исходов, абс./%	12/21,8	11/15,5	0,207
Среднее время до наступления первой конечной точки, месяцев	8,5 [3,0; 18,5]	15,0 [5,0; 24,0]	< 0,001

(скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м² продолжительностью > 3 месяцев). ФП определена в соответствии с клиническими рекомендациями Российского кардиологического общества, одобренными Министерством здравоохранения Российской Федерации от 2020 года (при записи ее на стандартной 12-канальной ЭКГ или при наличии ее на фрагменте записи одного отведения электрокардиограммы (ЭКГ) ≥ 30 сек. при длительном мониторингировании ЭКГ). Активное наблюдение проводилось на протяжении 17,0 [8,0; 24,0] месяцев в виде прямых и телефонных контактов с пациентами и их родственниками, анализа медицинской документации. В качестве конечных точек, определяющих неблагоприятный кардиологический прогноз, оценивались: 1) смертельный исход; 2) госпитализации по поводу декомпенсации ХСН; 3) госпитализации по поводу других сердечно-сосудистых событий.

Статистическая обработка полученных данных осуществлена при помощи программ STATISTICA

11.0 и MedCalc 11.5.0. При распределении признака, отличном от нормального, произведен расчет медианы и 25 % и 75 % процентилей (1-й и 3-й квартили) (Me [LQ; UQ]). Для оценки прогноза использовали построение кривых выживаемости Каплана-Мейера с последующим их сравнением. За критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принят $p < 0,05$.

Результаты

Медиана возраста пациентов составила 68,0 [62,0; 80,0] лет. Включены 54 (42,9 %) мужчины и 72 (57,1 %) женщины. Медиана длительности ХСН у пациентов 12,5 [5,5; 20,0] года, функциональный класс (ФК) ХСН на момент включения 3,0 [2,0; 3,0]. У 88 (69,8 %) пациентов фракция выброса (ФВ) ЛЖ определена в диапазоне нормальных значений; умеренно низкая ФВ ЛЖ 40–49 % отмечена у 38 (30,2 %). Признаки диастолической дисфункции ЛЖ выявлены у 90 (71,4 %) пациентов. Медиана NT-

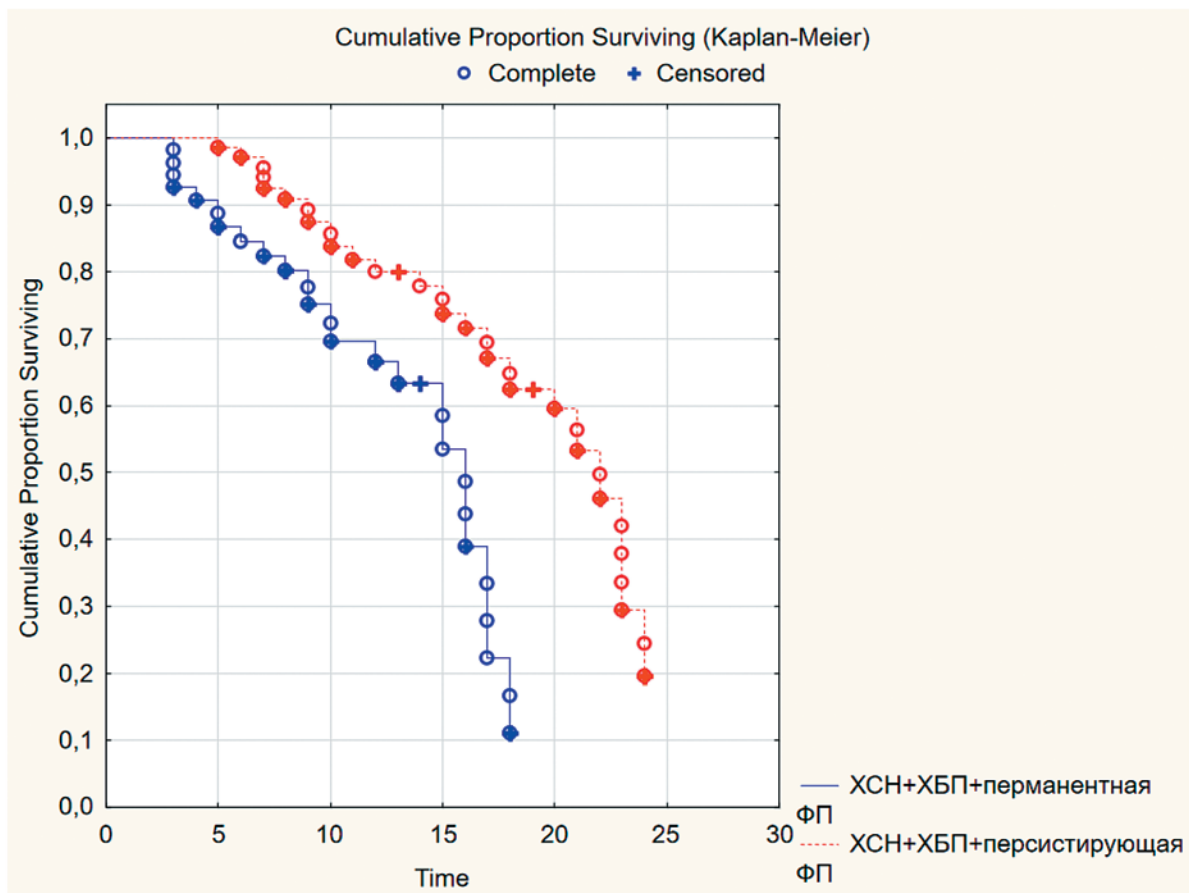


Рис. 1. Анализ кривых госпитализации по поводу ХСН и смерти от ХСН по группам обследуемых

Figure 1. Analysis of the curves of hospitalization for CHF and death from CHF by groups of subjects

proBNP 530,5 [150,5; 1150,0] пг/мл. Медиана СКФ 51,0 [47,0; 58,0] мл/мин/1,73 м². Результаты проспективного исследования представлены в таблице 1.

Отмечается, что среднее время до наступления первой конечной точки было статистически значимо короче у пациентов с перманентной формой ФП, чем у больных с пароксизмальной/персистирующей формой ФП (8,5 [3,0; 18,5] месяца и 15,0 [5,0; 24,0] месяцев, $p < 0,001$). В остальном — по количеству конечных точек, количеству смертельных исходов — статистически значимых различий между группами получено не было.

В отсутствие различий в абсолютных цифрах, характеризующих наступление таких конечных точек, как госпитализация по поводу ХСН и смерть от ХСН, логарифмический ранговый анализ продемонстрировал статистически значимые различия между группами в отношении подобного исхода ($p = 0,003$), представленные на рисунке 1.

На рисунке 2 продемонстрированы статистически значимые различия, полученные при анали-

зе кривых смертельных исходов от любых причин ($p = 0,005$).

Таким образом, в условиях кардиоренального синдрома сочетание его с перманентной формой ФП приводит к более быстрому и частому развитию сердечно-сосудистых событий, обуславливая более негативное влияние на прогноз, чем при наличии пароксизмальной/персистирующей формы ФП.

Обсуждение

Влияние ФП на развитие новых сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСН общеизвестно. В наибольшей степени неблагоприятное влияние ФП в отношении прогноза актуально у больных ХСН с низкой ФВ ЛЖ [9]. Установлено, что нейрогуморальные механизмы, активированные выраженной сократительной дисфункцией миокарда, оказывают негативное воздействие на формирование предсердного ремоделирования, фиброза и последующей аритмогенной готовности

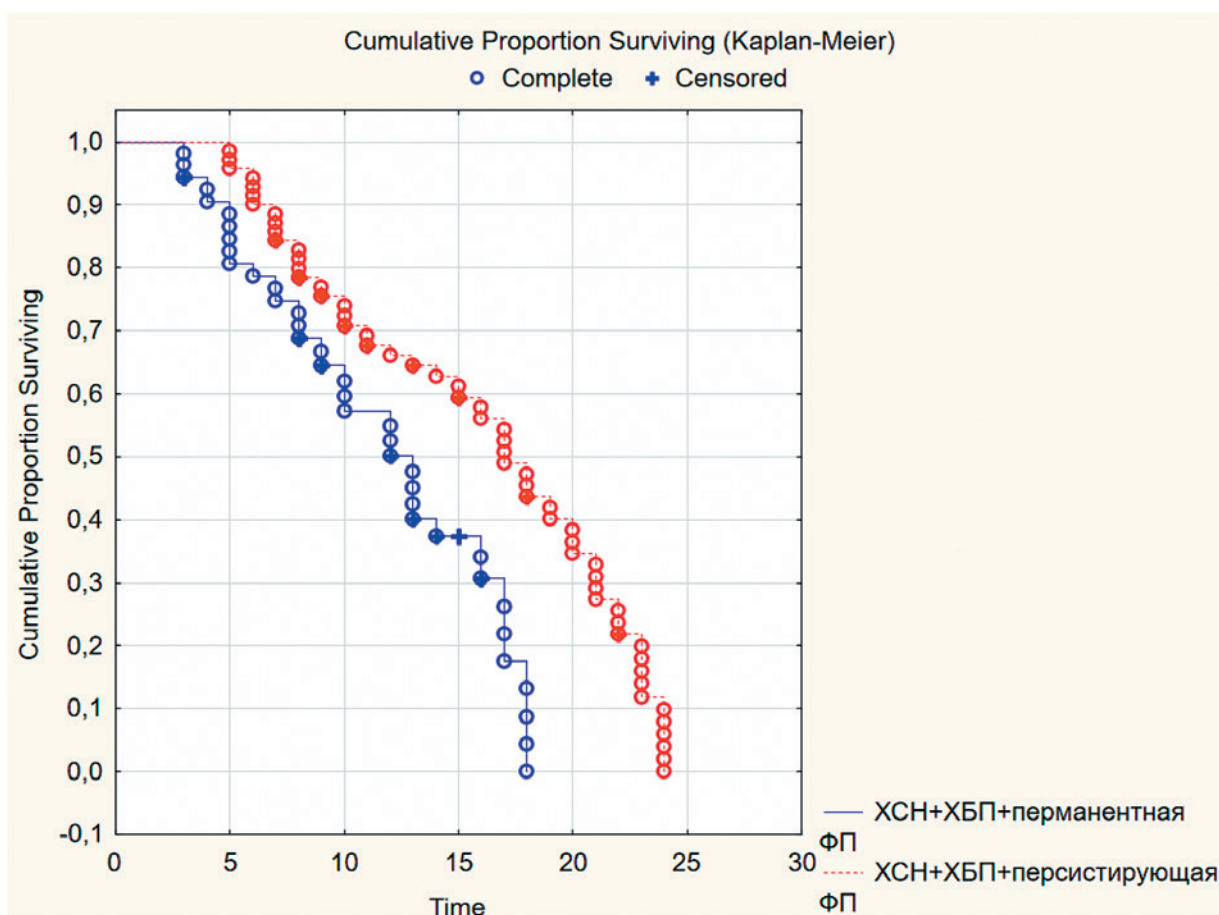


Рис. 2. Анализ кривых выживаемости по группам обследуемых

Figure 2. Analysis of survival curves by groups of subjects

[10]. Присоединение ФП в любой ее клинической форме к ХСН со сниженной ФВ ЛЖ значительно увеличивает частоту наступления событий, связанных с ухудшением течения ХСН [11]. В нашем исследовании у большинства пациентов также определена сохраненная или умеренно низкая ФВ ЛЖ, поэтому представляется актуальным вопрос влияния ФП на прогноз у этой клинической категории. В течение последнего десятилетия в связи с возрастающим количеством пациентов с ХСН с умеренно низкой и сохраненной ФВ ЛЖ, ряд наблюдательных исследований подтверждает негативный вклад ФП в сердечно-сосудистый прогноз у данных больных. Демонстрируется, что ФП неблагоприятно влияет на прогноз у больных ХСН независимо от ФВ ЛЖ в сравнении с пациентами с соответствующим состоянием систолической функции ЛЖ, но без ФП [11, 12].

Данные о влиянии различных клинических форм ФП на прогноз у больных с ХСН и ХБП довольно противоречивы и сильно разнятся в зависимости от характеристик событий, которые интерпретируются как неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что пароксизмальная/персистирующая форма ФП ассоциируется с большей частотой госпитализаций и даже летальных исходов, преимущественно в связи с тромбоемболическими осложнениями на фоне несвоевременного начала антикоагулянтной терапии [13]. В нашем исследовании получены данные о большей частоте госпитализаций и летальных исходов на фоне перманентной формы ФП. Следует принять во внимание, что рассматриваемый нами контингент пациентов характеризуется выраженной коморбидностью — одновременное наличие кардиальной и ренальной дисфункции создает на старте предпосылки для новых сердечно-сосудистых событий даже вне зависимости от формы сопутствующей ФП. Развитие перманентной формы ФП в контексте кардиоренального синдрома можно рассматривать как самостоятельный процесс прогрессирования сердечной дисфункции с соответствующим утяжелением прогноза [14].

Заключение

Результаты нашего исследования демонстрируют, что у пациентов с кардиоренальным синдромом в сочетании с ФП ее клиническая форма оказывает существенное влияние на долгосрочный прогноз. Перманентная форма ФП в большей степени, чем пароксизмальная/персистирующая ФП, в условиях кардиоренального синдрома ассо-

циируется с более быстрым и частым развитием новых сердечно-сосудистых событий, включая госпитализации по поводу декомпенсации ХСН и летальные исходы.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019; 139(10):e56–e528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659.
2. Zafir B, Lund LH, Laroche C, et al. Prognostic implications of atrial fibrillation in heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: a report from 14964 patients in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *Eur Heart J*. 2018; 39(48):4277–4284. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy626.
3. Bansal N, Xie D, Tao K, et al. Atrial Fibrillation and Risk of ESRD in Adults with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016; 11(7):1189–1196. DOI: 10.2215/CJN.10921015.
4. Chen TH, Chu YC, Ou SM, et al. Associations of atrial fibrillation with renal function decline in patients with chronic kidney disease. *Heart*. 2022; 108(6):438–444. DOI: 10.1136/heartjnl-2021-319297.
5. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, et al. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019; 139(16):e840–e878. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000664.
6. Mukhin NA, Glybochko PV, Svistunov AA, et al. Chronic kidney disease and atrial fibrillation as components of the cardiorenal continuum. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2016; 88(6):4–8. In Russian [Мухин Н.А., Глыбочко П.В., Свистунов А.А. и др. Хроническая болезнь почек и фибрилляция предсердий как компоненты кардиоренального континуума. *Терапевтический архив*. 2016; 88(6):4–8]. DOI: 10.17116/terarkh20168864-8.
7. Hanna-Rivero N, Tu SJ, Elliott AD, et al. Anemia and iron deficiency in patients with atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022; 22(1):204. DOI: 10.1186/s12872-022-02633-6.
8. Alnuwaysir RIS, Grote Beverborg N, Hoes MF, et al. Additional burden of iron deficiency in heart failure patients beyond the cardio-renal anaemia syndrome: findings from the BIOSAT-CHF study. *Eur J Heart Fail*. 2022; 24(1):192–204. DOI: 10.1002/ejhf.2393.
9. Hao C, Luo J, Liu B, et al. Prognostic Significance of New-Onset Atrial Fibrillation in Heart Failure with Preserved, Mid-Range, and Reduced Ejection Fraction Following Acute Myocardial Infarction: Data from the

NOAFCAMI-SH Registry. *Clin Interv Aging*. 2022; 17:479–493. DOI: 10.2147/CIA.S358349.

10. Kolben Y, Kessler A, Puris G, et al. Management of heart failure with reduced ejection fraction: challenges in patients with atrial fibrillation, renal disease and in the elderly. *Rev Cardiovasc Med*. 2022; 23(1):16. DOI: 10.31083/j.rcm2301016.

11. Zhirov IV, Safronova NV, Osmolovskaya YuF, et al. Prognostic value of atrial fibrillation in patients with heart failure and different left ventricular ejection fraction: results of the multicenter RIF-CHF register. *Russian Journal of Cardiology*. 2021; 26(1):4200. In Russian [Жиров И.В., Сафронова Н.В., Осмоловская Ю.Ф. и др. Прогностическое значение фибрилляции предсердий у пациентов с сердечной недостаточностью с разной фракцией выброса левого желудочка: результаты многоцентрового регистра РИФ-ХСН. *Российский кардиологический журнал*. 2021; 26(1):4200]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4200.

12. Sartipy U, Dahlström U, Fu M, et al. Atrial Fibrillation in Heart Failure With Preserved, Mid-Range, and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2017; 5(8):565–574. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.05.001.

13. Ardashev AV, Belenkov YuN, Matsiukevich MC, et al. Atrial Fibrillation and Mortality: Prognostic Factors and Direction of Prevention. *Kardiologiya*. 2021; 61(2):91–98. In Russian [Ардашев А.В., Беленков Ю.Н., Матюкевич М.С. и др. Фибрилляция предсердий и смертность: прогностические факторы и терапевтические стратегии. *Кардиология*. 2021; 61(2):91–98]. DOI: 10.18087/cardio.2021.2.n1348.

14. Heijman J, Luermans JGLM, Linz D, et al. Risk Factors for Atrial Fibrillation Progression. *Card Electrophysiol Clin*. 2021;13(1):201–209. DOI: 10.1016/j.ccep.2020.10.011.

Информация об авторах:

Полянская Елена Александровна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России.

Author information:

Elena A. Polyanskaya, Phd, associate professor, Department of propaedeutics of internal diseases № 2, Academician E. A. Wagner Perm State Medical University.

ВОЗМОЖНОСТИ ВЫСОКОПОЛЬНОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ (3 ТЕСЛА) В ВИЗУАЛИЗАЦИИ ПЛОДА С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТАУСТРОЙСТВА

Боршевецкая А. А.¹, Егорова В. С.¹, Галяутдинова Л. Э.¹,
Пучнин В. М.², Корешин Е. А.², Калугина А. В.²,
Мащенко И. А.¹, Ефимцев А. Ю.¹, Щелокова А. В.², Труфанов Г. Е.¹

Контактная информация:

Боршевецкая Анастасия Александровна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Акkuratова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: borshevetskaya@gmail.com

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

Статья поступила в редакцию 29.12.2022
и принята к печати 23.03.2023.

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

Резюме

Актуальность. Использование МР-томографов с индукцией магнитного поля в 3 Тесла для диагностики плода и экстрафетальных структур особенно актуально в сроки с конца второго и в течение третьего триместра беременности, когда плод достигает достаточных размеров и его движения не так активны. Методика позволяет получить МР-изображения с лучшими характеристиками, чем при исследовании на 1,5 Т аппаратах, однако возникает риск нагрева пациента во время сканирования, что особенно опасно для беременных. **Цель.** Оценить улучшение визуализации плода и экстрафетальных структур при использовании метаустройств. **Материалы и методы.** В исследовании использовалось метаустройство для улучшения визуализации плода и экстрафетальных структур на МР-томографе с индукцией магнитного поля 3 Тесла. Обследовано 12 беременных на сроке гестации от 29 до 39 недель, для исследования использовали стандартную последовательность T2-взвешенного турбо-спинового эха (Single Shot Turbo (SST)/Fast Spin Echo(FSE)). Для приема данных использовали поверхностную абдоминальную приемную РЧ катушку. Метаустройство и радиочастотная катушка располагались строго по центру зоны исследования. Изображения оценивались рентгенологами по 5-балльной шкале Likert. **Результаты.** Тестирование МР-подкладки на основе метаповерхности показало улучшение диагностического качества изображений, повышение однородности радиочастотного магнитного поля, снижение удельного коэффициента поглощения электромагнитной энергии телом человека (УКП, SARwb), уменьшение нагрева тканей беременных во время сканирования. **Заключение.** Таким образом, использование разработанного метаустройства в пренатальной диагностике может способствовать снижению рисков термогенеза, уменьшению диэлектрических артефактов и повышению качества получаемых МР-изображений плода и экстрафетальных структур.

Ключевые слова: 3Т, метаустройство, пассивный шимминг, пренатальная диагностика.

Для цитирования: Боршевецкая А.А., Егорова В.С., Галяутдинова Л.Э., Пучнин В.М., Корешин Е.А., Калугина А.В., Мащенко И.А., Ефимцев А.Ю., Щелокова А.В., Труфанов Г.Е. Возможности высокопольной магнитно-резонансной томографии (3 Тесла) в визуализации плода с применением метаустройства. *Трансляционная медицина*. 2023;10(2):123-129. DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-2-123-129.

POSSIBILITIES OF HIGH-FIELD MAGNETIC RESONANCE IMAGING (3 T) IN FETAL VISUALIZATION USING META DEVICE

Anastasia A. Borshevetskaya¹, Veronika S. Egorova¹,
Lina E. Galyautdinova¹, Viktor M. Puchnin², Evgeniy A. Koreshin²,
Anna V. Kalugina², Irina A. Mashchenko¹, Alexander Yu. Efimtsev¹,
Alena V. Shchelokova², Gennady E. Trufanov¹

Corresponding author:

Anastasia A. Borshevetskaya,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: borshevetskaya@gmail.com

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² ITMO University, Saint Petersburg, Russia

Received 29 December 2022; accepted
23 March 2023.

Abstract

Background. Fetal and extra fetal diagnostics is currently performed using 3 Tesla magnetic-resonance imaging scanners. Examination is more informative during the third trimester of pregnancy, when fetal movements are less significant. 3 Tesla MR-images demonstrate better characteristics than 1,5 Tesla ones, however, there is a risk of heating the patient during scanning, which is especially dangerous for pregnant women. **Objective.** The aim of the study is to improve fetal and extrafetal structures visualization by means of developed metamaterial pad (metadevice). **Design and methods.** In the study, a metadevice was considered to improve fetal and extrafetal imaging in a field with magnetic induction of 3 T. 12 pregnant women between 29 and 39 weeks gestation ($33,4 \pm 4,8$ weeks) were examined, standart magnetic resonance images of Single Shot Turbo (SST)/Fast Spin Echo(FSE)) were obtained. Standart abdomen coil was used to receive examination data. Metadevice and the coil were placed on the center of the examined area. The images were evaluated by radiologists on a 5-point Likert scale. **Results** of metadevice testing showed diagnostic quality improvement, increase in radio-frequency magnetic field homogeneity, decreased SAR value and reduction in body heating effect during MR-scanning. **Conclusion.** Metadevice-assisted MRI can lower heating risks, reduce dielectric artifacts and improve imaging quality of the fetus and extrafetal structures.

Key words: 3T, metadevice, passive shimming, prenatal imaging.

For citation: Borshevetskaya AA, Egorova VS, Galyautdinova LE, Puchnin VM, Koreshin EA, Kalugina AV, Mashchenko IA, Efimtsev AYU, Shchelokova AV, Trufanov GE. Possibilities of high-field magnetic resonance imaging (3 T) in fetal visualization using meta device. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2023;10(2):123-129. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-2-123-129.

Введение

В настоящее время в клинической практике для пренатальной диагностики все чаще используются МР-томографы с силой индукции магнитного поля 3Тл [1, 2]. Это связывают с более высокой скоростью сбора данных, высоким отношением сигнал-шум и разрешением, а, следовательно, с лучшей тканевой контрастностью анатомических структур плода, по сравнению с МР-изображениями, получаемыми на томографах с индукцией магнитного поля 1,5 Тл.

Однако многие исследования показывают [3–5], что сканирование в сверхвысоком поле имеет ряд существенных недостатков. Среди них диэлектрический артефакт вследствие неоднородности В1 поля, который может значительно затруднять диагностическую визуализацию и высокий УКП (SAR), который потенциально увеличивает риск эффекта нагревания (термогенез) от радиочастотного импульса для пациентов.

Одним из существующих решений проблемы диэлектрических артефактов в настоящее время является

применение подкладок на основе суспензии керамических порошков (так называемый природный диэлектрик) в тяжеловодородной воде [6]. Токи смещения, возникающие в материале с высоким значением диэлектрической проницаемости, создают вторичное магнитное поле, которое позволяет скорректировать пространственные неоднородности основного радиочастотного магнитного поля, что улучшает качество получаемых МР изображений. Это перспективный способ улучшения сверхвысокопольной МР диагностики, в частности диагностики плода. Применение подобных подкладок описано в работе van Gemert и коллег [7]. В ней авторы исследовали влияние на РЧ поле МРТ подкладок из материала с высокой диэлектрической проницаемостью с помощью электромагнитного моделирования вблизи трех воксельных моделей беременных женщин.

Моделирование показало, что оптимизированные подкладки с высокой диэлектрической проницаемостью могут снизить уровень SAR у беременных на 3, 7 и 9 месяцах беременности, одновременно улучшая однородность поля передачи у плода. Однако описываемые в этой работе подкладки в реальности будут иметь довольно большой вес (3–4 кг), который может вызвать дискомфорт у беременных пациенток. Также подобные МР совместимые смеси с высокой диэлектрической проницаемостью, которые входят в состав подобных МРТ подкладок, могут быстро деградировать со временем и терять свои электромагнитные свойства.

Альтернативным и современным способом решения указанных проблем стала замена композитной смеси на керамической основе искусственным материалом нового поколения [8,9]. Такие метаустройства имеют маленький вес (вместе с чехлом — не более 100 г), неограниченный срок эксплуатации и низкую стоимость изготовления.

Цель

Цель исследования — улучшение визуализации плода и экстрафетальных структур на основе применения метаустройства.

Материалы и методы

Обследовано 12 беременных на сроке гестации от 29 до 39 недель ($33,4 \pm 4,8$ недель), которые подписали информированное согласие на участие в исследовании с прототипом МР-подкладки из искусственного диэлектрического метаматериала (метаустройства) для уменьшения диэлектрического артефакта по типу «стоячей волны» вследствие неоднородности В1 поля и коррекции эффекта нагрева от радиочастотного импульса.

Показаниями для МР-исследования были: пороки развития плода ($n = 4$), приращение плаценты ($n = 6$), объемные образования яичников ($n = 2$).

Исследование проводили на МР-томографе MAGNETOM Trio Siemens с индукцией магнитного поля 3Тл с метаустройством с количеством элементарных ячеек 15×15 , емкостью конденсаторов 30 пФ и общими размерами 30×30 см², разработанным специалистами ИТМО [9]. Метаустройство состоит из немагнитных материалов. При предварительном электродинамическом моделировании метаустройства было показано, что удельный коэффициент поглощения энергии электрического поля (SAR) не превышает допустимый нормативами СанПиН уровень, что подтвердило его безопасность для применения во время МР-исследований.

Для исследования использовали стандартную последовательность T2-взвешенного турбо-спинового эха (Single Shot Turbo (SST)/Fast Spin Echo(FSE)). Для приема данных использовали поверхностную абдоминальную приемную РЧ катушку. Метаустройство и радиочастотная катушка располагались строго по центру зоны исследования.

МР-исследование беременных проводилось с соблюдением всех правил безопасности и состояло из двух последовательных этапов:

1. Получение сравнимых МР-изображений:

а) последовательное получение T2 single shot/turbo spin echo ВИ в трех ортогональных плоскостях с применением сочетания метаустройства и абдоминальной РЧ катушки;

б) стандартизированное исследование зоны интереса с абдоминальной РЧ катушкой по показаниям.

Оценку и сравнение полученных T2 single shot/turbo spin echo ВИ в трех ортогональных плоскостях МР-изображений с применением и без использования метаустройства проверяли независимые специалисты в области лучевой диагностики с опытом работы до 5 лет (эксперт 1), от 5 до 10 лет (эксперт 2) и более 10 лет (эксперт 3).

Первая группа сопоставляемых МР-томограмм — это данные, полученные с помощью абдоминальной катушки, вторая группа — данные, полученные с помощью комбинации абдоминальной катушки и метаустройства, буквы «А», «Б», и «В» — соответствующие вопросы для оценки изображений.

Баллы, полученные по результатам оценки тремя экспертами, были усреднены, представлены в таблице 1.

Расчет количественных показателей SAR_{wb} для импульсных последовательностей выполняли специалисты ИТМО, совместно с врачами отделения лучевой диагностики, для каждого исследования.

Изображения оценивались рентгенологами по 5-балльной шкале Likert, где 1 — недостаточное качество; 2 — плохое качество; 3 — среднее качество; 4 — хорошее качество; 5 — отличное качество.

Каждый из респондентов оценивал по этой системе набор сравниваемых МР-изображений (полученных с помощью стандартного оборудования и метаустройства) для 12 беременных, и им были заданы следующие вопросы с вариантами ответов согласно шкале Likert:

А. Оцените общее диагностическое качество изображений: возможно ли использование данных изображений в клинической практике?

Б. Оцените качество изображений в отношении наличия/отсутствия диэлектрического артефакта.

В. Оцените качество детализации экстрафетальных структур и плода на изображениях.

Результаты

На полученных T2 single shot/turbo spin echo взвешенных изображениях в трех ортогональных плоскостях с использованием только абдоминальной РЧ катушки в зоне сканирования наблюдается диэлектрический артефакт в виде «стоячей волны» — зона снижения сигнала, которая ухудшает визуализацию органов плода и экстрафетальных структур. При сканировании с помощью комбинации абдоминальной катушки и метаустройства артефакт «стоячей волны» выражен меньше, и визуализация дифференцировки тканей плода и экстрафетальных структур более отчетливая (рис. 1–2).

По результатам оценки общего диагностического качества изображений от респондентов получены следующие данные (табл. 1).

Оценки независимых экспертов позволяют сделать общий вывод о том, что МР-томограммы, полученные с помощью метаустройства, представляют больше диагностической информации, чем

изображения, полученные стандартным (с использованием только абдоминальной катушки) методом — средняя оценка больше на 0,5 балла.

Что касается наличия/отсутствия диэлектрического артефакта, метаустройство также показало лучший результат. Диапазон оценок изображений, полученных с помощью только абдоминальной катушки, составил от 3 до 4 баллов, в случае с использованием метаустройства — от 4 до 5 баллов. Таким образом, применение метаустройства позволяет повысить однородность радиочастотного магнитного поля, за счет перераспределения электромагнитного поля в пространстве.

Таким образом, качество визуализации плода и экстрафетальных структур значительно выше на МР-томограммах с применением метаустройства.

Кроме того, по результатам расчета специалистами ИТМО параметра SAR_{wb} получены следующие данные: у беременных на сроке 29–30 недель с помощью метаустройства не произошло увеличения SAR_{wb} (параметр не превысил допустимые для исследования беременных 1,75 Вт/кг). При этом у беременных на сроке 38–39 недель с использованием абдоминальной катушки и метаустройства параметр SAR_{wb} был равен 1,625 Вт/кг, что соответствует безопасному для исследования беременных значению и нагреву тканей пациента менее чем на 2 °С. С помощью метаустройства зафиксировано уменьшение параметра SAR_{wb} на 7 % по данным исследований беременных.

Обсуждение

С увеличением силы индукции магнитного поля МРТ уменьшается длина волны радиочастотного излучения, измеренная в теле человека (для поля 3 Тл — порядка 26 см), которая становится сопоставима с размерами брюшной полости,

Таблица 1. Итоговые значения оценки сравниваемых изображений респондентами

Table 1. The final values of the assessment of the compared images by the respondents

Эксперт	Абдоминальная катушка			Абдоминальная катушка + метаустройство		
	А	Б	В	А	Б	В
Эксперт 1	4,25	3,83	3,75	4,75	4,83	4,91
Эксперт 2	4,16	3,75	3,66	4,66	4,75	4,91
Эксперт 3	4,41	3,91	3,66	4,91	4,83	4,91
Среднее	4,27	3,83	3,69	4,77	4,8	4,91

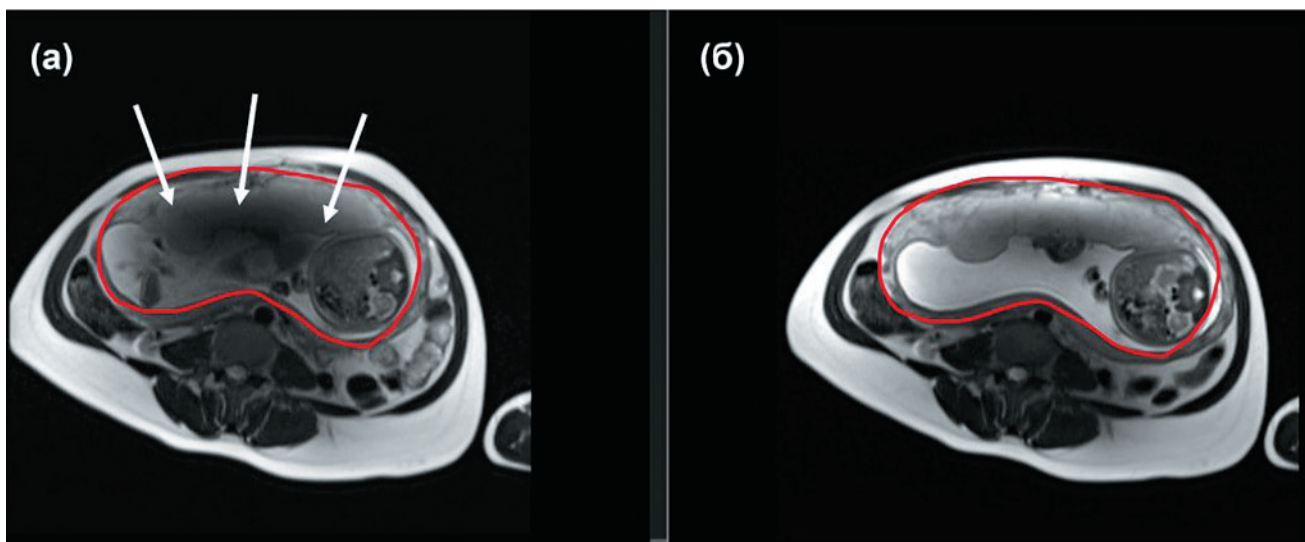


Рис. 1. МРТ беременной со сроком 29–30 недель:

а) с абдоминальной радиочастотной катушкой; б) с применением абдоминальной радиочастотной катушки и метаустройства, в аксиальной плоскости. Белыми стрелками показан артефакт «стоячей волны». Диэлектрический артефакт затрудняет визуализацию контуров плодовой поверхности плаценты, распределения амниотической жидкости, дифференцировки тканей плода.

Figure 1. MRI of a pregnant woman aged 29–30 weeks

(a) with an abdominal radiofrequency coil, (b) with an abdominal radiofrequency coil and a metadvice, in the axial plane. The white arrows show the “standing wave” artifact. The dielectric artifact makes it difficult to visualize the contours of the fetal surface of the placenta, the distribution of amniotic fluid, and the differentiation of fetal tissues.

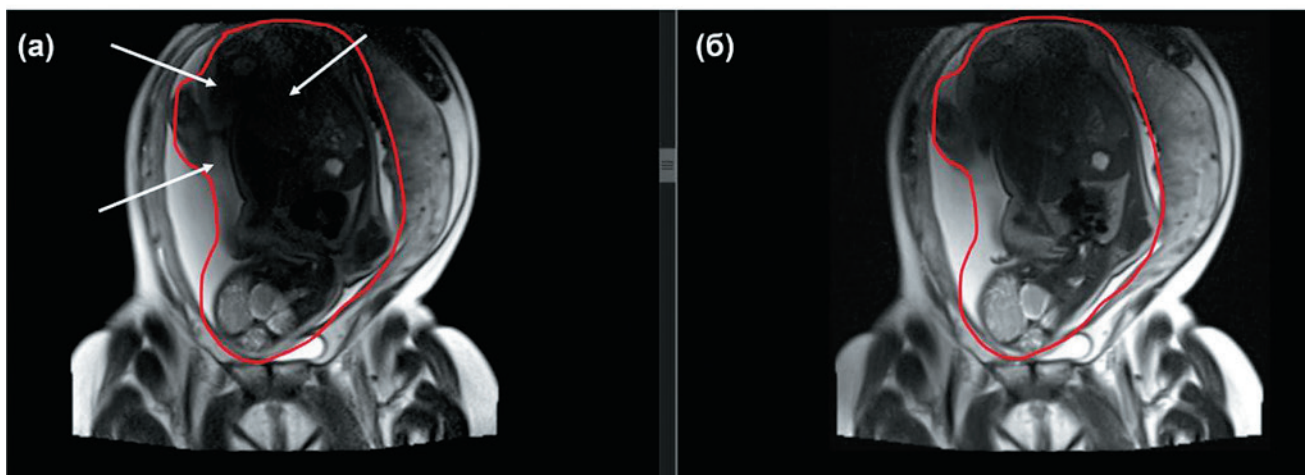


Рис. 2. МРТ беременной со сроком 38–39 недель:

а) с абдоминальной радиочастотной катушкой; б) с применением абдоминальной радиочастотной катушки и метаустройства, во фронтальной плоскости. Красным цветом обозначена область исследования — плод. Белыми стрелками показан артефакт «стоячей волны». Диэлектрический артефакт затрудняет визуализацию структур плода.

Figure 2. MRI of a pregnant woman aged 38–39 weeks

(a) with an abdominal radiofrequency coil, (b) with an abdominal radiofrequency coil and a metadvice, in the frontal plane. The red color indicates the area of study — the fetus. The white arrows show the standing wave artifact. The dielectric artifact makes it difficult to visualize fetal structures.

а именно: с областью расположения плода. Из-за этого возникает деструктивная интерференция радиочастотных волн, которая дает неоднородности в магнитном поле непосредственно в области исследования. Как следствие, возникают широкие темные полосы в области исследования на МР-изображениях, которые значительно снижают качество изображения и затрудняют интерпретацию полученных данных.

В рамках данного исследования применяли альтернативный подход к разработке подкладки для сверхвысокопольной МРТ для улучшения качества визуализации плода и экстрафетальных структур. Используемое метаустройство представляло из себя матрицу, содержащую металлические крестообразные элементы, соединенные между собой конденсаторами. Принцип работы заключался в перераспределении РЧ поля вблизи пациента, что позволило бороться с проблемой появления артефактов на МР-изображениях у людей с большим индексом массы тела (ИМТ), в том числе у пациенток во время беременности. С помощью такого подхода можно избавиться от проблемы диэлектрических артефактов, ухудшающей диагностическую визуализацию у пациентов с большим весом, и недолговечности существующих МРТ подкладок из материалов с высокой диэлектрической проницаемостью. Подкладка на основе метаповерхности (метаустройство) вместе с чехлом весила не более 100 граммов, и ее срок годности намного дольше, чем у диэлектрических подкладок.

Заключение

Полученные данные оценки сравниваемых МР-томограмм позволяют сделать вывод о том, что использование разработанного метаустройства в пренатальной диагностике может способствовать повышению качества визуализации плода и экстрафетальных структур за счет уменьшения диэлектрических артефактов, с применением стандартных для исследования беременных импульсных последовательностей. Кроме того, исследование с использованием метаустройства остается безопасным для беременной и плода, так как допустимое значение удельного коэффициента поглощения электромагнитной энергии телом человека (УКП, SAR_{wb}) для беременных соответствует допустимым значениям и способствует снижению риска термогенеза.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Благодарности / Acknowledgments

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и Высшего образования Российской Федерации (проект № 075-15-2021-592). / This work was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Project No. 075-15-2021-592).

Список литературы / References

1. Moltoni G, Talenti G, Righini A. Brain fetal neuroradiology: a beginner's guide. *Transl Pediatr.* 2021; 10(4):1065–1077. DOI: 10.21037/tp-20-293.
2. Chartier AL, Bouvier MJ, McPherson DR, et al. The Safety of Maternal and Fetal MRI at 3 T. *AJR Am J Roentgenol.* 2019; 213(5):1170–1173. DOI: 10.2214/AJR.19.21400.
3. Cai X, Chen X, Sun C, et al. Fetal MR Imaging: An Overview. *MAGNETOM Flash.* 2018; 2(71):87–98.
4. Machado-Rivas F, Jaimes C, Kirsch JE, et al. Image-quality optimization and artifact reduction in fetal magnetic resonance imaging. *Pediatr Radiol.* 2020; 50(13):1830–1838. DOI: 10.1007/s00247-020-04672-7.
5. Lum M, Tsiouris AJ. MRI safety considerations during pregnancy. *Clin Imaging.* 2020; 62:69–75. DOI: 10.1016/j.clinimag.2020.02.007.
6. de Heer P, Brink WM, Kooij BJ, et al. Increasing signal homogeneity and image quality in abdominal imaging at 3 T with very high permittivity materials. *Magn Reson Med.* 2012; 68(4):1317–1324. DOI: 10.1002/mrm.24438.
7. van Gemert J, Brink W, Remis R, et al. A simulation study on the effect of optimized high permittivity materials on fetal imaging at 3T. *Magn Reson Med.* 2019; 82(5):1822–1831. DOI: 10.1002/mrm.27849.
8. Vorobyev V, Shchelokova A, Efimtcev A, et al. Improving B1+ homogeneity in abdominal imaging at 3 T with light, flexible, and compact metasurface. *Magn Reson Med.* 2022; 87(1):496–508. DOI: 10.1002/mrm.28946.
9. Kalugina, A., Puchnin, V., Koreshin, E., Efimtcev, A., Mashchenko, I., Brink, W., & Shchelokova, A. (2022). Improving fetal MRI at 3T with compact metasurface-based pad. In *Magnetic Resonance and its Applications. Spinus-2022* (pp. 86-88).

Информация об авторах:

Боршевецкая Анастасия Александровна, ординатор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой Института медицинского образования, 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;

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

Пучнин Виктор Михайлович, аспирант физического факультета, инженер, Университет ИТМО;

Корешин Евгений Алексеевич, аспирант физического факультета, инженер, Университет ИТМО;

Калугина Анна Владимировна, магистрант факультета технологического менеджмента и инноваций, Университет ИТМО;

Машченко Ирина Александровна, к.м.н., доцент кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой Института медицинского образования, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской группы лучевых методов исследования в перинатологии и педиатрии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ефимцев Александр Юрьевич, д.м.н., доцент кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой Института медицинского образования, ведущий научный сотрудник НИЛ лучевой визуализации, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Щелокова Алена Вадимовна, к.ф.-м.н., научный сотрудник физико-технического мегафакультета, Университет ИТМО;

Труфанов Геннадий Евгеньевич, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник НИО лучевой диагностики, заведующий кафедрой лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Anastasia A. Borshevetskaya, Resident, Department of Radiation Diagnostics and Medical Imaging with Clinic, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre;

Veronika S. Egorova, Resident, Department of Radiation Diagnostics and Medical Imaging with Clinic, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre;

Lina E. Galyautdinova, Resident, Department of Radiation Diagnostics and Medical Imaging with Clinic, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre;

Viktor M. Puchnin, PhD student, Faculty of Physics, engineer, ITMO University;

Evgeniy A. Koreshin, PhD student, Faculty of Physics, engineer, ITMO University;

Anna V. Kalugina, Master student, Faculty of Technology Management and Innovation, ITMO University;

Irina A. Mashchenko, MD, Associate Professor, Department of Radiation Diagnostics and Medical Imaging with a clinic, Institute of Medical Education, Leading Researcher, Research Group of Radiation Methods in Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre;

Aleksandr Yu. Efimtsev, D.M.Sc., Associate Professor, Department of Radiation Diagnostics and Medical Imaging with Clinic, Institute of Medical Education, Leading Researcher, Research Laboratory of Radiation Imaging, Almazov National Medical Research Centre;

Alena V. Shchelokova, PhD, Assistant Professor, Faculty of Physics, ITMO University;

Gennady E. Trufanov, D.M.Sc., Professor, Chief Researcher of the Research Institute of Radiation Diagnostics, Head of the Department of Radiation Diagnostics and Medical Imaging with Clinic, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre.

