



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

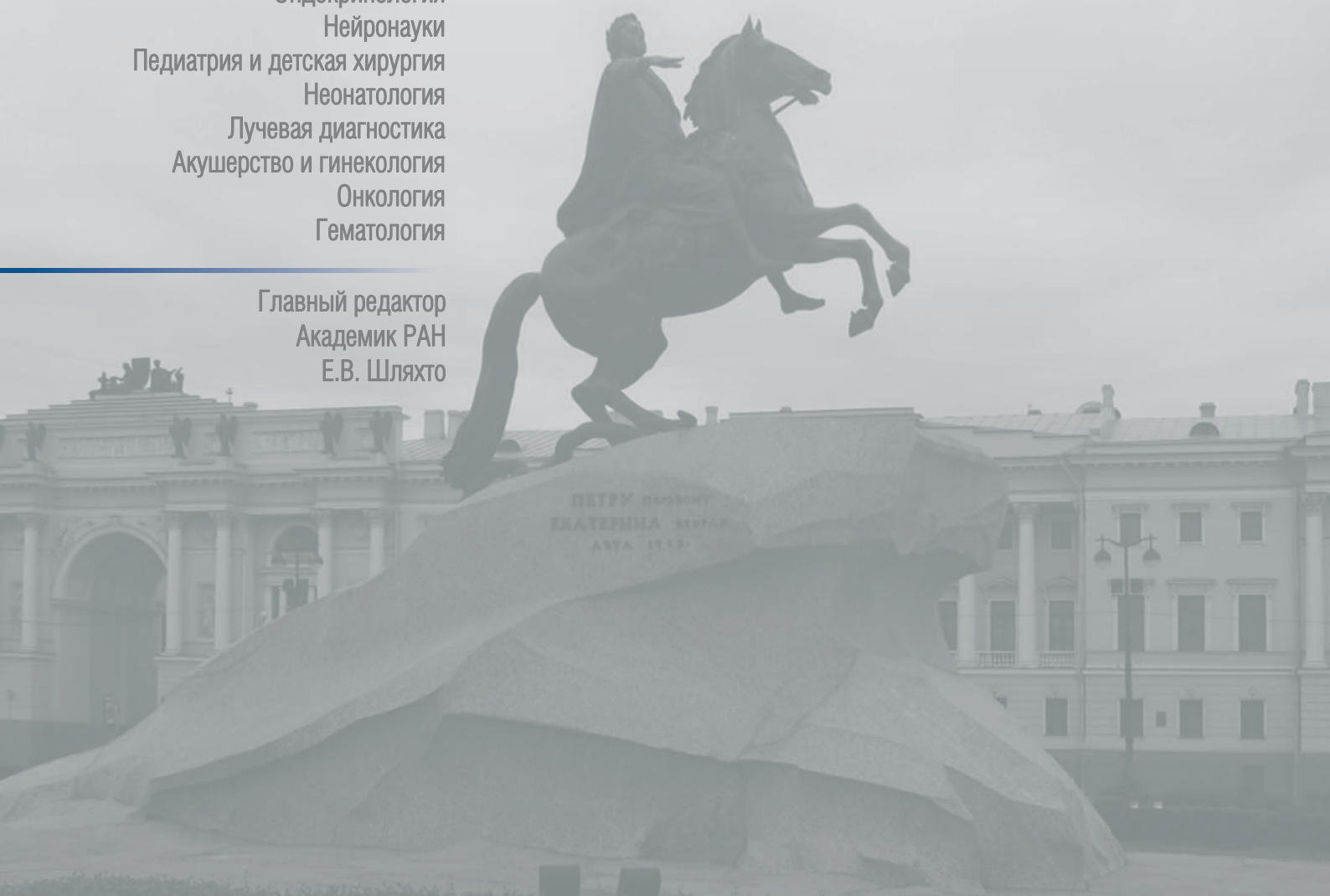
Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 11 № 2 / 2024

Фундаментальная медицина
Сердечно-сосудистые заболевания
Эндокринология
Нейронауки
Педиатрия и детская хирургия
Неонатология
Лучевая диагностика
Акушерство и гинекология
Онкология
Гематология

Главный редактор
Академик РАН
Е.В. Шляхто





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

Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 11 № 2 / 2024

Фундаментальная медицина
Сердечно-сосудистые заболевания
Эндокринология
Нейронауки
Педиатрия и детская хирургия
Неонатология
Лучевая диагностика
Акушерство и гинекология
Онкология
Гематология

Главный редактор
Академик РАН
Е.В. Шляхто

Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова

Министерства здравоохранения Российской Федерации



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Шляхто Е. В.

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

Конради А. О.

Галагудза М. М.

ISSN 2311–4495 (печатная версия)

ISSN 2410–5155 (электронная версия)

ТЕХНИЧЕСКИЙ РЕДАКТОР

Петриченко А. К.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете РФ по печати.

Свидетельство о рег. ПИ № ФС77–56793 от 29.01.2014 г.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования

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

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

Тематическая рассылка по специалистам.

Верстка — Л. П. Попова. Корректра — 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: bulleten@almazovcentre.ru

Подписка по каталогу агентства «Роспечать»: подписной индекс 57996

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

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

Все права защищены. © 2024.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов

Выход в свет 03.06.2024

18+

**V. A. Almazov National
Medical Research Centre
Ministry of Health of the Russian Federation**

**EDITOR-IN-CHIEF**

Evgeny Shlyakhto

DEPUTY EDITORS:

Alexandra Konradi

Mikhail Galagudza

ISSN 2311-4495 (printed)

ISSN 2410-5155 (online)

TECHNICAL EDITOR

Anastasia Petrichenko

EDITORIAL BOARD:

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

INTERNATIONAL EDITORIAL COUNCIL:

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

Journal is registered in State Committee for Publishing of the Russian Federation.

Certificate of registration. ПИ № ФС77-56793 on 29.01.2014

The Journal is included in the Russian Citation Index

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

Periodicity — 6 issues per year. Edition 1100 copies.

Distribution to specialists.

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. © 2024.

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.

Published June 3, 2024

18+

СОДЕРЖАНИЕ

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

138 Азатян К. А., Белова Ю. К., Ванюркин А. Г., Чернова Д. В., Чернявский М. А.
ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ МАЛОИНВАЗИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ: ОПЫТ ЦЕНТРА ИМ. В. А. АЛМАЗОВА

148 Помешкина С. А., Березина А. В., Вершинина Т. Л., Яковлева Е. В., Васичкина Е. С., Первунина Т. М., Демченко Е. А.
ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ФИЗИЧЕСКАЯ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ ДЕТЕЙ С КОРРИГИРОВАННЫМИ ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

157 Захматова Т. В., Хадисова А. Г.
ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО КРОВОТОКА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ, ПОЛУЧАВШИХ РАЗЛИЧНЫЕ ВИДЫ РЕПЕРФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ И ГЕНЕТИКА

170 Сухарева К. С., Михалева А. И., Гурщенков А. В., Зайцев В. В., Козырева А. А., Андреева С. Е., Гаврилова Л. С., Моисеева О. М., Костарева А. А., Гребенник В. К., Гордеев М. Л.
ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ПРОЦЕССОМ АУТОФАГИИ, В МИОКАРДЕ ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ РАЗЛИЧНОЙ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ

АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ

181 Баутин А. Е., Чомахашвили И. Г., Радовский А. М., Осовских В. В., Козырев Д. А., Аблесимов Г. Н., Рау А. В., Пилясова И. В., Цыбина Н. А., Журович В. С., Баутина В. А., Беляев К. С., Маричев А. О.
ВЛИЯНИЕ ИНГАЛЯЦИИ ОКСИДА АЗОТА (N) НА КОНЦЕНТРАЦИЮ СВОБОДНОГО ГЕМОГЛОБИНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПРИ ГЕМОЛИЗЕ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

191 Мануйлова Ю. А., Павликова Е. П., Потапенко А. В., Труханова М. А., Клементьева А. Г.
СТРЕССОРНАЯ ГИПЕРГЛИКЕМИЯ У ПАЦИЕНТОВ БЕЗ САХАРНОГО ДИАБЕТА

ПЕДИАТРИЯ

201 Фетисова С. Г., Алексеева Д. Ю., Абдуллаев А. Н., Вершинина Т. Л., Рыжков А. В., Баев М. С., Костарева А. А., Первунина Т. М., Васичкина Е. С.
МУЛЬТИСИСТЕМНОЕ ПОРАЖЕНИЕ И РАННИЙ ДЕБЮТ БОЛЕЗНИ ДАНОНА У ДЕВОЧЕК. КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ

216 Шнякин П. Г., Милехина И. Е.
ВНУТРИМОЗГОВОЕ КРОВОИЗЛИЯНИЕ ВСЛЕДСТВИЕ РАЗРЫВА ВЕНОЗНОЙ АНГИОМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

CONTENT

CARDIOVASCULAR MEDICINE

138 Kiaran A. Azatyan, Yulia K. Belova, Almaz G. Vanyurkin, Daria V. Chernova, Mikhail A. Chernyavsky
LONG-TERM RESULTS OF MINIMALLY INVASIVE TREATMENT OF VARICOSE VEINS OF THE LOWER EXTREMITIES: THE EXPERIENCE OF THE ALMAZOV CENTRE

148 Svetlana A. Pomeschkina, Aelita V. Berezina, Tatiana L. Vershinina, Elena V. Yakovleva, Elena S. Vasichkina, Tatiana M. Pervunina, Elena A. Demchenko
PHYSICAL PERFORMANCE AND PHYSICAL ACTIVITY OF CHILDREN WITH CORRECTED CONGENITAL HEART DEFECTS

157 Tatiana V. Zakhmatova, Amina G. Hadisova
POSSIBILITIES OF ULTRASOUND EXAMINATION OF THE CEREBRAL BLOOD FLOW IN PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE TREATED BY VARIOUS TYPES OF REPERFUSION THERAPY

MOLECULAR BIOLOGY AND GENETICS

170 Ksenia S. Sukhareva, Anna I. Mikhaleva, Aleksandr V. Gurshchenkov, Vadim V. Zaitsev, Aleksandra A. Kozyreva, Sofia E. Andreeva, Lidiia S. Gavrilova, Olga M. Moiseeva, Anna A. Kostareva, Vadim K. Grebennik, Mikhail L. Gordeev
GENE EXPRESSION ASSOCIATED WITH THE AUTOPHAGY PROCESS IN PATIENT'S MYOCARDIUM WITH HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY OF VARIOUS GENETIC ETIOLOGY

PAIN, CRITICAL CARE, AND ANESTHESIA

181 Andrei E. Bautin, Iraklii G. Chomahashvili, Aleksei M. Radovskiy, Viktor V. Osovskikh, Dmitrii A. Kozyrev, Georgii N. Ablesimov, Aleksandr V. Rau, Irina V. Pilyasova, Nadezhda A. Tsybina, Vladislava S. Zhurovich, Vera A. Bautina, Kirill S. Beliaev, Aleksandr O. Marichev
THE EFFECT OF INHALATION OF NITRIC OXIDE (II) ON THE CONCENTRATION OF CELL-FREE HEMOGLOBIN IN HEMOLYSIS. EXPERIMENTAL RESEARCH

METABOLIC DISEASES

191 Yulia A. Manuylova, Elena P. Pavlicova, Anton V. Potapenko, Mariya A. Truhanova, Anna G. Klementyeva
STRESS HYPERGLYCEMIA IN NON-DIABETIC PATIENTS

PEDIATRICS

201 Svetlana G. Fetisova, Daria Yu. Alekseeva, Aleksandr N. Abdullaev, Tatiana L. Vershinina, Anton V. Ryzhkov, Makael S. Baev, Anna A. Kostareva, Tatyana M. Pervunina, Elena S. Vasichkina
MULTISYSTEM INVOLVEMENT AND EARLY ONSET OF DANON'S DISEASE IN FEMALE CHILDREN. CLINICAL CASES

NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

216 Pavel G. Shnyakin, Ilona E. Milekhina
INTRACEREBRAL HEMORRHAGE DUE TO RUPTURE OF VENOUS ANGIOMA OF THE BRAIN (CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW)

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ МАЛОИНВАЗИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ: ОПЫТ ЦЕНТРА ИМ. В. А. АЛМАЗОВА

Азатян К. А., Белова Ю. К., Ванюркин А. Г., Чернова Д. В.,
Чернявский М. А.

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

Контактная информация:

Белова Юлия Константиновна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: ybel96@bk.ru

Статья поступила в редакцию
01.02.2024, принята к печати 01.05.2024.

Резюме

Целью нашего ретроспективного одноцентрового исследования было изучение отдаленных результатов применения радиочастотной облитерации (РЧО) у пациентов с варикозным расширением вен нижних конечностей (ВРВ), а также причин рецидива заболевания. **Материалы и методы.** За период с 2013 по 2022 гг. было включено 406 пациентов с выявленным рефлюксом в бассейне большой подкожной вены (БПВ), которым выполнялась РЧО изолированно ($n = 81$; 19,9 %) либо в сочетании с минифлебэктомией ($n = 284$; 70 %) или склеротерапией притоков ($n = 41$; 10,1 %). **Результаты.** Первичная окклюзия целевой вены была достигнута у 406 (100 %) пациентов. Рецидив варикозного расширения вен (РВРВ) имели 26 (6,4 %) больных. У 18 (4,4 %) пациентов с «ранним» рецидивом в срок от 3 до 6 месяцев были выявлены несостоятельность передней добавочной вены (ПДВ) — 6 (1,5%) или притоков БПВ на бедре и голени — 12 (3%). Среди 8 пациентов (2%) с «поздним» рецидивом в период от 24 до 36 месяцев: у 6 (1,5 %) наблюдалась реканализация вен, подвергнутых склеротерапии, у 2 (0,5 %) — неоваскулогенез. Во всех случаях РВРВ пациентам были выполнены дополнительные вмешательства со 100 % техническим успехом. **Заключение.** Наиболее важными факторами РВРВ являются тактико-технические ошибки, связанные с первичной недооценкой состояния венозного русла; отсутствие или недостаточно длительное послеоперационное наблюдение с возможностью своевременных дополнительных манипуляций, направленных на устранение рецидивов; в наименьшей степени влияет неоваскулогенез. Учитывая основную роль первых двух причин, их минимизация позволяет значительно снизить риск РВРВ.

Ключевые слова: варикозная болезнь, радиочастотная облитерация, РВРВ, рецидив, РЧО.

Для цитирования: Азатян К.А., Белова Ю.К., Ванюркин А.Г. и др. Отдаленные результаты малоинвазивного лечения варикозной болезни вен нижних конечностей: опыт Центра им. В. А. Алмазова. Трансляционная медицина. 2024; 11(2): 138-147. DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-2-138-147. EDN: RBIYCC

LONG-TERM RESULTS OF MINIMALLY INVASIVE TREATMENT OF VARICOSE VEINS OF THE LOWER EXTREMITIES: THE EXPERIENCE OF THE ALMAZOV CENTRE

Kiaram A. Azatyan, Yulia K. Belova, Almaz G. Vanyurkin,
Daria V. Chernova, Mikhail A. Chernyavsky

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Yulia K. Belova,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: ybel96@bk.ru

Received 01 February 2024; accepted
01 May 2024.

Abstract

Objective. The purpose of our retrospective single-center study was assessing the long-term results of radiofrequency obliteration (RFO) in patients with varicose veins of the lower extremities and causes of disease recurrence. **Design and methods.** We included 406 patients with reflux in the great saphenous vein (GSV), who underwent RFO either alone (n = 81; 19.9 %) or in combination with miniphelectomy (n = 284; 70 %) or sclerotherapy (n = 41; 10.1 %) during the period from 2013 to 2022. **Results.** Primary occlusion of the target vein was achieved in 406 (100 %) patients. 26 (6.4 %) patients had recurrent varicose veins (RVV). In 18 (4.4 %) patients with “early” relapses in a period of 3 to 6 months, we diagnosed the incompetence of the anterior accessory vein — 6 (1.5 %) or tributaries 12 (3 %). Among 8 patients (2 %) with “late” relapse in the period from 24 to 36 months, 6 (1.5 %) had recanalization of tributaries and 2 (0.5 %) had neovasculogenesis. In all cases of RVV patients underwent additional interventions with 100% technical success. **Conclusion.** The most important factors of RVV are tactical and technical errors associated with the primary underestimation of venous system anatomy; absence or insufficiently long postoperative observation; relapse associated with neovasculogenesis. Considering the main role of the first two reasons, their minimization can significantly reduce the risk of RVV.

Key words: radiofrequency obliteration, recurrence, RFO, RVV, varicose veins.

For citation: Azatyan KA, Belova YuK, Vanyurkin AG, et al. Long-term results of minimally invasive treatment of varicose veins of the lower extremities: the experience of the Almazov Centre. Translational Medicine. 2024; 11(2): 138-147. (In Rus.) DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-2-138-147. EDN: RBIYCC

Список сокращений: БПВ — большая подкожная вена, ВРВ — варикозное расширение вен, КО — клеевая облитерация, ПДВ — передняя добавочная вена, РВРВ — рецидив варикозного расширения вен, РЧО — радиочастотная облитерация, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФЭ — флебэктомия, ЭВЛО — эндовенозная лазерная облитерация.

Актуальность

В настоящее время понятие рецидива варикозного расширения вен нижних конечностей явля-

ется неоднозначным и дискуссионным термином во флебологии. Ввиду большого разнообразия вариантов данной патологии, общепринято определение РВРВ как наличия варикозного синдрома после проведенного ранее радикального лечения: флебэктомии (ФЭ), одного из видов термооблитерации, склерооблитерации [1]. Многочисленные исследования причин РВРВ позволили выделить две основные группы: 1 — тактико-технические (культя с рефлюксом по притокам, сохранение несостоятельного ствола целевой вены, оставленные

притоки в целевом бассейне, наличие сохраненных несостоятельных перфорантов); 2 — прогрессирование заболевания (поражение нового венозного бассейна, варикозная трансформация ранее интактных притоков целевой вены, формирование патологического рефлюкса в ранее состоятельной перфорантной вене, неоваскулогенез). Однако в большинстве случаев имеет место сочетание нескольких причин РВРВ. В рандомизированных исследованиях достоверной разницы в частоте возникновения РВРВ в отдаленном периоде (более 2 лет наблюдения) после различных способов хирургического лечения выявлено не было. Частота рецидивов варьирует в пределах 22 % для каждого из способов, при этом стоит отметить, что структура РВРВ в различных группах неоднородна, но в любом варианте более характерны тактико-технические ошибки, анализ и минимизация которых позволит значительно снизить риски рецидива заболевания [2, 3].

Целью нашего исследования было изучение отдаленных (более 36 месяцев) результатов применения радиочастотной облитерации у пациентов с варикозным расширением вен нижних конечностей (ВРВ), а также причин рецидива заболевания.

Материалы и методы

Для этого ретроспективного когортного исследования была создана база данных, включающая 629 пациентов, прооперированных в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России в период с 2013 по 2022 гг. по поводу варикозной болезни вен нижних конечностей. Среди всех пациентов у большей части была выполнена радиочастотная облитерация (РЧО) — 406 (77 %), эндовенозная лазерная облитерация (ЭВЛО) у 61 (12 %) пациента, открытая флебэктомия у 33 (6 %) пациентов, у оставшихся 24 (5 %) — нетермальная клеевая облитерация (КО). Совокупное соотношение всех выполненных вмешательств за указанный период представлено на рисунке 1.

Ежегодная структура выполненных вмешательств по поводу варикозной болезни в Центре была неоднородной и динамически менялась по мере внедрения современных методов лечения, что отражено на рисунке 2.

Сведения о каждом пациенте были внесены в базу данных: пол, возраст, вид хирургического лечения и время до рецидива, данные исходных и контрольных ультразвуковых исследований (УЗИ).

Протокол послеоперационного ведения пациентов включал в себя стандартные контрольные

Структура выполненных вмешательств у пациентов с варикозной болезнью за период 2013–2022 гг.

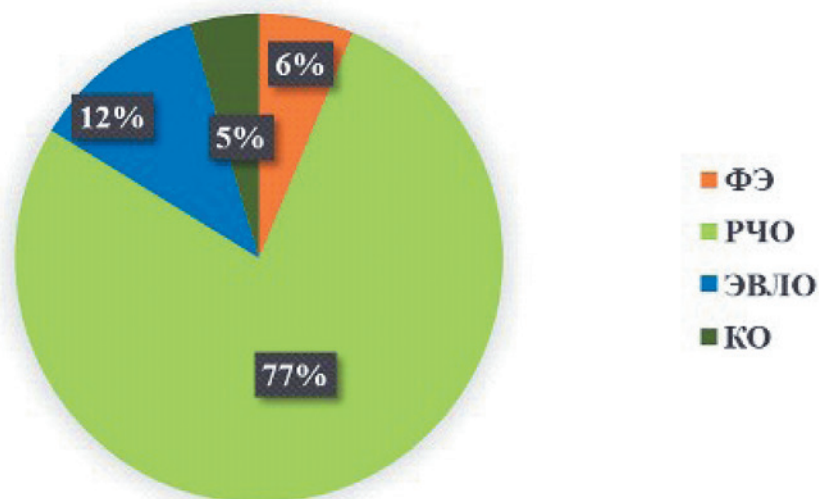


Рис. 1. Структура выполненных вмешательств у пациентов с варикозной болезнью за период 2013–2022 гг.

Figure 1. Structure of interventions performed in patients with varicose veins for the period 2013–2022

осмотры сосудистым хирургом с обязательным выполнением УЗИ вен нижних конечностей через 1 сутки, 2 недели, а также через 1, 12, 24 и 36 месяцев после хирургического лечения.

В соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению хронических заболеваний вен проводилось УЗИ, для

которого был использован современный ультразвуковой аппарат с линейным датчиком 7–10 МГц. Исходное (до операции) и контрольные УЗИ проводились в вертикальном положении пациента.

При исходном УЗИ, для оценки рефлюкса в венах нижних конечностей применялась дистальная компрессионная проба (рис. 3). Гемодинамически



Рис. 2. Хронология изменения структуры вмешательств у пациентов с варикозной болезнью за период 2013–2022 гг.

Figure 2. Chronology of changes in the structure of interventions in patients with varicose veins for the period 2013–2022

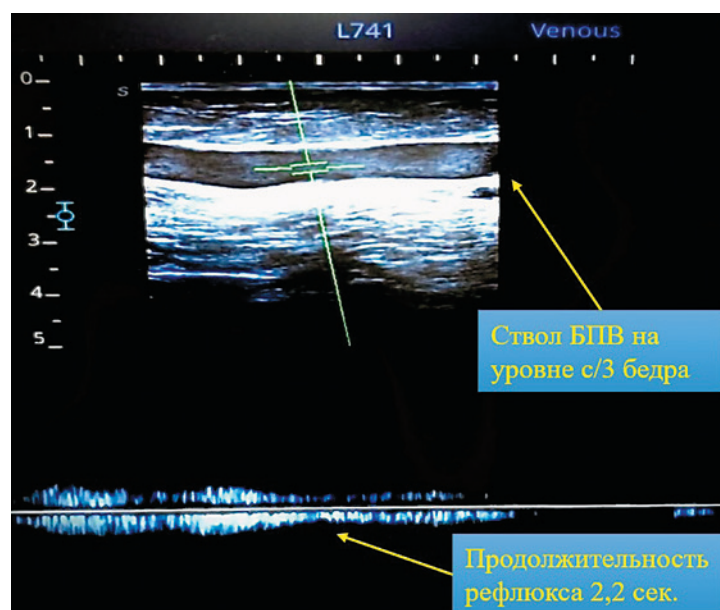


Рис. 3. УЗИ перед хирургическим лечением с оценкой наличия рефлюкса по подкожным венам

Figure 3. Using ultrasound before surgical treatment for assessing the presence of reflux in the saphenous veins

значимым и патологическим считался (по описанной методике) рефлюкс по магистральной подкожной вене продолжительностью более 0,5 сек. [4].

При контрольных УЗИ оценивалась степень облитерации целевых вен (рис. 4), интактность глубоких и нецелевых подкожных вен исследуемой конечности. Также целью контрольного осмотра и УЗИ было выявление и оценка некомпетентных подкожных вен в целевом бассейне: притоки магистральных вен, добавочные ветви (дублеры), перфорантные и коммуникантные вены.

В наше исследование были включены пациенты, которым выполнялась только РЧО в стандартном режиме [5] (2 цикла в проксимальном сегменте, 1 цикл на каждый последующий сегмент вены) в различных вариациях: изолированно, с минифлебэктомией или склеротерапией притоков. Из 406 оперированных пациентов 72 % (291) были женщины и 28 % (115) — мужчины. Средний возраст пациентов составил 53 года. У всех включенных в исследование больных по данным исходного УЗИ был выявлен гемодинамически значимый рефлюкс в бассейне большой подкожной вены (БПВ). При этом у 352 (86,7 %) пациентов был класс заболевания по классификации CEAP — C2, а у остальных 54 (13,3 %) — C3.

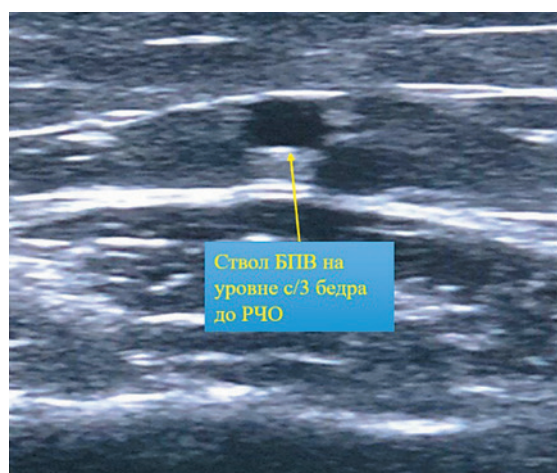
Пациенты были поделены на 3 группы. Первой группе пациентов ($n = 81$; 19,9 %) выполнялась изолированная РЧО, второй группе ($n = 284$; 70 %) — РЧО в сочетании с минифлебэктомией,

третьей группе ($n = 41$; 10,1 %) — РЧО в сочетании со склеротерапией притоков.

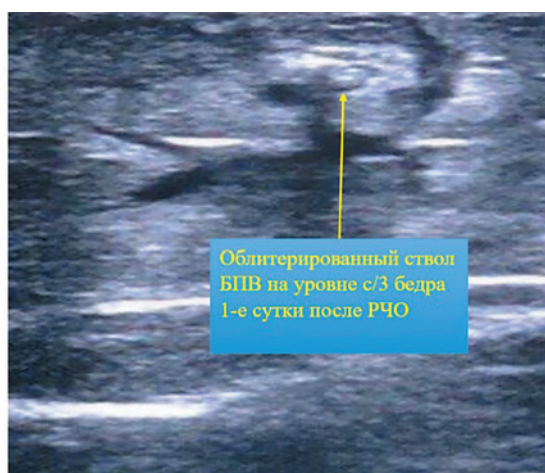
Выбор метода вмешательства или их комбинация были обоснованы степенью варикозного синдрома: наличия вертикального и/или горизонтального рефлюкса, трансформированных притоков и коммуникантных вен. Стоит отметить, что определенную пользу в объективизации и оценке результатов лечения дает использование «фото-протокола» — фотофиксация целевой конечности перед вмешательством с разметкой «схемы» рефлюкса и предполагаемым объемом вмешательства. Так, например, на рисунке 5 представлен клинический случай предоперационного планирования лечения пациентки с варикозной болезнью. При вертикальном рефлюксе по БПВ и/или передней добавочной вене (ПДВ) БПВ без значимого распространения притоков — методом выбора была изолированная РЧО.

Совокупность этих данных (УЗИ, визуальные данные) позволяет более точно спланировать метод вмешательства или их комбинацию для эффективного устранения рефлюкса и объективного контроля отдаленных результатов.

В исследование не были включены пациенты, которым выполнялось вмешательство изолированно в бассейне других подкожных вен (малая подкожная вена, перфорантные, внесафенные и ретикулярные вены); которые перенесли ранее любые флебологические вмешательства в целевом



А



Б

Рис. 4. А — УЗИ до операции: просвет ствола БПВ на уровне ср/3 бедра в поперечном срезе; Б — УЗИ через 1 сутки после РЧО: облитерированный ствол БПВ на уровне ср/3 бедра в поперечном срезе

Figure 4. A — Ultrasound before surgery: the lumen of the GSV trunk at the level of mid/3rd femur in a cross section; B — Ultrasound in 1 day after RFO: obliterated trunk of the GSV at the level of mid/3rd femur in a cross section

бассейне и/или имели тромботические осложнения в анамнезе.

Результаты

Первичная окклюзия целевой вены в сроки до 1 месяца достигнута у 406 (100 %) пациентов. В периоде наблюдений от 3 до 6 месяцев у 18 (4,4 %)

человек потребовалась дополнительная склерооблитерация притоков: у 6 больных ПДВ БПВ (2 из I группы, 3 из II группы и 1 из III группы) и у 12 больных притоков БПВ на бедре и голени (2 из I группы, 8 из II и 2 из III групп).

В сроки наблюдений от 12 до 24 месяцев у всех пациентов на контрольном УЗИ диагностирована

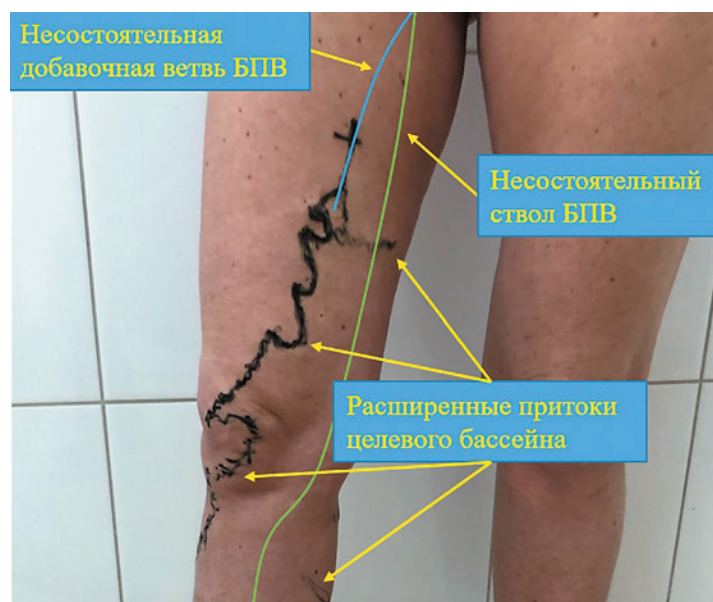


Рис. 5. План лечения: РЧО БПВ и ПДВ БПВ, минифлебэктомия притоков на бедре и голени

Figure 5. Treatment plan: RFO of GSV and anterior accessory with miniphlebectomy



Рис. 6. Частота рецидивов в различные сроки наблюдений

Figure 6. Relapse rate at different observation periods

полная облитерация целевых вен, подвергнутых РЧО, и окклюзия притоков после склеротерапии. В период от 24 до 36 месяцев у 8 (2 %) больных выявлены различные рецидивы: проксимальные у 2 (1 из II группы, 1 из III группы) — ПДВ БПВ; сегментарные рецидивы (притоки БПВ на бедре,

голени) — у 4 (1 из I группы, 3 из II), дистальные (перфоранты голени и связанные с ними притоки) — у 2 (из II группы). Сводные данные представлены на диаграмме (рис. 6).

При этом у 6 (1,5 %) из них — реканализация вен, подвергнутых ранее склеротерапии,

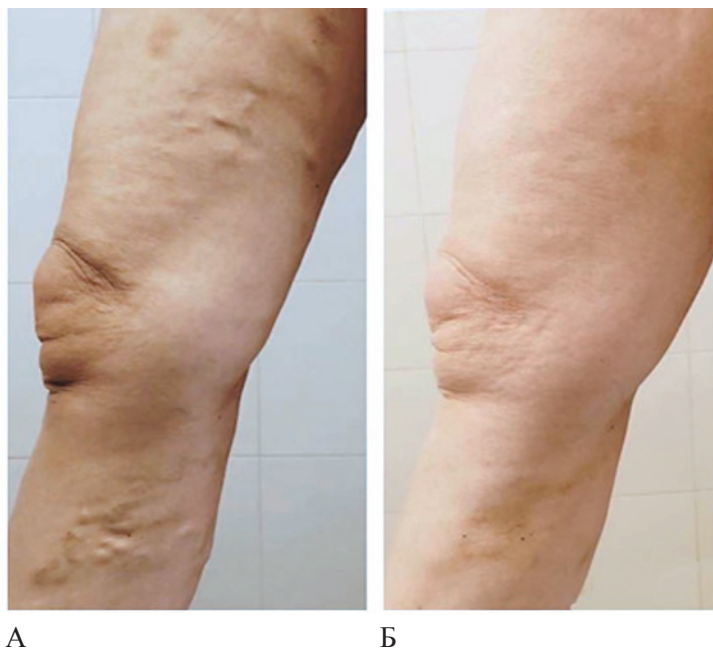


Рис. 7. А — состояние до хирургического лечения; Б — состояние после РЧО БПВ

Figure 7. A — view before surgical treatment; B — view after RFO GSV

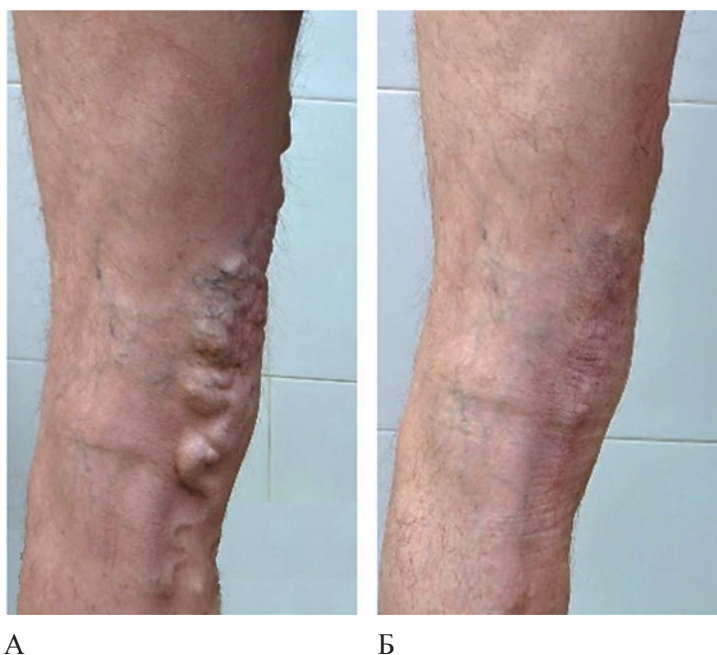


Рис. 8. А — состояние до хирургического лечения; Б — состояние после РЧО БПВ с минифлебэктомией притоков на бедре и голени

Figure 8. A — view before surgical treatment; B — view after RFO GSV with miniplebectomy

у 2 (0,5 %) — неоваскулогенез. Во всех случаях «поздних» рецидивов проведены дополнительные вмешательства: у 2 больных — РЧО ПДВ БПВ на бедре; у 3 — склеротерапия, совмещенная с минифлебэктомией; у 1 — изолированная РЧО перфорантных вен голени; у 2 — РЧО перфорантных вен голени и склеротерапия притоков.

Своевременные послеоперационные осмотры и контрольные УЗИ позволили выявить в раннем периоде РВРВ, провести дополнительные малоинвазивные вмешательства и снизить отдаленные рецидивы более чем в 2 раза, приблизившись в целом к 2 % значению. Значимых различий в частоте рецидивов в представленных группах не выявлено. Однако поясним, что различия между группами исходно определены радикальностью вмешательства и обусловлены распространенностью варикозного синдрома. То есть при изолированном поражении ствола БПВ и наличии вертикального рефлюкса проводилась изолированная РЧО (рис. 7); при более выраженном синдроме — вертикальный рефлюкс с наличием трансформированных притоков — РЧО с минифлебэктомией (рис. 8) и т. д.

Обсуждение и выводы

Рецидив варикозного расширения вен остается серьезной проблемой как после эндовенозной облитерации, так и после открытого хирургического вмешательства. В настоящее время авторы выделяют три наиболее важных фактора, связанных

с рецидивом, включающих реканализацию ранее оперированных участков вен, новые или рецидивирующие перфорантные вены и новый рефлюкс по ПДВ БПВ [6]. Радиочастотная облитерация сохраняет проходимость надчревной вены, что ранее считалось причиной рецидива. Однако представляется, что она может защитить от неоваскуляризации, сохраняя физиологический дренаж брюшной стенки [7]. Сама по себе неоваскуляризация, по-видимому, встречается менее часто при эндовенозной облитерации, но может привести к рецидиву в 2,8–7 % случаев [8].

Whiteley и соавторы в своем 15-летнем наблюдении рецидивов после РЧО сообщили, что в ранее оперированных венах не было рецидивов, и рецидивы возникают *de novo* в венах, которые ранее были интактны. Кроме того, клинический и анатомический успех при использовании РЧО сохранялся у большинства пациентов в течение 5 лет наблюдения [9].

В своем метаанализе долгосрочных результатов эндовенозных процедур Kheirleiseid и коллеги показали отсутствие статистической разницы в частоте рецидивов после РЧО по сравнению с хирургическим вмешательством или эндовенозной лазерной абляцией [10].

В нашем исследовании, согласно проведенному анализу, возникшие рецидивы не были связаны с реканализацией целевой вены, мы не наблюдали ни одного случая реканализации вен, подвергну-

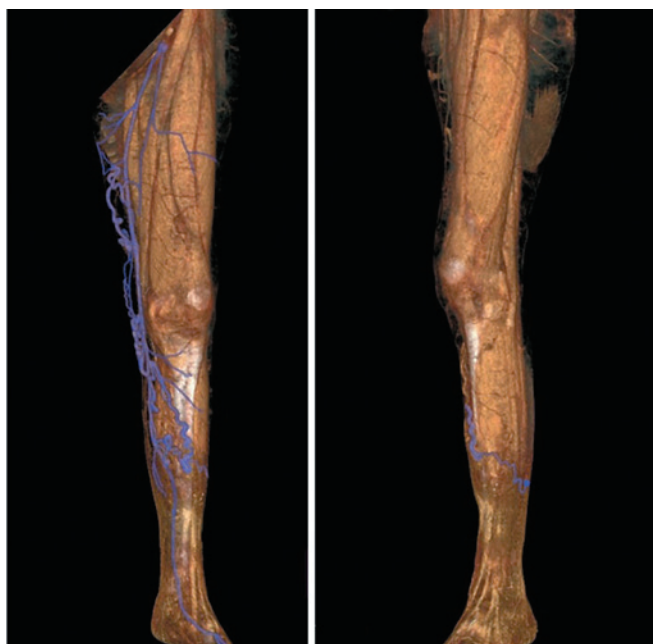


Рис. 9. Виртуальная 3D-модель поверхностных вен на основании результатов УЗИ

Figure 9. Virtual 3D model of superficial veins according the results of ultrasound

тых РЧО, что подтверждает данные исследования о полной и необратимой абляции [11], так как в срок от 12 месяцев на контрольном УЗИ мы наблюдали полное отсутствие ствола целевой вены. Вместе с тем, вероятность относительно высокой частоты неудовлетворительных результатов при отсутствии динамического послеоперационного наблюдения определенным образом дискредитирует метод лечения.

По нашему мнению, риск РВРВ после радикального лечения в основном связан с несколькими причинами:

1) неполным предварительным определением целевых вен и планированием предстоящей операции, то есть с тактико-техническими ошибками, ввиду несовершенства первичного диагностического процесса, а именно: отсутствие единого стандартизированного протокола/заключения УЗИ, отсутствие методов виртуальной визуализации и планирования;

2) отсутствие или недостаточно длительное послеоперационное наблюдение с возможностью своевременных дополнительных манипуляций, направленных на устранение «ранних» рецидивов;

3) в наименьшей степени на развитие рецидива влияет неоваскулогенез, а именно в 0,5 %.

Учитывая основную роль первых двух причин, их минимизация позволяет значительно снизить риск РВРВ. Дальнейшее усовершенствование первичной диагностики, например, создание программы для проектирования виртуальной 3D-модели (рис. 9) исследуемых вен по данным УЗИ, позволит усовершенствовать, объективизировать и ускорить исходный диагностический процесс для определения оптимального плана лечения и снижения общей частоты РВРВ, что является предметом дальнейшего исследования.

Радиочастотная облитерация, как один из современных малотравматичных способов лечения ВРВ, обладает рядом известных преимуществ по сравнению с различными способами флебэктомии. Однако ее малотравматичность и возможность амбулаторного выполнения, минимальная вероятность рецидива (~2 %) позволяют не допускать развития симптомов венозной недостаточности, поддерживая высокий уровень качества жизни пациента. Поэтому такой вид лечения в парадигме пациент-ориентированной медицины должен быть методом выбора для лиц с ВРВ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование / Funding

Исследование выполнено за счет государственного задания: Рег. № АААА-А21-121031100298-4 «Разработка конструкции и технологии производства саморасширяемого голометаллического стента для лечения атеросклеротического поражения подвздошно-бедренного сегмента». / The study was carried out at the expense of the state task: Reg. No. АААА-А21-121031100298-4 “Development of the design and production technology of a self-expandable holometallic stent for the treatment of atherosclerotic lesions of the ilio-femoral segment”.

Список литературы / References

1. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. Флебология. 2013; № 2:33.
2. O'Donnell TF, Balk EM, Dermody M, et al. Recurrence of varicose veins after endovenous ablation of the great saphenous vein in randomized trials. J Vase Surg Venous Lymphat Disord. 2016;4(1):97–105. DOI: 10.1016/j.jvs.2014.11.004.
3. Покровский А.В., Игнатьев И.М., Бредихин Р.А. и др. Послеоперационные рецидивы варикозной болезни. Ангиология и сосудистая хирургия. 2015; № 21(4):118–125.
4. Эндоваскулярные методы в хирургическом лечении варикозной болезни/ Е. В. Шайдаков, Е. А. Илюхин. СПб: Изд-во «Дитон-Арт», 2016.
5. Стойко Ю.М., Игнатьева Н.Ю., Захаркина О.Л. и др. Экспериментальное обоснование режимов радиочастотной термооблитерации. Флебология. 2015; № 9(2):12–17. DOI: 10.17116/flebo20159212-17.
6. Bush RG, Bush P, Flanagan J, et al. Factors associated with recurrence of varicose veins after thermal ablation: results of the recurrent veins after thermal ablation study. ScientificWorldJournal 2014; 2014: 505843. DOI: 10.1155/2014/505843.
7. Kianifard B, Holdstock JM, Whiteley MS. Radiofrequency ablation (venous closure) does not cause neo-vascularisation at the groin at one year: results of a case controlled study. Surgeon 2006(4):71–74. DOI: 10.1016/S1479-666X(06)80032-6.
8. Lohr J, Kulwicki A. Radiofrequency ablation: evolution of a treatment. Semin Vasc Surg 2010;(23) :90–100. DOI: 10.1053/j.semvascsurg.2010.01.004.
9. Whiteley MS, Shiangoli I, Santos SJ, et al. Fifteen year results of radiofrequency ablation, using VNUS closure, for the abolition of truncal venous reflux in patients with varicose veins. Eur J Vasc Endovasc Surg 2017; 54(3):357–362. DOI: 10.1016/j.ejvs.2017.06.001.
10. Kheirleiseid EAH, Crowe G, Sehgal R, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials evaluating long-term outcomes of

endovenous management of lower extremity varicose veins. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord 2018; 6(2) :256–270. DOI: 10.1016/j.jvsv.2017.10.012.

11. Тюрин Д.С., Дибиров М.Д., Шиманко А.И. и др. Оценка морфологических изменений венозной стенки после эндовазальной лазерной и радиочастотной облитерации. Флебология. 2016(4):164–170. DOI: 10.17116/flebo2016104164-170

Информация об авторах:

Азатян Кярам Арутюнович, сердечно-сосудистый хирург клинко-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Белова Юлия Константиновна, младший научный сотрудник НИО сосудистой и интервенционной хирургии, сердечно-сосудистый хирург отделения сердечно-сосудистой хирургии № 2, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ванюркин Алмаз Гафурович, младший научный сотрудник НИО сосудистой и интервенционной хирургии, сердечно-сосудистый хирург отделения сердечно-сосудистой хирургии № 2, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Чернова Дарья Викторовна, младший научный сотрудник НИО сосудистой и интервенционной хирургии, сердечно-сосудистый хирург отделения сердечно-сосудистой хирургии № 2, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Чернявский Михаил Александрович, д.м.н., заведующий НИО сосудистой и интервенционной хирургии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Kyaram A. Azatyan, cardiovascular surgeon of consultative and diagnostic department, Almazov National Medical and Research Centre;

Yulia K. Belova, junior researcher, Research Institute of Vascular and Interventional Surgery, cardiovascular surgeon, Department of Cardiovascular Surgery No. 2, Almazov National Medical and Research Centre;

Almaz G. Vanyurkin, junior researcher, Research Institute Vascular and Interventional Surgery, cardiovascular surgeon, Department of Cardiovascular Surgery No. 2, Almazov National Medical and Research Centre;

Dariya V. Chernova, junior researcher, Research Institute Vascular and Interventional Surgery, cardiovascular surgeon, Department of Cardiovascular Surgery No. 2, Almazov National Medical and Research Centre;

Mikhail A. Chernyavsky, MD, PhD, A Head of the Research Institute of Vascular and Interventional Surgery, Almazov National Medical and Research Centre.

ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ФИЗИЧЕСКАЯ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ ДЕТЕЙ С КОРРИГИРОВАННЫМИ ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Помешкина С. А., Березина А. В., Вершинина Т. Л.,
Яковлева Е. В., Васичкина Е. С., Первунина Т. М., Демченко Е. А.

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

Контактная информация:

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

Статья поступила в редакцию 07.05.2024
и принята к печати 08.06.2024.

Резюме

Актуальность. Несмотря на большой вклад физической активности (ФА) в здоровье детей после коррекции врожденных пороков сердца (ВПС), в литературе существуют лишь единичные данные о ФА и работоспособности детей после коррекции ВПС. **Цель:** оценка физической активности и физической работоспособности у детей после радикального вмешательства по поводу ВПС. **Материалы и методы.** В исследование было включено 32 ребенка после радикальной коррекции ВПС. Всем пациентам кроме стандартных методов исследования был проведен кардиопульмональный нагрузочный тест (КПНТ), а также структурированное интервьюирование по ФА. **Результаты.** По данным опроса, 81 % детей не достигали рекомендованных 60 минут ежедневной ФА. Только 44 % — посещали спортивные кружки или секции. Количество времени малоподвижного образа жизни у детей составило 8,4 часа в день, при этом продолжительность развлекательного «экранного времени» — 3 часа. Отдельно был проведен анализ физической работоспособности в подгруппах, сформированных в зависимости от занятий физическими тренировками (ФТ). У детей, которые регулярно занимались ФТ, пороговая мощность нагрузки и частота сердечных сокращений на высоте физической нагрузки были выше в сравнении с детьми, не занимающимися ФТ. Кроме того, у них были выше показатели VO_{2peak} и ниже — вентиляторного эквивалента CO_2 (VE/VC_{O_2}). **Заключение.** Дети с корригированными ВПС, без противопоказаний к занятиям физической культурой и спортом, в большинстве своем ведут малоподвижный образ жизни, имеют недостаточную физическую активность и работоспособность. Однако регулярные физические тренировки после радикальной коррекции ВПС значительно повышают работоспособность детей за счет адекватного прироста сердечного выброса и минутной вентиляции при физических нагрузках.

Ключевые слова: врожденный порок сердца, дети, малоподвижный образ жизни, реабилитация, физическая активность, физическая работоспособность.

Для цитирования: Помешкина С.А., Березина А.В., Вершинина Т.Л. и др. Физическая активность и физическая работоспособность детей с корригированными врожденными пороками сердца. Трансляционная медицина. 2024; 11(2): 148-156. DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-2-148-156. EDN: PQSKOW

PHYSICAL PERFORMANCE AND PHYSICAL ACTIVITY OF CHILDREN WITH CORRECTED CONGENITAL HEART DEFECTS

Svetlana A. Pomeshkina, Aelita V. Berezina, Tatiana L. Vershinina, Elena V. Yakovleva, Elena S. Vasichkina, Tatiana M. Pervunina, Elena A. Demchenko

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Svetlana A. Pomeshkina, Almazov National Medical Research Centre, Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia, 197341.

E-mail: pomeshkina_sa@almazovcentre.ru

Received 07 May 2024; accepted 08 June 2024.

Abstract

Background: despite the great contribution of physical activity (PA) to the health of children after correction of congenital heart defects (CHD), in the literature there are only isolated data on PA and the performance of children after correction of congenital heart defects. **Objective:** to assess physical activity and physical performance in children after radical intervention for congenital heart disease. **Material and methods.** The study included 32 children after radical correction of congenital heart disease. In addition to standard research methods, all patients underwent a cardiopulmonary stress test (CPST), as well as a structured interview on physical activity. **Results.** According to the survey, 81 % of children did not achieve the recommended 60 minutes of daily PA. Only 44 % of children attended sports clubs or sections. The amount of sedentary time in children was 8.4 hours a day, while the duration of entertainment “screen time” was 3 hours. A separate analysis of physical performance was carried out in subgroups formed depending on physical training (PT) activities. In children who regularly engaged in PT, the threshold load power and heart rate at the height of physical activity were higher compared to children who did not engage in PT. In addition, they had higher VO_{2peak} and lower ventilator CO_2 equivalent (VE/VCO_2). **Conclusion.** Children with corrected congenital heart disease, without contraindications to physical education and sports, mostly lead a sedentary lifestyle and have insufficient physical activity and performance. However, regular physical training after radical correction of congenital heart disease significantly increases the performance of children due to an adequate increase in cardiac output and minute ventilation during physical activity.

Key words: children, congenital heart disease, physical activity, physical performance, rehabilitation, sedentary lifestyle.

For citation: Pomeshkina SA, Berezina AV, Vershinina TL, et al. Physical performance and physical activity of children with corrected congenital heart defects. Translational Medicine. 2024; 11(2): 148-156. (In Rus.) DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-2-148-156. EDN: PQSKOW

Список сокращений: ВПС — врожденный порок сердца, КПНТ — кардиопульмональный нагрузочный тест, ФА — физическая активность, ФН — физическая нагрузка, ФР — физическая работоспособность, ФТ — физические тренировки, $HR/Vkg-slope$ — соотношение прироста пульса к потреблению O_2 , VE/VCO_2 — вентиляторный эквивалент CO_2 , VO_{2peak} — пиковое потребление кислорода, $VO_2/ЧСС$ — пиковый кислородный пульс.

Введение

Врожденные пороки сердца (ВПС) встречаются у 1 % всех новорожденных и являются наиболее частыми врожденными пороками развития, диагностируемыми у детей [1]. Благодаря усовершенствованиям хирургических и интервенционных методов, а также периоперационной интенсивной терапии, выживаемость детей с ВПС за последние десятилетия заметно улучшилась, что привело

к увеличению числа таких пациентов, доживающих до взрослого возраста. По мере того, как лица с ВПС становятся старше, на их здоровье могут дополнительно влиять сердечно-сосудистые факторы риска, что увеличивает вероятность развития у них таких заболеваний, как инсульт, ожирение, сахарный диабет 2 типа, ишемическая болезнь сердца.

Физическая подготовка и физическая активность (ФА) относятся к важным детерминантам здоровья ребенка. ФА является центральным компонентом здорового поведения у детей и подростков, а физическая подготовка часто используется для оценки общего состояния здоровья и моторного развития ребенка [2]. Малоактивный образ жизни и отсутствие ФА могут препятствовать нормальному развитию и росту детей и приводить к ослаблению здоровья [3, 4].

Рекомендации по ФА для детей с ВПС в большинстве случаев аналогичны таковым для общей педиатрической популяции [5, 6]. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации детских кардиологов, большинству детей с ВПС следует уделять не менее 60 минут в день ФА умеренной или высокой интенсивности. Кроме того, в рекомендациях указывается, что больший объем ФА связан с большей пользой для здоровья [7].

Физическую подготовленность можно определить как способность человека быть физически активным, она включает в себя выносливость, силу, ловкость, координацию и гибкость [8]. И если в опубликованной литературе и есть единичные данные о физической активности и выносливости детей общей популяции [9, 10], то данных, посвященных детям с ВПС, значительно меньше.

Цель исследования: оценка физической активности и физической работоспособности детей после радикального хирургического вмешательства по поводу ВПС.

Материалы и методы

С января 2022 г. по декабрь 2023 г. в исследование было включено 32 ребенка в возрасте от 11 до 15 лет, перенесших радикальное хирургическое вмешательство по поводу ВПС без анатомических и гемодинамических остаточных явлений в послеоперационном периоде.

Все выполненные исследования с участием пациентов соответствовали этическим стандартам Биоэтического комитета, разработанным согласно Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Протокол настоящего исследования был одобрен

локальным этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра имени В. А. Алмазова.

Критерии включения: возраст детей после радикальной коррекции ВПС в диапазоне 11–15 лет; отсутствие анатомических и гемодинамических остаточных явлений после коррекции ВПС; наличие подписанного информированного согласия родителей на участие в исследовании их детей.

У всех пациентов был проанализирован клинический статус, проведено физикальное, лабораторное и инструментальное обследование: эхокардиография (ЭхоКГ) на аппарате Philips IE 33 (Нидерланды), суточное мониторирование электрокардиограммы (Система Инкарт «Кардиотехника 04»), кардиопульмональный нагрузочный тест (КПНТ) с помощью системы Oxycon Pro (Jaeger, Германия), а также структурированное интервью, касающееся ФА.

Для оценки уровня ФР все пациенты выполняли КПНТ. Для газоанализа использовали метод breath-by-breath (анализ каждого дыхательного цикла в режиме реального времени) с помощью системы Oxycon Pro (Jaeger, Германия). Пациенты выполняли симптом-лимитированную, непрерывно возрастающую физическую нагрузку (ФН) — RAMP (ступенчатый)-протокол на велоэргометре с увеличением нагрузки на 10 Вт/мин. Регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ), определение насыщения кислородом крови (SpO_2) с помощью пульсоксиметра проводили непрерывно в течение всего теста, уровень артериального давления (АД) измеряли каждые 2 минуты. Критериями прекращения ФН были следующие параметры: достижение максимальной расчетной (в соответствии с возрастом) частоты сердечных сокращений (ЧСС) или появление симптомов, лимитирующих выполнение ФН: выраженная усталость, одышка, пре-/синкопальное состояние, гемодинамически значимые или потенциально опасные нарушения ритма сердца, снижение АД ≥ 10 мм рт. ст. Ответ сердечно-сосудистой и легочной систем на ФН оценивали по совокупности следующих показателей теста: пиковому потреблению кислорода (VO_{2peak}), уровню анаэробного порога (VO_2 на АП), кислородному пульсу ($VO_2/ЧСС$), который является индексом ударного объема (УО), вентиляторному эквиваленту CO_2 (VE/VCO_2) — интегральному показателю, отражающему эффективность минутной вентиляции, насыщению кислородом крови, динамике ЧСС и АД. Значение $VO_{2peak} \geq 85\%$ от должного значения и уровень анаэробного порога, соответствующий 40–60 % от VO_{2peak} , считали нормальными. Субъективные ощущения па-

циента оценивали по модифицированной (10-балльной) шкале Борга [11].

Все пациенты проходили структурированное интервьюирование, касающееся ФА, которое включало следующие вопросы: внеклассная ФА, прогулки на свежем воздухе, дорога до школы/секции, ФА в школе, спортивная внешкольная активность (продолжительность, частота, вид нагрузок). Кроме того, оценивалось количество часов, проведенных за школьными уроками, выполнением домашнего задания, а также время, проведенное за компьютером или просмотром телевизора (экранное время).

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием специализированного программного обеспечения STATISTICA 10.0. Для проведения аналитических расчетов были определены типы имеющихся данных. Гипотезу о нормальном распределении данных проверяли с использованием критерия Shapiro-Wilk. Распределения, отличные от нормального, описаны при помощи медианы (Me), перцентилей и интерквартильного размаха [Q25 – Q75]. В независимых группах применяли непараметрический критерий Mann-Whitney (U-критерий). Сравнение дискретных величин осуществляли с использованием критерия χ^2 с поправкой на непрерывность по Yeats. При малом числе случаев в одной из сравниваемых групп (5 и менее) использовали двусторонний критерий Fisher's (F-критерий). Для

оценки связи изучаемых параметров применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически достоверными при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Результаты

Были проанализированы результаты обследования 32 пациентов: 17 (53 %) мальчиков и 15 (47 %) девочек, медиана (Me) возраста составила 14,2 (12,0; 14,0) года. Всем детям не менее чем за год до включения в исследование была выполнена радикальная хирургическая коррекция ВПС: по поводу дефекта межпредсердной перегородки (ДМПП) — 6 человек, дефекта межжелудочковой перегородки (ДМЖП) — 8, открытого артериального протока (ОАП) — 6, клапанного стеноза легочной артерии — 4, коарктации аорты — 8 человек. Клиническая характеристика обследованных представлена в таблице 1.

При нагрузочном тестировании перечисленные в таблице 1 жалобы ни у кого из детей не возникли.

У всех пациентов была сохранная фракция выброса левого желудочка (Me 70 (66; 74) %, нормальные размеры камер сердца, признаков легочной гипертензии не отмечалось (табл. 2).

По данным ЭКГ покоя и СМ-ЭКГ нарушений ритма и проводимости, требующих коррекции, у детей не отмечалось. Таким образом, в результате обследования у пациентов, включенных в исследование, не было выявлено противопоказаний к физическим тренировкам или указаний на необходимость ограничения ФА [6].

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика детей после коррекции врожденного порока сердца

Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of children after correction of congenital heart disease

Показатели	Количество
Жалобы на утомляемость, n (%)	6 (25)
Жалобы на боли в сердце, n (%)	2 (6)
Жалобы на сердцебиение, n (%)	3 (9)
Рост, см	154 (138; 160) *
Вес, кг	35 (32; 49) *
ИМТ, кг/м ²	16,4 (14,3; 19,6) *
Избыточная масса тела, n (%)	2 (6)
Ожирение I степени, n (%)	1 (3)

Примечание: ИМТ — индекс массы тела.

* Данные представлены в виде Me [Q25 – Q75].

Таблица 2. Показатели эхокардиографии детей с врожденными пороками сердца после радикальной хирургической коррекции

Table 2. Echocardiography parameters of children with congenital heart defects after radical surgical correction

Показатели	Значения*
ПЖ, мм	22,2 (20,0; 26,0)
ЛП, мм	26,0 (24,0; 26,4)
КСР, мм	25,7(25,2; 29,5)
КСО, мл	31, 5 (26,0; 44,0)
КДР, мм	43,3 (39,7; 45,0)
КДО, мл	77,5 (69,0; 81,3)
ФВ ЛЖ по Тейхольцу, %	70,5 (68,0; 73,6)
Среднее давление в ЛА, мм рт. ст.	22,5 (20,0; 24,0)

Примечание: ПЖ — правый желудочек, ЛП — левое предсердие, КСР — конечный систолический размер, КСО — конечный систолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КДО — конечный диастолический объем, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЛА — легочная артерия.

* Данные представлены в виде Ме [Q25 – Q75].

При анализе ФА по результатам структурированного интервью оказалось, что 25 % детей (8 человек) были освобождены от уроков физкультуры, которые проводились 2 раза в неделю по 40 минут, и, соответственно, не посещали их, что с учетом клинических и инструментальных данных может быть признано необоснованным. Четырнадцать (44 %) детей посещали спортивные кружки или секции (бассейн, спортивная гимнастика, тренажерный зал, танцы) 2–3 раза в неделю по 60–120 минут занятие, причем двое из них были освобождены от уроков физкультуры. Медиана времени общей ФА обследованных составила 240 (200; 450) минут в неделю (менее 35 мин. в день), то есть большинство детей — 24 (81 %) — не достигали рекомендуемых 60 минут ежедневной ФА [7]. И только 6 (19 %) детей соответствовали рекомендациям по ФА — 60 минут умеренной или интенсивной ФА в день.

Суммарное время, проведенное в малоподвижном состоянии (уроки в школе, выполнение домашнего задания, пользование компьютером/планшетом/телефоном — экранное время), составило (Ме) 505 (480; 690) минут в день, причем продолжительность экранного времени составила 180 (60; 190) минут. Отмечалась статистически значимая отрицательная корреляция между продолжительностью ФА и экранным временем — чем больше времени ребенок уделял ФА, тем меньше было его экранное время ($r = -0,9$, $p = 0,03$).

При проведении КПНТ величина дыхательного коэффициента достигла 1,02 (0,97; 1,05): это свидетельствует о том, что при нагрузочном тестировании было развито физическое усилие, достаточное для корректной оценки полученных результатов (табл. 3).

Пиковое потребление кислорода (VO_{2peak}) в обследованной группе было 25,9 (23,2; 27,2) мл/кг/мин, что составило 62 (55; 65) % от должного показателя с учетом возраста, пола, веса и роста ребенка, при нормативном показателе не менее 85 % и было ниже референсных значений для здоровых детей (36–60 мл/мин/кг) [12]. Пиковый кислородный пульс ($VO_2/ЧСС$) составил лишь 66 (52; 86) % от должного показателя — 85 %, это свидетельствует о том, что снижение уровня ФР (VO_{2peak}) обусловлено неадекватным приростом ударного объема, индексом которого является O_2 пульс. Уровень максимальной мощности в исследуемой группе детей с корригированными ВПС, по сравнению с нормативными значениями у здоровых детей [13], оказался значимо ниже ($p = 0,03$).

Далее был проведен сравнительный анализ уровня ФР в подгруппах, сформированных в зависимости от наличия физических тренировок (ФТ): 14 (44 %) детей, занимающихся ФТ, и 18 (56 %) — не занимающихся ими (табл. 4). Возраст детей, посещающих и не посещающих тренировки, значимо не различался: 12 (11; 14) и 13 (12; 14) лет соответственно ($p = 0,41$).

Таблица 3. Показатели КПНТ у детей с врожденными пороками сердца после радикальной хирургической коррекции**Table 3. CPET indicators in children with congenital heart defects after radical surgical correction**

Показатели	Значения*
Пиковое потребление кислорода (VO_{2peak} , мл/кг/мин)	25,9 (23,2; 27,2)
Частота сердечных сокращений в покое, уд/мин	100 (89,0; 108)
Максимальная частота сердечных сокращений на нагрузке, уд/мин	154,5 (147,0; 169,0)
Минутная легочная вентиляция (VE), л/мин	28 (25; 32)
Пиковый кислородный пульс ($VO_2/ЧСС$), мл/уд	7,2 (5,7; 7,8)
Вентиляторный эквивалент CO_2 (VE/VCO ₂)	24,2 (23,9; 25,4)
Соотношение прироста пульса к потреблению O_2 (HR/Vkg-slope), уд/мл/кг	6,8 (5,4; 7,4)
Мощность переносимой физической нагрузки, Вт	70,0 (60,0; 75,0)

Примечание: * Данные представлены в виде Ме [Q25 – Q75].

Таблица 4. Сравнительная характеристика показателей КПНТ у детей с врожденными пороками сердца после радикальной хирургической коррекции в зависимости от участия в физических тренировках**Table 4. Comparative characteristics of CPET indicators in children with congenital heart defects after radical surgical correction, depending on participation in physical training**

Показатели*	Дети с ФТ, *n = 14	Дети, без ФТ, *n = 18	p
Пиковое потребление кислорода (VO_{2peak}), мл/кг/мин	29,2 (26,5; 32,5)	23,6 (19,5; 26,4)	0,03
Мощность переносимой нагрузки, Вт	70 (65,0; 77,5)	60,0 (50,0; 70,0)	0,04
ЧСС в покое	92,5 (88,0; 100,5)	102 (94; 106)	0,4
Максимальная частота сердечных сокращений при КРТ, уд/мин	152 (135,5; 154,4)	147,5 (131; 154,5)	0,03
Минутная легочная вентиляция (VE), л/мин	27,5 (24; 28)	28,0 (25,0; 32,0)	0,17
Пиковый кислородный пульс ($VO_2/ЧСС$), мл/уд	7,3 (5,0; 7,8)	6,5 (5,7; 7,7)	0,5
Сатурация при физической нагрузке, %	96,5 (96; 97)	97 (94,5; 98)	0,6
Соотношение прироста пульса к потреблению O_2 (HR/Vkg-slope), (уд/мл/кг)	5,0 (4,1; 5,6)	7,25 (6,8; 9,4)	0,01
Вентиляторный эквивалент CO_2 (VE/VCO ₂)	23,9 (23,0; 23,9)	24,3 (24,2; 25,4)	0,01

Примечание: КПНТ — кардиопульмональный нагрузочный тест, ФТ — физические тренировки.

* Данные представлены в виде Ме [Q25 – Q75].

Сравнительный (между подгруппами) анализ результатов КПНТ показал, что у детей, занимающихся ФТ, мощность выполненной физической нагрузки и значение VO_{2peak} были выше, а VE/VCO_2 и $HR/Vkg-slope$ — ниже, чем у не занимающихся ФТ (табл. 4); это свидетельствует о более высокой физической работоспособности детей, выполняющих ФТ, и более эффективной работе сердечно-сосудистой системы.

При корреляционном анализе отмечалась статистически значимая положительная корреляция между продолжительностью общей ФА и таким показателем, как VO_{2peak} ($r = 0,7$, $p = 0,03$).

Обсуждение

По данным литературы, рекомендацию Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по уровню ФА — не менее 60 минут в день — соблюдают 12–27 % здоровых детей и подростков [14] и только 8,8 % детей, прооперированных по поводу ВПС [15]. По нашим данным, также большинство детей (81 %) не достигали рекомендованных 60 минут ежедневной ФА. Привычный малоподвижный образ жизни ребенка, с большой вероятностью, сохранится на протяжении всей его взрослой жизни, что может привести к увеличению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в будущем. Отсутствие должной ФА может объясняться рядом причин, но ведущими являются субъективные факторы [16]. В частности, недостаток ФА может формироваться из-за чрезмерной опеки и опасений близких за жизнь ребенка. Двигательный дефицит, в свою очередь, способствует прогрессирующему снижению физической работоспособности и еще больше усиливает тревожность и чрезмерную опеку в семье, формируя порочный круг [16].

Кроме того, в последнее время все больше внимания уделяется малоподвижному (сидячему) образу жизни, как независимому фактору риска сердечно-сосудистых заболеваний, даже при соблюдении рекомендаций по необходимой ФА [17]. Распространенность малоподвижного образа жизни увеличивается среди населения в целом примерно на 30 минут в день каждый год, начиная с младшего школьного возраста и до подросткового [18]. Так, по данным L. A. Ewalt и соавторов (2008), дети и подростки с ВПС ведут малоподвижный образ жизни 6,7 часа в день [19]. В нашем исследовании количество времени малоподвижного образа жизни составило 8,4 часа в день, при этом продолжительность развлекательного экранного времени составила 3 часа. Таким образом, малоподвижный образ жизни следует рас-

сматривать как еще одну цель реабилитационных и профилактических мероприятий, направленных на улучшение здоровья детей и подростков с ВПС.

ФР является одним из основных факторов, влияющих на качество жизни, прогноз, риск заболеваемости и раннюю смертность от сердечно-сосудистых, метаболических или респираторных заболеваний у пациентов с ВПС [20]. Одним из основных методов оценки ФР как детей, так и взрослых является КПНТ. По данным литературы, такие показатели КПНТ, как $VO_2 \max$ или VO_{2peak} , VE/VCO_2 , имеют прогностическую ценность у взрослых с приобретенными пороками сердца и сердечной недостаточностью [21, 22]. Также они являются независимыми предикторами смерти или госпитализации из-за сердечно-сосудистого события у пациентов с различными ВПС после хирургического лечения [23, 24].

В нашем исследовании было установлено, что у подавляющего большинства обследованных значение VO_{2peak} было ниже нормальных значений для данного пола и возраста, что свидетельствует о низком уровне ФР пациентов с корригированным ВПС. Однако у детей, занимающихся ФТ, мощность выполненной ФН и значение VO_{2peak} были выше, чем у не занимающихся ФТ, что свидетельствует о более высокой физической работоспособности детей, выполняющих ФТ.

Более высокий уровень ФР у детей с ФТ был обусловлен адекватным приростом сердечного выброса и минутной вентиляции при ФН, что подтверждается такими показателями КПНТ, как O_2 пульс, $HR/Vkg-slope$, VE/VCO_2 . Установленная прямая корреляционная связь между уровнем ФА и ФР свидетельствует, что наличие ФТ положительно влияет на уровень ФР, а значит, и на здоровье в целом у пациентов с корригированными ВПС, и еще раз подтверждает необходимость научно обоснованного поиска режимов физических тренировок с целью реабилитации данной категории пациентов.

Заключение

Дети с корригированными ВПС, без противопоказаний к занятиям физической культурой и спортом в большинстве своем ведут малоподвижный образ жизни, имеют недостаточную физическую активность и работоспособность. Однако регулярные физические тренировки после радикальной коррекции ВПС значительно повышают работоспособность детей за счет адекватного прироста сердечного выброса и минутной вентиляции при физических нагрузках.

Ограничения

Небольшая выборка детей, отсутствие контрольной группы здоровых детей, возрастные ограничения, что затрудняет экстраполяцию результатов на все возрастные группы детей и подростков с ВПС, отсутствие стандартизированных протоколов КПНТ у детей, валидизированных российских опросников по ФА детей, что ограничивает сравнение наших данных с результатами других исследований.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование / Funding

Работа выполнялась в рамках государственного задания «Разработка научно-обоснованных норм недельной двигательной активности у детей школьного возраста с хронической сердечной недостаточностью и тяжелыми врожденными пороками сердца» № 123021000148-2. / The work was carried out within the framework of the state task «Development of scientifically based norms of weekly motor activity in school-age children with chronic heart failure and severe congenital heart defects» No. 123021000148-2.

Список литературы / References

1. Mandalenakis Z, Giang KW, Eriksson P, et al. Survival in children with congenital heart disease: Have we reached a peak at 97 %? Journal of the American heart association. 2020; 9(22): e017704. DOI: 10.1161/JAHA.120.017704.
2. Lang JJ, Zhang K, Agostinis-Sobrinho C, et al. Top 10 international priorities for physical fitness research and surveillance among children and adolescents: a twin-panel delphi study. Sports Med. 2023; 53(2):549–564. DOI: 10.1007/s40279-022-01752-6.
3. Ortega FB, Ruiz JR, Castillo MJ, et al. Physical fitness in childhood and adolescence: a powerful marker of health. International Journal of Obesity. 2008; 32(1):1–11. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803774.
4. Thibaut H, Contrand B, Saubusse E. Risk factors for overweight and obesity in French adolescent: physical activity, sedentary behavior and parental characteristics. Nutrition. 2010; 26(2):192–200. DOI: 10.1016/j.nut.2009.03.015.
5. Longmuir PE, Brothers JA, de Ferranti SD, et al. Promotion of physical activity for children and adults with congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2013; 127(21):2147–2159. DOI: 10.1161/CIR.0b013e318293688f.
6. Takken T, Giardini A, Reybrouck T, et al. Recommendations for physical activity, recreation sport, and exercise training in paediatric patients with congenital heart disease: a report from the exercise, Basic & Translational Research Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the European Congenital Heart and Lung Exercise Group, and the Association for European Paediatric Cardiology. Eur J Prev Cardiol. 2012; 19(5):1034–1065. DOI: 10.1177/1741826711420000.
7. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, et al. The Physical Activity Guidelines for Americans. JAMA. 2018; 320(19):2020–2028. DOI: 10.1001/jama.2018.14854.
8. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, et al. American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. Med Sci Sports Exerc. 2011; 43(7):1334–1359. DOI: 10.1249/MSS.0b013e318213fefb.
9. Burton AM, Cowburn I, Thompson F, et al. Associations Between Motor Competence and Physical Activity, Physical Fitness and Psychosocial Characteristics in Adolescents: A Systematic Review and Meta-analysis. Sports Med. 2023; 53(11):2191–2256. DOI: 10.1007/s40279-023-01886-1.
10. Okely AD, Ghersi D, Loughran SP, et al. A collaborative approach to adopting/adapting guidelines. The Australian 24-hour movement guidelines for children (5–12 years) and young people (13–17 years): An integration of physical activity, sedentary behaviour, and sleep. Int J Behav Nutr Phys Act. 2022; 19(1):2. DOI: 10.1186/s12966-021-01236-2.
11. Borg G.A. Psychophysical bases of perceived exertion. Medicine and science in sports and exercise. 1982; 14(5):377–381.
12. Белоконов Н.А., Кубергер М.Б. Heart and vascular diseases in children. М.: Медицина, 1987. V. 1. P. 118–132. In Russian [Белоконов Н.А., Кубергер М.Б. Болезни сердца и сосудов у детей. М.: Медицина, 1987. Т. 1. С. 118–132].
13. Tavorovskaya TV. Bicycle ergometry. Practical guide for doctors. SPb: Neo, 2007. P. 138. In Russian [Тавровская Т.В. Велозргометрия. Практическое пособие для врачей. СПб: Нео, 2007. С. 138].
14. World Health Organization (WHO). Global Recommendations on Physical Activity for Health Geneva; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2010; ISBN 978. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241599979> (22 February 2024).
15. Siaplaouras J, Niessner C, Helm PC, et al. Physical activity among children with congenital heart defects in Germany: A Nationwide survey. Front Pediatr. 2020; 8:170. DOI: 10.3389/fped.2020.00170.

16. Dold SK, Haas NA, Apitz C. Effects of sports, exercise training, and physical activity in children with congenital heart disease—a review of the published evidence. *Children* (Basel). 2023; 10(2):296. DOI: 10.3390/children10020296.

17. Longmuir PE, Brothers JA, de Ferranti SD, et al. American heart association atherosclerosis, hypertension and obesity in youth committee of the council on cardiovascular disease in the young. Promotion of physical activity for children and adults with congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013; 127(21):2147–2159. DOI: 10.1161/CIR.0b013e318293688f.

18. Tanaka C, Reilly JJ, Huang WY. Longitudinal changes in objectively measured sedentary behaviour and their relationship with adiposity in children and adolescents: systematic review and evidence appraisal. *Obes Rev*. 2014; 15(10):791–803. DOI: 10.1111/obr.12195.

19. Ewalt LA, Danduran MJ, Strath SJ, et al. Objectively assessed physical activity and sedentary behaviour does not differ between children and adolescents with and without a congenital heart defect: a pilot examination. *Cardiol Young*. 2012; 22:34–41. DOI: 10.1017/S1047951111000837.

20. Villaseca-Rojas Y, Varela-Melo J, Torres-Castro R, et al. Exercise capacity in children and adolescents with congenital heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2022; 9:874700. DOI: 10.3389/fcvm.2022.874700.

21. Swank AM, Horton J, Fleg JL, et al. Modest increase in peak VO₂ is related to better clinical outcomes in chronic heart failure patients: results from heart failure and a controlled trial to investigate outcomes of exercise training. *Circ Heart Fail*. 2012; 5(5):579–585. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.965186.

22. Fernandes SM, Alexander ME, Graham DA, et al. Exercise testing identifies patients at increased risk for morbidity and mortality following Fontan surgery. *Congenit Heart Dis*. 2011; 6:294–303. DOI: 10.1111/j.1747-0803.2011.00500.x.

23. Turley KR, Wilmore JH. Cardiovascular responses to treadmill and cycle ergometer exercise in children and adults. *J Appl Physiol* (1985). 1997; 83(3):948–957. DOI: 10.1152/jappl.1997.83.3.948.

24. Amiard V, Jullien H, Nassif D, et al. Relationship between dyspnea increase and ventilatory gas exchange thresholds during exercise in children with surgically corrected heart impairment. *Int J Sports Med*. 2007; 28(4):333–339. DOI: 10.1055/s-2006-924396.

Информация об авторах:

Помешкина Светлана Александровна, д.м.н., ведущий научный сотрудник НИЛ реабилитации, Институт сердца и сосудов, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Березина Аэлита Валерьевна, д.м.н., главный научный сотрудник НИО физиологии кровообращения,

НИЛ кардиопульмонального тестирования, Институт сердца и сосудов, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Вершинина Татьяна Леонидовна, заведующий отделением детской кардиологии и медицинской реабилитации Клиники Института перинатологии и педиатрии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Яковлева Елена Владимировна, врач — детский кардиолог отделения детской кардиологии и медицинской реабилитации Клиники Института перинатологии и педиатрии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Васичкина Елена Сергеевна, д.м.н., профессор кафедры детских болезней лечебного факультета Института медицинского образования, руководитель НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Первунина Татьяна Михайловна, д.м.н., директор Института перинатологии и педиатрии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Демченко Елена Алексеевна, д.м.н., главный научный сотрудник НИЛ реабилитации Института сердца и сосудов, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Svetlana A. Pomeschkina, PhD, MD, leading researcher, Research laboratory of Rehabilitation, Heart and Vascular Institute, Almazov National Medical Research Centre;

Aelita V. Berezina, PhD, MD, Chief Researcher, Research Laboratory of Cardiopulmonary Testing, Institute of Heart and Vascular Sciences, Research Institute of Circulatory Physiology, Almazov National Medical Research Centre;

Tatyana L. Vershinina, Head of Department of Pediatric Cardiology and Medical Rehabilitation, Clinic of the Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre;

Elena V. Yakovleva, pediatric cardiologist, Department of Pediatric Cardiology and Medical Rehabilitation, Clinic of the Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre;

Elena S. Vasichkina, PhD, MD, Head of Scientific Research Centre for Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases of the National Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Tatyana M. Pervunina, PhD, MD, Director of the Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre;

Elena A. Demchenko, PhD, MD, Chief Researcher, Research Laboratory of Rehabilitation, Heart and Vascular Institute, Almazov National Medical Research Centre.

ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО КРОВотоКА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ, ПОЛУЧАВШИХ РАЗЛИЧНЫЕ ВИДЫ РЕПЕРФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ

Захматова Т. В.^{1,2}, Хадисова А. Г.²

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

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

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

Статья поступила в редакцию 11.12.2023
и принята к печати 15.02.2024.

Резюме

Актуальность. Острый ишемический инсульт (ОИИ) ассоциирован с высоким уровнем смертности, инвалидности и значительными экономическими затратами. Эффективность лечения напрямую зависит от продолжительности «терапевтического окна». Следовательно, для быстрой диагностики, динамического контроля, своевременного принятия тактических решений и прогнозирования результатов лечения необходим доступный, максимально объективный и воспроизводимый диагностический метод. **Цель работы** — определить возможности дуплексного сканирования экстра- и интракраниальных артерий для оценки церебрального кровотока на ранних сроках лечения ОИИ. **Материалы и методы.** В исследование вошли 460 пациентов с ОИИ, у которых изменения церебральной гемодинамики оценивались с помощью дуплексного сканирования до лечения и после применения различных методов реперфузии — системной тромболитической терапии, тромбэкстракции, стентирования и их комбинации. Был проведен ряд клиничко-лучевых сопоставлений с использованием клинических шкал (NIHSS, Rankin) и лучевых методов (мультиспиральной компьютерной томографии, компьютерно-томографической ангиографии и рентгеноконтрастной ангиографии). **Результаты.** В исследовании подтвердили сопоставимость результатов дуплексного сканирования интракраниальных артерий с ангиографическими данными, установили взаимосвязь наличия и степени стенооокклюзирующего поражения экстракраниальных артерий с функциональными и клиническими исходами лечения. Особенностью гемодинамики в интракраниальных артериях в ранние сроки после лечения явилось преобладание гиперперфузии, наличие которой коррелировало с благоприятным клиническим исходом. **Заключение.** Дуплексное сканирование артерий шеи и головного мозга у пациентов с ОИИ может служить методом выбора не только для неинвазивной первичной диагностики поражения, но и контроля эффективности ревазуляризации и прогнозирования исходов.

Ключевые слова: дуплексное сканирование, интракраниальные артерии, острый ишемический инсульт, тромболитическая терапия, тромбэкстракция, экстракраниальные артерии.

Для цитирования: Захматова Т.В., Хадисова А.Г. Возможности ультразвукового исследования церебрального кровотока у пациентов с острым ишемическим инсультом, получавших различные виды реперфузионной терапии. Трансляционная медицина. 2024; 11(2): 157-169. DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-2-157-169. EDN: PFXABB

POSSIBILITIES OF ULTRASOUND EXAMINATION OF THE CEREBRAL BLOOD FLOW IN PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE TREATED BY VARIOUS TYPES OF REPERFUSION THERAPY

Tatiana V. Zakhmatova^{1,2}, Amina G. Hadisova²

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

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

Corresponding author:

Tatiana V. Zakhmatova,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.

E-mail: tvzakh@mail.ru

Received 11 December 2023, accepted
15 February 2024.

Abstract

Relevance. Acute ischemic stroke (AIS) is associated with a high level of mortality, disability and, therefore, corresponding economic costs. The effectiveness of treatment is directly dependent on the duration of the “therapeutic window”. Therefore, for the fastest diagnosis, dynamic control, timely adoption of tactical decisions and prediction of treatment results, an accessible, objective and reproducible diagnostic method is required. **Purpose.** To determine the possibilities of duplex ultrasound of extra- and intracranial arteries at the early stages of AIS treatment. **Methods.** The study included 460 patients with AIS before and after using various reperfusion methods: systemic thrombolytic therapy, thrombectomy, stenting, and its combinations. Clinical-radiological comparisons were made using clinical scales and radiological methods: computed tomography, computed angiography and radioangiography. **Results.** The study confirmed comparability of the results of vascular intracranial ultrasound with the data of angiography. The relationship between the presence and degree of stenooclusive lesions of extracranial arteries and the functional and clinical outcome has been established. Hemodynamics in the intracranial arteries at the early stages after treatment were characterized by hyperperfusion, correlated with a favorable clinical outcome. **Conclusion.** Cerebral ultrasound in patients with AIS can serve as the method of choice for non-invasive primary diagnosis and monitoring the effectiveness of revascularization and predicting outcomes.

Key words: acute ischemic stroke, extracranial arteries, intracranial arteries, thrombectomy, thrombolytic therapy, ultrasound duplex scanning.

For citation: Zakhmatova TV, Hadisova AG. Possibilities of ultrasound examination of the cerebral blood flow in patients with acute ischemic stroke treated by various types of reperfusion therapy. *Translational Medicine*. 2024; 11(2): 157-169. (In Rus.) DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-2-157-169. EDN: PFXABB

Список сокращений: ВСА — внутренняя сонная артерия, ДС — дуплексное сканирование, КТА — компьютерно-томографическая ангиография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ОИИ — острый ишемический инсульт, СМА — средняя мозговая артерия, ТЛТ — тромболитическая терапия, ТЭ — тромбэкстракция, ЦАГ — рентгеноконтрастная церебральная ангиография, ТАМХ — усредненная по времени максимальная скорость кровотока, Vsist — систолическая скорость кровотока.

Введение

Острый ишемический инсульт (ОИИ) переносит около 13,7 млн человек в год, а летальность составляет 5,5 млн в год, являясь второй ведущей причиной смерти в мире. Среди всех инсультов до 80 % являются ишемическими, распространенность которых значительно увеличилась в течение последних 30 лет, что связывают, в первую очередь, с расширением возможностей диагностики [1]. Большая вариабельность возраста пациентов, включая трудоспособных лиц, распространение во всех этнических группах, а также существенные затраты системы здравоохранения на лечение данной патологии свидетельствуют об актуальности и важном социально-экономическом значении рассматриваемой проблемы в настоящее время.

Согласно современным рекомендациям Американской ассоциации сердца и инсульта (AHA/ASA, 2016), пациентам следует выполнять механическую тромбэктомию с использованием стент-ретривера, если они соответствуют всем перечисленным критериям: 1) оценка по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) от 0 до 1; 2) бассейн ассоциированной артерии — внутренняя сонная артерия (ВСА) или средняя мозговая артерия (СМА) в сегменте M1; 3) возраст старше 18 лет; 4) оценка по шкале Национального института

здравоохранения (NIHSS) — 6 и более; 5) оценка по шкале ASPECTS — 6 и более; 6) возможность начать эндоваскулярное лечение в течение 6 часов после появления симптомов. В рекомендациях отмечено, что при наличии у пациента показаний к внутривенной тромболитической терапии (ТЛТ), она должна быть проведена, даже если рассматривается возможность эндоваскулярного лечения [2]. Предполагается, что сочетание ТЛТ и тромбэкстракции (ТЭ) позволит повысить эффективность лечения пациентов с ОИИ. Очевидной является необходимость изучения долгосрочных результатов в динамике, данные о которых в современной литературе немногочисленны. В систематическом обзоре, основанном на материале 8 исследований, сообщается, что сочетание ТЭ и ТЛТ не приводило к увеличению смертности, позволяло снизить частоту случаев потери трудоспособности в отдаленном периоде при обязательном условии проведения его строго в соответствии с рекомендациями, приведенными выше [2]. Представляется целесообразным поиск дополнительных доказательств, чтобы установить, какой метод реперфузии является более эффективным, а также определить исходные параметры, позволяющие на ранних этапах прогнозировать функциональные результаты у пациентов с ОИИ, для принятия тактических решений.

Цель — определить возможности дуплексного сканирования (ДС) экстра- и интракраниальных артерий для оценки церебрального кровотока на ранних сроках лечения ОИИ и выделить параметры, которые целесообразно использовать для раннего прогнозирования результатов различных методов лечения.

Материалы и методы

В настоящем проспективном исследовании было обследовано 460 пациентов с ОИИ до лече-

Таблица 1. Распределение пациентов по возрасту и полу

Table 1. Distribution of patients by age and gender

Пол	Возрастные категории, лет								Всего (%)
	20–39		40–59		60–79		80–100		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.
Мужчины	6	1,3	57	12,4	107	23,3	40	8,7	210
Женщины	7	1,5	30	6,5	141	30,6	72	15,7	250
Всего	13	2,8	87	18,9	248	53,9	112	24,4	460

ния и на 1, 3, 7 сутки после восстановления кровотока. Мужчины составили 45,6 % (210 человек), женщины — 54,4 % (250 пациентов), возраст обследованных — от 23 до 97 лет, средний возраст составил 69 лет (табл. 1). Группы мужчин и женщин были сопоставимы по возрасту. Критериями исключения явились: наличие первичного кровоизлияния в мозг, церебральных артериовенозных мальформаций, непроницаемость височных акустических окон для ультразвука.

ТЛТ была проведена 263 пациентам (группа 1), ТЭ — 87 (группа 2), сочетанное применение ТЛТ и ТЭ — 91 пациенту (группа 3), тромбэкстракция с установкой стента — 19 пациентам (группа 4), рисунок 1.

Комплексное обследование пациентов включало неврологический осмотр, лабораторные исследования, электрокардиографию, эхокардиографию, ДС брахиоцефальных и интракраниальных артерий, мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) и/или магнитно-резонансную томографию головного мозга, перфузионную компьютерную томографию, спиральную компьютерно-томографическую ангиографию (КТА) сосудов головного мозга, рентгеноконтрастную церебральную ангиографию (ЦАГ). ДС выполняли на ультразвуковом аппарате Vivid E9 компании GE с использованием линейного датчика частотой 5–7,5 МГц при исследовании экстракраниальных артерий и секторного датчика частотой 2–2,5 МГц при исследовании интракраниальных артерий. МСКТ проводили на аппарате Somatom Emotion16 с системой внутривенного болюсного контрастирования MEDRAD Stellant

Injection System и томографе Canon Aquilion Prime SP и GE Revolution EVO. ЦАГ выполняли на ангиографической установке GE Innova IGS 540. Для оценки тяжести неврологического статуса использовали шкалу Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) и модифицированную шкалу Rankin (mRs).

При ДС проводили оценку подключичных, общих и внутренних сонных артерий, на интракраниальном уровне — изучали параметры кровотока в средней, задней и передней мозговых, позвоночной (V4 сегмент) и базилярной артериях. Оценку проходимости экстракраниальных артерий проводили при продольном и поперечном сканировании в В-режиме, с использованием цветового, энергетического картирования кровотока и импульсно-волновой доплерографии. Исследовали состояние сосудистой стенки, локализацию и протяженность поражения, оценивали степень стеноза. Для определения выраженности стенозирующего процесса в артериях использовали анализ скоростных показателей и спектральных характеристик кровотока, а также оценивали остаточный диаметр в зоне максимального стенозирования. Выявленные стенозические поражения были подразделены на стенозы до 50 %, 50–69 %, 70 % и более площади просвета артерии (рис. 2) [3].

При исследовании интракраниальных артерий оценивали: проходимость артерии, систолическую (Vsist) и усредненную по времени максимальную (TAMX) скорости кровотока, индексы периферического сопротивления в интракраниальных артериях с определением коэффициента

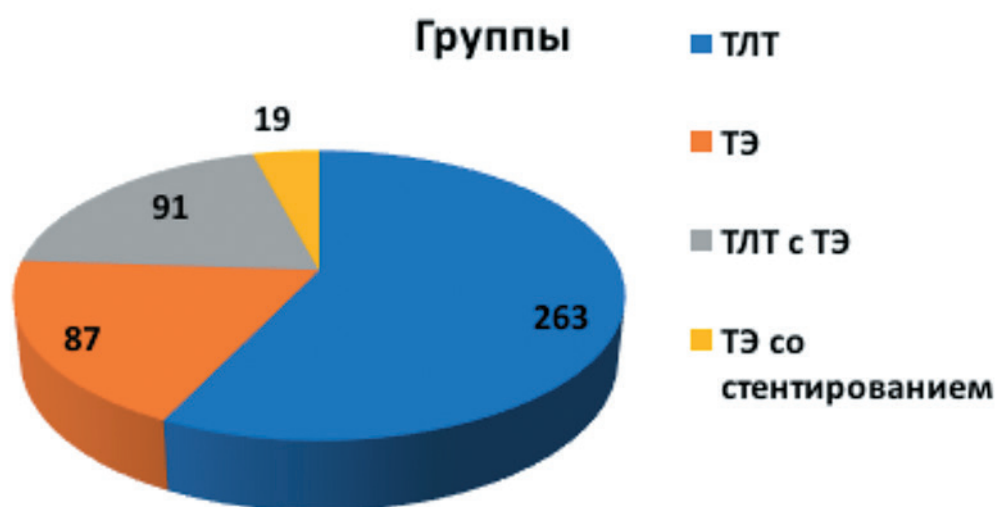


Рис. 1. Распределение пациентов по группам в зависимости от вида проводимой реперфузионной терапии

Figure 1. Distribution of patients depending on the type of reperfusion therapy

асимметрии до лечения, а также на 1, 3 и 7 сутки после проведенной терапии. Характеристики кровотока подразделяли на нормальные, гипо- и гиперперфузию (табл. 2) [4].

Результаты ДС интракраниальных артерий сопоставляли с данными КТА сосудов головного мозга в качестве референсного метода. МСКТ головного мозга выполняли всем пациентам до и после лечения с целью исключения внутримозгового кровоизлияния и оценки степени ишемических изменений. Для количественной оценки сте-

пени ишемического повреждения головного мозга применяли шкалу ASPECTS. ЦАГ выполняли пациентам, которым были показаны рентгенэндоваскулярные методы восстановления церебрального кровотока (197 человек).

Для обработки полученных данных использовался статистический пакет программ Statistica 12.0, SPSS Statistics 17.0. Сравнение групп по количественным показателям проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни, по качественным показателям — при помощи точного критерия Фишера

Таблица 2. Критерии оценки кровотока в интракраниальных артериях у пациентов с ОИИ

Table 2. Criteria for assessing blood flow in intracranial arteries in patients with AIS

Артерия	Гипоперфузия		Гиперперфузия
	Vsist, см/с	TAMX, см/с	Vsist, см/с
СМА	< 60	< 40	> 220
ПМА	< 45	< 30	> 155
ЗМА	< 40	< 25	> 145
ПА	< 20	< 15	> 120
БА	< 30	< 20	> 140

Примечание: ПМА — передняя мозговая артерия, ЗМА — задняя мозговая артерия, ПА — позвоночная артерия, БА — базилярная артерия.

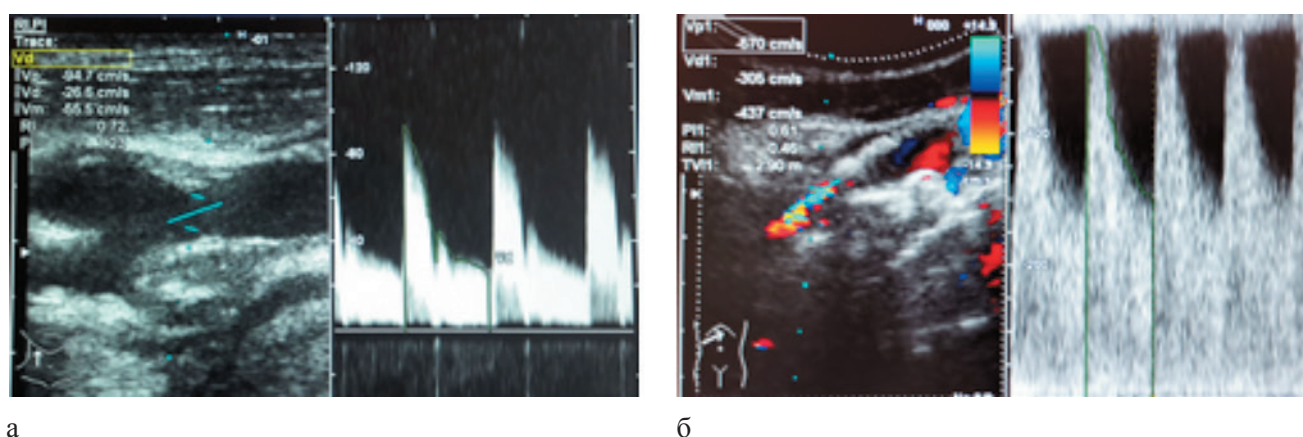


Рис. 2. Дуплексное сканирование сонных артерий на экстракраниальном уровне: гемодинамически незначимый стеноз ОСА в области бифуркации (50 % по ECST) с систолической скоростью кровотока 95 см/с (а), субокклюзия ВСА (стеноз 90 % по NASCET) с ускорением систолической скорости кровотока до 570 см/с и диастолической скорости кровотока 305 см/с (б)

Figure 2. Carotid extracranial arteries ultrasound: hemodynamically insignificant stenosis of the carotid bifurcation (50 %, ECST) with a systolic blood flow velocity 95 cm/s (a), subocclusion of the ICA (stenosis 90 %, NASCET) with acceleration of the systolic blood flow velocity to 570 cm/s and diastolic blood flow velocity 305 cm/s (b)

или Хи-квадрат (χ^2). При проверке статистических гипотез допустимым уровнем ошибки первого типа считалось значение, не превышающее показатель 0,05. Для оценки корреляционной связи параметров использовался метод Спирмена.

Результаты

Время от начала ОИИ до проведения МСКТ и до начала лечения в группах значимо не различалось и в среднем составило 2–3 часа. Распределение пациентов каждой группы по размерам очага, определенного при МСКТ, представлено на рисунке 3. С наибольшей частотой во всех группах регистри-

ровали очаги до 2 см. Достоверно чаще обширные поражения (4–5 см и более 10 см) встречались в группе пациентов, которым выполняли стентирование. Результаты МСКТ головного мозга и КТА церебральных артерий обследованных пациентов представлены в таблицах 3 и 4, данные ультразвукового исследования (ДС) — в таблице 5.

Наиболее частым инфаркт-ассоциированным бассейном во всех группах являлся бассейн СМА, при этом данные КТА и ДС были сопоставимы в 94,1 % случаев (рис. 4, 5). Наибольший процент расхождений наблюдался при поражении дистальных сегментов СМА.

Таблица 3. Результаты МСКТ головного мозга у пациентов с ОИИ

Table 3. Results of cerebral MSCT in patients with AIS

Размер очага	Группа 1		Группа 2		Группа 3		Группа 4
	n	%	n	%	n	%	n
Очаг ишемии не выявлен	30	11,4	5	5,7	6	6,6	2
До 1 см	96	36,5	18	20,7	30	32,9	5
1–2 см	84	32,0	25	28,8	22	24,2	2
2–3 см	23	8,7	7	8,0	8	8,8	1
3–4 см	11	4,2	12	13,8	7	7,7	1
4–5 см	13	4,9	13*	15,0*	13*	14,3*	6*
Более 10 см	6	2,3	7*	8,0*	5*	5,5*	2*

* Значимые статистические различия в группах инвазивного и неинвазивного лечения.

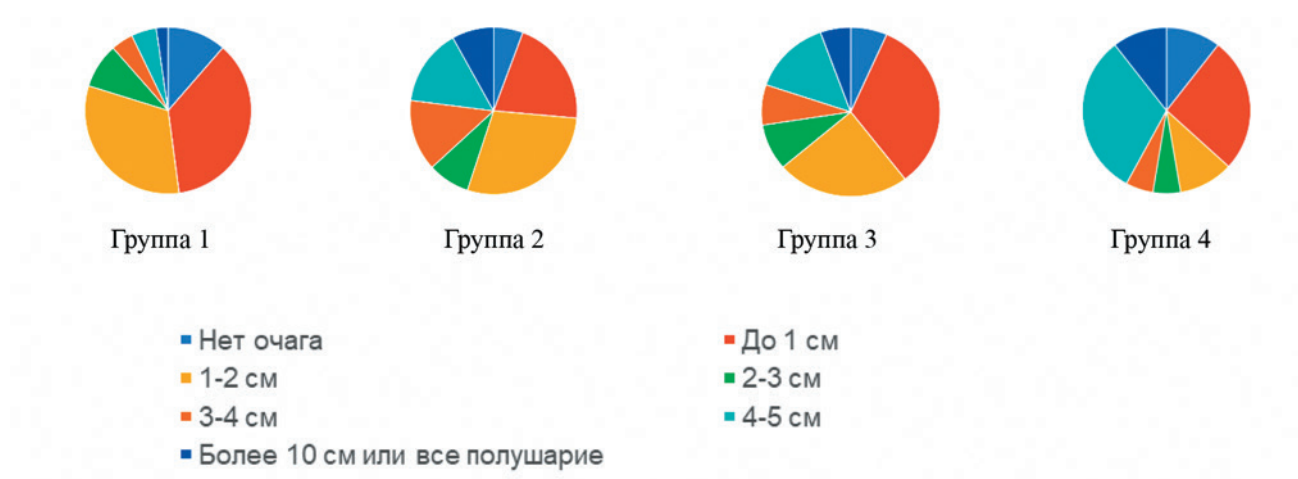


Рис. 3. Распределение пациентов четырех групп в зависимости от размера очага по данным МСКТ

Figure 3. Distribution of patients in four groups depending on the size of the lesion according to MSCT data

Таблица 4. Результаты КТА сосудов головного мозга у пациентов с ОИИ

Table 4. Results of CTA of cerebral vessels in patients with AIS

Данные КТА	Группа 1, n (%)	Группа 2, n (%)	Группа 3, n (%)	Группа 4, n (%)	Всего, n (%)
Тромбоз М1-СМА	88 (33,5)	30 (34,5)	40 (44,0)	16 (84,2)	166 (36,1)
Тромбоз М2 и М3-СМА	135 (51,3)	32 (36,8)	44 (48,4)	5 (26,3)	216 (47,0)
Тромбоз ПМА	28 (10,6)	6 (6,9)	12 (13,2)	5 (26,3)	51 (11,1)
Тромбоз ЗМА	39 (14,8)	17 (19,5)	9 (9,9)	6 (31,6)	71 (15,4)
Тромбоз ПА	15 (5,7)	11 (12,6)	9 (9,9)	4 (21,1)	39 (8,5)
Тромбоз БА	17 (6,5)	13 (14,9)	7 (7,7)	5 (26,3)	42 (9,1)
Окклюзия ВСА	29 (11,0)	21 (24,1)	15 (16,5)	1 (5,3)	66 (14,3)
Стеноокклюдизирующего поражения не выявлено	28 (10,6)	—	3 (3,3)	2 (10,5)	33 (7,2)

Таблица 5. Результаты ДС интракраниальных артерий до лечения пациентов

Table 5. Results of intracranial arteries duplex ultrasound before treatment

Данные ДС	Группа 1, n (%)	Группа 2, n (%)	Группа 3, n (%)	Группа 4, n (%)	Всего, n (%)
Тромбоз М1-СМА	88 (33,4)	32 (36,8)	43 (47,3)	9 (47,4)	172 (37,4)
Тромбоз М2 и М3-СМА	119 (45,2)	32 (36,8)	47 (51,6)	5 (26,3)	203 (44,1)
Тромбоз ПМА	27 (10,3)	4 (4,6)	13 (14,3)	5 (26,3)	49 (10,7)
Тромбоз ЗМА	39 (14,8)	19 (21,8)	10 (11,0)	5 (26,3)	73 (15,9)
Тромбоз ПА	14 (5,3)	11 (12,6)	10 (11,0)	4 (21,1)	39 (8,5)
Тромбоз БА	17 (6,5)	9 (10,3)	8 (8,8)	5 (26,3)	39 (8,5)
Стеноз М1-СМА	3 (1,1)	-	-	-	3 (0,7)
Стеноокклюдизирующего поражения не выявлено	27 (10,3)	-	5 (5,5)	2 (10,5)	34 (7,4)

Примечание: ПМА — передняя мозговая артерия, ЗМА — задняя мозговая артерия, ПА — позвоночная артерия, БА — базилярная артерия.

При ультразвуковом исследовании экстракраниальных артерий наиболее часто во всех группах встречали гемодинамически незначимые стенозы до 50 % либо стеноокклюдизирующие поражения брахиоцефальных артерий отсутствовали (табл. 6).

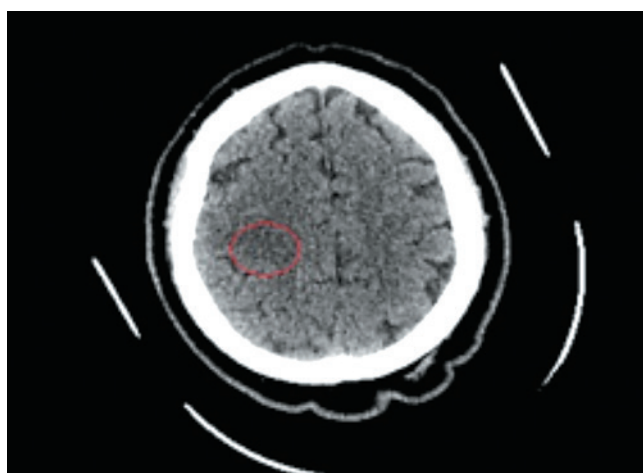
По данным клинической оценки включенных в исследование пациентов до и после лечения, наиболее высокий балл по шкале NIHSS отмечали в группе 3 по сравнению с группой ТЛТ ($p = 0,032$). После лечения результаты клинической оценки

по шкале NIHSS и шкале Rankin значимо не отличались от исходных ($p > 0,05$), что обосновывает необходимость применения инструментальных методов и поиска ранних предикторов восстановления гемодинамики и функциональных исходов.

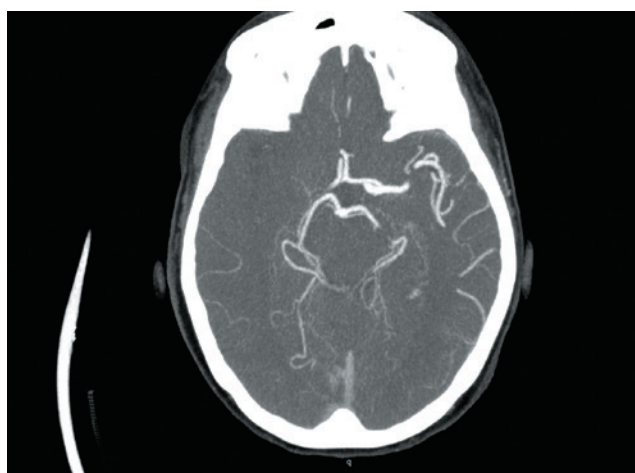
При сравнении ТАМХ в интракраниальных артериях до лечения в группе ТЛТ нормальные значения регистрировались у 167 (63,5 %), сниженные — у 93 (35,4 %), повышенные — у 3 (1,1 %) пациентов; в группе ТЭ — у 33 (38,0 %), 53 (60,9 %)

и у 1 (1,1 %) соответственно; в группе комбинированного лечения (ТЛТ и ТЭ) — у 42 (46,2 %), 47 (51,6 %) и 2 (2,2 %) соответственно; в группе соче-

тания ТЭ со стентированием нормальные параметры выявлены у 6 человек (31,6 %), сниженные — у 13 (68,4 %) лиц. Таким образом, в 44,8 % случаев



а



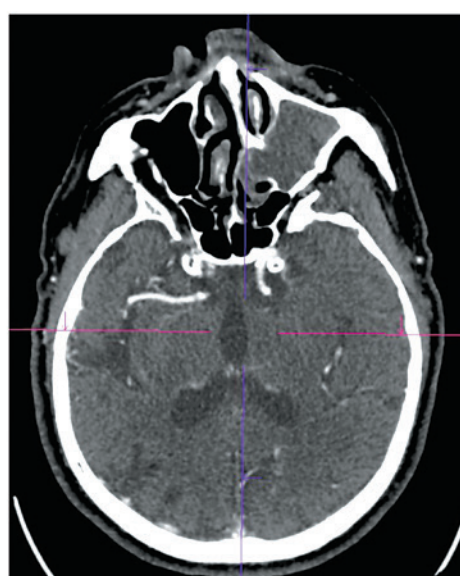
б

Рис. 4. Мультиспиральная компьютерная томография головного мозга в аксиальной проекции: очаг ишемии в лобной доле справа размером 1,8 x 1,4 см (а). Компьютерная ангиография артерий головного мозга в аксиальной проекции: окклюзия М1 сегмента СМА справа (б)

Figure 4. Cerebral computed tomography in axial plane: a focus of ischemia in the right frontal lobe 1.8 x 1.4 cm (a). Computed angiography of the cerebral arteries in the axial plane: occlusion of the M1 segment of the right MCA (b)



а



б

Рис. 5. Мультиспиральная компьютерная томография головного мозга в аксиальной проекции: очаг ишемии в левой островковой доле размером 1,0 x 0,6 см (а). Компьютерная ангиография артерий головного мозга в аксиальной проекции: окклюзия М1 сегмента СМА слева (б)

Figure 5. Cerebral computed tomography in axial plane: a focus of ischemia in the left insular lobe 1.0 x 0.6 cm (a). Computed angiography of the cerebral arteries in the axial plane: occlusion of the M1 segment of the MCA on the left (b)

Таблица 6. Результаты ДС экстракраниальных артерий в группах обследованных пациентов

Table 6. Results of extracranial duplex ultrasound in examined patients

Степень стенозирования (%)	Группа 1, абс. (%)	Группа 2, абс. (%)	Группа 3, абс. (%)	Группа 4, абс. (%)
Менее 50	75 (28,6)	21 (24,2)	28 (30,8)	2 (10,5)
50–59	44 (16,7)	21 (24,2)	17 (18,7)	2 (10,5)
60–69	23 (8,7)	7 (8,0)	9 (9,9)	1 (5,3)
70–79	8 (3,0)	13 (14,9)	14 (15,4)	2 (10,5)
80–90	5 (2,0)	10 (11,5)	7 (7,7)	4 (21,1)
Окклюзия	4 (1,5)	11 (12,6)	5 (5,5)	2 (10,5)
Стеноокклюзирующего поражения не выявлено	104 (39,5)	4 (4,6)	11 (12,0)	6 (31,6)

выявили снижение скоростных показателей кровотока в сосудах головного мозга (рис. 6).

Индексы периферического сопротивления изменялись следующим образом: в группе 1 в пределах нормальных значений находились у 30 (11,4 %) пациентов, снижены — у 180 (68,4 %), повышены — у 53 (20,2 %); в группе 2 — у 6 (6,9 %), 33 (37,9 %) и 48 (55,2 %) соответственно. В группах 3 и 4 нормальные индексы периферического сопротивления имели 7 (7,7 %) и 2 (10,5 %) пациента, сниженные — 46 (50,5 %) и 6 (31,6 %), повышенные — 38 (41,8 %) и 11 (57,9 %) соответственно.

По данным ЦАГ, выполненной в группах 2, 3 и 4 после эндоваскулярного лечения (197 исследований), полное восстановление кровотока зарегистрировано у 70 (80,5 %), 90 (98,9 %) и 19 (100 %) пациентов соответственно; частичное восстановление — у 16 (18,4 %) пациентов группы 2 и 1 (1,1 %) пациента группы 3. Восстановления кровотока не удалось достичь в единственном случае после тромбэкстракции (1,1 %) в связи с развитием геморрагической трансформации очага ишемии. Таким образом, в рассматриваемых группах пациентов эндоваскулярное лечение в целом оказалось эффективным в 99,5 % случаев (рис. 7).

После применения ТЛТ (группа 1) восстановление кровотока наблюдали у 88 (33,5 %) пациентов, что существенно уступало результатам в группах с использованием эндоваскулярного лечения ($p = 0,0001$). Характеристика кровотока в интракраниальных артериях при ДС на 1, 3 и 7 сутки после лечения приведена в таблице 7.

Основные изменения церебральной гемодинамики в первые 7 суток после лечения ОИИ заключались в гиперперфузии, восстановление крово-

тока до нормальных параметров к 7 суткам после лечения определяли в 4,6 % случаев в группе ТЛТ и в 36,0 % случаев — в группах инвазивного лечения (рис. 8).

Результаты ДС после лечения были сопоставимы с ангиографическими данными в 97,8 % случаев. Получена статистически значимая корреляционная связь между восстановлением кровотока по результатам ДС на 7 сутки после лечения и клиническим улучшением на момент выписки ($r = 0,76$, $p < 0,05$). Аналогичная сильная взаимосвязь с клиническим исходом была подтверждена для данных ЦАГ ($r = 0,69$, $p < 0,05$). Сильную корреляционную связь установили между выявлением не только нормального кровотока, но и синдромом гиперперфузии в интракраниальных артериях в ранние сроки после лечения и клиническим исходом ($r = 0,86$ и $0,79$ соответственно, $p < 0,05$). Исходное снижение скоростных параметров (ТАМХ) и резистивного индекса в интракраниальных артериях имело значимую обратную корреляционную связь с исходом заболевания и степенью восстановления кровотока ($r = -0,69$ и $-0,85$ соответственно). Проведен анализ частоты и степени поражения экстракраниальных артерий, и установлено, что наличие и степень стенозирования артерий шеи имели отрицательную связь умеренной силы со степенью восстановления кровотока после лечения ($r = 0,64$, $p < 0,05$).

Обсуждение результатов

Применение ДС экстра- и интракраниальных артерий при ОИИ охватывает целый ряд диагностических, тактических и прогностических задач, дает ценную информацию о проходимости

артерий шеи и головного мозга и имеет ряд преимуществ перед другими методами нейровизуализации [4]. Основными ограничениями ДС являются оператор-зависимость, непроницаемость транстемпоральных акустических окон, которая встречалась в исследовании у 4,6 % пациентов, что совпадает с данными других авторов (5–20 % случаев) [5].

По данным литературы, результаты ДС были сопоставимы с данными ЦАГ и КТА [6, 7], сопоставимость результатов ультразвукового исследования экстра- и интракраниальных артерий для диагностики поражений, требующих хирур-

гической реваскуляризации или тромболизиса, достигает 94,1 % в сравнении с КТА. Точность определения локализации окклюзии уменьшается при наличии тандемных поражений и составляет 75–96 % [5, 8].

При обширном поражении головного мозга (ишемическом или геморрагическом) отек тканей может увеличиваться в динамике и изменять скорость кровотока в СМА в первые часы и дни после развития инсульта. По данным Н. Finnsdóttir и соавторов (2020), скорость кровотока в СМА при ДС менее 30 см/с в течение первых 12 часов острого инсульта коррелировала с плохим вос-

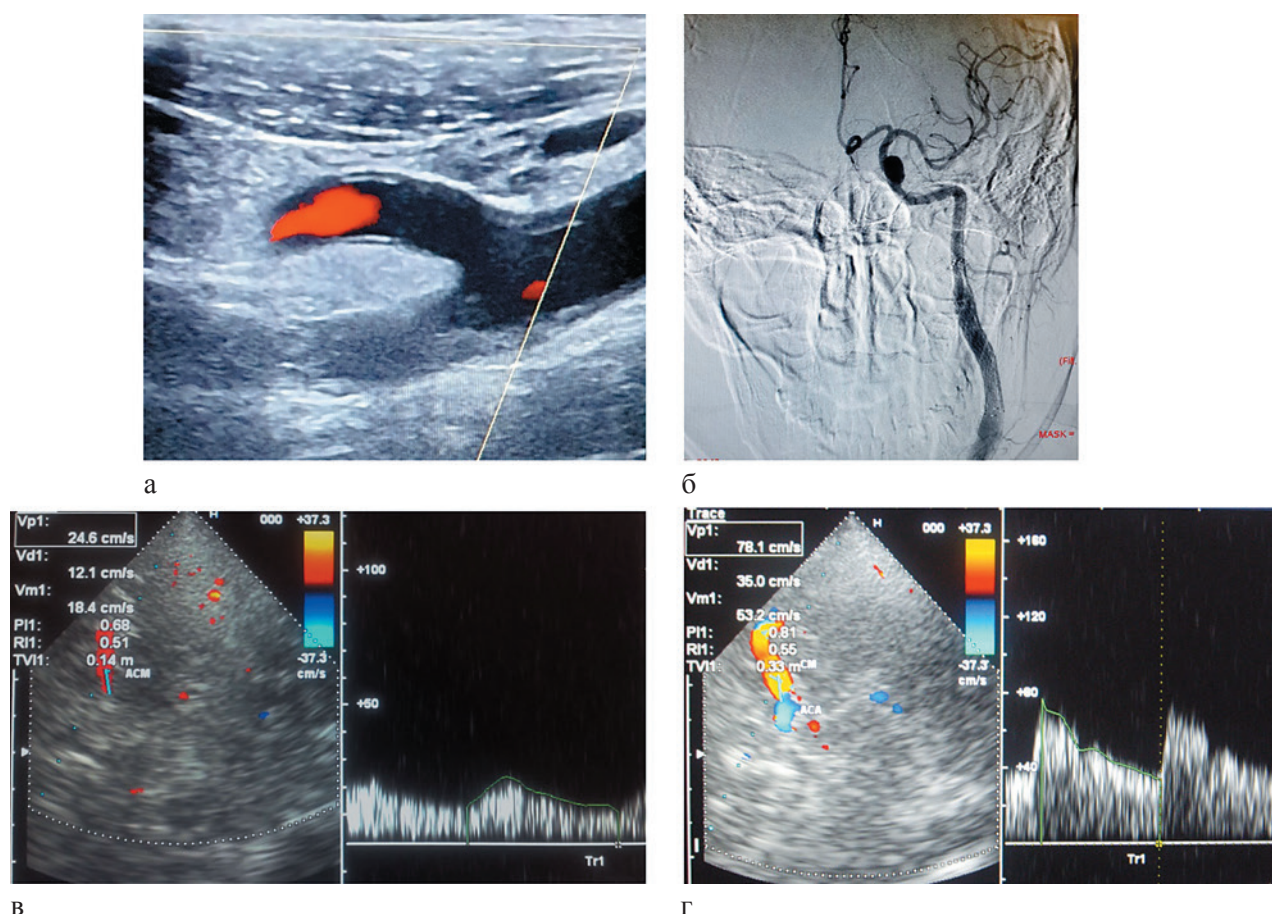


Рис. 6. Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий: тромбоз ВСА слева (а). Церебральная рентгеноконтрастная ангиография: состояние после стентирования ВСА слева, стент проходим, дефектов контрастирования артерий не выявлено (б). Транскраниальное дуплексное сканирование артерий головного мозга через височное окно: низкоскоростной коллатеральный кровоток в М1 сегменте СМА слева до лечения (в), после стентирования ВСА скоростные показатели в М1 сегменте СМА слева в пределах нормативных значений (г)

Figure 6. Brachiocephalic arteries ultrasound: thrombosis of the left ICA (a). Cerebral X-ray contrast angiography: condition after stenting of the left ICA, the stent is passable, no arterial contrast defects were identified (b). Transcranial duplex ultrasound of the cerebral arteries through the temporal window: low-speed collateral blood flow in the M1 segment of the left MCA before treatment (c), after stenting of the ICA, blood flow velocity in the M1 segment of the left MCA are within the normative values (d)

становлением [8]. В настоящей работе выявлена значимая взаимосвязь скоростных показателей в интракраниальных артериях с клиническими и функциональными исходами, что позволяет рассматривать метод ДС в качестве инструмента для мониторинга церебрального кровотока у пациентов с ОИИ и оценки прогнозирования результатов лечения.

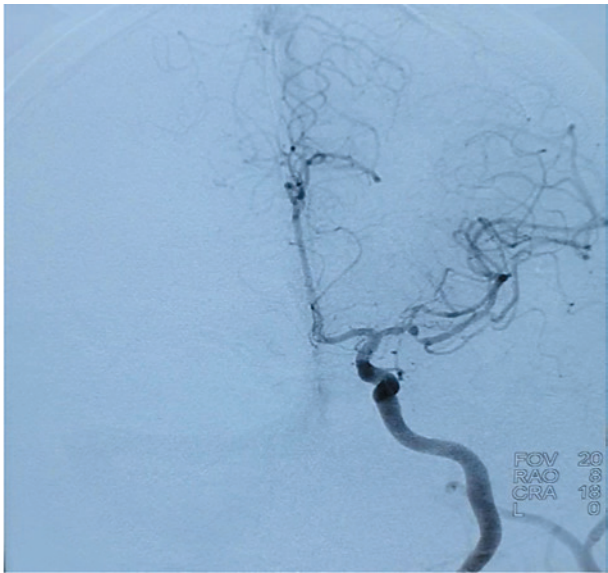
Таблица 7. Результаты ДС интракраниальных артерий в ранние сроки после лечения

Table 7. Results of intracranial arteries duplex ultrasound at the early stages after treatment

Результат ДС	Сроки после лечения	Группа 1, n (%)	Группа 2, n (%)	Группа 3, n (%)	Группа 4, n (%)
Нормальный кровоток	1 сут.	5 (1,9)	18 (20,7)	9 (9,9)	6 (31,6)
	3 сут.	8 (3,1)	21 (24,1)	24 (26,4)	6 (31,6)
	7 сут.	12 (4,6)	24 (27,6)	39 (42,9)	8 (42,1)
Гипоперфузия	1 сут.	6 (2,3)	11 (12,6)	8 (8,8)	1 (5,3)
	3 сут.	4 (1,5)	8 (9,2)	6 (6,6)	—
	7 сут.	4 (1,5)	5 (5,7)	2 (2,2)	—
Гиперперфузия	1 сут.	17 (6,5)	57 (65,6)	74 (81,3)	12 (63,1)
	3 сут.	18 (6,8)	57 (65,6)	61 (67,0)	13 (68,4)
	7 сут.	14 (5,3)	57 (65,6)	50 (54,9)	11 (57,9)
Отсутствие кровотока	1 сут.	235 (89,3)	1 (1,1)	—	—
	3 сут.	233 (88,6)	1 (1,1)	—	—
	7 сут.	233 (88,6)	1 (1,1)	—	—



а



б

Рис. 7. Рентгеноконтрастная церебральная ангиография во фронтальной проекции: отсутствие контрастирования СМА — окклюзия М1 сегмента СМА (а), восстановление кровотока в СМА после тромбэкстракции (б)

Figure 7. X-ray contrast cerebral angiography in the frontal plane: lack of MCA contrast — occlusion of the M1 segment of the MCA (a), restoration of blood flow in the MCA after thrombectomy (b)

В раннем периоде после лечения среди обследованных пациентов чаще всего наблюдалась гиперперфузия. По данным зарубежных авторов, гиперперфузия в интракраниальных артериях в раннем периоде после лечения ОИИ может иметь прогностическое значение [9]. Среди обследованных нами пациентов данный феномен был связан с благоприятными клиническими и функциональными исходами.

В работе Y. J. Chang (2020) доказано прогностическое значение экстракраниальных стенозов для ранних и отдаленных (12 мес.) функциональных результатов лечения ОИИ [10]. В нашем исследовании выявлена взаимосвязь церебральной гипоперфузии и снижения уровня периферического сопротивления в интракраниальных сосудах с неблагоприятными ранними результатами.

Заключение

В настоящей работе подтвердили значимую сопоставимость результатов ультразвукового исследования интракраниальных артерий с данными компьютерной ангиографии: 94,1 % до лечения и 97,8 % после реперфузии. Среди исходных параметров ДС артерий шеи и головного мозга на клинический исход оказывают влияние наличие и степень стенооокклюзирующего поражения брахиоцефальных артерий, скоростные показатели кровотока и индексы периферического сопротивления в интракраниальных артериях. В раннем периоде после лечения ОИИ изменения кровотока в интракраниальных артериях пред-

ставлены в основном гиперперфузией, наличие которой коррелирует с благоприятным клиническим исходом. Наилучшие результаты лечения (полное восстановление кровотока) были достигнуты при применении ТЭ, а также при сочетании ТЭ с ТЛТ и стентированием (80,5 %, 98,9 % и 100 % соответственно). Восстановление кровотока после ТЛТ наблюдали в 33,5 % случаев, что существенно уступает результатам в группах с использованием эндоваскулярного лечения ($p = 0,0001$).

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Bracad S, Ducrocq X, Mas JL, et al. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2016;15(11):1138–47. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30177-6.
2. Meurer WJ, Barth BE, Gaddis G, et al. Rapid systematic review: intra-arterial Thrombectomy (“clot retrieval”) for selected patients with acute ischemic stroke. *J Emerg Med.* 2017;52(2):255–61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2016.10.004>.
3. Glushkov NI, Ivanov MA, Zagorulko AA, et al. Choice of tactical approaches for combined coronary and carotid lesions of atherosclerotic genesis. *Profilakticheskaya i klinicheskaya medicina.* 2019;3:53–58. In Russian [Глушков Н.И., Иванов М.А., Загорюлько А.А. и др. Выбор

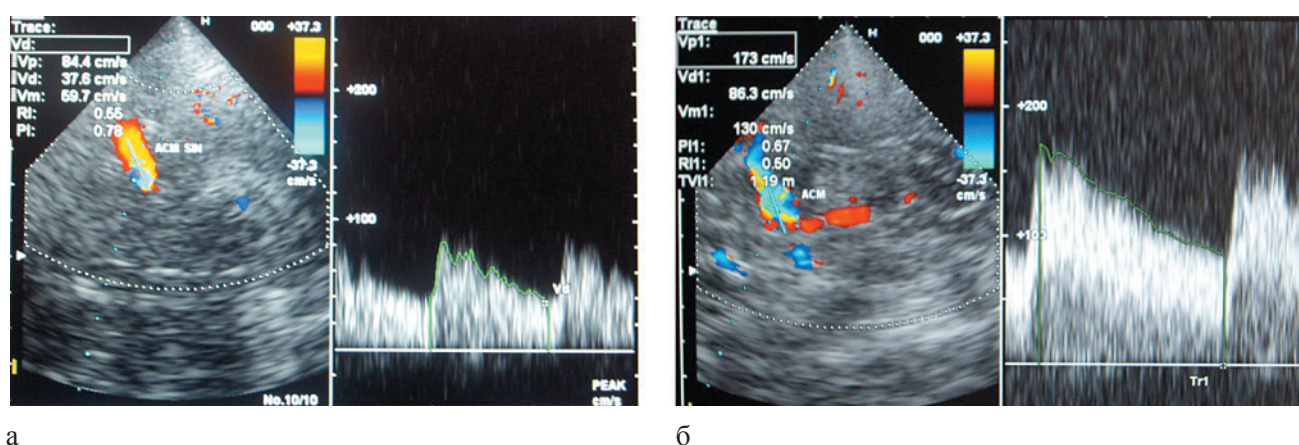


Рис. 8. Транскраниальное дуплексное сканирование артерий головного мозга через височное окно: после проведения тромбэкстракции скоростные показатели в СМА в пределах нормативных значений (а) и превышают норму — синдром гиперперфузии в СМА (б)

Figure 8. Transcranial duplex ultrasound of the cerebral arteries through the temporal window: after thrombectomy, blood flow velocity in the MCA are within the normative values (a) and exceed the norm — hyperperfusion syndrome in the MCA (b)

тактических подходов при сочетанном поражении коронарного и каротидного русла атеросклеротического генеза. Профилактическая и клиническая медицина. 2019;3:53–58].

4. Kulikov VP, Shul'gina LE, Dicheskul ML, et al. Ultrasound diagnostic of vascular diseases. M.: STROM, 2015. 508 p. In Russian [Куликов В.П., Шульгина Л.Э., Дическул М.Л. и др. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний. М.: СТРОМ, 2015. Вып. 3. 508 с.].

5. Robba C, Goffi A, Geeraerts T, et al. Brain ultrasonography: methodology, basic and advanced principles and clinical applications. A narrative review. Intensive Care Medicine. 2019;45(7):913–927. DOI: 10.1007/s00134-019-05610-4

6. Zhou J, Shan Y, Hu P. A systematic review and meta-analysis on transcranial doppler in diagnosing ischemic cerebrovascular disease. Annals of Palliative Medicine. 2021;10 (8):8963–8971.

7. Hamidova LT. Ultrasound and functional diagnostic methods in patients with ischemic stroke and ruptured cerebral arterial aneurysms. Moscow, 2020. 386 p. In Russian [Хамидова Л.Т. Ультразвуковые и функциональные методы исследования у больных с ишемическим инсультом и разрывами артериальных аневризм головного мозга. М., 2020. 386 с.].

8. Finnsdóttir H, Szegedi I, Oláh L, et al. The applications of transcranial Doppler in ischemic stroke. Ideggyogyaszati szemle. 2020;73(11–12):367–378. DOI: 10.18071/isz.73.0367.

9. Moniche F, Escudero-Martínez I, Mancha F, et Al. The Value of Transcranial Doppler Sonography in Hyperperfusion Syndrome after Carotid Artery Stenting: A Nationwide Prospective Study. J Stroke. 2020;22(2):254–257. DOI: 10.5853/jos.2020.00682. DOI: 10.5853/jos.2020.00682.

10. Chang YJ, Liu CK, Wu WP, et al. The prediction of acute ischemic stroke patients' long-term functional outcomes treated with bridging therapy. BMC Neurol. 2020; 22. DOI: 10.1186/s12883-020-1610-1.

Информация об авторах:

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

Хадисова Амина Гаджиевна, аспирант кафедры лучевой диагностики ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России.

Authors information:

Tatiana V. Zahmatova, M. D. Med., associate professor of radiology department, Almazov National Medical Research Centre, associate professor of radiology department, North-West State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation.

Amina G. Hadisova, postgraduate student, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov.

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ПРОЦЕССОМ АУТОФАГИИ, В МИОКАРДЕ ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ РАЗЛИЧНОЙ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ

Сухарева К. С., Михалева А. И., Гурщенков А. В., Зайцев В. В.,
Козырева А. А., Андреева С. Е., Гаврилова Л. С.,
Моисеева О. М., Костарева А. А., Гребенник В. К., Гордеев М. Л.

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

Контактная информация:
Сухарева Ксения Сергеевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: sukhareva_ks@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 11.12.2023
и принята к печати 03.01.2024.

Резюме

Наиболее часто встречающийся вид кардиомиопатии у пациентов — гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП), определяемая по утолщению стенки левого желудочка. Одной из наиболее частых причин развития данного вида патологии являются мутации в генах саркомерных белков. Однако имеется большой процент пациентов, у которых не удается установить четкую причину развития ГКМП вследствие отсутствия мутаций причинных генов. Формирование выраженной гипертрофии миокарда стимулировало изучение внутриклеточных процессов поддержания гомеостаза, в частности аутофагии. Будучи одним из основных механизмов контроля качества белка в мышечных клетках, нарушение процесса аутофагии присутствовало при наличии мутаций саркомерных белков. Именно поэтому в данной работе мы сфокусировались на изучении изменения экспрессии основных маркеров, связанных с процессом аутофагии в образцах ткани миокарда, полученных от лиц с диагностированной ГКМП. Исследуемая группа пациентов была разделена на несколько подгрупп для сравнения полученных результатов в зависимости от найденной мутации. Было выявлено, что экспрессия маркеров аутофагии и гомеостаз митохондрий у пациентов с ГКМП, ассоциированной с наличием саркомерных мутаций, отличались от экспрессии данных генов относительно группы сравнения. В то время как в образцах от пациентов с мутациями в генах Z-диска, а также в генах, кодирующих лизосомальные ферменты, изменений экспрессии исследуемых маркеров процесса аутофагии обнаружено не было.

Ключевые слова: аутофагия, гипертрофическая кардиомиопатия, гомеостаз, протеостаз, саркомер, Z-диск.

Для цитирования: Сухарева К.С., Михалева А.И., Гурщенков А.В. и др. Экспрессия генов, ассоциированных с процессом аутофагии, в миокарде пациентов с гипертрофической кардиомиопатией различной генетической этиологии. Трансляционная медицина. 2024; 11(2): 170-180. DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-2-170-180. EDN: OMYQZC

GENE EXPRESSION ASSOCIATED WITH THE AUTOPHAGY PROCESS IN PATIENT'S MYOCARDIUM WITH HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY OF VARIOUS GENETIC ETIOLOGY

Ksenia S. Sukhareva, Anna I. Mikhaleva,
Aleksandr V. Gurshchenkov, Vadim V. Zaitsev,
Aleksandra A. Kozyreva, Sofiia E. Andreeva, Lidiia S. Gavrilova,
Olga M. Moiseeva, Anna A. Kostareva, Vadim K. Grebennik,
Mikhail L. Gordeev

Corresponding author:

Ksenia S. Sukhareva,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: sukhareva_ks@almazovcentre.ru

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Received 11 December 2023; accepted
03 January 2024.

Abstract

The most common type of cardiomyopathy is hypertrophic cardiomyopathy (HCM), determined by wall thickening of the left ventricle. Most often the reason of this type of cardiomyopathy are mutations in genes encoding sarcomere proteins. However, in most cases it is not possible to establish a clear cause of the development of HCMP due to the absence of mutations of causal genes. The development of pronounced myocardial hypertrophy stimulated investigation of intracellular processes of maintaining homeostasis, in particular autophagy. Being one of the main mechanisms of protein quality control in muscle cells, at the impairment of autophagy was previously discussed in the presence of sarcomere proteins mutations. This work is focused on studying expression changes among main biochemical markers associated with the autophagy process in myocardial tissue samples obtained from patients with diagnosed HCMP. The study group of patients was divided into several subgroups to compare the results obtained depending on the mutation found. It was found that the expression of autophagy markers and mitochondrial homeostasis in patients with HCMP associated with the presence of sarcomere mutations differed from the expression of these genes relative to the comparison group. While in the samples from patients with Z-disk genes mutations, as well as in the genes encoding lysosomal enzymes, no expression changes of the studied autophagy markers were found.

Key words: autophagy, homeostasis, hypertrophic cardiomyopathy, proteostasis, sarcomere, Z-disk.

For citation: Sukhareva KS, Mikhaleva AI, Gurshchenkov AV, et al. Gene expression associated with the autophagy process in patient's myocardium with hypertrophic cardiomyopathy of various genetic etiology. Translational Medicine. 2024; 11(2): 170-180. (In Rus.) DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-2-170-180. EDN: OMYQZC

Список сокращений: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, МДЦ — мышечная дистрофия Дюшенна, СД1 — миотоническая дистрофия I типа, DRM — десмин-зависимая кардиомиопатия, MDC1A — врожденная мышечная дистрофия 1 типа, MFM — миофибриллярная миопатия, UPS — убиквитин протеасомная система, XLMTM — X-сцепленная миотубулярная миопатия.

Введение

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — наиболее часто встречающаяся кардиомиопатия (EURObservational Research Program of the European Society of Cardiology, 2015), определяемая по наличию выраженного утолщения стенки левого желудочка (с или без гипертрофии правого желудочка) или увеличению массы миокарда, не объ-

ясняемая исключительно условиями повышенной нагрузки (2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies). Наиболее частой причиной развития ГКМП являются патогенные варианты генов саркомерных белков (*MYBPC3*, *MYH7*, *TNNT2*, *TNNI3*, *TPM1*, *MYL3*), однако четкий генотип-специфический фенотип удается установить лишь для небольшой части причинных генов (<https://doi.org/10.1093/cvr/cvu014>, Modelling of Genetic Cardiac Diseases By Chandra Prajapati and Katriina Aalto-Setälä, DOI: 10.5772/intechopen.84965). Поиск факторов, модулирующих формирование выраженной гипертрофии миокарда левого желудочка, привел к изучению роли множества внутриклеточных процессов, принимающих участие в транскрипционной и посттранскрипционной регуляции экспрессии генов в ответ на наследственные и средовые факторы. Одним из таких внутриклеточных процессов является молекулярный контроль миокардиального протеостаза и контроль качества белков, для которого неоднократно была показана роль в развитии врожденной и приобретенной патологии миокарда. Во внутриклеточной системе контроля качества белков выделяют два основных пути: убиквитин-протеасомный путь и аутофагия [1]. Оба пути белковой деградации, убиквитин-протеасомная система (UPS) и аутофагия-лизосомальный протеолиз, являются взаимозависимыми, и нарушение одного пути приводит к нарушению другого [2, 3]. Так, нарушение регуляции UPS вызывает мышечную атрофию при врожденной мышечной дистрофии 1 типа (MDC1A) и мышечной дистрофии Дюшенна (МДД), сопровождающуюся накоплением неправильно свернутых белковых агрегатов [3–5]. При некоторых типах нервно-мышечных патологий, например, MDC1A, миотонической дистрофии I типа (СД1), аутофагия чрезмерно активирована, что приводит к уменьшению мышечной массы. В то время как при других заболеваниях, таких как X-сцепленная миотубулярная миопатия (XLMТМ), миофибриллярная миопатия (МФМ) и болезнь Данона, интенсивность процесса аутофагии может быть недостаточной для утилизации белковых агрегатов, таким образом, белковые включения накапливаются внутри клеток и инициируют развитие гипертрофии или псевдогипертрофии вследствие накопления недеградированных белковых масс [6–12].

Считается, что аутофагия в мышечных клетках является одним из основных механизмов регуляции метаболизма кардиомиоцитов, активирующихся в ответ на нагрузку и повреждение. Нормальное протекание процесса аутофагии является неотъемлемым условием для обеспечения струк-

турной стабильности мышечных волокон путем поддержания белкового гомеостаза. Однако в условиях стресса — во время голодания, в моменты высокой энергетической потребности или гемодинамической нагрузки — оптимальная скорость процесса аутофагии становится решающей для защиты клеток от повреждения, а нарушение регуляции аутофагии в миокарде может являться одной из ключевых причин развития патологий [13]. Обычно чрезмерная или недостаточная эффективность скорости процесса деградации белка за счет аутофагии в клетках сердца вызвана мутациями или отклонениями в структурных генах и белках мышечных волокон, а не прямым вмешательством в процесс аутофагии или его регуляции [6, 14].

В настоящее время одним из наиболее изучаемых видов кардиомиопатий, ассоциированных с накоплением белковых агрегатов, является десмин-зависимая кардиомиопатия (DRM). Однако включения белковых агрегатов также были описаны при кардиомиопатиях, вызванных мутациями в генах *FLNC* и *ZASP* [15, 16]. Наибольшее количество экспериментов по изучению роли аутофагии в патогенезе наследственных заболеваний миокарда было проведено с использованием трансгенных животных моделей с мутациями в гене *CRYAB*. Изменение динамики процесса аутофагии, экспрессирующей мутацию *CryabR120G*, было показано на кардиомиоцитах крысы. В этих кардиомиоцитах ключевые белки аутофагии, такие как ATG10, Beclin-1 и ATG5, экспрессировались на более низких уровнях, чем в контрольных образцах дикого типа [17], а стимуляция процесса аутофагии путем воздействия на экспрессию *Atg7* приводила к снижению содержания агрегатов и предотвращению гипертрофии и фиброза тканей миокарда [18].

Показано, что при развитии ГКМП вследствие мутаций в генах *MYBPC3* или *MYH7* в биопсийном материале миокарда пациентов обнаруживается увеличенное число аутофагических вакуолей и более высокий уровень LC3-II [19]. В то же время отсутствуют детальные данные об изменении в системе протеостаза миокарда у больных с ГКМП вследствие несаркомерных мутаций, а экспрессионных данных об изменении динамики процесса аутофагии при развитии ГКМП в зависимости от генетической этиологии заболевания в доступной литературе не встречается. В связи с этим целью данного исследования являлась оценка экспрессионного профиля ключевых генов, ассоциированных с процессом аутофагии в миокарде лиц с гипертрофической кардиомиопатией различной генетической этиологии.

Материалы и методы*Сбор материала пациентов*

Данная работа проводилась с использованием биопсийного материала миокарда пациентов с диагностированной гипертрофической кардиомиопатией ($n = 58$). Основные клинические и эхокардиографические характеристики исследуемой группы пациентов представлены в таблице 1.

Образцы тканей были получены из межжелудочковой перегородки. На основе данных генетического тестирования пациенты были разделены на две группы: лица с ГКМП без мутаций в генах (Mut-, $n = 35$), лица с ГКМП с выявленной мутацией (Mut+, $n = 23$). В то же время вторая группа пациентов была разделена еще на 2 группы: больные, у которых была выявленная мутация в генах, кодирующих саркомерные белки (*MYL1*, *MYBPC3*, *MYOM0*, *TNNC3*, *MYH7*, *MYL3* — SarcMut+), и пациенты, у кото-

рых выявленная мутация не относится к генам, кодирующим саркомерные белки (*ALPK3*, *LDB3*, *FLNC*, *ACTN1*, *FHOD3*, *GLA*, *PRKAG1*, *FHL1*, *TTR*, *SOS1* — SarcMut-). В дополнение, группа пациентов с несаркомерными мутациями была также разделена на две подгруппы: лица, у которых была выявлена мутация в генах, кодирующих белки Z-диска (*ALPK3*, *FLNC*, *ACTN1*, *FHOD* — Z-disk+), и группа пациентов, у которых выявленная мутация не относится к саркомерным генам или к генам Z-диска (*GLA*, *PRKAG1*, *TTR*, *SOS1* — Z-disk-) (рис. 1).

Выделение РНК из образцов миокарда

Выделение тотальной РНК из образцов тканей миокарда пациентов проводили с использованием набора для выделения РНК Extract RNA (Evrogen, Россия) согласно протоколу производителя. Для гомогенизации образцы ткани миокарда инкуби-

Таблица 1. Основные клинические и эхокардиографические характеристики исследуемой группы пациентов

Table 1. The main clinical and echocardiographic characteristics of studied group of patients

	Возраст*, лет	Возраст постановки диагноза, лет	ФВ Симпсон, %	Толщина стенки ЛЖ макс., мм	ИОЛП, мл/м ³	ИКДО, мл/м ³	РСДЛА, мм рт. ст.	Максимальный градиент ВТЛЖ, мм рт. ст.
Среднее (стандартное отклонение)	58.5 (±10.7)	52.1 (±12.3)	66.2 (±7.4)	21.5 (±4.4)	51.8 (±17.7)	54.8 (±17.7)	29.3 (±12.3)	100 (± 48.8)
Р, Шапиро-Уилк	0.060	0.005	0.539	0.002	< 0.001	0.037	< 0.001	< 0.001
	Пол	АГ	СД	ХСН	ИБС	ФП	Инсульт	Диастолическая дисфункция
Количество (%)	Женщины — 34 (59)	49 (84)	11 (19)	II ФК — 48 (83) III ФК — 9 (16)	20 (34)	19 (33)	8 (14)	1 тип — 31 (53) 2 тип — 18 (31) 3 тип — 4 (7) Нет — 5 (9)

Примечания: * — на момент исследования; АГ — артериальная гипертензия; ВТЛЖ — выносящий тракт левого желудочка; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИОЛП — индекс объема левого предсердия; ИКДО — индекс конечного диастолического объема; ЛЖ — левый желудочек; РСДЛА — расчетное систолическое давление в легочной артерии; СД — сахарный диабет; ФВ — фракция выброса; ФК — функциональный класс; ФП — фибрилляция предсердий; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Note: * — at the time of the study; AH — arterial hypertension; OTLV — the outflow tract of the left ventricle; CHD — coronary heart disease; ILAV — index of left atrium volume; IFDV — index of final diastolic volume; LV — left ventricle; CSPPA — calculated systolic pressure in the pulmonary artery; DM — diabetes mellitus; EF — ejection fraction; FC — functional class; AF — atrial fibrillation; CHF — chronic heart failure.

ровали в растворе Extract RNA с использованием металлических шариков. Для лучшего эффекта гомогенизации образцы помещали в шейкер. Для лучшего преципитирования РНК, после добавления изопропанола образцы инкубировали в течение ночи при температуре -20°C . Концентрацию и качество выделенной РНК оценивали с помощью NanoDrop OneC (Thermo Fisher Scientific) и в 1 % агроном-геле.

Обратная транскрипция и ПЦР-РВ

Комплементарную ДНК (кДНК) синтезировали с использованием случайных праймеров и набора для обратной транскрипции MMLV (Evrogen, Россия). Смесь из 1 мкг РНК, 20 мкм случайных праймеров и воды, не содержащей РНКазы, инкубировали в течение 2 минут при 70°C . Пятикратный раствор буфера для первой цепи, 10 мм dNTP, 20 мм DTT и воды, не содержащей РНКазы, добавляли к предыдущей реакции и смешивали с 1 мкл (100 ед/мкл) обратной транскриптазы MMLV. Реакция синтеза включала следующие стадии: 10 минут при 25°C , 1 час при 37°C , 10 минут при 70°C . Экспрессию генов количественно определяли с помощью ПЦР-РВ с использованием qPCR mix-HS SYBR+ROX (Evrogen, Россия) в системе 7500 Real-TimePCRSytem (LifeTechnologies, США) с использованием 100 нМ специфичных прямых и обратных праймеров для генов-мишеней. Последовательности для праймеров приведены в таблице 2.

Условия для проведения ПЦР-РВ были следующими: 95°C в течение 5 минут, затем 45 циклов при 95°C в течение 15 секунд и 60°C в течение 1 минуты. Для получения кривых плавления конечных продуктов ПЦР была проведена заключительная стадия нагрева от 65°C до 95°C . Уровень экспрессии GAPDH использовали для нормализации изменений в экспрессии представляющих интерес генов. Для относительной количественной оценки экспрессии генов рассчитывали $RQ = 2(-\Delta\Delta Ct)$ и использовали для сравнения экспрессии генов в исследуемых образцах. Для разработки праймеров, специфичных для конкретной цели, был использован инструмент Primer-BLAST (табл. 2).

Статистический анализ

Относительная количественная оценка экспрессии генов рассчитывалась по формуле: $RQ = 2(-\Delta\Delta Ct)$. Нормировка экспрессии генов производилась на GAPDH для всех исследуемых образцов. Для статистической обработки данных и построения графиков использовалась программа GraphPad. Различия экспрессии генов между группами пациентов без обнаруженных мутаций (Mut-) и пациентов, у которых была выявлена какая-либо мутация (Mut+), проводилось относительно образцов пациентов без мутаций (Mut-). Дополнительный анализ экспрессии генов в образцах с мутациями для всех групп (SarcMut+, Z-disk-, Z-disk+) проводился относительно группы образцов, в ко-

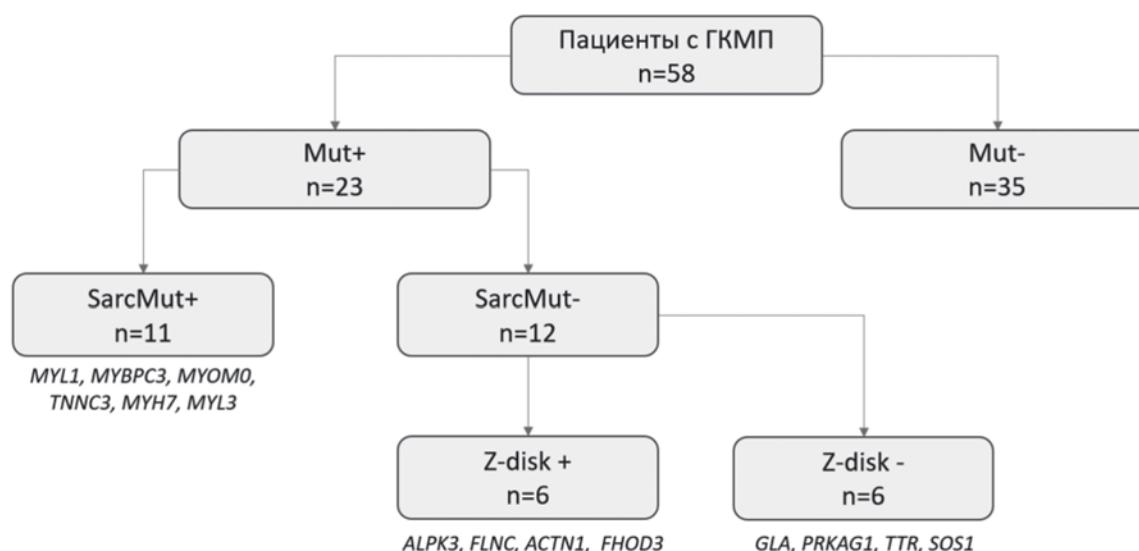


Рис. 1. Схема разделения пациентов на группы

Figure 1. The scheme of dividing patients into groups

Таблица 2. Гены и последовательность праймеров, используемых в работе

Table 2. Genes and primers sequences used in the study

Название гена	Последовательность прямого праймера	Последовательность обратного праймера
VPS37B	AGGAAGACACTGAGAACATGGC	CTCGATTTTCACCCGTCGCA
ATG7	GCATCCAGAAGGGGGCTATG	GATCAAGAACCTGGTGAGGCA
NBR1	ACTTGGGCTGATATCGAAGCTA	CCTTGACTGTTGATGGATACCTCT
MFN2	TCAACCTGAGACAGGACAGAAG	AGCAGGGACATTGCGTTTTT
DYNLL2	GCTGCCTATATCAAGAAGGAATTTG	GCTTTGTCTCGTGTGTGACG
PINK1	GTACCAGTGCACCAGGAGAAG	GAGGAACCTGCCGAGATGT
GAPDH	GGATCTGACGTGCCGCCTG	GAAGGTGGAAGAGTGGGAGTT

торых были обнаружены мутации несаркомерных генов (SarcMut-). Полученные результаты представлены в виде среднего значения для всех проведенных экспериментов, $\pm$ SD. Достоверность различий между группами оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Различия считались значимыми при уровне $P < 0,05$.

Результаты

Для оценки роли процесса аутофагии в патогенезе гипертрофической кардиомиопатии использовали количественное измерение экспрессии основных генов, участвующих в регуляции процесса аутофагии: *ATG7*, *PINK1*, *MFN2*, *VPS37B*, *NBR1* и *DYNLL2*.

По результатам оценки экспрессии генов мы не выявили достоверных различий ни для одной из анализируемых групп образцов в профиле экспрессии *VPS37B*, *NBR1*, *DYNLL2* (рис. 2, Г, Д, Е). Значимое различие экспрессии *ATG7* было выявлено между группами пациентов без мутаций (Mut-) и с мутациями (Mut+) (рис. 2 А). Увеличение в два раза экспрессии *ATG7* наблюдалось у группы больных с обнаруженными мутациями (Mut+) относительно пациентов без мутаций (Mut-). Также мы детектировали, что повышение экспрессии *PINK1* у пациентов с обнаруженной мутацией (Mut+) в сравнении с пациентами, у которых мутации не были найдены (Mut-), является достоверным (рис. 2 Б). Схожая с *PINK1* динамика увеличения экспрессии в два раза у больных с му-

тацией (Mut+) относительно образцов без мутации (Mut-) была выявлена при оценке экспрессии *MFN2* (рис. 2 В).

Далее при более детальном сравнении групп пациентов, у которых были обнаружены мутации, не было выявлено никаких значимых различий в экспрессии *ATG7*, *PINK1*, *VPS37B*, *NBR1* и *DYNLL2* генов при анализе групп пациентов с мутациями в генах, не относящихся к саркомерным (SarcMut-), с саркомерными мутациями (SarcMut+), с мутациями в генах, кодирующих белки Z-диска (Z-disk+), и мутациями в генах, не относящихся ни к саркомерным генам, ни к генам Z-диска (Z-disk-) (рис. 3 А, Б, Г, Д, Е). Однако достоверное различие в экспрессии было выявлено при анализе *MFN2* (рис. 3 В). Экспрессия *MFN2* была ниже в два раза и более у группы пациентов с мутациями в генах, не относящихся к саркомерным (SarcMut-), и у группы пациентов с мутациями в генах, не относящихся ни к саркомерным генам, ни к генам Z-диска (Z-disk-), при сравнении с группой пациентов с саркомерными мутациями (SarcMut+), соответственно.

Обсуждение

В данном исследовании мы оценивали экспрессию генов, ассоциированных с процессами аутофагии, в миокарде пациентов с ГКМП различной генетической этиологии. При анализе генетической этиологии заболевания нами рассматривались такие группы, как пациенты с наличием и отсутствием причинных мутаций, пациенты с причин-

ной мутацией в саркомерных и несаркомерных генах, а также пациенты с мутациями в генах белков Z-дисков и без таковых. Нами было показано, что основными генами, ассоциированными с аутофагией и меняющими свою экспрессию при ГКМП, являются гены *ATG7*, *PINK1* и *MFN2*, в то время как для генов *VPS37B*, *NBR1*, *DYNLL2* не было детектировано достоверных изменений профиля экспрессии в зависимости от этиологического характера заболевания. При детальном анализе было выявлено, что повышение экспрессии генов, регулирующих процесс аутофагии (*ATG7*, *PINK1*

и *MFN2*), наиболее выражено в группе генотип-положительных пациентов по сравнению с больными без детектированных причинных мутаций.

В настоящее время нет однозначных данных о влиянии мутаций саркомерных белков на процесс аутофагии. Однако первые исследования о вкладе процесса аутофагии в развитие гипертрофической кардиомиопатии у людей и животных моделей с мутациями в таких генах, как *MYBPC3*, *MYH7*, *MYOM1*, показали, что в тканях и клетках происходит накопление белка LC3-II, а также аутофагических вакуолей, что является одним из

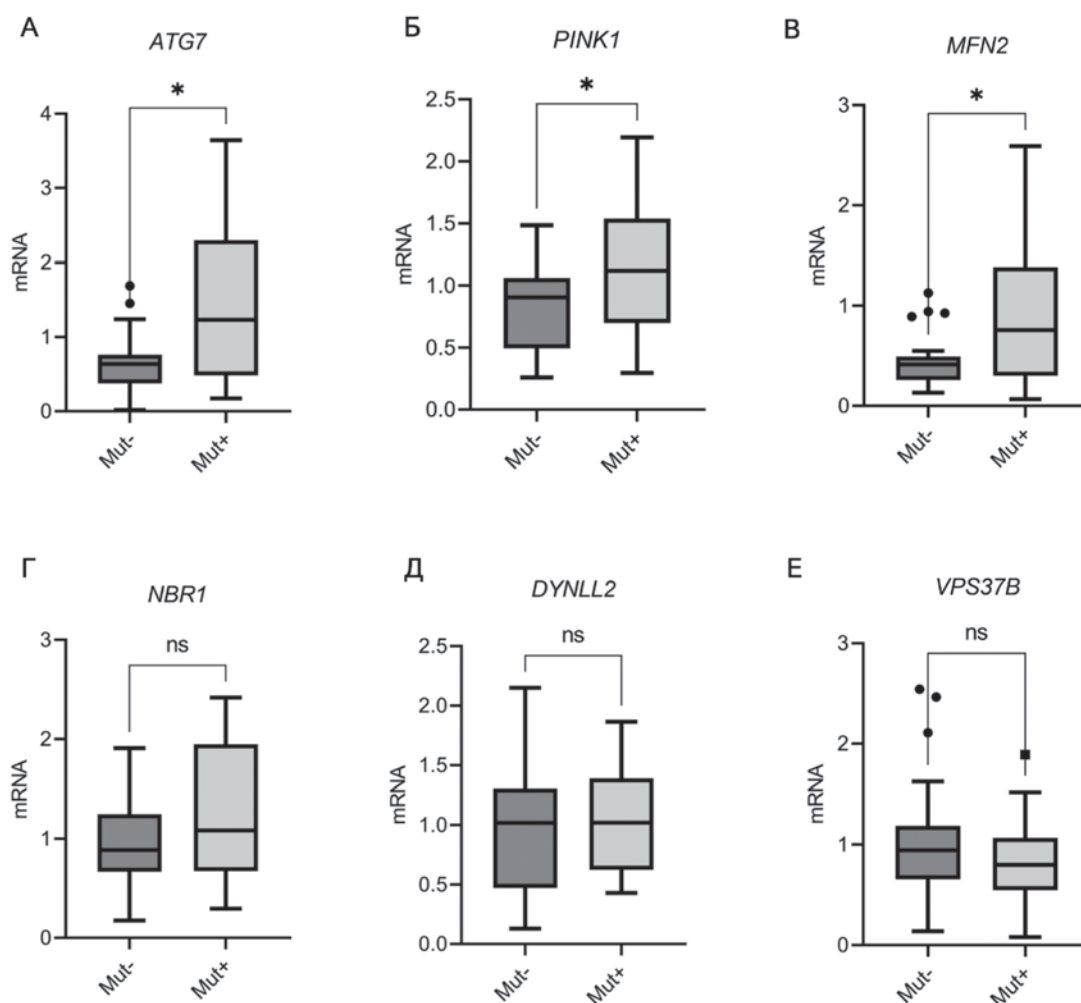


Рис. 2. Анализ экспрессии генов РВ-ПЦР в миокарде пациентов с ГКМП

А — уровень экспрессии *ATG7*; Б — уровень экспрессии *PINK1*; В — уровень экспрессии *MFN2*; Г — уровень экспрессии *NBR1*; Д — уровень экспрессии *DYNLL2*; Е — уровень экспрессии *VPS37B*. * < 0,05. Относительные уровни мРНК были рассчитаны как $(-\Delta\Delta Ct)^2$. Данные представлены в виде среднего значения $\pm$ SD.

Figure 2. RT-PCR gene expression analysis in the myocardium of patients with HCMF

А — *ATG7* expression level; Б — *PINK1* expression level; В — *MFN2* expression level; Д — *NBR1* expression level; Е — *DYNLL2* expression level; F — *VPS37B* expression level. * < 0.05. Relative mRNA levels were calculated as $(-\Delta\Delta Ct)^2$. The data is presented as an average value of $\pm$ SD.

неоспоримых показателей активации образования аутофагосом в клетках, а, следовательно, и процесса аутофагии [13, 20].

Однако в то же время происходит и снижение регуляции многих факторов, участвующих в процессах слияния аутофагосом с лизосомой и последующей деградации, что указывает на нарушение процесса аутофагии. Таким образом, невозможно с уверенностью говорить об увеличении скорости и активации аутофагии, а скорее, лишь о нарушении нормального уровня и динамики данного процесса при ГКМП вследствие мутаций в генах

саркомерных белков. Данные, полученные в ходе нашего исследования, показывают, что у пациентов с обнаруженными мутациями активируется один из ключевых генов, отвечающих за процесс образования и созревания аутофагосом: *ATG7*, а также гены *PINK1* и *MFN2*, участвующие в процессе митофагии и контроля качества митохондрий.

При наследственной патологии миокарда нарушение процесса аутофагии показано также и для причинных мутаций в таких генах, как *FLNC*, *ALPK3*, *FHOD3* [21–23]. Так, взаимодействие *FLNC* с белком *BAG3*, являющимся одним из ключевых

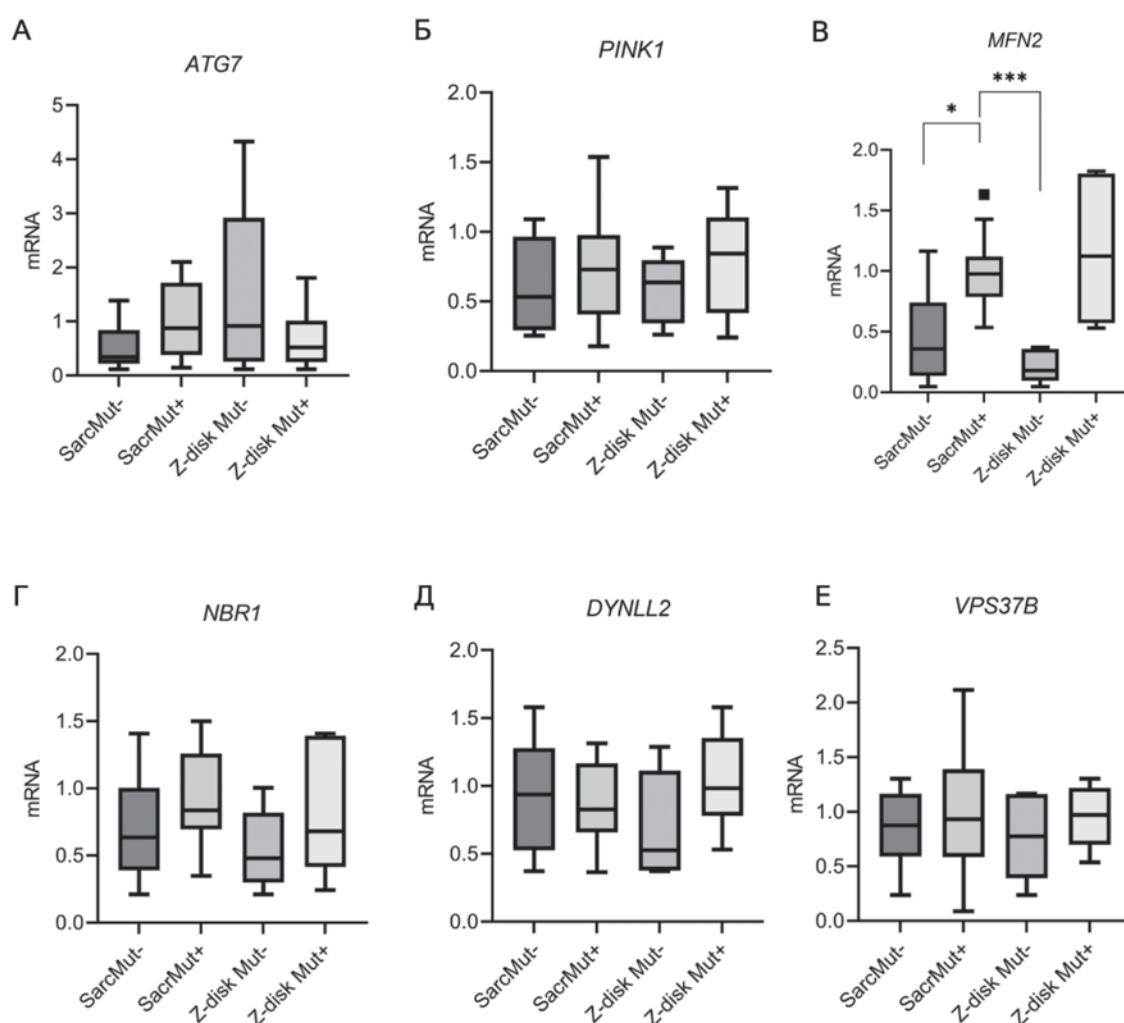


Рис. 3. Анализ экспрессии генов РВ-ПЦР в миокарде пациентов с ГКМП

А — уровень экспрессии *ATG7*; Б — уровень экспрессии *PINK1*; В — уровень экспрессии *MFN2*; Г — уровень экспрессии *NBR1*; Д — уровень экспрессии *DYNLL2*; Е — уровень экспрессии *VPS37B*. * < 0,05. Относительные уровни мРНК были рассчитаны как $(-\Delta\Delta Ct)^2$. Данные представлены в виде среднего значения $\pm$ SD.

Figure 3. RT-PCR gene expression analysis in the myocardium of patients with HCMP divided into groups depending on the detected mutation

А — *ATG7* expression level; Б — *PINK1* expression level; В — *MFN2* expression level; Д — *NBR1* expression level; Е — *DYNLL2* expression level; F — *VPS37B* expression level. * < 0.05. Relative mRNA levels were calculated as $(-\Delta\Delta Ct)^2$. The data is presented as an average value of $\pm$ SD.

шаперонов шаперон-ассистированной аутофагии (CASA) — специфичного для мышечных тканей вида аутофагии, — вызывает накопление в клетке агрегатов белков, что является сигналом для более активной регуляции процесса аутофагии и накопления в клетках аутофагосом [22, 24]. Данных о нарушении процесса аутофагии из-за наличия мутаций в таких генах, как *ALPK3*, *FHOD3*, нет, однако, известно, что специфическая для мышечных клеток изоформа формина (*FHOD3*) и альфа-киназа 3 (*ALPK3*) взаимодействуют с белком p62 (SQSTM). Таким образом, существует предположение, что при нарушении структуры формина и альфа-киназы происходит нарушение процесса аутофагии [21, 23].

Хорошо известно о нарушении регуляции процесса аутофагии в патогенезе таких заболеваний, как болезнь Данона, болезнь Фабри, транстиретиновый амилоидоз, наследственные варианты поражения сердца с накоплением гликогена. В основе развития перечисленных заболеваний лежат мутации в генах *LAPM2*, *GLA*, *TTR*, *PRKG2* [25, 26]. Одним из проявлений данных заболеваний может являться гипертрофическая кардиомиопатия, что и наблюдается в ряде случаев среди обследованных нами пациентов (группа с вариантами в генах *GLA*, *PRKAG1*, *TTR*). Однако при этих патологиях нарушения деградации внутриклеточных компонентов в основном обусловлены процессами, связанными с лизосомами: нарушением транспорта утилизируемых органелл в лизосомы, нарушением слияния аутофагосом с лизосомами и т. д. Наши данные подтверждают, что изменение экспрессии *ATG7* происходит, вероятнее всего, в рамках универсального процесса гипертрофии и не зависит от триггера и генетической этиологии заболевания. Повышенная экспрессия *ATG7*, который участвует в регуляции созревания аутофагосомы, в образцах генотип-положительных пациентов может быть вызвана увеличенной потребностью клетки в белковой деградации, а, следовательно, росте количества формируемых аутофагосом. Сходным образом мы не обнаружили и изменений в экспрессии ключевых ассоциированных с аутофагией генов и при ГКМП, ассоциированных с мутациями в Z-диск-ассоциированных генах. В то же время нами было показано повышение экспрессии *MFN2* — гена, во многом определяющего динамику митохондриального пула и структуру митохондрий в клетке, при этом изменение его экспрессии при ГКМП может косвенно быть связано с изменением процесса митофагии — частного случая аутофагии. Повышенный уровень экспрессии *PINK1* у генотип-положительных па-

циентов также свидетельствует об усилении регуляции процесса формирования аутофагосом для митофагии. В то же время в образцах пациентов с кардиомиопатиями на фоне Z-диск-ассоциированных мутаций было зарегистрировано относительное повышение экспрессии *MFN2*, хоть и не достигающее значений достоверности, что может косвенно свидетельствовать о значимом вовлечении процессов слияния/деградации митохондрий в патогенез ГКМП, ассоциированных с патологией белков Z-диска.

Таким образом, признаки изменения контроля протеостаза и митохондриального гомеостаза в большей степени наблюдаются в миокарде генотип-положительных пациентов с ГКМП и, в особенности, в случаях причинных мутаций в саркомерных генах. В миокарде лиц с мутациями в генах белков Z-дисков, а также в генах лизосомальных ферментов среди исследованных нами генов специфического изменения экспрессии в генах, ассоциированных с процессом аутофагии, обнаружено не было.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование / Funding

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 20-15-00271П). / The work was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation (project No. 20-15-00271 P).

Список литературы / References

1. Devi S, Kim JJ, Singh AP, et al. Proteotoxicity: A Fatal Consequence of Environmental Pollutants-Induced Impairments in Protein Clearance Machinery. *J Pers Med*. 2021;11(2):69. DOI: 10.3390/jpm11020069.
2. Schreiber A, Peter M. Substrate recognition in selective autophagy and the ubiquitin-proteasome system. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1843(1):163–81. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2013.03.019.
3. Castets P, Frank S, Sinnreich M, Ruegg MA. “Get the Balance Right”: Pathological Significance of Autophagy Perturbation in Neuromuscular Disorders. *J Neuromuscul Dis*. 2016;3(2):127–55. DOI: 10.3233/JND-160153
4. Bonuccelli G, Sotgia F, Schubert W, et al. Proteasome inhibitor (MG-132) treatment of mdx mice rescues the expression and membrane localization of dystrophin and dystrophin-associated proteins. *Am J Pathol*. 2003;163(4):1663–75. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63523-7.

5. Bodine SC, Baehr LM. Skeletal muscle atrophy and the E3 ubiquitin ligases MuRF1 and MAFbx/atrogin-1. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2014;307(6):E469–84. DOI: 10.1152/ajpendo.00204.2014.
6. Tannous P, Zhu H, Johnstone JL, et al. Autophagy is an adaptive response in desmin-related cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(28):9745–9750. DOI: 10.1073/pnas.0706802105.
7. Carmignac V, Svensson M, Korner Z, et al. Autophagy is increased in laminin alpha2 chain-deficient muscle and its inhibition improves muscle morphology in a mouse model of MDC1A. *Hum Mol Genet.* 2011;20(24):4891–902. DOI: 10.1093/hmg/ddr427.
8. Gawlik KI, Durbeej M. Skeletal muscle laminin and MDC1A: pathogenesis and treatment strategies. *Skeletal Muscle.* 2011;1(1):9. DOI: 10.1186/2044-5040-1-9.
9. Malicdan MC, Nishino I. Autophagy in lysosomal myopathies. *Brain Pathol.* 2012;22(1):82–88. DOI: 10.1111/j.1750-3639.2011.00543.x.
10. Al-Qusairi L, Prokic I, Amoasii L, et al. Lack of myotubularin (MTM1) leads to muscle hypotrophy through unbalanced regulation of the autophagy and ubiquitin-proteasome pathways. *FASEB J.* 2013;27(8):3384–94. DOI: 10.1096/fj.12-220947.
11. Claeys KG, Fardeau M. Myofibrillar myopathies. *Handb Clin Neurol.* 2013;113:1337–42. DOI: 10.1016/B978-0-444-59565-2.00005-8.
12. Fetalvero KM, Yu Y, Goetschkes M, et al. Defective autophagy and mTORC1 signaling in myotubularin null mice. *Mol Cell Biol.* 2013;33(1):98–110. DOI: 10.1128/MCB.01075-12.
13. Zech ATL, Singh SR, Schlossarek S, Carrier L. Autophagy in cardiomyopathies. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2020;1867(3):118432. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2019.01.013.
14. Sandri M, Robbins J. Proteotoxicity: an underappreciated pathology in cardiac disease. *J Mol Cell Cardiol.* 2014;71:3–10. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2013.12.015.
15. Verdonschot JAJ, Vanhoutte EK, Claes GRE, et al. A mutation update for the FLNC gene in myopathies and cardiomyopathies. *Hum Mutat.* 2020;41(6):1091–1111. DOI: 10.1002/humu.24004.
16. Cassandrini D, Merlini L, Pilla F, et al. Protein aggregates and autophagy involvement in a family with a mutation in Z-band alternatively spliced PDZ-motif protein. *Neuromuscul Disord.* 2021;31(1):44–51. DOI: 10.1016/j.nmd.2020.11.008.
17. Bhuiyan MS, Pattison JS, Osinska H, et al. Enhanced autophagy ameliorates cardiac proteinopathy. *J Clin Invest.* 2013;123(12):5284–97. DOI: 10.1172/JCI70877.
18. Pattison JS, Osinska H, Robbins J. Atg7 induces basal autophagy and rescues autophagic deficiency in CryABR120G cardiomyocytes. *Circ Res.* 2011;109(2):151–60. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.237339.
19. Song L, Su M, Wang S, et al. MiR-451 is decreased in hypertrophic cardiomyopathy and regulates autophagy by targeting TSC1. *J Cell Mol Med.* 2014;18(11):2266–2274. DOI: 10.1111/jcmm.12380.
20. Singh SR, Zech ATL, Geertz B, et al. Activation of Autophagy Ameliorates Cardiomyopathy in *Mybpc3*-Targeted Knockin Mice. *Circ Heart Fail.* 2017;10(10). DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004140.
21. Iskratsch T, Lange S, Dwyer J, et al. Formin follows function: a muscle-specific isoform of FHOD3 is regulated by CK2 phosphorylation and promotes myofibril maintenance. *Journal of Cell Biology.* 2010;191(6):1159–72. DOI: 10.1083/jcb.201005060.
22. Ruparel AA, Oorschot V, Ramm G, Bryson-Richardson RJ. FLNC myofibrillar myopathy results from impaired autophagy and protein insufficiency. *Hum Mol Genet.* 2016;25(11):2131–2142. DOI: 10.1093/hmg/ddw080.
23. McNamara JW, Parker BL, Voges HK, et al. Alpha kinase 3 signaling at the M-band maintains sarcomere integrity and proteostasis in striated muscle. *Nature Cardiovascular Research.* 2023;2(2):159–173. DOI: <https://doi.org/10.1038/s44161-023-00219-9>.
24. Kumar V, Kumar P, Chauhan L, et al. Novel combination of FLNC (c.5707G>A; p. Glu1903Lys) and BAG3 (c.610G>A; p.Gly204Arg) genetic variant expressing restrictive cardiomyopathy phenotype in an adolescent girl. *J Genet.* 2022;101:54.
25. Teixeira CA, Almeida Mdo R, Saraiva MJ. Impairment of autophagy by TTR V30M aggregates: in vivo reversal by TUDCA and curcumin. *Clin Sci (Lond).* 2016;130(18):1665–75. DOI: 10.1042/CS20160075.
26. Yanagisawa H, Hossain MA, Miyajima T, et al. Dysregulated DNA methylation of GLA gene was associated with dysfunction of autophagy. *Mol Genet Metab.* 2019;126(4):460–465. DOI: 10.1016/j.ymgme.2019.03.003.

Информация об авторах:

Сухарева Ксения Сергеевна, PhD, младший научный сотрудник НИЛ молекулярной кардиологии и генетики Института молекулярной биологии и генетики, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Михалева Анна Игоревна, аспирант ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Гурщенков Александр Викторович, к.м.н., врач — сердечно-сосудистый хирург ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Зайцев Вадим Витальевич, ассистент ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Козырева Александра Анатольевна, к.б.н., старший научный сотрудник НИЛ молекулярной кардиологии и генетики Института молекулярной биологии и генетики, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Андреева София Евгеньевна, аспирант ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Гаврилова Лидия Сергеевна, студент-магистр
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Моисеева Ольга Михайловна, д.м.н., директор Ин-
ститута сердца и сосудов, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Ал-
мазова» Минздрава России;

Костарева Анна Александровна, д.м.н., директор
Института молекулярной биологии и генетики, ФГБУ
«НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Гребенник Вадим Константинович, заведующий
отделением сердечно-сосудистой хирургии № 3, ФГБУ
«НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Гордеев Михаил Леонидович, д.м.н., профессор,
главный кардиохирург ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алма-
зова» Минздрава России.

Authors information:

Ksenia S. Sukhareva, PhD, Almazov National Medical
Research Centre;

Anna I. Mikhaleva, postgraduate, Almazov National
Medical Research Centre;

Aleksandr V. Gurshchenkov, MD, PhD, Associate
Professor, Department of Cardiovascular Surgery, Almazov
National Medical Research Centre;

Vadim V. Zaitsev, MD, Assistant of the Department of
Cardiology, Almazov National Medical Research Centre;

Aleksandra A. Kozyreva, PhD, Almazov National
Medical Research Centre;

Sofia E. Andreeva, MD, Postgraduate Student in
Cardiology, Department of Cardiology, Almazov National
Medical Research Centre;

Lidiia S. Gavrilova, magister, Almazov National
Medical Research Centre;

Olga M. Moiseeva, MD, PhD, DSc, Chief Researcher,
Non-Coronary Heart Disease Research Department,
Almazov National Medical Research Centre;

Anna A. Kostareva, MD, PhD, DSc, Director Institute
of Molecular Biology and Genetics, Almazov National
Medical Research Centre;

Vadim K. Grebennik, Almazov National Medical
Research Centre;

Mikhail L. Gordeev, MD, PhD, DSc, Chief Researcher
research department of Cardiothoracic surgery, Almazov
National Medical Research Centre.

ВЛИЯНИЕ ИНГАЛЯЦИИ ОКСИДА АЗОТА (NO) НА КОНЦЕНТРАЦИЮ СВОБОДНОГО ГЕМОГЛОБИНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПРИ ГЕМОЛИЗЕ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Баутин А. Е.¹, Чомахашвили И. Г.¹, Радовский А. М.¹,
Осовских В. В.¹, Козырев Д. А.¹, Аблесимов Г. Н.¹, Рау А. В.¹,
Пилясова И. В.², Цыбина Н. А.¹, Журович В. С.¹, Баутина В. А.¹,
Беляев К. С.¹, Маричев А. О.¹

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;
svetLbii@mail.ru

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

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

Статья поступила в редакцию 25.02.2024
и принята к печати 02.06.2024.

Резюме

Актуальность. Гемолиз — это патологическое состояние, сопровождающееся высвобождением гемоглобина в сосудистое русло, что несет неблагоприятные последствия для организма. Внутрисосудистый гемолиз встречается при различных заболеваниях, а также осложняет течение оперативных вмешательств с использованием искусственного кровообращения. **Цель исследования.** В эксперименте на животных изучить влияние ингаляции оксида азота (NO) на содержание свободного гемоглобина (Hbf). **Материалы и методы.** В исследование включены 10 свиней, которые были разделены на две группы: контрольную (n = 5) и экспериментальную (n = 5). Всем животным после индукции анестезии и перевода на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) моделировали внутрисосудистый гемолиз путем внутривенного введения Hbf. После моделирования гемолиза животным экспериментальной группы осуществляли ингаляцию NO в дозировке 80 ppm. Животные из контрольной группы NO не получали. Оценивали динамику Hbf и метгемоглобина в течение 6 часов, после чего животных выводили из эксперимента. **Результаты.** Уровень Hbf в экспериментальной группе был статистически значимо ниже по сравнению с группой контроля через 30 минут (1,2 (1; 1,3) г/л против 1,7 (1,6; 1,9) г/л, p = 0,047), 60 минут (0,9 (0,9; 1) г/л против 1,24 (1,2; 1,5) г/л, p = 0,046) и 90 минут (0,7 (0,7; 0,8) г/л против 0,94 (0,9; 1,2) г/л, p = 0,035) после введения Hbf. Уровень метгемоглобина в экспериментальной группе был статистически значимо выше по сравнению с группой контроля на всех этапах исследования, однако не достигал токсической концентрации 5 %. **Заключение.** Ингаляция NO в дозировке 80 ppm снижает уровень Hbf. Ингаляция NO в дозировке 80 ppm повышает уровень метгемоглобина в пределах безопасных значений.

Ключевые слова: гемолиз, метгемоглобинемия, оксид азота, свободный гемоглобин.

Для цитирования: Баутин А.Е., Чомахашвили И.Г., Радовский А.М. и др. Влияние ингаляции оксида азота (II) на концентрацию свободного гемоглобина в плазме крови при гемолизе. Экспериментальное исследование. Трансляционная медицина. 2024; 11(2): 181-190. DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-2-181-190. EDN: OJRYLV

THE EFFECT OF INHALATION OF NITRIC OXIDE (II) ON THE CONCENTRATION OF CELL-FREE HEMOGLOBIN IN HEMOLYSIS. EXPERIMENTAL RESEARCH

Andrei E. Bautin¹, Iraklii G. Chomahashvili¹, Aleksei M. Radovskiy¹, Viktor V. Osovskikh¹, Dmitrii A. Kozyrev¹, Georgii N. Ablesimov¹, Aleksandr V. Rau¹, Irina V. Pilyasova², Nadezhda A. Tsybina¹, Vladislava S. Zhurovich¹, Vera A. Bautina¹, Kirill S. Beliaev¹, Aleksandr O. Marichev¹

Corresponding author:

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

E-mail: Radovskiy_am@almazovcentre.ru;
svetLbii@mail.ru

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

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

Received 25 February 2024, accepted
02 June 2024.

Abstract

Background. Hemolysis is a pathological condition accompanied by the release of hemoglobin (Hbf) into the plasma, which has adverse effects. Intravascular hemolysis occurs in various diseases, and also complicates the postoperative period of surgical interventions using cardiopulmonary bypass. **Objective.** In an animal experiment, to study the effect of inhalation of nitric oxide (NO) on the cell-free hemoglobin (Hbf) concentration. **Methods.** The study included 10 pigs, which were randomized into two groups: control (n = 5) and experimental (n = 5). After induction of anesthesia and tracheal intubation, intravascular hemolysis was simulated in all animals by intravenous administration of Hbf. After modeling hemolysis, the animals of the experimental group were inhaled with NO at a dosage of 80 ppm. Animals from the control group did not receive NO. The dynamics of Hbf and methemoglobin were evaluated for 6 hours. Then euthanasia was performed. **Results.** The Hbf level in the experimental group was statistically significantly lower compared to the control group after 30 minutes (1.2 (1; 1.3) g/l vs. 1.7 (1.6; 1.9) g/l, p = 0.047), 60 minutes (0.9 (0.9; 1) g/l vs. 1.24 (1.2; 1.5) g/l, p = 0.046) and 90 minutes (0.7 (0.7; 0.8) g/l vs. 0.94 (0.9; 1.2) g/l, p = 0.035) after administration of Hbf. The level of methemoglobin in the experimental group was statistically significantly higher than in the control group throughout the study, but did not reach a toxic concentration of 5 %. **Conclusion.** Inhalation of NO at a dosage of 80 ppm reduces the level of Hbf. Inhalation of NO at a dosage of 80 ppm increases the level of methemoglobin within safe values.

Key words: cell-free hemoglobin, hemolysis, methemoglobinemia, nitric oxide.

For citation: Bautin AE, Chomahashvili IG, Radovskiy AM, et al. The effect of inhalation of nitric oxide (II) on the concentration of cell-free hemoglobin in hemolysis. Experimental research. Translational Medicine. 2024; 11(2): 181-190. (In Rus.) DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-2-181-190. EDN: OJRYLV

Список сокращений: ИВЛ — искусственная вентиляция легких, AUC Hbf — площадь под кривой динамики концентрации свободного гемоглобина, Hbf — свободный (внеклеточный) гемоглобин, NO — оксид азота (II), NO₂ — диоксид азота.

Введение

Гемолиз — преждевременная деструкция эритроцитов, является полиэтиологичным процессом с широким спектром неблагоприятных последствий [1]. Это патологическое состояние может быть результатом врожденных дефектов эритроцитов или внешнего разрушающего воздействия иммунологического, механического, инфекционного, токсического, а также гипоосмотического характера [1, 2]. Неблагоприятные последствия гемолиза связаны с высвобождением гемоглобина и цитотоксическими воздействиями последнего, развитием анемии, ростом содержания билирубина, нарушением транспортировки кислорода [1, 2].

При разрушении мембраны эритроцитов из них в плазму выходят биологически активные вещества, наиболее значимым из которых является свободный гемоглобин (Hbf) [3]. Внутрисосудистый гемолиз сопровождается определенными патофизиологическими реакциями. При разрушении эритроцита гемоглобин попадает в плазму крови, где связывается с гаптоглобином и гемопексином с дальнейшей элиминацией из организма [4]. Однако выраженный гемолиз сопровождается истощением запасов этих белков, вследствие чего Hbf взаимодействует с оксидом азота (NO) с образованием метгемоглобина, что, в свою очередь, приводит к дефициту NO. Дополнительным механизмом, способствующим истощению запасов NO, является снижение уровня основного предшественника оксида азота L-аргинина под действием фермента аргиназы-1 [5]. Аргиназа-1 — это фермент цикла мочевины, который катализирует превращение L-аргинина в орнитин, что снижает уровень субстрата эндотелиальной NO-синтазы [6]. Наконец, разрушение эритроцитов сопровождается высвобождением асимметричного диметиларгинина, который является прямым ингибитором NO-синтазы [7]. Снижение синтеза и биодоступности оксида азота сопровождается негативными последствиями, обусловленными потенцированием оксидативного стресса, развитием эндотелиальной дисфункции, а также активацией тромбоцитов и нейтрофилов. Описанные патофизиологические изменения ведут к нарушению перфузии тканей с последующими органными нарушениями [8–12].

Сегодня нет единого мнения о нормальных значениях содержания Hbf в плазме крови человека.

Для биохимических анализаторов, используемых в клинике, обычно принимается референсный интервал 0,0–0,3 г/л. В литературе указывается, что у здоровых лиц уровень Hbf был в пределах $0,0767 \pm 0,0043$ г/л [13]. В другом исследовании у практически здоровых людей — $0,0306 \pm 0,009$ г/л [14].

Достаточно актуальной проблема гемолиза остается для кардиохирургии. Большинство операций на сердце выполняются в условиях искусственного кровообращения, сохраняющего высокий риск механического повреждения эритроцитов и развития гемолиза [15, 16]. Наша исследовательская группа недавно показала, что в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств только у 10 % пациентов не наблюдается увеличение концентрации Hbf. У 82 % больных рост содержания этого соединения носит выраженный характер [17].

Сегодня наиболее изученным осложнением при кардиохирургических вмешательствах, ассоциированным с негативным воздействием Hbf, является острое почечное повреждение. По данным разных исследований, частота повреждения почек после операций, выполненных в условиях искусственного кровообращения, может достигать 30–50 % [18, 19]. Кроме острого повреждения почек гемолиз при кардиохирургических вмешательствах может вызывать и другие патологические состояния, осложняющие течение периоперационного периода, в частности артериальную и легочную гипертензию [14, 20].

Высокая клиническая значимость проблемы гемолиза и токсического воздействия Hbf диктует необходимость поиска путей снижения концентрации этого соединения в плазме крови. Теоретически обоснованным направлением считается повышение внутрисосудистого содержания NO с целью восполнения дефицита NO, а также окисления свободного оксигемоглобина до более быстро элиминируемого метгемоглобина [20–23].

Цель исследования: в эксперименте с привлечением животных изучить влияние ингаляции оксида азота (II) на содержание Hbf.

Гипотеза исследования: ингаляция оксида азота (II) в дозе 80 ppm снижает содержание Hbf при гемолизе у свиней.

Материалы и методы исследования

Протокол исследования был рассмотрен и утвержден на заседании Биоэтической комиссии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (протокол № 23-4/1 от 12.04.2023). В про-

спективное рандомизированное контролируемое исследование включили 10 домашних свиней (Ландрас) женского пола в возрасте 3,9 (3,5; 4,3) месяца, медиана массы тела была равна 38,5 (38,1; 42,2) кг.

Животные случайным образом с применением метода конвертов были разделены на две группы — контрольную ($n = 5$) и экспериментальную ($n = 5$). После индукции анестезии и выполнения оротрахеальной интубации животных переводили на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) через эндотрахеальную трубку. Животным основной и экспериментальной групп проводили моделирование гемолиза по методике, описанной Мухамадияровым Р. А. и соавторами [24]: путем внутривенного введения 3,7–3,9 г заранее приготовленного из крови каждого животного Hbf. Далее животным экспериментальной группы назначали ингаляцию NO в дозе 80 ppm, у животных контрольной группы продолжалась анестезия, мониторинг и ИВЛ, ингаляцию NO не использовали. Через 6 часов после введения Hbf животных выводили из эксперимента.

Анестезиологическое обеспечение. Премедикация включала внутримышечное введение золотила/тилетамина (Zoletil Virbac, Франция) в дозировке 5 мг/кг. В асептических условиях осуществляли пункцию и катетеризацию периферической вены (ушная вена) катетером 18–20 G. После индукции анестезии пропофолом (Пропофол-липури, «Б Браун», Германия) в дозе 2–3 мг/кг проводили прямую ларингоскопию и интубацию трахеи. После интубации трахеи вводили недеполяризующий миорелаксант рокурония бромид (Круарон, «Верофарм», Россия) в дозе 0,6–1,2 мг/кг. Поддержание анестезии осуществляли путем инфузии пропофола в дозировке 10–20 мг/кг/час. С целью обеспечения мониторинга центрального венозного давления и проведения инфузии лекарственных препаратов всем животным под ультразвуковым контролем выполняли катетеризацию наружной яремной вены. Инвазивный мониторинг артериального давления осуществляли путем катетеризации бедренной артерии катетером 20 G («Б Браун», Германия) по методике Сельдингера. С целью контроля темпа и характера диуреза устанавливали мочевого катетер нелатон 10 Fr.

Мониторинг витальных функций осуществляли с помощью мониторинжной системы Mindray BeneView T8 (Mindray, КНР). Мониторный контроль во время проведения эксперимента включал в себя пульсоксиметрию, электрокардиографию, измерение центральной температуры, инвазивное артериальное давление и центральное венозное

давление, газовый состав вдыхаемой и выдыхаемой смеси, частоту дыхания.

ИВЛ проводили в режиме нормовентиляции и нормокапнии. Для ИВЛ использовали наркозно-дыхательный аппарат Mindray Wato Ex-35 (Mindray, КНР). Параметры интраоперационной ИВЛ: режим вентиляции с контролем по объему, минутный объем дыхания 20–30 мл/кг/мин, частота дыхания 8–14 в минуту, фракция кислорода во вдыхаемой смеси (FiO_2) — 65 %. Коррекция параметров ИВЛ проводилась по результатам оксиметрии, капнометрии и анализа газового состава артериальной крови.

Ингаляционная терапия оксидом азота. У животных экспериментальной группы осуществлялась подача NO в дыхательный контур аппарата ИВЛ с целевой концентрацией во вдыхаемой смеси 80 ppm. Источником NO служил аппарат «Тианокс», синтезирующий NO из атмосферного воздуха с использованием метода импульсно-периодического диффузного электродного разряда [25, 26]. Линия подачи смеси, содержащей NO, подключалась к магистрали вдоха на расстоянии 30 см от эндотрахеальной трубки. Линия отбора проб газовой смеси для анализа содержания NO и NO_2 отходила от магистрали вдоха непосредственно перед Y-образным коннектором. Для анализа содержания NO и NO_2 использовали газовый монитор аппарата «Тианокс». Ингаляция NO продолжалась на протяжении 6 часов после индукции гемолиза до вывода животного из эксперимента.

Определение содержания Hbf и площади под кривой динамики концентрации Hbf. Содержание Hbf в плазме определяли на основе модифицированного гемоглобинцианидного метода и последующего фотометрирования с использованием анализатора HemoCue Plasma/Low Hb (HemoCue AB, Швеция). Забор проб крови выполняли непосредственно перед введением Hbf, через 15 минут, далее — на каждой 30 минуте после введения Hbf, вплоть до 300 минуты. Расчет площади под кривой динамики концентрации Hbf (AUC Hbf) производили методом трапеций.

Содержание метгемоглобина в плазме крови осуществляли с помощью аппарата ПолиГЕМ Экспресс Про (ЗАО «Техномедика», Россия). Уровень метгемоглобина определяли исходно, через 15 минут, 2, 4 и 6 часов после внутривенного введения Hbf.

Статистический анализ. Статистический анализ выполнен с помощью пакета MedCalc Statistical Software 20.218 (MedCalc Software Ltd, Бельгия). Учитывая малый объем выборки, использовали непараметрические методы. Для сравнения коли-

чественных показателей применяли U-критерий Манна-Уитни. Учитывая малый объем выборки и распределение, отличное от нормального, данные представлены в виде медианы (Q1; Q3). Критическим уровнем значимости считали $p = 0,05$.

Результаты

В таблице 1 представлены данные об исходном состоянии животных исследуемых групп. Ни по одному из приведенных параметров не было обнаружено статистически значимых различий,

Таблица 1. Исходные показатели животных контрольной и экспериментальной групп, медиана (Q1; Q3), $n = 10$

Table 1. Baseline values of the control and experimental groups, median (Q1; Q3), $n = 10$

Показатель	Контрольная группа, $n = 5$	Экспериментальная группа, $n = 5$
Вес, кг	38,3 (37,2; 38,5)	40,7 (38,3; 43,4)
Возраст, мес.	3,7 (3,5; 4,1)	3,9 (3,6; 4,4)
Содержание гемоглобина, г/л	96 (82; 97)	91 (89; 97)
Исходное содержание Hbf, г/л	0,2 (0,2; 0,2)	0,4 (0,12; 0,4)
Содержание метгемоглобина, %	1,6 (1,6; 1,8)	2,2 (2; 2,4)
Доза Hbf, введенного для индукции гемолиза, г	3,8 (3,8; 3,9)	3,8 (3,7; 3,8)

Примечание: Hbf — свободный гемоглобин; между группами не обнаружено значимых различий ни по одному из представленных параметров.

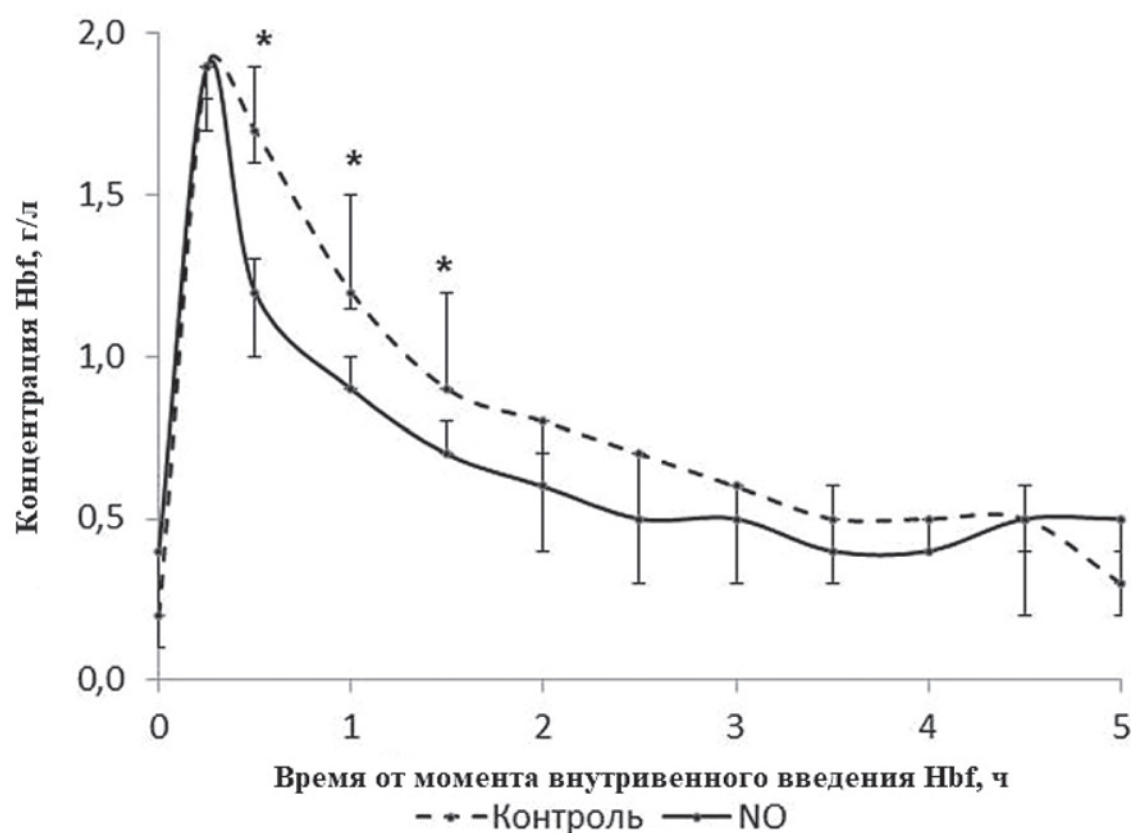


Рис. 1. Динамика содержания Hbf в исследуемых группах

Figure 1. Dynamics of Hbf in the study groups

что позволило продолжить анализ результатов эксперимента.

При межгрупповом сравнении концентрации Hbf в плазме крови были получены следующие данные: уровень Hbf в основной группе был статистически значимо ниже в точках 30, 60 и 90 минут после введения Hbf. Данные представлены в таблице 2.

AUC Hbf в изучаемых группах продемонстрировала статистически значимую разницу: AUC Hbf была значимо меньше в группе животных, которым выполняли ингаляцию NO. Динамика Hbf в исследуемых группах отражена на рисунке 1.

Данные о концентрации метгемоглобина у животных исследуемых групп представлены в таблице 3.

Таблица 2. Содержание Hbf (г/л) у животных экспериментальной и контрольной групп, медиана (Q1; Q3), n = 10

Table 2. The Hbf value (g/l) of the experimental and control groups, median (Q1; Q3), n = 10

Время после введения Hbf	Контрольная группа, n = 5	Экспериментальная группа, n = 5	Манна-Уитни U-тест
Исходно	0,2 (0,2; 0,2)	0,4 (0,12; 0,4)	p = 0,33
15 минут	1,9 (1,78; 1,9)	1,9 (1,7; 1,9)	p = 0,874
30 минут	1,7 (1,6; 1,9)	1,2 (1; 1,3)	p = 0,047
60 минут	1,24 (1,2; 1,5)	0,9 (0,9; 1)	p = 0,046
90 минут	0,94 (0,9; 1,2)	0,7 (0,7; 0,8)	p = 0,035
120 минут	0,79 (0,71; 0,8)	0,6 (0,4; 0,7)	p = 0,14
150 минут	0,7 (0,69; 0,7)	0,5 (0,3; 0,7)	p = 0,287
180 минут	0,56 (0,5; 0,6)	0,5 (0,3; 0,5)	p = 0,13
210 минут	0,5 (0,5; 0,57)	0,4 (0,3; 0,5)	p = 0,067
240 минут	0,5 (0,5; 0,53)	0,4 (0,4; 0,5)	p = 0,16
270 минут	0,5 (0,41; 0,6)	0,5 (0,2; 0,5)	p = 0,164
300 минут	0,3 (0,3; 0,4)	0,5 (0,2; 0,5)	p = 0,75
AUC Hbf, г/л/300 мин	272,8 (230; 272,5)	197 (183,3; 214,8)	p = 0,009

Примечание: AUC Hbf — площадь под кривой динамики концентрации Hbf; Hbf — свободный гемоглобин.

Таблица 3. Содержание метгемоглобина (%) у животных экспериментальной и контрольной групп, медиана (Q1; Q3), n = 10

Table 3. Concentration of methemoglobin (%) of the experimental and control groups, median (Q1; Q3), n = 10

Время после введения Hbf	Контрольная группа, n = 5	Экспериментальная группа, n = 5	Манна-Уитни U-тест
Исходно	1,6 (1,6; 1,8)	2,2 (2; 2,4)	p = 0,07
15 минут	1,7 (1,7; 2,2)	4,15 (3,2; 5,15)	p = 0,009
120 минут	1,7 (1,3; 1,7)	4,9 (4,8; 5,25)	p = 0,016
240 минут	1,8 (1,4; 2)	4,9 (4,25; 5,5)	p = 0,008
360 минут	1,6 (1,2; 1,9)	4,15 (3,8; 4,9)	p = 0,008

Ингаляция NO сопровождалась значимым повышением уровня метгемоглобина по сравнению с группой контроля, что получило статистически значимое подтверждение на всех этапах исследования. Динамика концентрации метгемоглобина в изучаемых группах отражена на рисунке 2.

Обсуждение

В нашем исследовании продемонстрирована возможность снижения уровня Hbf путем ингаляционного введения оксида азота (II). Так, подача 80 ppm NO сопровождалась значимым снижением концентрации Hbf по сравнению с контрольной группой уже через 30 минут после внутривенного введения Hbf. Взаимодействие экзогенного NO с Hbf подтверждалось повышением уровня метгемоглобина, содержание которого у животных опытной группы было значимо выше по сравнению с группой контроля на всех этапах эксперимента. В клинических исследованиях токсичным считается уровень метгемоглобина 5 % [27]. В выполненном эксперименте метгемоглобинемия не достигла критического уровня

5 %, что позволяет говорить о безопасности выбранной дозировки NO.

Полученные нами данные согласуются с результатами работы, выполненной под руководством Р. Minnesi. Авторы использовали две модели острого внутрисосудистого гемолиза у собак. Первая модель предполагала внутривенную инфузию воды для инъекций в дозе 16 мл/кг/час на протяжении 6 часов с достижением содержания Hbf в плазме на уровне 200–300 мкмоль/л (3,2–4,8 г/л), вторая — внутривенное болюсное введение Hbf, полученного путем предварительного трехкратного цикла замораживания/размораживания цельной крови животного с последующим центрифугированием и фильтрацией. Авторы доказали гипотезу о том, что Hbf в плазме крови значительно снижает биодоступность эндогенного NO, а также вызывает вазоконстрикцию и, как следствие, дисфункцию эндотелия. Исследование результатов ингаляции оксида азота в дозировке 80 ppm продемонстрировало статистически значимое снижение уровня среднего артериального давления, индекса общего сосудистого сопротивления и сосудистого

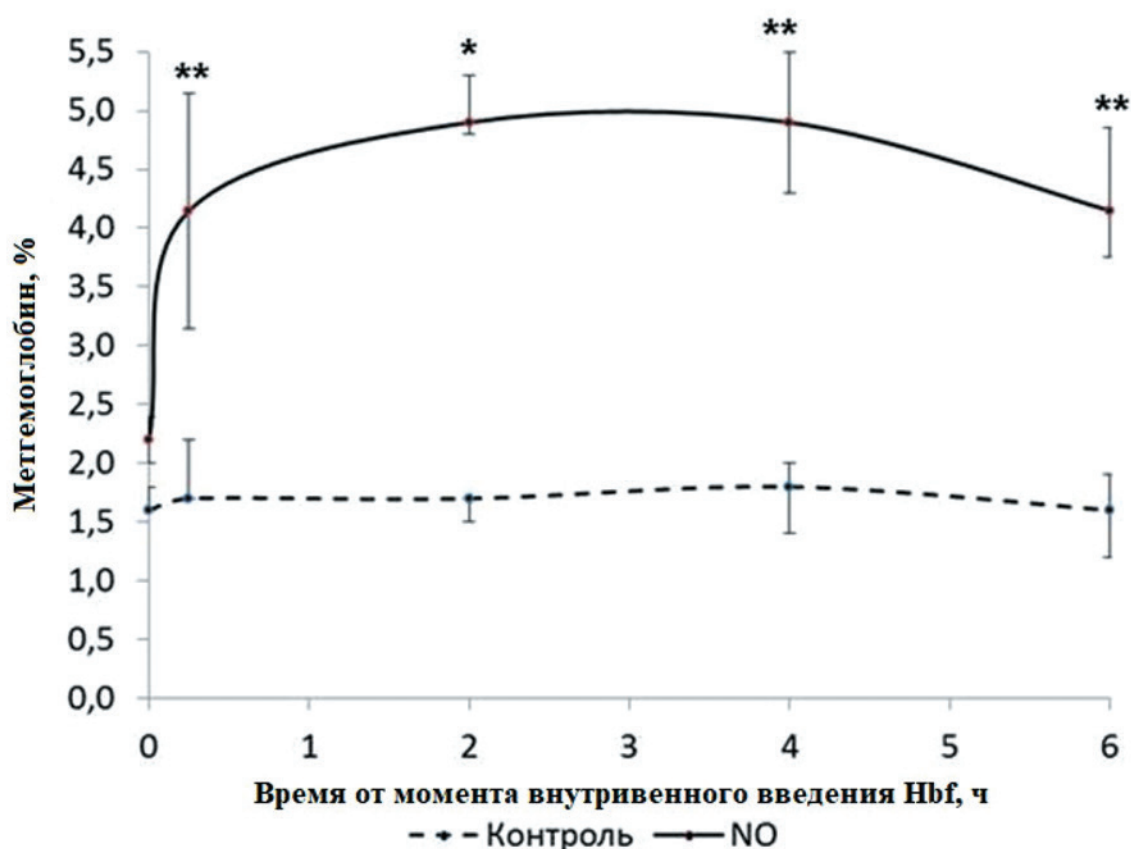


Рис. 2. Динамика содержания метгемоглобина в исследуемых группах

Figure 2. Dynamics of methemoglobin in the studied groups

сопротивления малого круга, а также повышение сердечного индекса в сравнении с животными контрольной группы. Было показано, что ингаляция NO вызывала окисление 85–90 % свободного оксигемоглобина с образованием метгемоглобина. Однако в этой работе не удалось подтвердить факт снижения содержания Hbf в ответ на ингаляцию NO [20].

В исследовании 1997 года внутрисосудистый гемолиз у свиней моделировали путем внутривенного введения кровезаменителя гемоглобина, внутримолекулярно сшитого диаспирином. Введение данного препарата сопровождалось ростом давления в легочной артерии, легочного сосудистого сопротивления. Было показано, что ингаляция NO в дозировке 5 и 10 ppm сопровождалась снижением давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления [28]. На тот момент авторы не смогли объяснить механизм наблюдаемых изменений, однако сейчас, с большой долей вероятности, мы можем предполагать, что NO окислял кровезаменитель с образованием менее токсичного метаболита, а также восполнял дефицит эндотелиального релаксирующего фактора, что сопровождалось снижением тонуса сосудов малого круга кровообращения.

Мы обнаружили, что ингаляция NO ассоциирована со снижением уровня Hbf. Это потенциально может предотвратить негативные последствия внутрисосудистого гемолиза. Таким образом, выполненное исследование позволяет рассматривать ингаляцию NO в постперфузионном периоде кардиохирургических вмешательств в качестве метода профилактики и лечения последствий внутрисосудистого гемолиза, однако полученные данные требуют подтверждения в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях с большим объемом выборки.

Заключение

Ингаляция NO в дозировке 80 ppm при гемолизе позволяет снижать уровень Hbf. Ингаляция NO в дозировке 80 ppm при гемолизе повышает уровень метгемоглобина в пределах безопасных значений. Требуется выполнение рандомизированных контролируемых клинических исследований с большим объемом выборки с целью подтверждения эффективности и безопасности предложенной методики.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Источник финансирования / Funding

Настоящее исследование проведено в рамках выполнения темы Государственного задания «Разработка нового устройства для подачи оксида азота, синтезированного из атмосферного воздуха, в аппараты искусственного и вспомогательного кровообращения», № 123021000129-1. / The present study was conducted as part of the implementation of the topic of the State task “Development of a new device for supplying nitric oxide synthesized from atmospheric air to artificial and auxiliary blood circulation devices”, No. 123021000129-1.

Список литературы / References

1. Phillips J, Henderson AC. Hemolytic Anemia: Evaluation and Differential Diagnosis. *Am Fam Physician*. 2018 Sep 15; 98(6):354–361. PMID: 30215915.
2. Cook LS. The Many Faces of Hemolysis. *J Infus Nurs*. 2023 Jan-Feb 01; 46(1):14–27. DOI: 10.1097/NAN.0000000000000491. PMID: 36571824.
3. Spina S, Lei C, Pinciroli R, Berra L. Hemolysis and Kidney Injury in Cardiac Surgery: The Protective Role of Nitric Oxide Therapy. *Semin Nephrol*. 2019 Sep; 39(5):484–495. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2019.06.008. PMID: 31514912.
4. Kristiansen M, Graversen JH, Jacobsen C, et al. Identification of the haemoglobin scavenger receptor. *Nature*. 2001 Jan 11; 409(6817):198–201. DOI: 10.1038/35051594. PMID: 11196644.
5. Morris CR, Kato GJ, Poljakovic M, et al. Dysregulated arginine metabolism, hemolysis-associated pulmonary hypertension, and mortality in sickle cell disease. *JAMA*. 2005 Jul 6; 294(1):81–90. DOI: 10.1001/jama.294.1.81.
6. Boucher JL, Moali C, Tenu JP. Nitric oxide biosynthesis, nitric oxide synthase inhibitors and arginase competition for L-arginine utilization. *Cell Mol Life Sci*. 1999 Jul; 55(8-9):1015–28. DOI: 10.1007/s000180050352. PMID: 10484661.
7. Landburg PP, Teerlink T, Biemond BJ, et al. CURAMA study group. Plasma asymmetric dimethylarginine concentrations in sickle cell disease are related to the hemolytic phenotype. *Blood Cells Mol Dis*. 2010 Apr 15; 44(4):229–32. DOI: 10.1016/j.bcmd.2010.02.005.
8. Roumenina LT, Rayes J, Lacroix-Desmazes S, Dimitrov JD. Heme: Modulator of Plasma Systems in Hemolytic Diseases. *Trends Mol Med*. 2016 Mar; 22(3):200–213. DOI: 10.1016/j.molmed.2016.01.004.
9. Belcher JD, Chen C, Nguyen J, et al. Heme triggers TLR4 signaling leading to endothelial cell activation and vaso-occlusion in murine sickle cell disease. *Blood*. 2014 Jan 16; 123(3):377–90. DOI: 10.1182/blood-2013-04-495887.
10. Chen G, Zhang D, Fuchs TA, et al. Heme-induced neutrophil extracellular traps contribute to the pathogenesis

- of sickle cell disease. *Blood*. 2014 Jun 12;123(24):3818–27. DOI: 10.1182/blood-2013-10-529982.
11. Schaer DJ, Buehler PW, Alayash AI, et al. Hemolysis and free hemoglobin revisited: exploring hemoglobin and heme scavengers as a novel class of therapeutic proteins. *Blood*. 2013;121(8):1276–1284. DOI:10.1182/blood-2012-11-451229.
 12. Reiter CD, Wang X, Tanus-Santos JE, et al. Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease. *Nat. Med.* 2002; 8, 1383–1389. DOI: 10.1038/nm1202-799.
 13. Maltseva IV. Characteristic of resistance of erythrocytes in cardiosurgical patients with various degree of manifestation of postperfusion hemolysis. *Byulleten' sibirskoj mediciny* =Bulletin of Siberian Medicine. 2013;12(1):69–74. In Russian [Мальцева И.В. Характеристика резистентности эритроцитов у кардиохирургических больных с различной степенью гемолиза. Бюллетень сибирской медицины. 2013; 12(1):69–74]. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2013-1-69-74>
 14. Kozlovsky VI, Akulenok AV. Low-intensity intravascular hemolysis in atherosclerosis and hypertension // Monograph – Vitebsk: VSMU, 2016. P. 281. In Russian [Козловский В.И., Акулёнок А.В. Низкоинтенсивный внутрисосудистый гемолиз при атеросклерозе и артериальной гипертензии // Монография – Витебск: ВГМУ, 2016. С. 281].
 15. Dementieva II, Morozov YuA, Charnaya MA. Intraoperative increase in the concentration of free hemoglobin (hemolysis) in cardiac surgery. *Cardiology and heart disease.-vessel. surgery* 2008; 6:60–63. In Russian [Дементьева И.И., Морозов Ю.А., Чарная М.А. Интраоперационное повышение концентрации свободного гемоглобина в плазме крови (гемолиз) в кардиохирургии. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2008; 6:60–63].
 16. Chumakova SP, Shipulin VM, Urazova OI, et al. The effect of mechanical resistance of erythrocytes on the severity of hemolysis after surgery with artificial blood circulation. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardioxirurgiya*=Pathology of Blood circulation and Cardiac Surgery, 2012; 1:65–69. In Russian [Чумакова С.П., Шипулин В.М., Уразова О.И. и др. Влияние механической резистентности эритроцитов на выраженность гемолиза после операции с искусственным кровообращением. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2012; 1:65–69].
 17. Bautin AE, Marichev AO, Karpova LI, et al. Factors that determine cell-free hemoglobin concentration in blood prime during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a prospective observational study. *Annals of Critical Care*. 2024;1:69–81. [Баутин А.Е., Маричев А.О., Карпова Л.И. и др. Факторы, определяющие динамику содержания свободного гемоглобина в плазме крови при выполнении кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения: проспективное наблюдательное исследование. Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. 2024;1:69–81].
 18. Huen SC, Parikh CR. Predicting acute kidney injury after cardiac surgery: a systematic review. *Ann Thorac Surg*. 2012 Jan; 93(1):337–47. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2011.09.010.
 19. Vermeulen Windsant IC, Snoeijs MG, Hanssen SJ, et al. Hemolysis is associated with acute kidney injury during major aortic surgery. *Kidney Int*. 2010 May; 77(10):913–20. DOI: 10.1038/ki.2010.24.
 20. Minneci PC, Deans KJ, Zhi H, et al. Hemolysis-associated endothelial dysfunction mediated by accelerated NO inactivation by decompartmentalized oxyhemoglobin. *J Clin Invest*. 2005;115(12):3409–3417. DOI:10.1172/JCI25040.
 21. Piknova B, Keszler A, Hogg N, Schechter AN. The reaction of cell-free oxyhemoglobin with nitrite under physiologically relevant conditions: Implications for nitrite-based therapies. *Nitric Oxide*. 2009 Mar;20(2):88–94. DOI: 10.1016/j.niox.2008.10.005.
 22. Meegan JE, Bastarache JA, Ware LB. Toxic effects of cell-free hemoglobin on the microvascular endothelium: implications for pulmonary and nonpulmonary organ dysfunction. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2021 Aug 1;321(2):L429–L439. DOI: 10.1152/ajplung.00018.2021.
 23. Wang D, Piknova B, Solomon SB, et al. In vivo reduction of cell-free methemoglobin to oxyhemoglobin results in vasoconstriction in canines. *Transfusion*. 2013 Dec;53(12):3149–63. DOI: 10.1111/trf.12162.
 24. Mukhamadiyarov RA, Krivaya EV, Kruch MA, Plotnikov MB. Evaluation of drugs on the model of osmotic hemolysis // *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*=Modern problems of science and education. 2012. № 4. In Russian [Мухамадияров Р.А., Кривая Е.В., Круч М.А., Плотников М.Б. Оценка препаратами на модели осмотического гемолиза // Современные проблемы науки и образования. 2012. № 4]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=6862>
 25. Bautin AE, Selemir VD, Shafikova AI, et al. Evaluation of the clinical efficacy and safety of nitric oxide synthesized from room air in the postoperative period of cardiac surgery. *Translyatsionnaya meditsina*=Translational Medicine. 2021;8(1):38–50. In Russian [Баутин А.Е., Селемир В.Д., Шафикова А.И. и др. Оценка клинической эффективности и безопасности терапии оксидом азота, синтезированным из атмосферного воздуха, в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств. Трансляционная медицина. 2021;8(1):38–50]. DOI: 10.18705/2311-4495-2021-8-1-38-50. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2021-8-1-38-50>
 26. Buranov SN, Karelin VI, Selemir VD, et al. A device for inhalation NO-therapy. *Pribery' i tekhnika*

e'ksperimenta=Instruments and experimental techniques. 2019; 5: 158–159. In Russian [Буранов С.Н., Карелин В.И., Селемир В.Д. и др. Аппарат для ингаляционной NO-терапии. Приборы и техника эксперимента. 2019;5:158–159]. DOI:10.1134/s0032816219040037.

27. Niebler RA, Chiang-Ching H, Daley K, et al. Nitric oxide added to the sweep gas of the oxygenator during cardiopulmonary bypass in infants: A pilot randomized controlled trial. *Artif Organs*. 2021 Jan;45(1):22–28. DOI: 10.1111/aor.13788.

28. Figueiredo LF, Mathru M, Jones JR, et al. Inhaled nitric oxide reverses cell-free hemoglobin-induced pulmonary hypertension and decreased lung compliance. Preliminary results. *Crit Care*. 1997;1(3):111–116. DOI: 10.1186/cc114.

Информация об авторах:

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

Чомахашвили Ираклий Гелаевич, аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Радовский Алексей Максимович, к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Осовских Виктор Васильевич, к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Козырев Дмитрий Александрович, младший научный сотрудник НИЛ анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Аблесимов Георгий Никитович, клинический ординатор кафедры анестезиологии и реаниматологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Рау Александр Викторович, медицинский брат отделения анестезиологии-реанимации с палатами интенсивной терапии № 7 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Пилясова Ирина Викторовна, студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова;

Цыбина Надежда Андреевна, медицинская сестра отделения анестезиологии-реанимации с палатами интенсивной терапии № 7 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Журович Владислава Сергеевна, медицинская сестра отделения анестезиологии-реанимации с палатами интенсивной терапии № 7 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Баутина Вера Андреевна, медицинская сестра отделения анестезиологии-реанимации с палатами интен-

сивной терапии № 7 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Беляев Кирилл Станиславович, медицинский брат отделения анестезиологии-реанимации с палатами интенсивной терапии № 7 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Маричев Александр Олегович, к.м.н., заведующий отделением анестезиологии-реанимации с палатами интенсивной терапии № 7 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

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

Iraklii G. Chomashvili, PhD student of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Almazov National Medical Research Centre;

Aleksey M. Radovskiy, PhD, Senior Researcher of Anesthesiology and Resuscitation Research Laboratory of the Almazov National Medical Research Centre;

Victor V. Osovskikh, PhD, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Resuscitation of the Almazov National Research Medical Centre;

Dmitrii A. Kozыrev, Junior Researcher of the Research Laboratory of Anesthesiology and Intensive Care, Almazov National Medical Research Centre;

Georgii N. Ablesimov, Resident of the Department of Anesthesiology and Resuscitation of the Almazov National Research Medical Centre;

Aleksandr V. Rau, nurse of the Department of Anesthesiology-Intensive Care Unit No. 7 of the Almazov National Research Medical Centre;

Irina V. Pilyasova, student of The Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Nadezhda A. Tsybina, nurse of the Department of Anesthesiology-Intensive Care Unit No. 7 of the Almazov National Research Medical Centre;

Vladislava S. Zhurovich, nurse of the Department of Anesthesiology-Intensive Care Unit No. 7 of the Almazov National Research Medical Centre;

Vera A. Bautina, nurse of the Department of Anesthesiology-Intensive Care Unit No. 7 of the Almazov National Research Medical Centre;

Kirill S. Beliaev, nurse of the Department of Anesthesiology-Intensive Care Unit No. 7 of the Almazov National Research Medical Centre;

Aleksandr O. Marichev, PhD, Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation No. 7 of the Almazov National Research Medical Centre.

ISSN 2311-4495
ISSN 2410-5155 (Online)
УДК 616.379-008.64

СТРЕССОРНАЯ ГИПЕРГЛИКЕМИЯ У ПАЦИЕНТОВ БЕЗ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Мануйлова Ю. А., Павликова Е. П., Потапенко А. В.,
Труханова М. А., Клементьева А. Г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Московский государственный
университет имени М. В. Ломоносова», Медицинский научно-
образовательный центр, Москва, Россия

Контактная информация:
Мануйлова Юлия Александровна,
МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова,
пр. Ломоносовский, д. 27, корп. 10,
Москва, Россия, 119192.
E-mail: juliakolish@yahoo.com

Статья поступила в редакцию
15.02.2024 и принята к печати
21.04.2024.

Резюме

Стрессорная гипергликемия — физиологический защитный механизм, проявляющийся в повышении гликемии при остром неблагополучии. Несмотря на то, что наличие этого феномена и его неблагоприятное воздействие на организм не подвергаются сомнению, до сих пор нет алгоритмов периоперационного ведения пациентов без сахарного диабета в анамнезе: обязательного контроля гликемии, частоты контроля, точки вмешательства для глюкозы, оптимального режима инсулинотерапии, методов нивелирования повышения уровня глюкозы. В данном обзоре обсуждаются дефиниции стрессорной гипергликемии, патогенез, влияние ее на организм человека, cut-off для глюкозы, предикторы гипергликемии и возможные способы предотвращения неблагоприятных последствий.

Поиск литературных источников проводился в системах Pubmed, E-library, Cochrane library с 1995 по 2023 гг.

Ключевые слова: инсулинотерапия, интраоперационная глюкоза, отрезная точка для глюкозы, стрессорная гипергликемия.

Для цитирования: Мануйлова Ю.А., Павликова Е.П., Потапенко А.В. и др. Стрессорная гипергликемия у пациентов без сахарного диабета. Трансляционная медицина. 2024; 11(2): 191-200. DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-2-191-200. EDN: OFCIMQ

STRESS HYPERGLYCEMIA IN NON-DIABETIC PATIENTS

Yulia A. Manuylova, Elena P. Pavlicova, Anton V. Potapenko,
Maria A. Truhanova, Anna G. Klementyeva

Medical Research and Educational Center of Moscow State University,
Moscow, Russia

Corresponding author:

Yulia A. Manuylova,
Medical Research and Educational Center of
Moscow State University,
Lomonosovsky ave., 27, building 10,
Moscow, Russia, 119192.
E-mail: juliakolish@yahoo.com

Received 15 February 2024; accepted
21 April 2024.

Abstract

Stress hyperglycemia is a physiological defense mechanism that manifests itself in an increase in glycemia in acute distress. Despite the fact that the presence of this phenomenon and its adverse effects on the body are not in doubt, there are still no algorithms for intraoperative management of patients without a history of diabetes mellitus: mandatory control of glycemia, frequency of control, intervention points for glucose, optimal insulin therapy regimen, methods for leveling glucose levels. This review discusses the definitions of stress hypoglycemia, pathogenesis, its effect on the human body, cut-off for glucose, predictors of hyperglycemia and possible ways to prevent adverse effects.

Key words: glucose cut-off point, insulin therapy, intraoperative glucose, stress hyperglycemia.

For citation: Manuylova YuA, Pavlicova EP, Potapenko AV, et al. Stress hyperglycemia in non-diabetic patients. *Translational Medicine*. 2024; 11(2): 191-200. (In Rus.) DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-2-191-200. EDN: OFCIMQ

Впервые обратил внимание на повышение гликемии у пациентов без сахарного диабета при обильной кровопотере Claude Bernard в 1877 году. В настоящее время появляется все больше и больше исследований, доказывающих наличие стрессорной гипергликемии при острых состояниях (травмах, хирургических вмешательствах, остром инфаркте миокарда, остром нарушении мозгового кровообращения) и ее неблагоприятного влияния на прогноз для пациента. Стрессорной гипергликемией называется повышение уровня глюкозы у пациентов в критическом состоянии, самостоятельно разрешающееся при купировании острого процесса. Этот феномен может выявляться как при наличии сахарного диабета, так и у пациентов с нормогликемией в анамнезе. Существуют различные критерии диагностики данного состояния: некоторые исследователи ориентируются на общие параметры, используемые

для подтверждения сахарного диабета (гликемия венозной плазмы выше 11,1 ммоль/л в любое время суток и выше 7 ммоль/л натощак) [1], многие исследования определяют острую гипергликемию при значениях выше 8,3 ммоль/л [2, 3], 7,8 ммоль/л [4] или 11 ммоль/л [5, 6]. Однако на сегодняшний день не существует ясного понимания, какой уровень глюкозы следует относить к стрессорной гипергликемии. Уточнение «отрезной точки» уровня глюкозы необходимо для принятия своевременных мер по нивелированию отрицательного влияния; cut-off должна определяться на основании риска увеличения частоты осложнений.

Острая гипергликемия имеет много неблагоприятных эффектов, таких как образование эндотелиального оксида азота со снижением вазодилатации, повышение образования эндотелиальных и лейкоцитарных адгезивных молекул, снижение функции комплемента, ухудшение функции нейтрофилов

и увеличение синтеза цитокинов. Большинство этих процессов возникают при гликемии 10–11 ммоль/л. Например, в исследовании Lazzeri и соавторов (2010) [7] 252 пациента с острым инфарктом миокарда без анамнестических данных о сахарном диабете были разделены на три группы в зависимости от уровня гликемии: < 7,8 ммоль/л; 7,8–10 ммоль/л; > 10 ммоль/л. Смертность была значимо выше в группе пациентов с гликемией > 10 ммоль/л (15,9 %) по сравнению с двумя другими группами ($p = 0,001$ и $p = 0,034$ соответственно). Гипергликемия являлась независимым предиктором смертности у пациентов в отделении интенсивной терапии.

Еще в одном исследовании [8] также выявлены нежелательные явления на фоне гликемии выше 10 ммоль/л: были включены 3586 пациентов ($n = 3586$), госпитализированных по поводу оперативного лечения артерий нижних конечностей. Гипергликемия (выше 10 ммоль/л) сопровождалась большей длительностью госпитализации (6,9 дней vs 5,1 дней, $p < 0,0001$), большей частотой инфекций (23 % vs 14 %, $p < 0,0001$), острых осложнений (электролитные нарушения, острая почечная недостаточность, респираторные осложнения) по сравнению с пациентами с более низким уровнем гликемии. Частота повторной госпитализации в течение 30 дней (то есть отсроченные осложнения) была сходна между группами (10,9 %). Большая частота инфекционных осложнений выявлялась и при меньшем уровне гликемии: 49 % из 3150 обследованных пациентов имели интраоперационно гипергликемию (выше 8,3 ммоль/л), и у 15 % из них возникли инфекционные осложнения. Пациенты с невыраженной (8,3–11,0 ммоль/л) и умеренной (11,1–16,6 ммоль/л) гипергликемией имели значимо больший риск инфекционных заболеваний в послеоперационном периоде по сравнению с лицами с нормальным уровнем гликемии [9]. Исследование, проведенное X. Xiong и коллегами (2023), подтверждает предыдущие выводы: у кардиологических больных риск инфекционных осложнений повышается при уровне интраоперационной гликемии выше 8,3 ммоль/л [10].

Если оценивать долгосрочные перспективы, то при интраоперационной гипергликемии 10 ммоль/л не было увеличения смертности и осложнений через 30 дней после оперативного вмешательства, однако при гликемии 250 мг/дл 13,8 ммоль/л такая закономерность уже прослеживалась [11].

В другом исследовании, Ishihara и соавторов (2005) [5], среди 1253 пациентов через 48 часов после острого инфаркта миокарда также отмечена большая частота смертности при гипергликемии >

11 ммоль/л, чем при нормальном уровне глюкозы (16 % vs 6 %, $p < 0,01$). В этом исследовании не выявлено отличий между пациентами с сахарным диабетом или без него, однако, по данным других работ, получены различия в частоте осложнений между пациентами с предсуществующим сахарным диабетом и без такового. Было показано, что частота осложнений (сердечно-сосудистые заболевания, инфекции, острая почечная недостаточность, продолжительность пребывания в отделении реанимации и смертность) у пациентов с впервые выявленной стрессорной гипергликемией была в 18,3 раза выше, чем у лиц с нормогликемией, в то время как у пациентов с предшествовавшим сахарным диабетом всего в 2,7 раза [8]. Многие другие исследования подтверждают, что пациенты без сахарного диабета в критическом состоянии при гипергликемии имеют повышенный риск смерти, чего не наблюдается у больных с сахарным диабетом в анамнезе [12–16].

Оказалось, что помимо большей частоты осложнений и смертности у пациентов без сахарного диабета при стрессорной гипергликемии, уровень глюкозы крови, приводящий к увеличению частоты осложнений, у таких пациентов меньше, чем у больных с сахарным диабетом: 7,8 ммоль/л и более 10 ммоль/л соответственно [17].

Интраоперационная гликемия также влияет на возникновение послеоперационных осложнений: с помощью логистической регрессии было показано на выборке из 409 пациентов, подвергшихся кардиохирургическому вмешательству, что повышение интраоперационной гликемии на 1,1 ммоль/л связано с увеличением частоты осложнений (смертность, инфекции, острая почечная недостаточность, острое нарушение мозгового кровообращения, делирий, фибрилляция предсердий, пролонгирование времени искусственной вентиляции легких) более чем на 30 % (OR 1,34; 95 % ДИ 1,1–1,62) [28], риск несостоятельности анастомоза при колоректальных операциях был выше при интраоперационной гликемии более 7 ммоль/л [18]. Исследование 2019 г. [29] подтверждает влияние интраоперационной гипергликемии (в данном случае гипергликемией считался уровень глюкозы выше 8,3 ммоль/л) на когнитивные функции пациента. Показано отсутствие влияния на когнитивные функции в долгосрочной перспективе (3 мес.), однако выявлено увеличение частоты возникновения делирия в течение первых суток после операции (OR 3,86 [CI 95 % 1,13, 39,49], $p = 0,044$).

Таким образом, можно сделать вывод о том, что значимым повышением уровня гликемии, которое требует неотложных мероприятий для

уменьшения неблагоприятного воздействия, является 8–11 ммоль/л.

Частота стрессорной гипергликемии у пациентов в критических состояниях достаточно высока: по разным данным она колеблется от 9,9 % [6] до 75 % [19]. Такой разброс, возможно, обусловлен отсутствием четких диагностических критериев стрессорной гипергликемии и, соответственно, различиями в выборе уровня глюкозы для определения этого состояния.

Несмотря на самостоятельное разрешение острой гипергликемии, это состояние требует обязательного лечения, а в идеале — предотвращения возникновения, для чего необходимо выявление предикторов и способов минимизации инсулинорезистентности и гипергликемии. Во многих исследованиях было показано увеличение уровня смертности, частоты осложнений и продолжительности госпитализации при стрессорной гипергликемии [20, 21] у пациентов после операций на кишечнике [22, 23, 30], на желудке [24], после бариатрической хирургии [25], кардиологических [2, 26–28], ортопедических [59] и нейрохирургических вмешательств [31], острого инфаркта миокарда [4, 7, 5], острого нарушения мозгового кровообращения [32, 33]. Гипергликемия является независимым предиктором сердечно-сосудистого риска у пациентов без хирургического вмешательства, находящихся в отделении интенсивной терапии [34].

Патогенез

Основным патогенетическим механизмом возникновения стрессорной гипергликемии является инсулинорезистентность. Хирургический стресс приводит к повреждению тканей, нарушению микроциркуляции и послеоперационным осложнениям, таким как сепсис.

Афферентные нервные импульсы к головному мозгу являются триггерами не только боли, но и продукции цитокинов. Провоспалительные (фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8)) и противовоспалительные (интерлейкин-10 (ИЛ-10), интерлейкин-4 (ИЛ-4)) цитокины участвуют в острофазном ответе: лихорадка, лейкоцитоз, синтез острофазных белков и активация иммунитета [35].

Секреция противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) увеличивается моноцитами при хирургических вмешательствах большого объема [36, 37].

Афферентный импульс из поврежденных тканей стимулирует не только синтез цитокинов, но и стрессорных гормонов (адреналин, кортизол, глюкагон), гормонов гипофиза и активацию симпатической

нервной системы [19], что способствует возникновению сердечно-сосудистого и метаболического ответов. Метаболический ответ делится на короткий (12–24 часа) и продолжительный. Продолжительная фаза ответа — катаболическая, длящаяся 3–8 дней, когда «опустошаются» запасы мышц и жирового депо. Затем следует анаболическая фаза, длящаяся несколько недель, во время которой восстанавливаются запасы жира, белка и масса тела [38]. В катаболическую фазу увеличивается продукция адреналина, усиливается мобилизация жира и белка, приводя к повышению экскреции азота с возникновением отрицательного азотистого баланса и потерей массы тела. Увеличивается продукция глюкозы вследствие гликогенолиза и глюконеогенеза. Увеличивается секреция инсулина, но снижается чувствительность к нему из-за ингибирующего действия адреналина и глюкагона. При инсулинорезистентности возникает липолиз. Свободные жирные кислоты усиливают инсулинорезистентность путем нарушения рецепторного ответа инсулина на периферии и синтеза гликогена. Эта липотоксичность, по аналогии с глюкозотоксичностью, усиливает процесс воспаления. В свою очередь, сочетание глюкозотоксичности, липотоксичности и воспалительного компонента способствует развитию эндотелиальной дисфункции. Все это приводит к повышению гликемии [38, 39]. Выраженность инсулинорезистентности пропорциональна величине повреждения, например, она меньше при лапароскопических операциях, чем при лапаротомических, и максимальна при больших по длительности и объему вмешательствах, например, колоректальной онкохирургии [40, 41]. Есть данные о снижении чувствительности к инсулину на фоне таких вмешательств: свыше 90 % по сравнению с дооперационным при операциях на кишечнике [39]. Зависимость нарушений углеводного обмена от объема оперативного лечения такая же, как и у инсулинорезистентности: меньше при лапароскопической по сравнению с «открытой» хирургией [21].

На периферии инсулинорезистентность реализуется 2 путями: уменьшение инсулинозависимого потребления глюкозы приводит к дефекту в пострецепторном инсулиновом сигнале и снижению регуляции глюкозного транспортера GLUT-4. Помимо этого снижается синтез гликогена. Чрезмерная секреция и кортизола, и эпинефринов уменьшает инсулинзависимое потребление глюкозы. Цитокины, такие как ФНОα и интерлейкин-1, ингибируют пострецепторный инсулиновый сигнал.

В свою очередь, сама гипергликемия усиливает выработку цитокинов, воспаление, оксидативный стресс, что создает замкнутый круг и приводит

к еще большему уровню гликемии. Разрешение гипергликемии способствует нормализации воспалительного ответа.

Кроме того, пациент-специфические факторы, некоторые терапевтические вмешательства, такие как инфузия катехоламинов, кортикостероидов, энтеральное и парентеральное питание, могут усиливать гипергликемию.

Предикторы

Для снижения частоты смертности и осложнений необходимо выявлять предикторы стрессорной гипергликемии. В исследовании Garg и соавторов (2013) [2], изучавшем 1453 пациентов с развившейся стрессорной гипергликемией после кардиологических операций и 2205 пациентов с нормальной гликемией, выявлены следующие предикторы: возраст (пациенты с гипергликемией были старше), мужской пол, индекс массы тела (пациенты с гипергликемией имели больший индекс массы тела), наличие артериальной гипертензии и гиперхолестеринемии. Многофакторный логистический регрессионный анализ показал независимые факторы гипергликемии: возраст, пол, индекс массы тела, уровень сывороточного креатинина до операции, фракция выброса левого желудочка, кардиологические операции в анамнезе, предоперационный кардиогенный шок ($p < 0,05$ для всех параметров).

В другом исследовании [43] также отмечена корреляция частоты осложнений у пациентов после оперативного лечения с наличием артериальной гипертензии, сердечно-сосудистых заболеваний и ожирением.

Varunya Sermkasemsin с коллегами (2022) [44] называет следующие факторы-предикторы интраоперационной гипергликемии: длительность анестезии более 3 часов ($p = 0,021$), интраоперационная гипотензия ($p < 0,001$), введение глюкокортикоидов ($p = 0,013$), гемотрансфузия ($p < 0,001$), физический статус пациентов по классификации Американского общества анестезиологов (ASA physical status classification system) 3 ($p < 0,001$).

У пациентов с предсуществующим сахарным диабетом предиктором возникновения осложнений и увеличения смертности может служить гликированный гемоглобин, однако эти данные противоречивы. В одном исследовании [43] была показана большая частота осложнений (36 % vs 11 %) у пациентов с уровнем гликированного гемоглобина выше 6 %, смертность в обеих группах была сходна. Авторы делают предположение о большем уровне осложнений вследствие большей коморбидности (сердечно-сосудистая пато-

логия, ожирение). В другом исследовании [45] у пациентов с уровнем гликированного гемоглобина выше 6,5 %, подвергшихся хирургическому вмешательству на клапанах сердца, несмотря на преобладание в этой группе пациентов более старшего возраста (70 лет vs 66 лет), с большей частотой дислипидемии (83,5 % vs 57 %) и хронической сердечной недостаточности (39,5 % vs 27,8 %), отличий в уровне смертности и частоте осложнений выявлено не было. Вероятно, противоречивые данные и отсутствие различий в уровне смертности у этих пациентов связаны с низкой отрезной точкой гликированного гемоглобина (6–6,5 %). Следует ожидать более выраженные отличия при явной гипергликемии.

В связи с тем, что при одном и том же уровне гликемии у пациентов со стрессорной гипергликемией без сахарного диабета в анамнезе процент послеоперационных осложнений выше, чем у больных с сахарным диабетом, необходимо уточнение уровня гликемии, при котором требуется назначение сахароснижающей терапии.

Есть исследования, которые выявили связь инсулинорезистентности с низким уровнем фосфора у пациентов с острой гипергликемией в послеоперационном периоде. Инсулинорезистентность становилась менее выраженной при коррекции сывороточной гипофосфатемии [27].

Исследование S. Lee и коллег (2021) выявило еще один фактор риска: С-реактивный белок. Было показано, что сочетание интраоперационной стрессорной гипергликемии и повышенного уровня СРБ до операции увеличивает риск возникновения острого повреждения почек в послеоперационном периоде [46].

На уровень гликемии влияет и интраоперационная инфузионная терапия. В исследовании S. Maitra и соавторов (2013) [47] изучались две группы пациентов (по 100 человек) в возрасте 18–60 лет без сахарного диабета, подвергшихся какому-либо оперативному лечению (кроме кардиохирургии) с применением общей анестезии. В первой группе в интраоперационном периоде использовали раствор Рингера (группа А), во второй группе (группа В) — раствор, содержащий 0,9 % NaCl, 5 % декстрозы и 20 ммоль/л хлорида калия. Капиллярная глюкоза была исследована до начала инфузионной терапии и через час после окончания операции. При превышении гликемии 8,3 ммоль/л вводился инсулин внутривенно болюсно. В группе В у 63 % пациентов отмечался по меньшей мере 1 эпизод гипергликемии (больше 8,3 ммоль/л), в то время как в группе А только у 29 %. Для достижения нормогликемии в группе В требовалась боль-

шая доза инсулина. ОР гипергликемии в группе В составляло 2,172 (95 % ДИ 1,544–3,057).

Такие же результаты были получены при изучении влияния этих растворов во время абдоминальной хирургии длительностью более 90 минут на уровень гликемии [3]: гликемия исследовалась до начала инфузионной терапии и каждые полчаса до окончания операции, при повышении гликемии больше 8,3 ммоль/л вводился инсулин. Не было статистически значимых различий в уровне глюкозы до операции, однако во второй группе (р-р NaCl 0,9 % + р-р декстрозы + р-р KCl) уровни гликемии на 15, 30, 60, 90, 120 и 150 мин. были значимо выше, регистрировались эпизоды гипергликемии, в то время как в первой группе таких эпизодов не было.

При сравнении инфузионной терапии физиологическим раствором и лактатным раствором Рингера выяснилось: при введении последнего уровень интраоперационной гликемии оказывался значимо меньшим [48].

Введение раствора глюкозы во время операции также влияет на послеоперационный уровень гликемии. Так, повышение глюкозы крови на 10 мг/дл (0,56 ммоль/л) на фоне инфузии глюкозы повышает гликемию через 12 и 24 ч. на 2,6 мг/дл и 2,4 мг/дл соответственно. Купирование инсулином гипергликемии целесообразно проводить, начиная с ее уровня 140 мг/дл (7,8 ммоль/л): в этом случае послеоперационная гипергликемия не развивается. Если введение инсулина проводить при глюкозе 180 мг/дл (10 ммоль/л), то послеоперационная гипергликемия разовьется [49].

Помимо вышеназванных факторов, влияние оказывает и тип анестезии: общая анестезия сопровождается большей гликемией, чем местная или эпидуральная. Вероятно, такая закономерность связана с гиперсекрецией кортизола, катехоламинов и глюкагона на фоне общей анестезии [3].

Имеется много исследований и алгоритмов по интраоперационному контролю гликемии у пациентов с сахарным диабетом, однако практически не изучалась оптимальная частота контроля гликемии у лиц без сахарного диабета. Учитывая данные о большей частоте осложнений, в том числе смертности, у пациентов при стрессорной гипергликемии без сахарного диабета в анамнезе, чем у пациентов с этим заболеванием, экономически выгодно проводить контроль гликемии во время операции даже лицам без нарушения углеводного обмена, так как строгая регуляция гликемии способствует улучшению исходов, таких как продолжительность госпитализации, острое нарушение мозгового кровообращения, хроническая почечная недостаточность, смертность [3].

Выявление предикторов стрессорной гипергликемии позволит определить группу пациентов, которым необходимо обязательное исследование гликемии в пери-и послеоперационном периодах и при острых состояниях.

Профилактика стрессорной гипергликемии

Во многих исследованиях показано уменьшение риска послеоперационной инсулинорезистентности и гипергликемии при углеводной нагрузке: пероральном приеме углеводов на предоперационном этапе [21, 50, 58] или внутривенном введении глюкозы [50]. Вследствие чего уменьшается частота осложнений (например, кардиологических рисков после открытой кардиологической операции [50]), заболеваемость, смертность [51] и время нахождения в стационаре (на 20 % [20]). Кроме того, углеводосодержащие напитки, принятые в предоперационном периоде, уменьшают такие неприятные ощущения до операции, как жажда, голод и тревога [50], а принятые *per os* за 2 часа до операции — положительно влияют на течение послеоперационного периода: минимизируют потерю белка, снижают инсулинорезистентность, уменьшают продолжительность госпитализации и ощущение «пустоты в желудке» [51].

Однако есть работы, которые не подтверждают лучший гликемический профиль при углеводной нагрузке до операции, но доказывают необходимость меньшего объема инфузии интраоперационно и уменьшение частоты возникновения тошноты и рвоты [53, 54].

Наблюдения подтверждают, что секреция цитокинов моноцитами уменьшается на фоне «углеводной нагрузки» и повышается на фоне голода.

У большого количества пациентов с сахарным диабетом 2 типа также возникает послеоперационная инсулинорезистентность и, соответственно, гипергликемия, однако нет достаточного количества работ, изучавших влияние «углеводной нагрузки» на предоперационном этапе на стрессорную гипергликемию, но есть публикации, доказавшие безопасность такой тактики [52].

Лечение

Для принятия решения о коррекции гипергликемии интраоперационно требуется проводить контроль уровня глюкозы во время вмешательства. Однако далеко не во всех клиниках это делается у пациентов без сахарного диабета. Многие медицинские центры приняли решение об обязательном мониторинговании гликемии [55, 56]. Кроме обычного контроля изучается возможность использования непрерывного мониторинга гликемии [57].

Единственным оптимальным методом лечения стрессорной гипергликемии является инсулинотерапия. Применение инсулина показало снижение эндотелиальной активности, стимуляцию потребления глюкозы, протективное влияние на митохондрии печени, уменьшение маркеров воспаления [3].

В исследовании Weston и соавторов (2007) [6] 31 % пациентов со стрессорной гипергликемией на фоне острого коронарного синдрома получали инсулинотерапию. Смертность на 7-й и 30-й дни составила в группе больных на инсулинотерапии 11,6 % и 15,8 % соответственно, в группе без инсулина она была выше и составляла 16,5 % и 22,1 % соответственно. После поправки на возраст, пол и коморбидность пациенты, не получавшие терапию инсулином, имели относительный риск смерти 56 % на 7-й день и 51 % на 30-й день. Таким образом, инсулинотерапия при острой гипергликемии (выше 11 ммоль/л) уменьшает частоту смертности у больных с острым коронарным синдромом.

Способ введения и схема инсулинотерапии также имеют значение. Показано, что интенсифицированная инсулинотерапия с помощью внутривенной инфузии способствует снижению заболеваемости и смертности [50, 51]. В исследование Subramaniam и коллег (2009) [34] включались пациенты после периферической ревааскуляризации, хирургического лечения аневризмы брюшной аорты или ампутации конечностей. Было показано, что продолжительная инфузия инсулина снижала частоту острого инфаркта миокарда, острой сердечной недостаточности и смертности по сравнению с группой, получавшей стандартный болюс инсулина. Частота гипо- и гипергликемий, инфекционных осложнений, острой почечной недостаточности, продолжительности госпитализации была сходна в обеих группах.

В другом исследовании [19] сравнивались два вида инсулинотерапии (традиционная и по оптимизированной программе) у пациентов со стрессорной гипергликемией после операций на гепатобилиарной системе и поджелудочной железе. Было показано более быстрое достижение целевых значений гликемии (7,8–10 ммоль/л) у больных на фоне оптимизированной инсулинотерапии. Частота гипогликемий и инфекционных осложнений была значимо ниже у пациентов, получавших инсулинотерапию по оптимизированной схеме.

Заключение

За 150 лет накопилось немало данных о стрессорной гипергликемии. Не вызывает сомнения факт ее наличия у достаточно большого процента лиц

в остром состоянии или после оперативного лечения, а также ее негативное влияние на прогноз у таких пациентов. Однако, несмотря на длительное изучение этого состояния, остается масса вопросов, на которые пока нет адекватных ответов. Необходимы исследования пациентов без нарушения углеводного обмена, подвергшихся хирургическому лечению. Результаты подобных исследований позволят выделить группы больных с высоким риском периоперационной гипергликемии и необходимостью контроля глюкозы; установить уровень гликемии, при котором требуется инициация инсулинотерапии для уменьшения частоты осложнений; разработать способы предотвращения или уменьшения выраженности периоперационной гипергликемии. Полученные данные должны помочь в создании алгоритмов по оптимальному ведению пациентов при возникновении острой гипергликемии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Tarasova IA, Shestakova AL, Nikola VV. Insulin resistance after surgical interventions. Diabetes mellitus. 2017; 20(2): 119–125. In Russian [Тарасова И.А., Шестакова А.Л., Никола В.В. Инсулинорезистентность после хирургических вмешательств. Сахарный диабет. 2017; 20(2): 119–125]. <https://doi.org/10.14341/7637>
2. Garg R, Grover A, McGurk S, Rawn JD. Predictors of hyperglycemia after cardiac surgery in nondiabetic patients. Thorac Cardiovasc Surg. 2013; 145(4): 1038–7.
3. Khetarpal R, Chatrath V, Kaur J, et al. Impact of different intravenous fluids on blood glucose levels in nondiabetic patients undergoing elective major noncardiac surgeries. Anesth Essays Res. 2016; 10(3): 425–431. DOI: 10.4103/0259-1162.176411.
4. Lazzeri C, Valente S, Chiostri M, et al. The glucose dysmetabolism in the acute phase of non-diabetic ST-elevation myocardial infarction: from insulin resistance to hyperglycemia. Acta Diabetol. 2003; 50(3): 293–300. DOI: 10.1007/s00592-011-0325-6.
5. Ishihara M, Kojima S, Sacamoto T, et al. Acute hyperglycemia is associated with adverse outcome after acute myocardial infarction in the coronary intervention era. Am Heart J. 2005; 150(4): 814–22. DOI: 10.1016/j.ahj.2004.12.020.
6. Weston C, Walker L, Birkhead J. Early impact of insulin treatment on mortality for hyperglycaemic patients without known diabetes who present with an acute coronary syndrome. Heart. 2007; 93(12): 1542–1546. DOI: 10.1136/hrt.2006.108696.

7. Lazzeri C, Valente S, Chiostrì M, et al. In-hospital peak glycemia and prognosis in STEMI patients without earlier known diabetes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010; 17(4): 419–23. DOI: 10.1097/HJR.0b013e328335f26f.
8. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, et al. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrin Metab.* 2002; 87:978–82. DOI: 10.1210/jcem.87.3.8341.
9. Shanks AM, Woodrum DT, Kumar SS, et al. Intraoperative hyperglycemia is independently associated with infectious complications after non-cardiac surgery. *Anesthesiol.* 2018 Jul 19;18(1):90. DOI: 10.1186/s12871-018-0546-0.
10. Xiong X, Chen D, Cai S, et al. Association of intraoperative hyperglycemia with postoperative composite infection after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: A retrospective cohort study. *Front Cardiovasc Med.* 2023; Jan 13;9:1060283. DOI: 10.3389/fcvm.2022.1060283.
11. Shah NJ, Leis A, Kheterpal S, et al. Association of intraoperative hyperglycemia and postoperative outcomes in patients undergoing non-cardiac surgery: a multicenter retrospective study. *BMC Anesthesiol.* 2020; May 7;20(1):106. DOI: 10.1186/s12871-020-01022-w.
12. Van den Berghe G, Wilmer A, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units: benefit versus harm. *Diabetes.* 2006; 55: 3151–59. DOI: 10.2337/db06-0855.
13. Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T, et al. Is admission hyperglycaemia in non-diabetic patients with acute myocardial infarction a surrogate for previously undiagnosed abnormal glucose tolerance? *Eur Heart J.* 2006; 27: 2413–19. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl271.
14. Cao JJ, Hudson M, Jankowski M, et al. Relation of chronic and acute myocardial infarction with diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2005; 96: 183–86. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.03.040.
15. Fogelholm R, Murros K, Rissanen A, et al. Admission blood glucose and short term survival in primary intracerebral haemorrhage: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005; 76: 349–53. DOI: 10.1136/jnnp.2003.034819.
16. Nair BG, Neradilek MB, Newman S-F, et al. Association between acute phase perioperative glucose parameters and postoperative outcomes in diabetic and non-diabetic patients undergoing non-cardiac surgery. *Am J Surg.* 2019; Aug;218(2):302–310. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2018.10.024.
17. Krinsley JS. Glycemic control, diabetic status, and mortality in heterogeneous population of critically ill patients before and during the era of intensive glycemic management: six and one-half years experience at a university-affiliated community hospital. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2006; 18: 317–25. DOI: 10.1053/j.semtcvs.2006.12.003.
18. Reudink M, Huisman DE, van Rooijen SJ. Association Between Intraoperative Blood Glucose and Anastomotic Leakage in Colorectal Surgery. *J Gastrointest Surg.* 2021; Oct;25(10):2619–2627. DOI: 10.1007/s11605-021-04933-2.
19. Shi Z, Tang S, Chen Y, et al. Application of glycaemic control optimization programme in patients with stress hyperglycaemia. *Nurs Crit Care.* 2016; 21 (5): 304–10. DOI: 10.1111/nicc.12121.
20. Nygren J, Thorell A, Ljungqvist O. Preoperative oral carbohydrate nutrition: an update. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2001; 4 (4): 255–9. DOI: 10.1097/00075197-200107000-00002.
21. Soop M, Nygren J, Thorell A, et al. Stress-induced insulin resistance: recent developments. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007; 10 (2): 181–6. DOI: 10.1097/MCO.0b013e32801481df.
22. Kiran RP, Turina M, Hammel J, et al. The clinical significance of an elevated postoperative glucose value in non-diabetic patients after colorectal surgery: evidence for the need for tight glucose control? *Ann Surg.* 2013; 258: 599–604. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182a501e3.
23. Kwon S, Thompson S, Dellinger P, et al. Importance of perioperative glycemic control in general surgery: a report from the surgical care and outcomes assessment program. *Ann Surg.* 2013; 257: 8–14. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31827b6bbc.
24. Fiorillo C, Rosa F, Quero G, et al. Postoperative hyperglycemia in nondiabetic patients after gastric surgery for cancer: perioperative outcomes. *Gastric cancer.* 2017; 20 (3): 536–542. DOI: 10.1007/s10120-016-0621-5.
25. McAlister F, Man J, Bistritz L, et al. Diabetes and coronary artery bypass surgery: an examination of perioperative glycemic control and outcomes. *Diabetes Care.* 2003; 26: 1518–24. DOI: 10.2337/diacare.26.5.1518.
26. Latham R, Lancaster A, Covington J, et al. The association of diabetes and glucose control with surgical-site infections among cardiothoracic surgery patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001; 22: 607–12. DOI: 10.1086/501830.
27. Garazi E, Bridge S, Caffarelli A, et al. Acute cellular insulin resistance and hyperglycemia associated with hypophosphatemia after cardiac surgery. *AA Case Rep.* 2015; 4(2): 22–5. DOI: 10.1213/XAA.0000000000000112.
28. Gandhi G, Nuttall G, Abel M, et al. Intraoperative hyperglycemia and perioperative outcomes in cardiac surgery patients. *Mayo Clin Proc.* 2005; 80 (7): 862–6. DOI: 10.4065/80.7.862.
29. Windmann V, Spies C, Knaak C, et al. Intraoperative hyperglycemia increases the incidence of postoperative delirium. *Minerva Anesthesiol.* 2019 Nov; 85(11):1201–1210. DOI: 10.23736/S0375-9393.19.13748-0.

30. Shuford R, Miller-Ocuin JL. Hyperglycemia in the Perioperative Period. *Clin Colon Rectal Surg.* 2023; Jan 25;36(3):198–200. DOI: 10.1055/s-0043-1761153.
31. McGirt M, Woodworth G, Brooke B, et al. Hyperglycemia independently increases the risk of perioperative stroke, myocardial infarction, and death after carotid endarterectomy. *Neurosurgery.* 2006; 58: 1066–73. DOI: 10.1227/01.NEU.0000215887.59922.36.
32. Boysen G, Christensen H. Management of hyperglycemia and hypertension in acute stroke. omtecm.com/CONY/Uploads/assets/abstracts/boysen.pdf
33. Quinn T, Lees K. Hyperglycaemia in acute stroke — to treat or not to treat. *Cerebrovasc Dis.* 2009; 27 (1): 148–55. DOI: 10.1159/000200453.
34. Subramaniam B, Panzica P, Novack V, et al. Continuous perioperative insulin infusion decreases major cardiovascular events in patients undergoing vascular surgery: a prospective , randomized trial. *Anesthesiology.* 2009; 110 (5): 970–7. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181a1005b.
35. Carey D, Manas K, Roy, et al. Response to surgical trauma. *Surgical emergencies.* 1999: 25–36.
36. Hotamisligil G. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006; 44: 860–7. DOI: 10.1038/nature05485.
37. Guillou PJ. Adjuvant biological response modifiers after major surgery or trauma. *British Journal of Surgery.* 1995; 82: 721–23. DOI: 10.1002/bjs.1800820602.
38. Weledji E, Assob J. The systemic response to surgical trauma-a review. *East and Central Afr J of Syrgery;* 2012. 17(2) 3–13.
39. Ljungqvist O. Insulin resistance and outcomes in surgery. *J Clin Endocrin Metab.* 2010; 95: 4217–9. DOI: 10.1210/jc.2010-1525.
40. Brune I, Wilke W, Hensler J, et al. Downregulation of T helper type I immune response and altered pro-inflammatory and anti-inflammatory T cell cytokine balance following conventional but not laparoscopic surgery. *Am J Surg.* 1999; 177: 55–60. DOI: 10.1016/s0002-9610(98)00299-2.
41. Thorell A, Nygren J, Essen P, et al. The metabolic response to cholecystectomy; insulin resistance after compared with laparoscopic operation. *Eur J Surg.* 1996; 162: 187–191.
42. Thorell A, Nygren J, Ljungqvist O. Insulin resistance, a marker of surgical stress. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 1999; 2(1): 69–78. DOI: 10.1097/00075197-199901000-00012.
43. Jehan F, Khan M, Sakran J. Perioperative glycemic control and postoperative complications in patients undergoing emergency general surgery: what is role of plasma hemoglobin A1c? *J Trauma Avute Care.* 2018; 84 (1): 112–117. DOI: 10.1097/TA.0000000000001724.
44. Sermkasemsin V, Rungreungvanich M, Apinyachon W, et al. Incidence and risk factors of intraoperative hyperglycemia in non-diabetic patients: a prospective observational study. *sthesiol.* 2022 Sep 10;22(1):287. DOI: 10.1186/s12871-022-01829-9.
45. Bardia A, Khabbaz K, Mueller A, et al. The association between preoperative hemoglobin A1c and postoperative glycemic variability on 30-day major adverse outcomes following isolated cardiac valvular surgery. *Anesth Analg.* 2017; 124 (1): 16–22. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001715.
46. Lee S, Nam S, Bae J, et al. Intraoperative hyperglycemia in patients with an elevated preoperative C-reactive protein level may increase the risk of acute kidney injury after cardiac surgery. *J Anesth.* 2021; Feb;35(1):10–19. DOI: 10.1007/s00540-020-02849-w
47. Maitra S, Kirtania J, Pal S, et al. Intraoperative blood glucose levels in nondiabetic patients undergoing elective major surgery under general anaesthesia receiving different crystalloid solutions for maintenance fluid. *Anesth Essays Res.* 2013; 7(2): 183–8. DOI: 10.4103/0259-1162.118953.
48. Rahul Kurra Jr, Madhusudhana R. Impact of Different Crystalloids on the Blood Glucose Levels of Nondiabetic Patients Undergoing Major Elective Surgeries. *Cureus.* 2023 Jan 27;15(1):e34294. DOI: 10.7759/cureus.34294.
49. Nair BG, Horibe M, Neradilek MB. The Effect of Intraoperative Blood Glucose Management on Postoperative Blood Glucose Levels in Noncardiac Surgery Patients. *Anesth Analg.* 2016; Mar;122(3):893–902. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001100.
50. Ljungqvist O, Nygren J, Thorell A. Modulation of post-operative insulin resistance by pre-operative carbohydrate loading. *Proc Nutr Soc.* 2002; 61 (3): 329–36. DOI: 10.1079/PNS2002168.
51. Kratzig C. Pre-operative nutrition and carbohydrate loading. *Proc Nutr Soc.* 2011; 70 (3): 311–5. DOI: 10.1017/S0029665111000450.
52. Gustafsson U, Nygren J, Thorell A, et al. Pre-operative carbohydrate loading may be used in type 2 diabetes patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008; 52 (7): 946–50. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2008.01599.x.
53. Pasechnik IN, Smeshnoy IA, Timashkov DA. Elective surgery and oral carbohydrate loading. *Khirurgiia (Mosk).* 2020;(6):82–89. DOI: 10.17116/hirurgia202006182.
54. Rajan S, Rahman AA, Kumar L. Preoperative oral carbohydrate loading: Effects on intraoperative blood glucose levels, post-operative nausea and vomiting, and intensive care unit stay. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2021; Oct-Dec;37(4):622–627. DOI: 10.4103/joacp.JOACP_382_19.
55. Ruzycki SM, Harrison TG, Enns E. Quality gaps in screening and monitoring for postoperative hyperglycemia in a Canadian hospital: a retrospective cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2021; Oct;9(1):e002445. DOI: 10.1136/bmjdr-2021-002445.

56. Zapf M, Patel D, Henson P, et al. PeRiOperative Glucose PRAGmatic (PROGRAM) trial protocol and statistical analysis plan for comparing automated intraoperative reminders to standardise insulin administration in surgical patients at high risk of hyperglycaemia. *BMJ Open*. 2023; Aug 24;13(8):e072745. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-072745.

57. Price CE, Fanelli JE, Aloji JA. Feasibility of intraoperative continuous glucose monitoring: An observational study in general surgery patients». *J Clin Anesth*. 2023; Aug;87:111090. DOI:10.1016/j.jclinane.2023.111090.

58. Rajan S, Rahman A, Kumar L. Preoperative oral carbohydrate loading: effects on intraoperative blood glucose levels, post-operative nausea and vomiting, and intensive care unit stay. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*. 2021; 37(4), 622–627. DOI: 10.4103/joacp.JOACP_382_19.

59. Ostanin P, Qeva E, Krivosheeva S. Determining the relationship between intraoperative hyperglycemia and infections during the 7-day postoperative period in orthopedic surgery. *Medical journal Astana*. 2019; 1(99), 240–244. In Russian [Останин П.А., Qeva E., Кривошеева С.В. Определение взаимосвязи между тяжелой интраоперационной гипергликемией и инфекциями в течение 7 дней послеоперационного периода в ортопедической хирургии. *Медицинский журнал Астана*. 2019; 1(99), 240–244].

Информация об авторах:

Мануйлова Юлия Александровна, к.м.н., заведующий отделением эндокринологии, старший научный сотрудник отдела внутренних болезней МНОЦ МГУ;

Павликова Елена Петровна, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по лечебной работе, заведующий отделом внутренних болезней МНОЦ МГУ;

Потапенко Антон Валерьевич, к.м.н., заведующий клинико-диагностическим отделением МНОЦ МГУ;

Труханова Мария Александровна, к.м.н., врач-реаниматолог МНОЦ МГУ;

Клементьева Анна Григорьевна, заведующий приемным отделением МНОЦ МГУ.

Authors information:

Yulia A. Manuylova, PhD, Head of the Department of Endocrinology, Senior Researcher at the Department of Internal Diseases of the Medical Research and Educational Center of Moscow State University;

Elena P. Pavlicova, MD, Professor, Deputy Chief Physician for Medical Work, Head of the Department of Internal Diseases, Medical Research and Educational Center of Moscow State University;

Anton V. Potapenko, PhD, Head of the Clinical and diagnostic Department, Medical Research and Educational Center of Moscow State University;

Mariya A. Truhanova, Candidate of Medical Sciences, resuscitator, Medical Research and Educational Center of Moscow State University;

Anna G. Klementyeva, Head of the Reception Department, Medical Research and Educational Center of Moscow State University.

МУЛЬТИСИСТЕМНОЕ ПОРАЖЕНИЕ И РАННИЙ ДЕБЮТ БОЛЕЗНИ ДАНОНА У ДЕВОЧЕК. КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Фетисова С. Г., Алексеева Д. Ю., Абдуллаев А. Н.,
Вершинина Т. Л., Рыжков А. В., Баев М. С., Костарева А. А.,
Первунина Т. М., Васичкина Е. С.

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

Контактная информация:

Фетисова Светлана Григорьевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: elemax2009@mail.ru

Статья поступила в редакцию 20.12.2023
и принята к печати 15.02.2024.

Резюме

Болезнь Данона (БД) — редкое мультисистемное заболевание, обусловленное патогенными вариантами в гене LAMP2 (lysosomal-associated membrane protein-2). Для мужчин характерна мультисистемность поражения, наиболее часто представленная триадой симптомов: скелетная миопатия, кардиомиопатия (гипертрофический фенотип) и когнитивная дисфункция. Женщины чаще имеют изолированное поражение сердца. Учитывая то, что лица женского пола реже имеют экстракардиальные проявления, диагностика заболевания у них бывает очень сложной и несвоевременной. В данной статье мы представляем 2 клинических случая БД у девочек-подростков, характеризующейся ранним дебютом заболевания и мультисистемным вариантом течения.

Ключевые слова: болезнь Данона, внезапная сердечная смерть, гипертрофическая кардиомиопатия, дети, сердечная недостаточность, LAMP2.

Для цитирования: Фетисова С.Г., Алексеева Д.Ю., Абдуллаев А.Н. и др. Мультисистемное поражение и ранний дебют болезни Данона у девочек. Клинические случаи. Трансляционная медицина. 2024; 11(2): 201-215. DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-2-201-215. EDN: OBLASN

MULTISYSTEM INVOLVEMENT AND EARLY ONSET OF DANON'S DISEASE IN FEMALE CHILDREN. CLINICAL CASES

Svetlana G. Fetisova, Daria Yu. Alekseeva, Aleksandr N. Abdullaev, Tatiana L. Vershinina, Anton V. Ryzhkov, Makael S. Baev, Anna A. Kostareva, Tatyana M. Pervunina, Elena S. Vasichkina

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Svetlana G. Fetisova,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.

E-mail: elemax2009@mail.ru

Received 20 December 2023; accepted
15 February 2024.

Abstract

Danon's disease (DD) is a rare multisystem disease caused by pathogenic variants in the LAMP2 gene. Men are characterized by a multisystemic involvement, most often represented by a triad of symptoms: skeletal myopathy, cardiomyopathy (hypertrophic phenotype), and cognitive dysfunction. Women are more likely to have isolated heart disease. Given that women are less likely to have extracardiac manifestations, the diagnosis of the disease in females can be very difficult and untimely. In this article, we present 2 clinical cases of DD in adolescent girls, characterized by an early onset of the disease and a multisystem course.

Key words: children, Danon disease, heart failure (HF), hypertrophic cardiomyopathy (HCM), LAMP2, sudden cardiac death (SCD).

For citation: Fetisova SG, Alekseeva DY, Abdullaev AN, et al. Multisystem involvement and early onset of Danon's disease in female children. Clinical cases. Translational Medicine. 2024; 11(2): 201-215. (In Rus.) DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-2-201-215. EDN: OBLASN

Список сокращений: АСТ — аспарагинат-аминотрансфераза, БД — болезнь Данона, ВСС — внезапная сердечная смерть, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЗС — задняя стенка, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, КМП — кардиомиопатия, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПМЖА — передняя межжелудочковая перегородка, ПТ — предсердная тахикардия, ПЭ — предсердная экстрасистолия, СМЭКГ — суточное мониторирование ЭКГ, ТС — трансплантация сердца, ФВ — фракция выброса, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭРП-АВ — эффективный рефрактерный период атриовентрикулярного соединения, ЭФИ — элек-

трофизиологическое исследование, ЭхоКГ — эхокардиография, LAMP2 — лизосома-ассоциированный мембранный белок-2 (lysosomal-associated membrane protein-2), NT-proBNP — натрийуретического гормона (В-типа) N-концевой пропептид, VAD — желудочковое вспомогательное устройство (ventricular assist device), WPW — синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта.

Введение

Болезнь Данона (БД) — редкое заболевание, обусловленное патогенными вариантами в гене LAMP2 (lysosomal-associated membrane protein-2), локализованном в X-хромосоме (Xq24.1), в основе которого лежат нарушения процессов аутофагии [1, 2].

Это мультисистемное заболевание, изначально названное описавшими ее авторами: «лизосо-

мальная болезнь накопления без дефицита кислой мальтозы» [1]. На сегодняшний день известно 577 вариантов гена LAMP2, которые описаны в базе данных ClinVar Miner [3]. При этом в литературе обозначено более 50 мутаций в данном гене, однако установление генотип-фенотипических корреляций затруднительно из-за малочисленности групп пациентов для каждой мутации [4].

Как правило, клиническая картина БД существенно отличается у мужчин и женщин. Так, у мужчин наблюдается более ранний дебют ($13,3 \pm 8,0$ года) и тяжелое течение, в то время как для женщин характерно позднее начало заболевания ($28,9 \pm 14,2$ года) [5].

Согласно литературным данным, для мужчин характерна мультисистемность поражения, наиболее часто представленная триадой симптомов: скелетная миопатия, кардиомиопатия, гипертрофический фенотип и когнитивная дисфункция. Кроме того, в патологический процесс могут вовлекаться глаза, печень, легкие и другие органы [6, 7]. Женщины чаще имеют изолированное поражение сердца в виде фенотипов гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) (около 70 %) и дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) (30 %) [8].

Результаты Испанского мультицентрового регистра пациентов с БД у лиц мужского пола показали высокую распространенность экстракардиальных проявлений: миопатии в 80 % случаев, неврологических нарушений в 83 % случаев, зрительных нарушений в 60 % случаев, которые редко встречались у женщин — 5 %, 0 % и 27 % соответственно [9].

Согласно результатам японского исследования, которое включало 39 пациентов, миопатия наблюдалась у всех мужчин, при этом у 76 % выявлены клинические проявления мышечной слабости, остальные имели только изменения по данным электромиографии. У женщин присутствовала лишь мышечная слабость, которая встречалась в 9 % случаев [6].

По данным литературы, примерно у 65 % пациентов с БД встречается поражение глаз [7]. Характерным офтальмологическим симптомом является пигментная ретинопатия. Кроме того, могут быть постепенное ухудшение зрения и светобоязнь.

Прогноз заболевания главным образом определяется течением кардиомиопатии и развитием аритмий. Так, у пациентов с БД с возрастом отмечается появление желудочковых нарушений ритма, фибрилляции предсердий. В совокупности с прогрессирующей диастолической дисфункцией миокарда левого желудочка это увеличивает риск внезапной сердечной смерти (ВСС). Высокая летальность отмечается во второй декаде жизни

особенно у лиц мужского пола. По данным систематического анализа средний возраст смерти при БД у мужчин составляет $19,0 (\pm 8,0)$ лет, у женщин $34,6 (\pm 15,5)$ года. Трансплантация сердца (ТС) остается основным методом лечения пациентов с данной патологией. По данным Bousek с соавторами (2011), средний возраст проведенной ТС составил $17,9 (\pm 7,2)$ года у мужчин и $33,7 (\pm 16,1)$ года у женщин [5].

Учитывая то, что женщины реже имеют экстракардиальные проявления, чем мужчины, диагностика заболевания у лиц женского пола бывает очень сложной и несвоевременной, особенно при отсутствии семейного анамнеза или генетического тестирования [8–10].

В данной статье мы представляем 2 клинических случая БД у девочек-подростков, характеризующейся ранним дебютом заболевания и мультисистемным вариантом течения, с целью повышения осведомленности врачей и улучшения диагностики БД.

Результаты

Пациентка 1

Пациентка впервые была госпитализирована в отделение детской кардиологии и медицинской реабилитации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России в возрасте 13 лет. Основными жалобами на момент госпитализации были кратковременные эпизоды учащенного сердцебиения в среднем 1 раз в неделю, возникающие преимущественно в покое, которые купировались самостоятельно в течение нескольких секунд. При самостоятельном подсчете ЧСС составляла 130–150 в мин. Синкопальных состояний не было.

Семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям не отягощен.

Из анамнеза заболевания известно, что с трехлетнего возраста пациентка наблюдалась офтальмологом с пигментной ретинопатией, специфического лечения не получала. В возрасте 5 лет на ЭКГ был зарегистрирован паттерн феномена Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW), наличие которого впоследствии не было подтверждено по результатам эндокардиального электрофизиологического исследования (ЭФИ) в 16 лет. В 11 лет по данным суточного мониторирования ЭКГ (СМЭКГ) были зарегистрированы неустойчивые эпизоды предсердной тахикардии (ПТ) с ЧСС до 160 уд/мин, редкая предсердная экстрасистолия (ПЭ) (рис. 1). Девочке проводилась регулярная эхокардиография (ЭхоКГ), по данным которой изменений выявлено не было. Антиаритмическую терапию пациентка на тот момент не получала.

В возрасте 13 лет при плановом ЭхоКГ впервые обнаружена асимметричная гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ), преимущественно срединных и апикальных сегментов без признаков обструкции, толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) составляла 14,7 мм (Z-Score 3,63), задней стенки (ЗС) 14,3 мм (Z-Score 4,24). Пациентка была госпитализирована в НМИЦ им. В. А. Алмазова. По результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастированием отмечалась гипертрофия миокарда МЖП до 17 мм, ЗС ЛЖ до 11 мм, распространенные фиброзные измене-

ния в базальных отделах боковой, задней и нижней стенок ЛЖ, а также в срединных отделах передней стенки ЛЖ (рис. 2).

Были обнаружены высокие значения тропонина I, NT-proBNP. Кроме того, обращало на себя внимание повышение уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (значения представлены в табл. 1). Ультразвуковое исследование органов брюшной полости — без патологии.

По данным офтальмологического обследования сохранялись признаки периферической пигментной дистрофии сетчатки обоих глаз с сохраненной

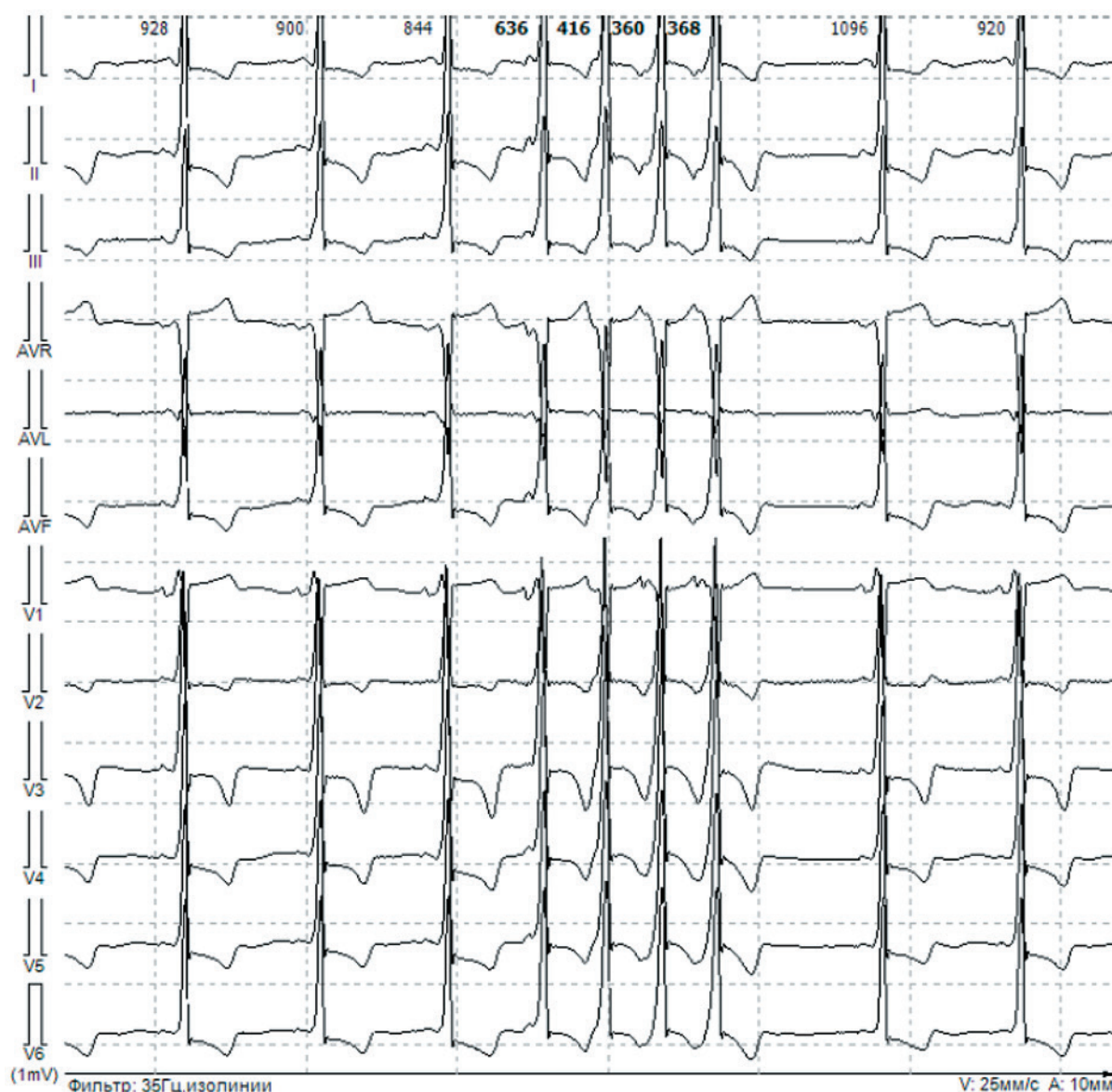


Рис. 1. Фрагмент суточного мониторинга ЭКГ пациентки 1, по данным обследования в возрасте 11 лет

Примечание: ЭКГ паттерн WPW, эпизод неустойчивой ПТ с ЧСС 160 в мин. (указан стрелкой).

Figure 1. Fragment of Holter ECG monitoring of patient #1 at the age of 11 years

Note: ECG pattern WPW, episode of unsustained atrial tachycardia with heart rate 160 bpm (indicated by arrow).

зрительной функцией (рис. 3), без отрицательной динамики по сравнению с предыдущими обследованиями.

Пациентка также была осмотрена неврологом, данных за миогенный процесс, очаговую патологию не получено.

Принимая во внимание наличие у пациентки поражения сердца в виде гипертрофии миокарда, предсердных нарушений ритма, пигментной ретинопатии, была заподозрена БД, что было подтверждено данными генетического обследования. С помощью таргетных панелей для высокопроизво-

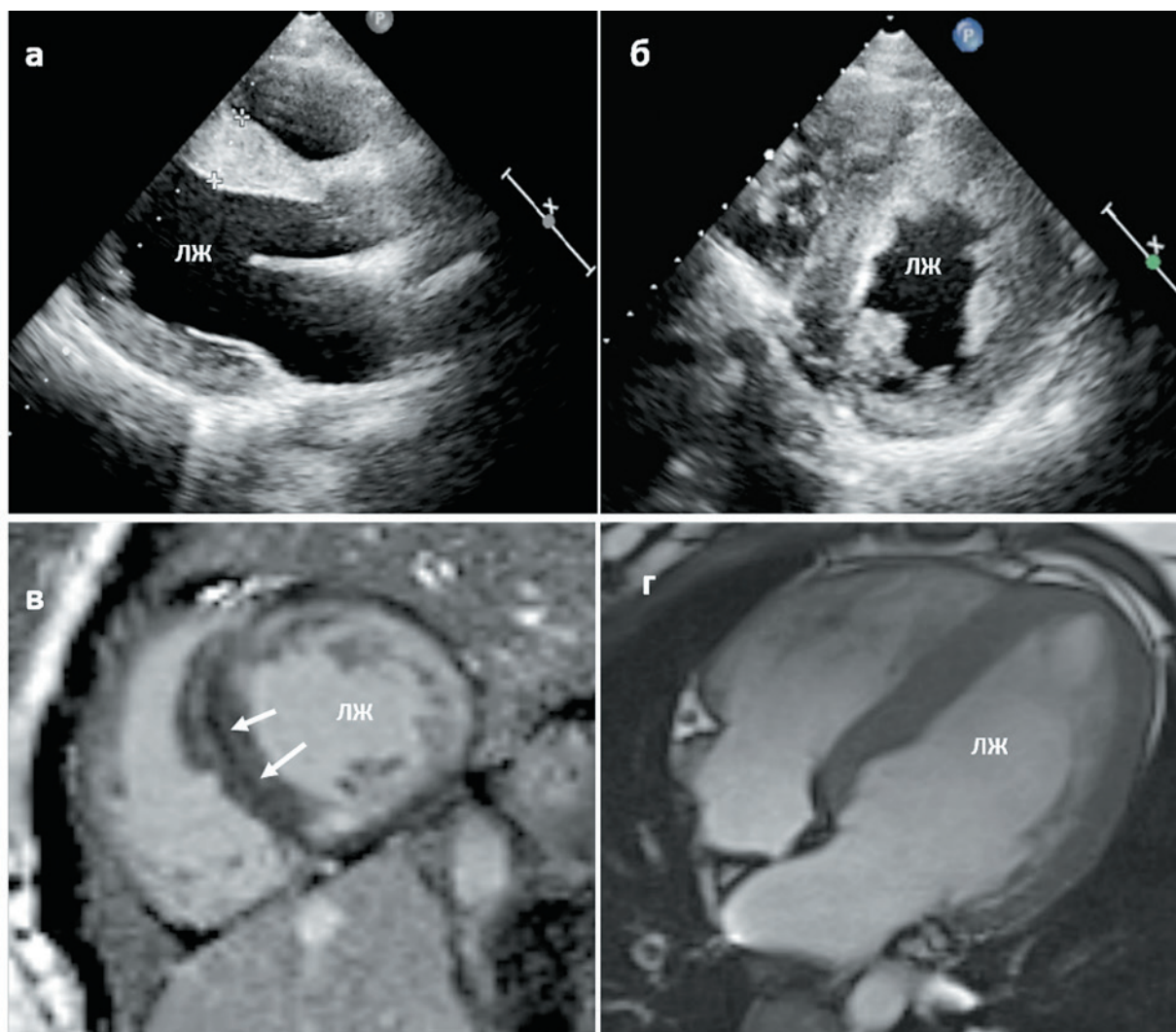


Рис. 2. Фрагменты эхокардиографии и МРТ сердца с контрастированием пациентки 1, по данным обследования в 13 лет

Примечание: а — гипертрофия МЖП и ЗС левого желудочка, парастеральная позиция, длинная ось; б — гипертрофия и лакуарность миокарда ЛЖ, проекция короткой оси левого желудочка; в — распространенные участки фиброза миокарда левого желудочка (стрелка), отсроченное контрастирование, короткая ось; г — гипертрофия миокарда ЛЖ по данным МРТ сердца, четырехкамерная позиция.

МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗС — задняя стенка; ЛЖ — левый желудочек; МРТ — магнитно-резонансная томография.

Figure 2. Fragments of echocardiography and MRI of the heart of patient 1, 13 years old

Note: a — hypertrophy of the IVS and PW of the left ventricle, parasternal position, long axis; b — hypertrophy and lacunarity of the LV myocardium, short axis projection of the left ventricle; c — widespread areas of left ventricular myocardial fibrosis (arrow), large contrast enhancement, short axis; d — LV myocardial hypertrophy according to cardiac MRI, four-chamber position.

IVS — interventricular septum; PW — posterior wall; LV — left ventricle; MRI — magnetic resonance imaging.

длительного секвенирования (NGS), охватывающих 17 генов, у девочки выявлена патогенная мутация в гене LAMP2 (с.864+3 864+6del chrX:119580154 119580157del, NM 01122606.1: rs397516751) в гетерозиготном состоянии, ассоциированная с БД. Данная мутация валидирована методом секвенирования по Сэнгеру. Для определения степени патогенности детектированных вариантов использовались рекомендации American College of Medical Genetic (ACMG). Принимая во внимание данные

обследования, пациентке назначена терапия Метопрололом тартратом в дозе 1 мг/кг/сут.

При контрольном обследовании в возрасте 14 лет у девочки сохранялось повышение уровня ЛДГ, АСТ, NT-proBNP, а также отмечено нарастание тропонина I в 5 раз (значения представлены в табл. 1). По данным ЭхоКГ впервые выявлена дилатация левого предсердия (индекс объема 36 мл/м²), при этом толщина ЗС ЛЖ и МЖП — без динамики (значения представлены в табл. 1). Со-

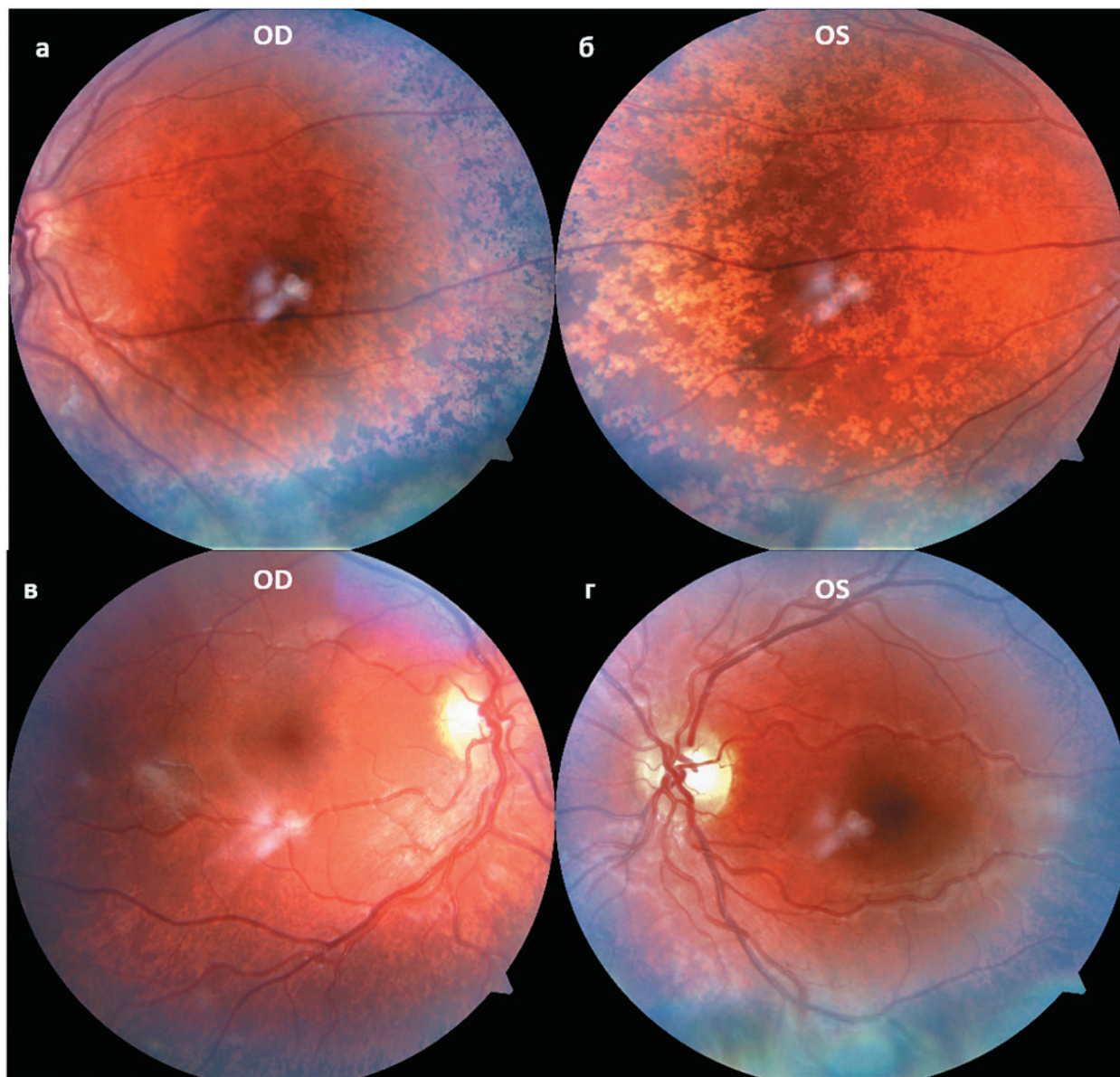


Рис. 3. Картина глазного дна пациентки 1, по данным обследования в возрасте 13 лет

Примечание: а, б — отложение пигмента по всей периферической зоне OD и OS; в, г — центральная зона глазного дна OD и OS.

Figure 3. Fundus features of patient 1 according to ophthalmic examination at the age of 13 years

Note: a, b — pigment deposition throughout the peripheral zone OD and OS; c, d — central zone of the fundus OD and OS.

Таблица 1. Динамика лабораторных и эхокардиографических показателей пациентки 1

Table 1. Dynamics of laboratory and echocardiographic parameters of patient 1

Возраст	АСТ (10–31 Ед/л)	ЛДГ (225– 450 Ед/л)	Тропонин I (0–0.016 нг/мл)	NT-proBNP (< 206 пг/ мл)	КФК (35– 165 Ед/л)	МЖП (мм)	Z-score	ЗС (мм)	Z-score	ЛП (Z-score)
13 лет	51	*	1.5	661	146	14.7	3.63	14.3	4.24	0.82
14 лет	50	453	7.020	653	142	14.7	3.63	14.3	4.24	2.44
16 лет	42.4	470	7.433	722	185	23	9.5	23	11.5	2.37

Примечание: АСТ — аспартатаминотрансфераза; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; КФК — креатинфосфокиназа; КФК-МВ — фракция МВ креатинфосфокиназы; NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона (В-типа); МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗС — задняя стенка; ЛП — левое предсердие.

* — нет данных.

Note: AST — aspartate aminotransferase; LDH — lactate dehydrogenase; CPK — creatine phosphokinase; CPK-MB — creatine phosphokinase fraction MB; NT-proBNP — N-terminal propeptide of natriuretic hormone (B-type); IVS — interventricular septum; PW — posterior wall; LA — left atrium.

* — no data.

кратительная способность ЛЖ была в норме (ФВ 64 %).

В возрасте 16 лет появились жалобы на болевые ощущения в области сердца сжимающего характера с периодичностью 1 раз в месяц, не связанные с физической нагрузкой, купирующиеся самостоятельно в течение нескольких секунд. По лабораторным данным отмечено дальнейшее нарастание уровня тропонина I (значения представлены в табл. 1). Ишемических изменений по данным ЭКГ, СМЭКГ не обнаружено, сохранялись предсердные нарушения ритма, в том числе неустойчивые пароксизмы ПТ (22 эпизода) с ЧСС до 165 уд/мин, редкая ПЭ (831 за сутки). Тем не менее, для исключения аномалии коронарного русла девочке была проведена мультиспиральная компьютерная томография коронарография — данных за патологию коронарных артерий не получено.

По данным ЭхоКГ и МРТ сердца отмечена отрицательная динамика в виде нарастания степени асимметричной гипертрофии миокарда преимущественно срединно-апикальных сегментов (толщина ЗС 23 мм Z-score Boston M-mode +11,5; МЖП до 23 мм Z-score Boston M-mode +9,22) (табл. 1).

На отсроченных постконтрастных МР-изображениях в миокарде ЛЖ, практически во всех его сегментах выявлены распространенные интрамуральные фиброзные изменения. При неврологическом обследовании в динамике, а также по результатам МРТ мышц правого и левого бедра данных за миогенный процесс не обнаружено. Принимая

во внимание нарастание степени гипертрофии миокарда, представленности предсердных нарушений ритма, проведена смена терапии на Анаприлин из расчета 1,7 мг/кг/сут с положительным эффектом в виде отсутствия предсердных и желудочковых нарушений ритма.

С учетом выявленной патогенной мутации, прогрессирования гипертрофии миокарда, высокого риска ВСС, с целью первичной профилактики пациентке был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор (ИКД). Перед имплантацией ИКД девочке проведено эндокардиальное ЭФИ: StA — эффективный рефрактерный период атриовентрикулярного соединения (ЭРП-АВ) 470 мсек, «Точка Венкенбаха» 130 в мин., проведение декрементное без скачков; StV — ЭРП АВ 280 мсек, «Точка Венкенбаха» 200 в мин., проведение декрементное, без скачков. При пробе с внутривенным введением 1 % АТФ развитие полной атриовентрикулярной блокады, данных за дополнительный путь проведения не получено. Пациентка продолжает получать терапию бета-блокаторами (Анаприлин в дозе 1,7 мг/кг/сут). Срабатываний ИКД, желудочковых нарушений ритма у ребенка не было.

Пациентка 2

Пациентка 16 лет впервые была госпитализирована в наш Центр с жалобами на снижение толерантности к бытовым физическим нагрузкам, однократное кратковременное (несколько секунд) синкопальное состояние в 15 лет при длительном ортостазе в душном помещении. Пришла в себя

Таблица 2. Динамика лабораторных и эхокардиографических данных пациентки 2

Table 2. Dynamics of laboratory and echocardiographic parameters of patient 2

Возраст	АСТ (10–31) Ед/л	ЛДГ (225– 450 Ед/л)	Тропонин I (0–0.016 нг/мл)	NT-proBNP (< 206 пг/ мл)	КФК (35– 165 Ед/л)	МЖП (мм)	Z-score	ЗС (мм)	Z-score	ЛП (Z-score)
15 лет	67.9	882.8	*	*		11	4.27	16	7.72	*
16 лет (март)	*	*	*	*		21	9	16	11.61	*
16 лет (октябрь)	61.6	1004	0.084	2933	118 (N)	20	8.94	21	11,94	1.9

Примечание: АСТ — аспартатаминотрансфераза; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; КФК — креатинфосфокиназа; КФК-MB — фракция MB креатинфосфокиназы; NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона (B-типа); МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗС — задняя стенка; ЛП — левое предсердие.

* — нет данных.

Note: AST — aspartate aminotransferase; LDH — lactate dehydrogenase; CPK — creatine phosphokinase; CPK-MB — creatine phosphokinase fraction MB; NT-proBNP — N-terminal propeptide of natriuretic hormone (B-type); IVS — interventricular septum; PW — posterior wall; LA — left atrium.

* — no data.

самостоятельно. В постсинкопальном периоде отмечала слабость. Семейный анамнез отягощен: мама, а также сводный брат по линии матери умерли в возрасте 35 лет и 21 года соответственно, от декомпенсации сердечной недостаточности на фоне гипертрофии миокарда (в обоих случаях генетическое исследование не проводилось).

Из анамнеза заболевания известно, что девочка с 7 лет наблюдалась неврологом по поводу интеллектуально-мнестического расстройства, обучалась в специализированной коррекционной школе. С 15 лет появились жалобы на ограничение бытовой физической нагрузки, в связи с чем была обследована. При проведении ЭхоКГ выявлена гипертрофия МЖП до 11 мм (Z-score +4,27), ЗС 16 мм (Z-score +7,72), в остальном без отклонений от нормы. При лабораторном обследовании отмечено повышение АСТ до 67,9 Ед/л (10–31), ЛДГ до 882,8 Ед/л (225–450 Ед/л). По данным СМЭКГ зарегистрировано 10 неустойчивых пароксизмов ПТ с ЧСС до 157 в мин., редкая ПЭ. Тредмил-тест пациентке не проводился. Были назначены бета-блокаторы (Атенолол в дозе 0,5 мг/кг/сут).

В течение года у ребенка отмечалась выраженная отрицательная динамика по данным ЭхоКГ в виде прогрессирования гипертрофии миокарда ЛЖ (МЖП в базальном сегменте 9 мм, на верхушке до 21 мм Z-score +15), ЗС до 16 мм Z-score +11,61), в связи с чем была направлена в НМИЦ им. В. А. Алмазова.

По лабораторным данным сохранялось повышение АСТ, ЛДГ, также отмечено повышение уровня тропонина I, NT-proBNP (значения указаны в табл. 2).

По данным ЭхоКГ — выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ, преимущественно апикальных сегментов (МЖП — 20 мм (Z-score +8,94); ЗС до 21 мм (Z-score +11,94)), гипертрофия папиллярных мышц, признаки диастолической дисфункции ЛЖ. Объем левого предсердия оставался в норме, сократительная способность правого и левого желудочков была сохранена (рис. 4).

По данным глобального продольного стрейна ЛЖ выявлена зона гипокинезии в передних базальных сегментах, кровоснабжение которых осуществляется передней межжелудочковой артерией (ПМЖА). При проведении мультиспиральной компьютерной томографии коронарографии выявлен мышечный мостик в среднем сегменте ПМЖА протяженностью около 48 мм с компрессией до 70 % в систолу. Учитывая асимптомное течение мышечного мостика ПМЖА, принято решение воздержаться от хирургического вмешательства.

По данным МРТ сердца с контрастированием подтверждена гипертрофия миокарда ЛЖ, более выраженная в срединно-апикальных отделах. Размеры МЖП составляли 15 мм, ЗС до 20 мм. На отсроченных постконтрастных изображениях в максимально утолщенной части миокарда ЛЖ выявлены интрамуральные фиброзные измене-

ния (рис. 4). По данным СМЭКГ регистрировалась предсердная эктопическая активность, представленная 328 одиночными наджелудочковыми экстрасистолами, а также 17 неустойчивыми пароксизмами ПТ с ЧСС до 160 в мин.

Принимая во внимание выраженную гипертрофию миокарда с прогрессированием в динамике,

отягощенный семейный анамнез, высокий риск ВСС, с целью первичной профилактики ВСС пациентке была проведена имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) и увеличена доза бета-блокаторов (атенолол 2 мг/кг/сут), в том числе с целью подавления предсердной эктопической активности. При наблюдении в динамике устой-

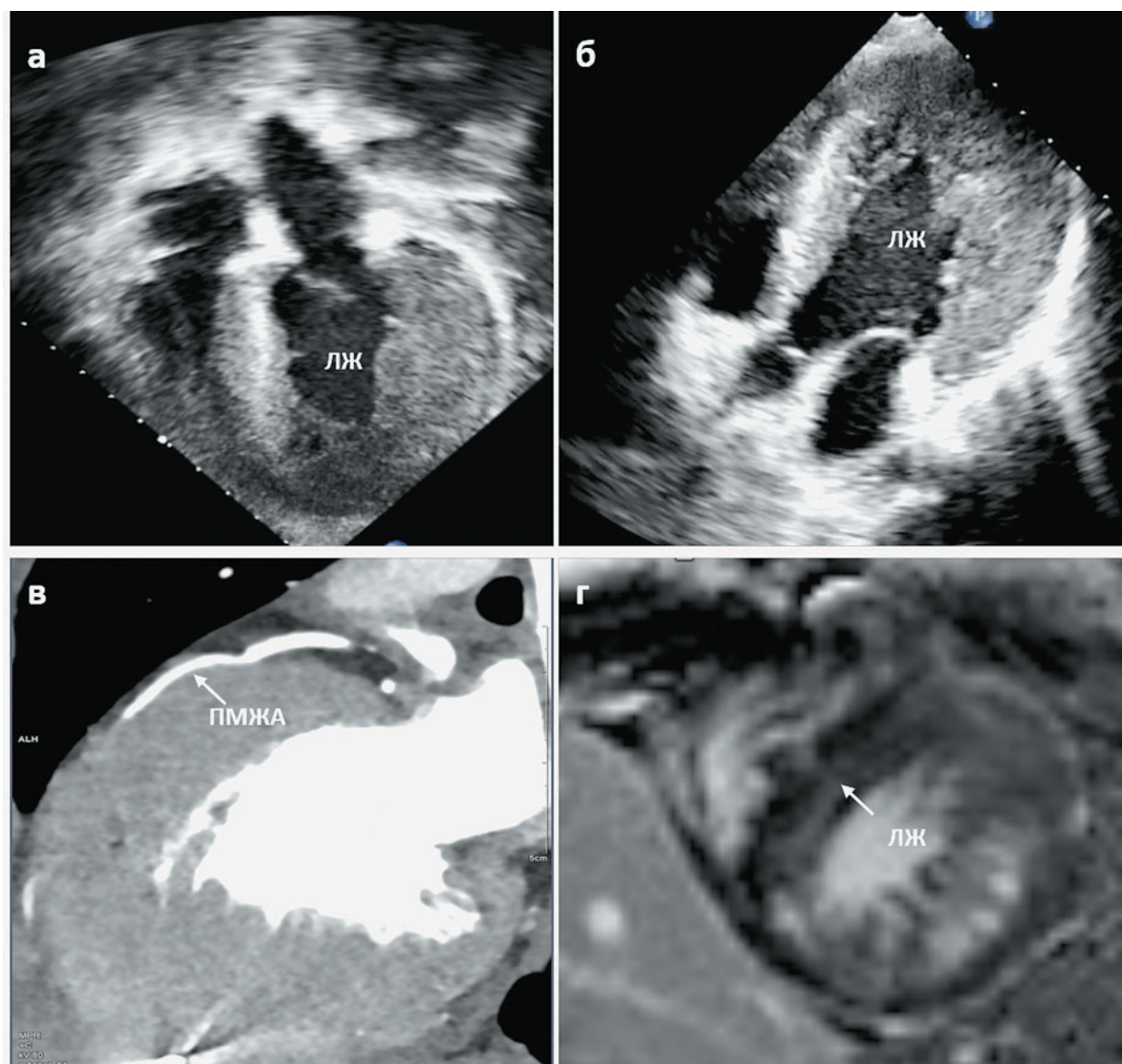


Рис. 4. Фрагменты эхокардиографии, МСКТ коронарографии и МРТ сердца с контрастированием пациентки 2 в возрасте 16 лет

Примечание: а — гипертрофия МЖП и ЗС левого желудочка, четырехкамерная позиция; б — гипертрофия верхушки ЛЖ, трехкамерная позиция; в — мышечный мостик ПМЖА по данным МСКТ коронарографии; г — участки фиброза миокарда левого желудочка (стрелка), отсроченное контрастирование, короткая ось.

Figure 4. Fragments of echocardiography, MSCT coronary angiography and MRI of the heart with contrast in patient 2 at the age of 16 years

Note: а — hypertrophy of the IVS and PW of the left ventricle, four-chamber position; б — hypertrophy of the LV apex, three-chamber position; в — muscle bridge of the LAD according to MSCT coronary angiography; д — areas of fibrosis of the left ventricular myocardium (arrow), late contrast enhancement, short axis.

чивых желудочковых нарушений ритма, срабатываний ИКД на фоне терапии атенололом в дозе 2 мг/кг/сут не зарегистрировано.

При офтальмологическом обследовании определялись признаки пигментного ретинита обоих глаз.

По данным стимуляционной электронейромиографии зарегистрированы негрубые изменения миогенного характера в двуглавой мышце плеча. МРТ мышц бедра, а также стимуляционная электронейромиография указанной области наличие патологических изменений не выявили. У девочки отмечалось интеллектуальное снижение (MMSE 20 баллов) без прогрессирования в динамике.

В ходе комплексного обследования обращали на себя внимание ультразвуковые признаки реактивных изменений печени в виде уплотнения тканей по ходу внутрипеченочных сосудов и желчных ходов. В связи с наличием повышения уровня ферментов, а также изменений, по данным ультрасонографии брюшной полости, девочке была проведена эластография печени и обнаружены признаки, соответствующие F2 стадии фиброза по шкале METAVIR. Она также наблюдалась у дерматолога в связи с наличием псориаза.

Клиническая картина мультисистемного поражения с преимущественным поражением сердца позволила заподозрить БД. С помощью таргетных панелей для высокопроизводительного секвенирования (NGS), охватывающих 17 генов, у пациентки была выявлена патогенная мутация в гене LAMP2 (c.928G> A (chrX:119576454 C>T, NM 001122606.1; rs104894858) в гетерозиготном состоянии, которая ассоциирована с БД. Данная мутация валидирована методом секвенирования по Сэнгеру.

Обсуждение

Согласно данным литературы, для БД характерны различия в клинической картине и течении заболевания в зависимости от пола. Как правило, у мужчин болезнь сопровождается поражением нескольких систем и органов, более тяжелым прогнозом и высокой летальностью во второй декаде жизни. У женщин заболевание характеризуется преимущественным вовлечением миокарда, в редких случаях отмечаются поражение мышц, нарушение когнитивных функций, а также офтальмологические проявления заболевания [10]. Особенностью представленных случаев является ранний дебют заболевания и мультисистемный вариант поражения, что весьма нетипично для течения БД у лиц женского пола. Основные данные клинической картины и лабораторно-инструментальных показателей пациенток с БД представлены в таблице 3.

В описанных нами случаях у обеих девочек первые признаки заболевания были зарегистрированы в более раннем возрасте, чем это характерно для девочек с БД: в первом случае — это поражение глаз в 3 года, во втором — поражение нервной системы в возрасте 7 лет. Примечательно, что, по данным J. M. Yang с соавторами (2020), поражение органов зрения происходит в поздний период и медленно прогрессирует. Так, в ходе двенадцатилетнего наблюдения за двумя женщинами с пигментной ретинопатией на фоне БД не было отмечено клинически значимого ухудшения остроты зрения или нарушения цвет-различающей функции [11]. В то же время рядом авторов пигментная ретинопатия, наоборот, рассматривается как один из ранних и порой единственных признаков наличия мутации в гене LAMP2. Интересно заключение В. Kousal и коллег (2021), которое было сделано после досконального изучения глазного дна 10 пациентов с БД и 1 носителя гена без клинических признаков заболевания. Так, у бессимптомной женщины отмечались аномальные паттерны при аутофлюоресцентной оценке в одном глазу, при нормальных данных других офтальмологических исследований [12]. Таким образом, офтальмологическое исследование является важным методом в алгоритме первичной диагностики БД в семьях с ранее известными случаями данного заболевания.

Следует отметить, что неврологические нарушения в виде умственной отсталости или когнитивного дефицита более характерны для мальчиков и встречаются примерно в 70–95 % случаев. Как правило, данные нарушения представляют собой легкие формы когнитивных расстройств [6]. У пациентки 2 наблюдался когнитивный дефицит, а также негрубые изменения миогенного характера в двуглавой мышце плеча, что, согласно литературным данным, редко встречается у женщин [6, 9].

У обеих девочек была обнаружена гипертрофия миокарда без обструкции выходного тракта ЛЖ, в возрасте 13 и 15 лет, что соответствует литературным данным. Так, согласно М. Brambatti с соавторами (2019), возраст дебюта фенотипа ГКМП имеет достоверную разницу у мужчин и у женщин и составляет 14 (10,0–18,0) и 16 (12,5–25,5) лет соответственно [8]. Фенотипические варианты поражения сердца также имеют гендерные особенности. Так, исследование М. Brambatti и коллег показало, что у женщин чаще регистрируются фенотипы ГКМП и ДКМП, 70,3 % и 29,3 % соответственно. У мужчин преимущественно встречается фенотип ГКМП — в 96,2 % случаев [8]. При этом различий в частоте обструкций выходного тракта ЛЖ в зависимости от пола не зарегистрировано.

Таблица 3. Данные клинической картины и лабораторно-инструментальных показателей пациенток

Table 3. Clinical, laboratory, instrumental features of patients

Параметр	Пациентка 1	Пациентка 2
Наблюдение с (возраст), лет	3	7
Дебют заболевания (поражение органа-мишени)	пигментная ретинопатия	когнитивные нарушения
Поражение сердца (да/нет)	Да	Да
Фенотип КМП	Гипертрофический	Гипертрофический
Возраст дебюта КМП	13	15
Отягощенный семейный анамнез со стороны сердечно-сосудистой системы (да/нет)	Нет	Да
Возраст установления диагноза БД	13	15
Ретинопатия (да/нет)	Да	Да
Когнитивные расстройства (да/нет)	Нет	Да
Миопатический компонент (да/нет)	Нет	Да
Предсердные нарушения ритма (да/нет)	Да	Да
АСТ (10–31) Ед/л	51	61,6
ЛДГ (225–450) Ед/л	470	1004
КФК (35–165 Ед/л)	185	118
Тропонин I (0–0.016 нг/мл)	7.433	0.084
NT-proBNP (< 206 пг/мл)	722	2933
Локализация гипертрофии	срединные, апикальные сегменты	срединные, апикальные сегменты
МЖП, мм	23	20
Z-score МЖП (Boston Z-score)	9.5	8.63
ЗС, мм	23	21
Z-score ЗС (Boston Z-score)	11.5	8.8
Наличие обструкции на ВТЛЖ (да/нет)	Нет	Нет
Сократительная способность ЛЖ	Норма	Норма
Диастолическая дисфункция ЛЖ (да/нет)	Да	Да
Индекс объема ЛП, мл/м ² (< 34)	36	22
Наличие фиброза по данным МРТ сердца (да/нет)	Да	Да
Степень фиброза по данным МРТ сердца	распространенный	очаговый

Примечание: КМП — кардиомиопатия; БД — болезнь Данона; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; КФК — креатинфосфокиназа; КФК-МВ — фракция МВ креатинфосфокиназы; NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона (В-типа); МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗС — задняя стенка; ВТЛЖ — выходной тракт левого желудочка; ЛЖ — левый желудочек; ЛП — левое предсердие; МРТ — магнитно-резонансная томография.

Note: CMP — cardiomyopathy; DD — Danon disease; AST — aspartate aminotransferase; LDH — lactate dehydrogenase; CPK — creatine phosphokinase; CPK-MB — creatine phosphokinase fraction MB; NT-proBNP — N-terminal propeptide of natriuretic hormone (B-type); IVS — interventricular septum; PW — posterior wall; LVOT — left ventricular outflow tract; LV — left ventricle; LA — left atrium; MRI — magnetic resonance imaging.

В обоих представленных клинических случаях регистрировались суправентрикулярные нарушения ритма в виде ПТ, ПЭ. По данным исследования S. Jhaveri с соавторами (2019), у половины пациентов с БД отмечались суправентрикулярные нарушения ритма, наиболее часто ПТ и фибрилляция предсердий [13].

На ЭКГ у пациентов с БД нередко выявляется паттерн предвозбуждения желудочков с участием дополнительных путей проведения (атриовентрикулярных или, наиболее часто, фасцикуловентрикулярных). Так, D. Bousek с коллегами (2011) обнаружили признаки предвозбуждения желудочков у 68,2 % мужчин и 26,7 % женщин при регистрации поверхностной ЭКГ, которые были отнесены к проявлению феномена WPW [5]. Однако следует отметить, что ни одному пациенту при этом не выполнялось электрофизиологическое исследование с целью подтверждения дополнительных путей проведения [5].

Интересной является интерпретация паттерна предвозбуждения желудочков на ЭКГ у пациентов с БД в разных исследованиях.

По одной из гипотез, экстраполируя результаты исследований на животных с мутациями PRKAG2, считалось, что миоциты, накапливающие гликоген, нарушают целостность атриовентрикулярного фиброзного кольца. Таким образом, аномальные атриовентрикулярные соединения и обуславливают характерный паттерн, также наблюдаемый у пациентов с БД [14].

Другой гипотезой является наличие фасцикуловентрикулярных путей, которые представляют собой дополнительные пути проведения, соединяющие пучок Гиса или его ветви с рабочим миокардом желудочка. Поскольку эти пути не сообщаются с предсердиями и желудочками и расположены дистальнее атриовентрикулярного узла, фасцикуловентрикулярные пути не могут служить субстратом для возникновения тахикардии re-entry [14].

Так, Jhaveri и коллеги в своей работе подтвердили наличие фасцикуловентрикулярных путей у 3 из 4 пациентов, имевших признаки предвозбуждения желудочков [13]. Авторы объясняют этиологию преждевременного возбуждения желудочков у некоторых пациентов с БД именно наличием фасцикуловентрикулярных путей, а не атриовентрикулярных путей [13].

В то же время Konrad с коллегами, которые выполнили эндокардиальное электрофизиологическое исследование 4 пациентам мужского пола с признаками феномена WPW по данным ЭКГ, не подтвердили наличие дополнительных путей проведения ни в одном из четырех случаев [15].

В нашем исследовании у пациентки 1 также были выявлены изменения на ЭКГ, которые описывались как признаки предвозбуждения желудочков — феномен WPW. Однако при проведении эндокардиального ЭФИ данных за наличие дополнительного пути проведения получено не было.

Обеим нашим пациенткам была проведена имплантация ИКД, которая рекомендована для профилактики ВСС. Между тем, стоит отметить, что ИКД не всегда эффективен в предупреждении жизнеугрожающих нарушений ритма при БД. Так, Maon с соавторами (2009) показали, что у 5 из 7 пациентов с ИКД при проспективном наблюдении летальный исход наступил в результате эпизода фатальной аритмии [16], и только своевременная трансплантация сердца (ТС) способствовала выживаемости при БД [8]. Это также подтверждается результатами наблюдательного исследования K. N. Hong и коллег (2022), в котором из 38 трансплантированных пациентов (соотношение мужчин и женщин 1:1) 5-летняя выживаемость после ТС составила 87,1 % (95 % ДИ: 63,6 %–95,9 %) случаев [17].

Следует отметить, что декомпенсация сердечной недостаточности у мужчин наблюдается раньше, чем у женщин 21 (17,0–25,0) лет и 28 (18,0–50,0) лет соответственно. При этом возраст первичного комбинированного исхода (смерть, VAD, ТС), согласно литературным данным, у мужчин составляет 23 (19,0–32,0) года, у женщин 38 (28,0–52,0) лет [18]. В представленных нами клинических случаях у обеих девочек в настоящее время сохранена сократительная способность правого и левого желудочков. Они получают антиаритмическую терапию с положительным эффектом и симптоматическую терапию.

Представленные клинические случаи характеризуются полиорганностью поражения. Согласно D. Miani с соавторами (2012), такое разнообразие клинических проявлений у гетерозиготных женщин может быть связано с ошибкой X-инактивации немутированной хромосомы или с неоднородным распределением потери LAMP2 вследствие зональной инактивации X-хромосомы [18]. Молекулярно-генетическое исследование, проведенное у наших пациенток, подтвердило наличие патогенной мутации в гене LAMPB2.

По данным литературы, одним из наиболее часто встречающихся вариантов гена является мутация с.928G>A (с пропуском экзона 7), которая была обнаружена у пациентки 2. Gourzi и коллеги (2018) описали клинический случай развития заболевания у сестер-близнецов, у которых была обнаружена мутация с.928G>A и дебют заболе-

вания после 30 лет был ассоциирован с развитием выраженной дилатации камер сердца с быстро прогрессирующей сердечной недостаточностью [19]. Другие сообщения о пациентах с данной мутацией описывали типичное течение БД у мальчиков с проявлениями миопатии и фенотипа ГКМП [20]. Другой случай данной патологии, описанный Рора с соавторами (2020), у женщины 24 лет с мутацией с.928G>A указывает на возможную конверсию фенотипа кардиомиопатии на фоне острого миокардита. Обнаруженные признаки гипертрофии кардиомиоцитов и нарушения архитектоники миокарда по результатам эндомикардиальной биопсии у данной пациентки послужили поводом для проведения молекулярно-генетического исследования [21].

Мутация с.864+3_864+6delGAGT, которая была обнаружена у первой пациентки, реже описывается в научной литературе. Вуй и коллеги (2008) привели случай течения БД у 16-летнего юноши, у которого преобладали симптомы гипертрофического фенотипа кардиомиопатии (КМП) и миопатии. Подростку дважды была проведена ТС, однако после второй трансплантации проявились синдромы выраженной миопатии [22]. Другой случай БД с подобной мутацией был описан в Республике Беларусь: у 30-летнего мужчины отмечалась симметричная форма гипертрофического фенотипа КМП с конверсией в дилатационный фенотип, признаки периферической миопатии и снижение когнитивного статуса. Пациенту было имплантировано ресинхронизирующее устройство с функцией кардиовертера-дефибриллятора с последующим наблюдением [23].

Необходимо подчеркнуть, что разработка генной терапии, в том числе и для БД, на сегодня является одним из перспективных направлений. Так, Rossano с соавторами (2022) представил результаты первой фазы клинического испытания препарата RP-A501 — аденоассоциированного вируса, содержащего нормальную копию человеческого гена LAMP2B, — у мужского пола с БД, в данное исследование вошли только 2 мальчика. Ученые продемонстрировали безопасность и эффективность данной терапии. Согласно результатам исследования, у пациентов наблюдается повышение экспрессии LAMP2B, отмечено улучшение аутофагии в кардиомиоцитах, а также выявлена положительная динамика лабораторных, эхокардиографических и клинических параметров. В настоящее время планируется проведение второй фазы исследования [24].

Таким образом, представленные клинические случаи демонстрируют ранний дебют БД у дево-

чек (3 и 7 лет), первичной манифестацией которой являются поражения органов зрения и неврологические нарушения, что весьма нехарактерно для женского пола. Следует отметить, что, несмотря на наличие типичных патогномоничных признаков заболевания, для постановки верного диагноза в обоих случаях потребовалось около 10 лет. Сложности диагностики, на наш взгляд, в первую очередь обусловлены недостаточной осведомленностью практикующих врачей о том, что БД у девочек может протекать с неклассической для них клинической картиной. Только тщательное обследование и выявление прогрессирующей гипертрофии миокарда в совокупности с другими клиничко-инструментальными данными, в том числе результатами молекулярно-генетического исследования, позволили заподозрить и подтвердить мультисистемное генетическое заболевание из группы болезней накопления гликогена — БД.

Заключение

Ранний дебют заболевания и нетипичная клиническая картина с развитием мультисистемного поражения при БД также встречаются у девочек. Ранняя диагностика основывается на патогномоничных клиничко-инструментальных признаках заболевания, таких как экстракардиальные нарушения, поражение сердца,отягощенный семейный анамнез, случаи ВСС в семье. Тщательное мультидисциплинарное обследование детей до генетической верификации позволяет заподозрить наследственное заболевание с высоким риском ВСС — БД. Безусловно, ключевая роль в диагностике данной патологии принадлежит молекулярно-генетическому исследованию. Подробное изучение фенотип-генотипических корреляций в будущем позволит как выявить факторы неблагоприятного течения заболевания, так и определиться с тактикой ведения пациентов с БД.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование / Funding

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022). / The research 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. Danon MJ, Oh SJ, DiMauro S, et al. Lysosomal glycogen storage disease with normal acid maltase. *Neurology*. 1981;31(1):51–57. DOI:10.1212/wnl.31.1.51.
2. Nishino I, Fu J, Tanji K, et al. Primary LAMP-2 deficiency causes X-linked vacuolar cardiomyopathy and myopathy (Danon disease). *Nature*. 2000;406(6798):906–910. DOI:10.1038/35022604.
3. List of variants in gene LAMP2. Clin Var Miner database <https://clinvarminer.genetics.utah.edu/variants-by-gene/LAMP2/significance/any.htm> (28 July 2023)
4. Yang Z, Funke BH, Cripe LH, et al. LAMP2 microdeletions in patients with Danon disease. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010;3(2):129–137. DOI:10.1161/CIRCGENETICS.109.901785.
5. Boucek D, Jirikowic J, Taylor M. Natural history of Danon disease. *Genet Med*. 2011;13(6):563–568. DOI:10.1097/GIM.0b013e31820ad795.
6. Sugie K, Komaki H, Eura N, et al. A Nationwide Survey on Danon Disease in Japan. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3507. Published 2018 Nov 8. DOI:10.3390/ijms19113507.
7. Prall FR, Drack A, Taylor M, et al. Ophthalmic manifestations of Danon disease. *Ophthalmology*. 2006;113(6):1010–1013. DOI:10.1016/j.ophtha.2006.02.030.
8. Brambatti M, Caspi O, Maolo A, et al. Danon disease: Gender differences in presentation and outcomes. *Int J Cardiol*. 2019;286:92–98. DOI:10.1016/j.ijcard.2019.01.020.
9. López-Sainz Á, Salazar-Mendiguchía J, García-Álvarez A, et al. Clinical Findings and Prognosis of Danon Disease. An Analysis of the Spanish Multicenter Danon Registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019;72(6):479–486. DOI:10.1016/j.rec.2018.04.035.
10. Lotan D, Salazar-Mendiguchía J, Mogensen J, et al. Clinical Profile of Cardiac Involvement in Danon Disease: A Multicenter European Registry. *Circ Genom Precis Med*. 2020;13(6):e003117. DOI:10.1161/CIRCGEN.120.003117.
11. Yang JM, Lee BH, Nam GB, et al. Long-Term Follow-Up of Peripheral Pigmentary Retinopathy in Asian Patients with Danon Disease. *Genes (Basel)*. 2020;11(11):1356. DOI:10.3390/genes11111356.
12. Kousal B, Majer F, Vlaskova H, et al. Pigmentary retinopathy can indicate the presence of pathogenic LAMP2 variants even in somatic mosaic carriers with no additional signs of Danon disease. *Acta Ophthalmol*. 2021;99(1):61–68. DOI:10.1111/aos.14478.
13. Jhaveri S, Herber J, Zahka K, et al. Arrhythmias and fasciculoventricular pathways in patients with Danon disease: A single center experience. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30(10):1932–1938. DOI:10.1111/jce.14049.
14. Montañés ME, Granados MA, Valverde M, et al. Wolff Parkinson white pattern in Danon disease: When preexcitation is not what it seems. *J Electrocardiol*. 2020;62:161–164. DOI:10.1016/j.jelectrocard.2020.08.020.
15. Konrad T, Sonnenschein S, Schmidt FP, et al. Cardiac arrhythmias in patients with Danon disease. *Europace*. 2017;19(7):1204–1210. DOI:10.1093/europace/euw215.
16. Maron BJ, Roberts WC, Arad M, et al. Clinical outcome and phenotypic expression in LAMP2 cardiomyopathy. *JAMA*. 2009;301(12):1253–1259. DOI:10.1001/jama.2009.371.
17. Hong KN, Battikha C, John S, et al. Cardiac Transplantation in Danon Disease. *J Card Fail*. 2022;28(4):664–669. DOI: 10.1016/j.cardfail.2021.11.007.
18. Miani D, Taylor M, Mestroni L, et al. Sudden death associated with danon disease in women. *Am J Cardiol*. 2012;109(3):406–411. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.09.024.
19. Gourzi P, Pantou MP, Gkouziouta A, et al. A new phenotype of severe dilated cardiomyopathy associated with a mutation in the LAMP2 gene previously known to cause hypertrophic cardiomyopathy in the context of Danon disease. *Eur J Med Genet*. 2019;62(1):77–80. DOI: 10.1016/j.ejmg.2018.05.015.
20. Bertini E, Donati MA, Broda P, et al. Phenotypic heterogeneity in two unrelated Danon patients associated with the same LAMP-2 gene mutation. *Neuropediatrics*. 2005;36(5):309–313. DOI:10.1055/s-2005-872844.
21. Popa MA, Klingel K, Hadamitzky M, et al. An unusual case of severe myocarditis in a genetic cardiomyopathy: a case report. *Eur Heart J Case Rep*. 2020;4(4):1–7. Published 2020 Jun 9. DOI: 10.1093/ehjcr/ytaa124.
22. Bui YK, Renella P, Martinez-Agosto JA, et al. Danon disease with typical early-onset cardiomyopathy in a male: focus on a novel LAMP-2 mutation. *Pediatric Transplantation*. 2008;12(2):246–250. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2007.00874.x.
23. Vaikhanskaya T, Sivitskaya L, Danilenko N. Danon disease: A rare systemic disorder with the LAMP2-cardiomyopathy. *Russ J Cardiol*. 2017;10 (150): 93–99. In Russian [Вайханская Т.Г., Сивицкая Л.Н., Даниленко Н.Г. и др. Болезнь Данона: редко выявляемое системное заболевание с LAMP2-кардиомиопатией. Российский кардиологический журнал. 2017; 10(150):93–99]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-10-93-99.
24. Rossano J, Taylor M, Lin K, et al. Abstract 11117: Phase 1 Danon Disease Results: The First Single Dose Intravenous (IV) Gene Therapy (RP-A501) With Recombinant Adeno-Associated Virus (AAV9:LAMP2B) for a Monogenic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2022;146:A11117. DOI: 10.1161/circ.146.suppl_1.11117Circulation. 2022;146:A11117.

Информация об авторах:

Фетисова Светлана Григорьевна, младший научный сотрудник НИЦ неизвестных, редких и генетически

обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», врач — детский кардиолог отделения кардиологии и медицинской реабилитации детского лечебно-реабилитационного комплекса Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Алексеева Дарья Юрьевна, к.м.н., научный сотрудник НИО неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Абдуллаев Александр Низаминович, врач — детский кардиолог, слушатель цикла профессиональной переподготовки «детская кардиология» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Вершинина Татьяна Леонидовна, врач — детский кардиолог высшей категории, заведующий отделением детской кардиологии и медицинской реабилитации Детского лечебно-реабилитационного комплекса ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Рыжков Антон Владимирович, врач-рентгенолог, заведующий отделением магнитно-резонансной томографии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Баев Микаэл Сагитович, врач-рентгенолог отделения магнитно-резонансной томографии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Костарева Анна Александровна, д.м.н., директор Института молекулярной биологии и генетики, доцент кафедры внутренних болезней Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Первунина Татьяна Михайловна, д.м.н., врач-педиатр, директор Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Васичкина Елена Сергеевна, д.м.н., руководитель НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры детских болезней лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Svetlana G. Fetisova, Junior Researcher, Research Institute of Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Pediatric Cardiologist, Department of Pediatric Cardiology and Medical Rehabilitation of Perinatology and Pediatrics of the Almazov National Medical Research Centre;

Darya Yu. Alekseeva, SM, Researcher, Research Institute of Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases, World-Class Research Centre for Personalized

Medicine of the Almazov National Medical Research Centre;

Alexander N. Abdullaev, pediatric cardiologist, student of the cycle of professional retraining “children’s cardiology” of the Almazov National Medical Research Centre;

Tatyana L. Vershinina, pediatric cardiologist of the highest category, Head of the Department of Pediatric Cardiology and Medical Rehabilitation of Perinatology and Pediatrics of the Almazov National Medical Research Centre,

Anton V. Ryzhkov, radiologist, Head of the Department of Magnetic Resonance Imaging of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre;

Makael S. Baev, Radiologist, Department of Magnetic Resonance Imaging, Almazov National Medical Research Centre;

Anna A. Kostareva, MD, Director of the Institute of Molecular Biology and Genetics, Associate Professor of the Department of Internal Diseases of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre;

Tatyana M. Pervunina, MD, pediatrician, Director of the Institute of Perinatology and Pediatrics of the Almazov National Medical Research Centre;

Elena S. Vasichkina, PhD, MD, Head of the Scientific Research Centre for Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Professor of the Department of Pediatric Diseases of the Medical Faculty of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre.

ВНУТРИМОЗГОВОЕ КРОВОИЗЛИЯНИЕ ВСЛЕДСТВИЕ РАЗРЫВА ВЕНОЗНОЙ АНГИОМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Шнякин П. Г.^{1,2}, Милехина И. Е.^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия

² Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница», Красноярск, Россия

Контактная информация:

Милехина Илона Евгеньевна,
ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф.
В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава
России,
ул. Партизана Железняка, зд. 1,
Красноярск, Россия, 660022.
E-mail: eie-89@mail.ru

Статья поступила в редакцию 05.02.2024
и принята к печати 04.05.2024.

Резюме

Венозные ангиомы головного мозга являются одной из самых частых цереброваскулярных аномалий и нередко обнаруживаются при нейровизуализации у людей с неспецифическими жалобами. Принято считать, что венозные ангиомы имеют доброкачественное течение и не нуждаются в наблюдении и лечении. При этом описаны случаи спонтанного тромбоза венозных ангиом с развитием ишемического инсульта и возможного их участия в вазоневральном конфликте и эпилептогенезе. Наибольшее количество публикаций касаются разрывов венозных ангиом с формированием внутримозговых гематом. В статье представлено собственное клиническое наблюдение молодого пациента с внутримозговым кровоизлиянием вследствие разрыва крупной венозной ангиомы, потребовавшим хирургического лечения. Также представлен обзор научных публикаций по частоте кровоизлияний из венозных ангиом, факторам риска и тактике ведения таких пациентов.

Ключевые слова: венозная ангиома, венозная аномалия развития, геморрагический инсульт.

Для цитирования: Шнякин П.Г., Милехина И.Е. Внутримозговое кровоизлияние вследствие разрыва венозной ангиомы головного мозга (клинический случай и обзор литературы). Трансляционная медицина. 2024; 11(2): 216-222. DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-2-216-222. EDN: NZCGGS

INTRACEREBRAL HEMORRHAGE DUE TO RUPTURE OF VENOUS ANGIOMA OF THE BRAIN (CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW)

Pavel G. Shnyakin^{1,2}, Ilona E. Milekhina^{1,2}

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

² Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia

Corresponding author:

Ilona E. Milekhina,
Krasnoyarsk State Medical University named
after Prof. V. F. Voino-Yasenetsky,
Partizana Zheleznyaka str., 1, Krasnoyarsk,
Russia, 660022.
E-mail: eie-89@mail.ru

Received 05 February 2024, accepted
04 May 2024.

Abstract

Venous cerebral angiomas are one of the most common cerebrovascular anomalies and are often detected by neuroimaging in people with nonspecific complaints. It is generally accepted that venous angiomas have a benign course and do not require observation and treatment. At the same time, cases of spontaneous thrombosis of venous angiomas with the development of ischemic stroke are described, their possible participation in vasoneural conflict and epileptogenesis. The largest number of publications concern ruptures of venous angiomas with the formation of intracerebral hematomas. The article presents our own clinical observation of a young patient with intracerebral hemorrhage due to the rupture of a large venous angioma, which required surgical treatment. A review of scientific publications on the frequency of hemorrhages from venous angiomas, risk factors and management of such patients is also presented.

Key words: hemorrhagic stroke, venous angioma, venous malformation.

For citation: Shnyakin PG, Milekhina IE. Intracerebral hemorrhage due to rupture of venous angioma of the brain (case report and literature review). Translational Medicine. 2024; 11(2): 216-222. (In Rus.) DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-2-216-222. EDN: NZCGGS

Список сокращений: АВМ — артериовенозная мальформация, ВА — венозная ангиома, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, РСЦ — региональный сосудистый центр.

Введение

Венозные ангиомы (ВА) головного мозга встречаются в популяции в 2–3 % случаев [1–3], поэтому нередко выявляются при выполнении МРТ головного мозга здоровым людям с неспецифическими жалобами, в первую очередь на головную боль.

ВА представляет собой слияние нескольких радиально ориентированных вен в единую крупную

дренирующую вену [3–5], что получило рентгенологический термин «голова медузы» (рис. 1).

Гистологической особенностью ВА является отсутствие эластичной пластинки и гладкомышечного слоя [6].

Этиология ВА изучена недостаточно. Считается, что ВА являются результатом аплазии, гипоплазии или ранней окклюзии нормально развивающихся медуллярных вен [3, 7, 8].

В 1986 году P. Lasjaunias вместо термина «венозная ангиома» предложил использовать понятие «венозная аномалия развития», как более полно отражающее характер данной патологии, что было одобрено многими исследователями.

Поэтому в зарубежной литературе часто используется именно этот термин [7]. Однако, учитывая, что русскоязычным специалистам более знакомо и привычно понятие «венозная ангиома», в данной статье будем пользоваться им.

По классификации X. G. Yu и соавторов (2018), ВА подразделяются на несколько типов: тип А — располагаются в полушарии головного мозга и дренируются в поверхностную корковую вену или синус твердой мозговой оболочки; тип В — располагаются в полушарии головного мозга и дренируются во внутренние вены головного мозга; тип С — располагаются в полушарии головного мозга и дренируются в субэпендимальную вену; тип D — располагаются в мозжечке; тип E — располагаются в стволе мозга; тип F — располагаются подкожно или в области околоносовой пазухи [9].

Традиционно считается, что ВА не представляют угрозу для здоровья, кроме того, несут важное функциональное значение, обеспечивая отток крови от нормальных структур мозга. При этом описаны случаи развития ишемических осложнений на фоне тромбоза ВА, участие ВА в вазоневральном конфликте, а также их роль в формировании очагов эпилептической активности [5, 10–14].

Самое грозное осложнение — разрыв ВА с внутримозговым кровоизлиянием [8, 15–20]. Учитывая, что ВА является низкопоточной аномалией, чаще встречается небольшое кровоизлияние при ее разрыве. Однако в некоторых случаях могут формироваться большие гематомы, требующие хирургического удаления.

Крупных исследований по тактике ведения пациентов с разрывами ВА не существует, а мнения экспертов иногда расходятся. Поэтому очень важно фиксировать эти редкие клинические наблюдения, чтобы разработать оптимальную тактику ведения пациентов.

Клинический случай

Пациент Х., 29 лет, доставлен скорой помощью в первичный сосудистый центр г. Норильска с подозрением на нарушение мозгового кровообращения. Известно, что заболел остро, когда на работе развилась сильная головная боль, нарушилась речь и ослабли правые конечности. По данным МСКТ головного мозга выявлено внутримозговое кровоизлияние в левой лобной доле. По МСКТ-ангиографии не исключается разрыв артериовенозной мальформации. Принято решение о переводе пациента санитарной авиацией в региональный сосудистый центр (РСЦ) г. Красноярск для дообследования и определения тактики ведения. Из-за нечеткой погоды пациента удалось эвакуировать в РСЦ только через четверо суток от поступления. При поступлении в РСЦ пациент в умеренном оглушении (14 баллов шкалы комы Глазго), зрачки D=S, фотореакции сохранены, движение глазных яблок в полном объеме, лицо симметрично. Правосторонняя гемиплегия. Симптом Бабинского справа положительный. Ригидность мышц затылка до 8 см, симптом Кернига 120°. По МСКТ головного мозга определяется внутримозговая гематома в левой лобной доле (парасагиттально), объемом 38 мл³, с признаками начавшегося лизиса. По МСКТ-ангиографии по переднебоковому краю кровоизлияния определяется крупная венозная ангиома, дренирующаяся в верхний сагиттальный синус (рис. 2).

Для дифференцирования ВА от артериовенозной мальформации (АВМ) выполнена церебральная ангиография. Данных за АВМ нет. Однако, учитывая молодой возраст пациента, грубый неврологический дефицит и вероятность того, что имеется сдавленный гематомой клубок АВМ или ассоциированная с ВА кавернозная ангиома, принято решение об операции.

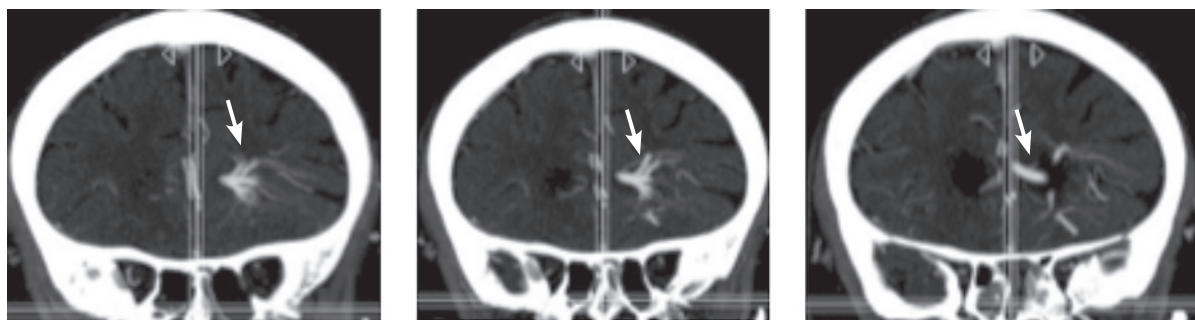


Рис. 1. МСКТ сосудов головного мозга. Стрелкой указана венозная ангиома, дренирующаяся в субэпендимальную вену

Figure 1. MSCT of brain vessels. The arrow indicates a venous angioma draining into the subependymal vein

Выполнена костно-пластическая трепанация черепа в левой лобной области. Под нейронавигационным контролем определена локализация гематомы и ВА. Под микроскопическим увеличением выполнено микрохирургическое удаление внутримозговой гематомы в виде сгустков и жидкой крови. Участков, подозрительных на АВМ или кавернозную ангиому, не обнаружено. Сгустки сданы на гистологическое исследование (при последующем гистологическом исследовании патологических сосудистых образований также не обнаружено). По передней стенке ложа удаленной гематомы определяется крупная венозная ангиома с умеренным кровотечением из нее. Попытки остановить кровотечение гемостатическими средствами без эффекта. Попытка точечной коагуляции только усилила кровотечение, и пришлось

коагулировать ВА на протяжении. Кровотечение остановлено. Визуально на фоне коагуляции ВА перифокальный отек не усилился.

На следующие сутки после операции на контрольной МСКТ головного мозга гематома удалена totally, отмечается пневмоцефалия над лобными долями. Признаков усиления отека или формирования венозного инсульта нет (рис. 3).

В первые сутки после операции пациент экстубирован, отмечается появление движений в правых конечностях до 2 баллов. На фоне реабилитационных мероприятий на момент выписки (12-е сутки от поступления): сознание ясное, ориентирован в месте и времени, контакту доступен. Зрачки D=S, фотореакция живая. Нистагма нет. Двигательная сфера: правосторонний гемипарез до 4,5 балла. Сухожильные рефлексы D>S.

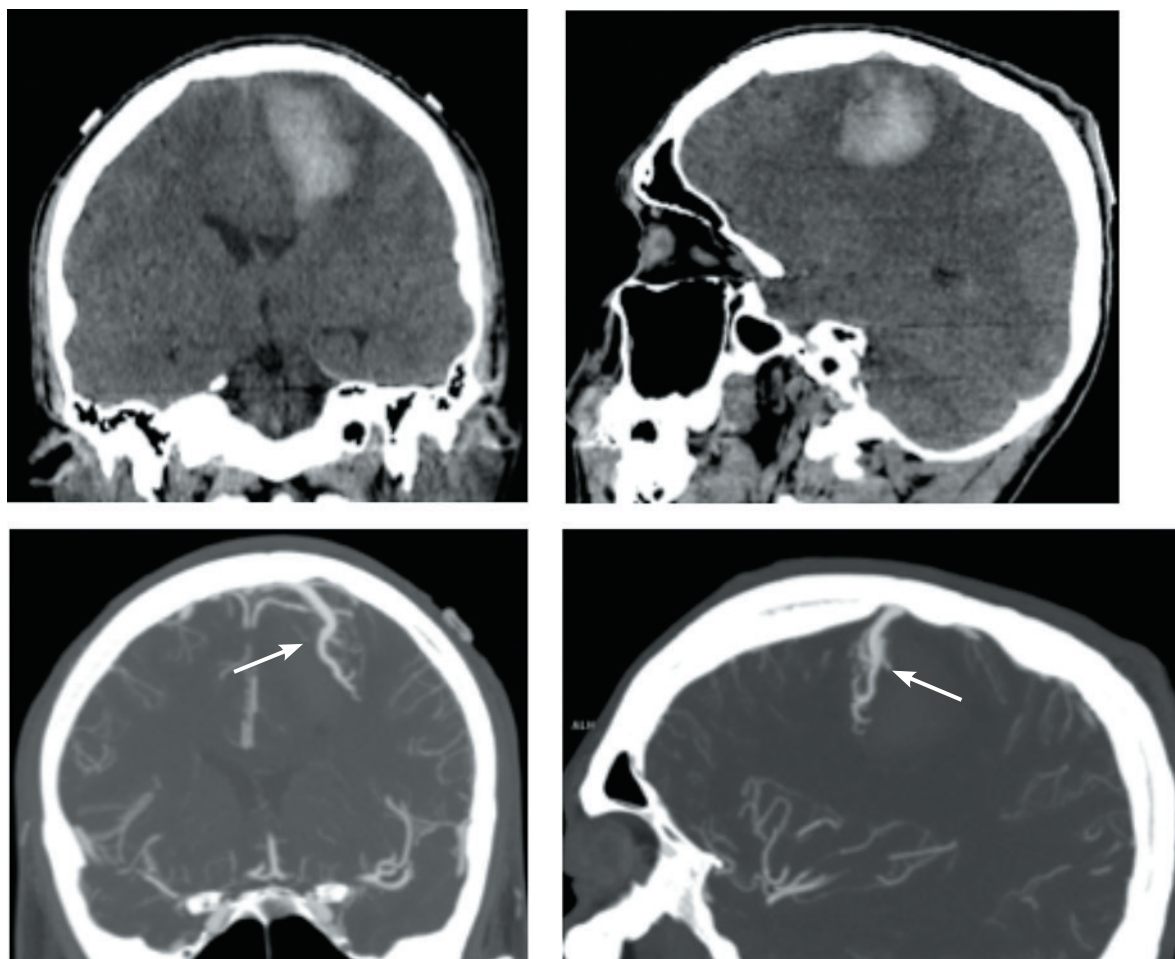


Рис. 2. МСКТ и МСКТ-ангиография головного мозга пациента X. В левой лобной доле (парасагитально) определяется внутримозговая гематома. По переднебоковой поверхности гематомы располагается крупная венозная ангиома (указана стрелкой)

Figure 2. MSCT and MSCT angiography of the brain of patient X. An intracerebral hematoma is determined in the left frontal lobe (parasagittal). On the anterolateral surface of the hematoma there is a large venous angioma (indicated by an arrow)

Мышечный тонус справа повышен. Патологических рефлексов нет.

Обсуждение

Кровоизлияния из ВА описаны в ряде научных работ. Первой из них можно считать опубликованный в 1967 году Р. А. Wolf и соавторами случай пациента, умершего от внутримозгового кровоизлияния из венозной ангиомы, которая была выявлена на секции [21].

По данным Т. В. Garner и коллег (1991), риск кровоизлияния из ВА составляет 0,22 % в год [8]. В серии наблюдений Х. Li и соавторов (2016) внутримозговые кровоизлияния из ВА встречались в 0,59 % случаев [17]. По данным, представленным в исследовании К. Amulug и коллег (2016), риск разрыва ВА может достигать 0,7 %, особенно при локализации в задней черепной ямке [22]. К. Mizokami и соавторы (2001) описывают два случая кровоизлияния в ствол головного мозга вследствие разрыва ВА [15]. По данным А. Н. Silva и коллег (2020), у детей риск разрыва ВА в семь раз выше, чем у взрослых, особенно при локализации в мозжечке [23].

Однако причинами кровоизлияний могут быть не ВА, а часто ассоциированные с ними кавернозные ангиомы, которые плохо визуализируются на МСКТ и МРТ на фоне гематомы. О. Marzouk и соавторы (2021) описывают клинический случай женщины 58 лет, у которой по МСКТ были выявлены внутримозговое кровоизлияние в мозжечок и венозная ангиома в проекции гематомы. Пациентка лечилась консервативно. Через 3 месяца

выполнено МРТ головного мозга: на фоне лизиса гематомы выявлена кавернозная ангиома, явившаяся причиной кровоизлияния [18].

Сосуществование ВА и кавернозной ангиомы, согласно разным авторам, встречается в 13–62,5 % случаев [3, 4, 24, 25]. По данным R. Aoki и коллег (2016) и N. Ucler и соавторов (2019), большинство кровоизлияний связаны с разрывом ассоциированных с ВА кавернозных ангиом, а не самих ВА [3, 14]. По данным S. I. Abdulrauf и коллег (1999) и P. S. Idiculla и соавторов (2020), при сочетании кавернозной ангиомы и ВА риск разрыва обеих патологий больше, чем при их изолированном наличии [26, 27]. В нашем наблюдении прицельно интраоперационно под микроскопическим увеличением исследовалось наличие возможного разрыва ассоциированной кавернозной ангиомы, однако ни визуально, ни при гистологическом исследовании сгустков оно не подтвердилось.

По другим данным, разрывам подвергаются «артеризованные» ВА, когда имеется артериальный сброс по типу артериовенозных шунтов [28, 29]. Т. Fujimoto и соавторы (2013) описывают случай массивного кровоизлияния в мозжечок у 8-летнего мальчика вследствие разрыва ВА с наличием артериовенозного шунта [20]. Y. Pilipenko и коллеги (2018) описывают случай артеризации ВА (формирование артериовенозного шунта) у ребенка, что привело к разрыву ВА и формированию внутримозговой гематомы, потребовавшей хирургического удаления. Вторым этапом выполнено иссечение ВА с благоприятным клиническим исходом [16]. В нашем наблюдении, по данным це-

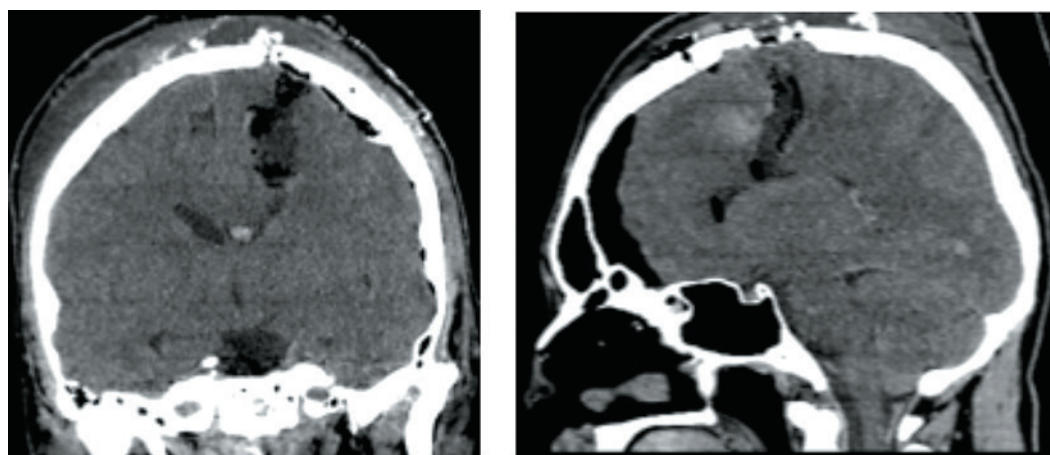


Рис. 3. МСКТ головного мозга пациента X. 1-е сутки после операции. Внутримозговая гематома удалена радикально. Признаков усиления отека или формирования венозного инсульта нет

Figure 3. MSCT of the brain of patient X. 1st day after surgery. The intracerebral hematoma was radically removed. There are no signs of increased edema or the formation of a venous stroke

ребральной ангиографии, раннего артериального сброса в ВА не наблюдалось.

По тактике ведения пациентов с кровоизлиянием в зоне ВА единого мнения среди специалистов нет. Некоторые авторы считают, что хирургическая или эндоваскулярная облитерация ВА сопряжена со значительным риском развития острого нарушения мозгового кровообращения. Даже если показано удаление гематомы, эти авторы не рекомендуют вмешательство на ВА в силу риска развития обширного венозного инсульта [2, 19, 27, 30, 31]. Но нужно учитывать, что интраоперационно при удалении гематомы возможно развитие кровотечения из ВА, которое может быть трудноостановимо с сохранением проходимости ВА. При этом, как показано в нашем клиническом случае, коагуляция и выключение крупной ВА не всегда приводит к грубому нарушению венозного оттока и, тем более, к венозному инсульту. Это может быть связано с тем, что в области белого вещества и подкорковых структур головного мозга имеется развитая сеть венозных анастомозов, и даже выключение крупного венозного коллектора может не привести к нарушению мозгового кровообращения.

Заключение

Разрыв ВА является относительно редким осложнением естественного течения данной аномалии. В этой связи случайно выявленные ВА не требуют хирургического лечения для профилактики их разрыва. При небольших кровоизлияниях из ВА рекомендовано консервативное лечение пациентов. При большой внутримозговой гематоме вследствие разрыва ВА может потребоваться операция.

При решении вопроса об оперативном лечении и вмешательстве на ВА целесообразно провести церебральную ангиографию для исключения наличия артериовенозного шунта. На операции необходимо в первую очередь исключить наличие разрыва ассоциированной с ВА кавернозной ангиомы. Если кавернома не выявлена и нет признаков интраоперационного кровотечения из ВА, возможно сохранить ее проходимость для обеспечения нормальной дренажной функции. Если имеются признаки интраоперационного кровотечения из ВА, целесообразнее выключить ее из кровотока.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Шнякин П.Г., Руденко П.Г., Ботов А.В. и др. Опыт ведения пациентов с бактериальными церебральными аневризмами на фоне инфекционного эндокардита // Сибирское медицинское обозрение = Siberian Medical Review. 2023. № 3. С. 100–106. DOI: 10.20333/25000136-2023-3-100-106.
2. Triquenot-Bagan A, Lebas A, Ozkul-Wermester O, et al. Brain developmental venous anomaly thrombosis. *Acta Neurol Belg.* 2017; 117(1):315–316. DOI: 10.1007/s13760-016-0707-1.
3. Mooney MA, Zabramski JM. Developmental venous anomalies. *Handb Clin Neurol.* 2017; 143:279–282. DOI: 10.1016/B978-0-444-63640-9.00026-6.
4. Aoki R, Srivatanakul K. Developmental venous anomaly: benign or not benign. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2016; 56(9):534–543. DOI: 10.2176/nmc.ra.2016-0030.
5. Ruiz DS, Yilmaz H, Gailloud P. Cerebral developmental venous anomalies: current concepts. *Ann Neurol.* 2009; 66(3):271–283. DOI: 10.1002/ana.21754.
6. Pereira VM, Geibprasert S, Krings T, et al. Pathomechanisms of symptomatic developmental venous anomalies. *Stroke.* 2008; 39(12):3201–3215. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.521799.
7. Abe M, Hagihara N, Tabuchi K, et al. Histologically classified venous angiomas of the brain: a controversy. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2003; 43(1):1–10. DOI: 10.2176/nmc.43.1.
8. Lasjaunias P, Burrows P, Planet C. Developmental venous anomalies (DVA): the so-called venous angioma. *Neurosurg Rev.* 1986; 9(3):233–242. DOI: 10.1007/bf01743138.
9. Garner TB, Del Curling O Jr, Kelly DL Jr, et al. The natural history of intracranial venous angiomas. *J Neurosurg.* 1991; 75:715–722. DOI: 10.3171/jns.1991.75.5.0715.
10. Yu XG, Wu C, Zhang H, et al. The management of symptomatic cerebral developmental venous anomalies: a clinical experience of 43 cases. *Med Sci Monit.* 2016; 22:4198–4204. DOI: 10.12659/msm.898199.
11. Kiroglu Y, Oran I, Dalbasti T, et al. Thrombosis of a drainage vein in developmental venous anomaly (DVA) leading venous infarction: a case report and review of the literature. *J Neuroimaging.* 2011; 21(2):197–201. DOI: 10.1111/j.1552-6569.2009.00399.x.
12. Agarwal A, Kanekar S, Kalapos P, et al. Spontaneous thrombosis of developmental venous anomaly (DVA) with venous infarct and acute cerebellar ataxia. *Emerg Radiol.* 2014; 21(4):427–430. DOI: 10.1007/s10140-014-1216-2.
13. Egorova EV, Dmitrienko DV. Developmental venous anomalies and epilepsy. *Doctor.Ru.* 2021; 20(9):21–25. In Russian [Егорова Е.В., Дмитренко Д.В. Венозные аномалии развития и эпилепсия. *Доктор.Ру.* 2021; 20(9):21–25]. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-9-21-25.

14. Gümüş A, Yildirim SV, Kizilkiliç O, et al. Case report: seizures in a child caused by a large venous angioma. *J Child Neurol.* 2007; 22(6):787–789. DOI: 10.1177/0883073807304056.
15. Ucler N. An intracranial developmental venous anomaly presenting with seizure. *Neurol India.* 2019; 67(2):604–605. DOI: 10.4103/0028-3886.258034.
16. Mizokami K, Amano T, Inamura T, et al. [Brain stem hemorrhage associated with venous angioma: report of two cases]. *No Shinkei Geka.* 2001; 29(1):75–79. In Japanese.
17. Pilipenko Y, Kononov A, Okishev D, et al. Formation during lifetime of arteriovenous shunt in developmental venous anomaly that caused intracerebral hemorrhage. *World Neurosurg.* 2018; 119:168–171. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.07.226.
18. Li X, Wang Y, Chen W, et al. Intracerebral hemorrhage due to developmental venous anomalies. *J Clin Neurosci.* 2016; 26:95–100. DOI: 10.1016/j.jocn.2015.06.031.
19. Marzouk O, Marzouk S, Liyanage SH, et al. Cerebellar developmental venous anomaly with associated cavernoma causing a hemorrhage — a rare occurrence. *Radiol Case Rep.* 2021; 16(6):1463–1468. DOI: 10.1016/j.radcr.2021.03.010.
20. Das KK, Rangari K, Singh S, et al. Coexistent cerebral cavernous malformation and developmental venous anomaly: does an aggressive natural history always call for surgical intervention? *Asian J Neurosurg.* 2019; 14(1):318–321. DOI: 10.4103/ajns.AJNS_196_18.
21. Fujimoto T, Kawahara I, Tsutsumi K, et al. [A rare case of developmental venous anomaly with diffuse arteriovenous shunt in the posterior fossa presented as massive cerebellar hemorrhage]. *No Shinkei Geka.* 2013; 41(7):619–625. In Japanese.
22. Wolf PA, Rosman NP, New PF. Multiple small cryptic venous angiomas of the brain mimicking cerebral metastases. A clinical, pathological, and angiographic study. *Neurology.* 1967; 17(5):491–501. DOI: 10.1212/wnl.17.5.491.
23. Amuluru K, Al-Mufti F, Hannaford S, et al. Symptomatic infratentorial thrombosed developmental venous anomaly: case report and review of the literature. *Interv Neurol.* 2016; 4(3-4):130–137. DOI: 10.1159/000444028.
24. Silva AHD, Wijesinghe H, Lo WB, et al. Paediatric developmental venous anomalies (DVAs): how often do they bleed and where? *Childs Nerv Syst.* 2020; 36(7):1435–1443. DOI: 10.1007/s00381-019-04460-1.
25. Huber G, Henkes H, Hermes M, et al. Regional association of developmental venous anomalies with angiographically occult vascular malformations. *Eur Radiol.* 1996; 6(1):30–37. DOI: 10.1007/BF00619949.
26. Taydas O, Ogul H, Kantarci M. An analysis of lesions associated with developmental venous anomalies. *Ann R Coll Surg Engl.* 2021; 103(10):768–774. DOI: 10.1308/rcsann.2021.0121.
27. Abdulrauf SI, Kaynar MY, Awad IA. A comparison of the clinical profile of cavernous malformations with and without associated venous malformations. *Neurosurgery.* 1999; 44(1):41–47. DOI: 10.1097/00006123-199901000-00020.
28. Idiculla PS, Gurala D, Philipose J, et al. Cerebral cavernous malformations, developmental venous anomaly, and its coexistence: a review. *Eur Neurol.* 2020; 83(4):360–368. DOI: 10.1159/000508748.
29. Tomycz ND, Vora NA, Kanal E, et al. Intracranial arterialized venous angioma: case report with new insights from functional brain MRI. *Diagn Interv Radiol.* 2010; 16(1):3–15. DOI: 10.4261/1305-3825.DIR.1627-08.1.
30. Agazzi S, Regli L, Uske A, et al. Developmental venous anomaly with an arteriovenous shunt and a thrombotic complication. Case report. *J Neurosurg.* 2001; 94(3):533–537. DOI: 10.3171/jns.2001.94.3.0533.
31. Im SH, Han MH, Kwon BJ, et al. Venous-predominant parenchymal arteriovenous malformation: a rare subtype with a venous drainage pattern mimicking developmental venous anomaly. *J Neurosurg.* 2008; 108(6):1142–1147. DOI: 10.3171/JNS/2008/108/6/1142.

Информация об авторах:

Шнякин Павел Геннадьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и нейрохирургии с курсом ПО, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; врач-нейрохирург КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; руководитель краевого регионального сосудистого центра;

Милехина Илона Евгеньевна, к.м.н., доцент, завуч кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии с курсом ПО, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; врач-нейрохирург КГБУЗ «Краевая клиническая больница».

Authors information:

Pavel G. Shnyakin, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery with a software course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voino-Yasenetsky; Neurosurgeon, Regional Clinical Hospital; Head of the regional regional vascular center;

Ilona E. Milekhina, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery with a software course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voino-Yasenetsky; Neurosurgeon, Regional Clinical Hospital.