

ВЕСТНИК  
РОССИЙСКОЙ  
АКАДЕМИИ  
МЕДИЦИНСКИХ  
НАУК

ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY  
OF MEDICAL SCIENCES



5

---

# ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

---

*Научно-теоретический журнал. Выходит один раз в два месяца. Основан в 1946 г.*

Входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК.  
Индексируется в базах данных Scopus, Embase, EBSCO,  
РИНЦ (Russian Science Citation Index на платформе Web of Science).

**Учредители:**

- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российская академия наук»
- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**РИНЦ:**

- Impact Factor (5 лет) — 1,436
- Рейтинг SCIENCE INDEX (Медицина и здравоохранение) — 2

**SCOPUS:**

- CiteScore 2019 — 0,8 (Q2)
- SJR 2019 — 0,149 (Q4)

**Главный редактор:** В.И. Стародубов

**Заместитель главного редактора:** В.В. Береговых

**Научные редакторы:** А.А. Кубанов, И.В. Маев

**Ответственный секретарь:** Л.С. Коков

**Редакционная коллегия:**

В.Г. Акимкин, А.И. Арчаков, А.А. Баранов, Ю.В. Белов, С.А. Бойцов, Н.И. Брико, Е.К. Гинтер, П.В. Глыбочко, В.М. Говорун, Е.З. Голухова, А.М. Дыгай, А.М. Егоров, А.А. Камалов, А.Д. Каприн, А.В. Караулов, Р.С. Козлов, С.И. Колесников, А.А. Кубатиев, С.И. Куцев, А.В. Лисица, А.Д. Макацария, А.И. Мартынов, Г.А. Мельниченко, Л.С. Намазова-Баранова, Е.Л. Насонов, М.А. Пирадов, Н.В. Пятигорская, В.И. Сергиенко, Г.Т. Сухих, Д.А. Сычев, В.А. Тутельян, В.П. Чехонин, М.В. Шестакова

**Зарубежные члены редакционной коллегии:**

Д. Видера, В-Д. Гримм, М. Мюллер, Д. Риццо, Н.С. Сердюченко, В.Л. Фейгин, А. Хаверих, К. Шен, И. Шенфельд

---

## 2020/том 75/№5

---

Печатное периодическое издание «Вестник Российской академии медицинских наук» зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций 16 сентября 1992 г. (Свидетельство о регистрации № 01574), перерегистрировано 27 марта 2020 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-78060).

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Воспроизведение или использование другим способом любой части издания без согласия редакции является незаконным и влечет за собой ответственность, установленную действующим законодательством РФ

Тираж 1000 экз. Подписные индексы: в агентстве «Почта России» — П4838, в агентстве «Роспечать» — 71488. Свободная цена.

Адрес редакции: 127254, г. Москва, ул. Добролюбова, 11

Издательство «ПедиатрЪ»: 117335, г. Москва, ул. Вавилова, д. 81, корп. 1, этаж 2, помещ. № XLIX, офис 2–8,

Тел.: +7 (499) 132-02-07, <http://vestnikramn.spr-journal.ru>, e-mail: [vramn@spr-journal.ru](mailto:vramn@spr-journal.ru)

Отпечатано ООО «Полиграфист и издатель»: 119501, Москва, ул. Веерная, 22-3-48. Тел.: +7 (499) 737-78-04.

---

# ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES

---

*Published bimonthly since 1946.*

The journal is indexed in Scopus, Embase, EBSCO,  
Russian Science Citation Index (Web of Science).

**Founders:**

- Russian Academy of Sciences
- Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation

**SCOPUS:**

- CiteScore 2019 — 0,8 (Q2)
- SJR 2019 — 0,149 (Q4)

**Editor-in-chief:** V.I. Starodubov

**Deputy editor-in-chief:** V.V. Beregovykh

**Science editors:** A.A. Kubanov, I.V. Maev

**Editorial secretary:** L.S. Kokov

**Editorial board:**

V.G. Akimkin, A.I. Archakov, A.A. Baranov, Yu.V. Belov, S.A. Boytsov, N.I. Briko, A.M. Dygai, A.M. Egorov, V.L. Feigin, E.K. Ginther, P.V. Glybochko, V.M. Govorun, E.Z. Golukhova, W-D. Grimm, A. Haverih, A.A. Kamalov, A.D. Kaprin, A.V. Karaulov, S.I. Kolesnikov, R.S. Kozlov, A.A. Kubatiev, S.I. Kutsev, A.V. Lisitsa, A.D. Makatsariy, A.I. Martynov, G.A. Melnichenko, M. Müller, L.S. Namazova-Baranova, E.L. Nasonov, M.A. Piradov, N.V. Pyatigorskaya, G. Rizzo, N.S. Serdyuchenko, V.I. Sergienko, K. Shen, Y. Shoenfeld, G.T. Sukhikh, D.A. Sychev, V.A. Tutelyan, V.P. Chekhonin, M.V. Shestakova, D. Widera

---

## 2020/ 75 (5)

---

Mass media registration certificate dated March, 27, 2020. Series ПИИ № ФС77-78060. Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media.

Editorial office takes no responsibility for the contents of advertising material.

No part of this issue may be reproduced without permission from the publisher. While reprinting publications one must make reference to the journal «Annals of The Russian Academy of Medical Sciences»

Edition 1000 copies. Subscription indices are in the catalogue Russian Post P4838, in the catalogue Rospechat 71488. Free price.

Editorial Office: 11, Dobrolubov street, Moscow, 127254

Publisher «Paediatrician»: Office 2–8, Unit № XLIX, 81-1 Vavilova Street, 2nd floor, 117335, Moscow, Russian Federation,

Phone: +7 (499) 132-02-07, <http://vestnikramn.spr-journal.ru>, e-mail: [vramn@spr-journal.ru](mailto:vramn@spr-journal.ru)

Printed by «PRINTER & PUBLISHER» Ltd: 22-3-48, Veernaya street, Moscow, 119501. Tel.: +7 (499) 737-78-04.

### АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ

*И.С. Сидорова, Н.А. Никитина, М.Б. Агеев, А.А. Кокин*  
Клинико-иммуноморфологические особенности  
повреждений печени при тяжелой преэклампсии

### АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ

*Ю.Ю. Кирячков, М.В. Петрова, Б.Г. Муслимов,  
С.А. Босенко, М.М. Горлачев*  
Рандомизированное контролируемое исследование  
эффективности электрофизиологического  
мониторинга дексметомидина у пациентов  
с повреждением головного мозга различного генеза

### АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ

*А.А. Кубанов, О.Г. Артамонова, А.Э. Каримова,  
Е.Л. Васильева, Д.Г. Дерябин*  
Уровни цитокинов в очагах поражения кожи  
у пациентов со среднетяжелым и тяжелым  
псориазом как предикторы эффективности  
терапии ингибитором фосфодиэстеразы 4 типа  
(апремиластом)

### АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ

*Т.Э. Караогланова, А.В. Манзюк*  
Особенности синдрома Такоцубо у мужчин

*А.С. Рязанов, К.И. Капитонов, М.В. Макаровская,  
А.А. Кудрявцев*  
Результаты использования ингибиторов  
ангиотензиновых рецепторов и неприлизина  
при вторичной функциональной митральной  
регургитации в условиях амбулаторно-  
поликлинической практики

*Е.З. Голухова, О.И. Громова, Н.И. Булаева, М.Г. Аракелян*  
Механизмы аритмогенеза и факторы риска  
тромбоэмболических событий у больных  
с фибрилляцией предсердий без сопутствующей  
клапанной патологии и ИБС

### АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПЕДИАТРИИ

*Ю.С. Александрович, И.А. Горьковская, А.В. Микляева*  
Влияние анестезии в ante- и интранатальном  
периодах развития на когнитивный статус детей  
в возрасте от 0 до 3 лет

### OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY: CURRENT ISSUES

**481** *I.S. Sidorova, N.A. Nikitina, M.B. Ageev, A.A. Kokin*  
Clinical and Immunomorphological Features  
of Liver Damage in Severe Preeclampsia

### ANAESTHESIOLOGY AND CRITICAL CARE MEDICINE: CURRENT ISSUES

**490** *Y.Y. Kiryachkov, M.V. Petrova, B.G. Muslimov, S.A. Bosenko,  
M.M. Gorlachev*  
A Randomized Controlled Study  
of the Effectiveness of Electrophysiological Monitoring  
of Dexmedetomidine in Patients with Brain Damage  
of Various Origins

### DERMATOLOGY AND VENEROLOGY: CURRENT ISSUES

**500** *A.A. Kubanov, O.G. Artamonova, A.E. Karamova,  
E.L. Vasileva, D.G. Deryabin*  
Cytokine Levels of Skin Lesions  
in Moderate and Severe Psoriasis  
as Predictors for the Type 4 Phosphodiesterase  
Inhibitor (Apremilast)  
Therapy Effectiveness

### NEUROLOGY AND NEUROSURGERY: CURRENT ISSUES

**508** *T.E. Karaoglanova, A.V. Manziuk*  
Features of Takotsubo Syndrome in Male Patients

**514** *A.S. Ryazanov, K.I. Kapitonov, M.V. Makarovskaya,  
A.A. Kudryavtsev*  
The Results of the Use  
of Angiotensin Receptor Inhibitors  
and Nephilisin in Secondary  
Functional Mitral Regurgitation  
in Outpatient Practice

**523** *E.Z. Golukhova, N.I. Bulaeva, O.I. Gromova, M.G. Arakelyan*  
Mechanisms of Arrhythmogenesis and Risk Factors  
for Thromboembolic Events in Patients with Atrial  
Fibrillation without Concomitant Coronary and Valvular  
Heart Disease

### PEDIATRICS: CURRENT ISSUES

**532** *Yu.S. Aleksandrovich, I.A. Gorkovaya, A.V. Miklyayeva*  
Effect of Anesthesia in the Ante- and Intranatal Periods  
of Development on the Cognitive Status of Children  
Aged from 0 to 3 Years

### АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПУЛЬМОНОЛОГИИ

*Л.А. Шпагина, Н.В. Камнева, И.С. Шпагин, О.С. Котова,  
Е.В. Аникина, Д.А. Герасименко*

Молекулярные маркеры профессиональной  
хронической обструктивной болезни легких  
в сочетании с сердечной недостаточностью

### PULMONOLOGY: CURRENT ISSUES

**541** *L.A. Shpagina, N.V. Kamneva, I.S. Shpagin, O.S. Kotova,  
E.V. Anikina, D.A. Gerasimenko*

Molecular Markers in Occupational  
Chronic Obstructive Pulmonary Disease Comorbid  
with Heart Failure

### АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СТОМАТОЛОГИИ

*С.Ю. Иванов, С.Ю. Калинин, Н.А. Гусейнов, А.А. Мураев, 552 С.Ю. Иванов, С.Ю. Калинин, Н.А. Гусейнов, А.А. Мураев,  
А.Т. Сафи, К.А. Поляков, А.С. Смыкалова*

Влияние витамина D на регенерацию костной  
ткани при реконструктивных операциях в полости  
рта и остеоинтеграцию дентальных имплантатов  
(обзор литературы)

### STOMATOLOGY: CURRENT ISSUES

*S.Yu. Ivanov, S.Yu. Kalinchenko, N.A. Guseynov, A.A. Muraev,  
A.T. Safi, K.A. Polyakov, A.S. Smikalova*

Vitamin D Effects on Guided  
Bone Regeneration and Osseointegration  
of Dental Implants  
(Literature Review)

### АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ

*С.А. Борзенко, Б.Э. Малюгин, М.Ю. Герасимов,  
Д.С. Островский, А.В. Шацких*

Безфидерная культура эпителия слизистой губы  
человека для тканевой инженерии и регенеративной  
медицины

### TRANSPLANTOLOGY: CURRENT ISSUES

**561** *S.A. Borzenok, B.E. Malyugin, M.Y. Gerasimov,  
D.S. Ostrovskiy, A.V. Shatskikh*

Feeder-Free Cell Culture of Labial Oral Mucosal  
Epithelium for Tissue-Engineering and Regenerative  
Medicine

### ПАМЯТИ КОЛЛЕГИ

Покровский Валентин Иванович

### TO THE MEMORY OF

**571** Pokrovskii Valentin Ivanovich

И.С. Сидорова<sup>1</sup>, Н.А. Никитина<sup>1</sup>,  
М.Б. Агеев<sup>1</sup>, А.А. Кокин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева, Москва, Российская Федерация

## Клинико-иммуноморфологические особенности повреждений печени при тяжелой преэклампсии

**Обоснование.** Заболевания печени, связанные с беременностью, регистрируются у 0,7–3% беременных, часто сопровождаются развитием печеночной дисфункции/недостаточности и являются причиной повышенной заболеваемости и смертности как матери, так и ребенка. Патоморфологическое исследование помогает понять патофизиологию тяжелых поражений печени при преэклампсии, оптимизировать тактику ведения таких пациенток. **Цель исследования** — изучение морфологических и иммуногистохимических особенностей поражения печени при наиболее тяжелых формах преэклампсии и эклампсии, закончившихся летальным исходом. **Методы.** Ретроспективный анализ первичной медицинской документации, исследование аутопсийного материала 10 пациенток, умерших от преэклампсии и эклампсии (основная группа), а также 3 женщин, умерших от других причин (группа сравнения). Патоморфологическое и иммуногистохимическое исследование органов и тканей (в частности, ткани печени) проводили с использованием маркера нейронов и нейроэндокринных клеток  $\gamma$ -NSE и маркера эндотелиоцитов CD-34. **Результаты.** Иммуногистохимическое исследование с маркером эндотелиоцитов CD-34 в основной группе выявило выраженный дефицит васкуляризации во второй и третьей зонах печеночных ацинусов, где были обнаружены и очаги некроза, что указывает на глубокую и длительную гипоперфузию и должно учитываться при проведении терапии (инфузионной, антигипертензивной, антикоагулянтной и др.). Использование маркера NSE в основной группе выявило резкое увеличение клеток Купфера в первой и второй зонах ацинусов с выраженной иммуноэкспрессией NSE в ядрах и цитоплазме этих клеток, что является морфологическим эквивалентом тяжелой печеночной дисфункции (в частности, нарушения детоксикации и элиминации антигенов). В группе сравнения обнаружены гипертрофия гепатоцитов, особенно в перипортальной зоне, а также изменения, характерные для острой циркуляторной недостаточности на фоне шока. **Заключение.** Клинические симптомы поражения печени, в том числе при тяжелой преэклампсии, возникают, как правило, уже на фоне выраженных морфологических изменений в ее ткани и обычно свидетельствуют о функциональной декомпенсации. Одним из патогенетических звеньев могут быть иммунологические нарушения в печени, которые до настоящего времени остаются малоизученными и требуют дальнейших исследований по этой проблеме.

**Ключевые слова:** преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром, печеночная недостаточность, материнская смертность

**Для цитирования:** Сидорова И.С., Никитина Н.А., Агеев М.Б., Кокин А.А. Клинико-иммуноморфологические особенности повреждений печени при тяжелой преэклампсии. Вестник РАМН. 2020;75(5):481–489. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1319>

481

I.S. Sidorova<sup>1</sup>, N.A. Nikitina<sup>1</sup>, M.B. Ageev<sup>1</sup>, A.A. Kokin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Moscow State Clinical Hospital Named after V.V. Veresaev, Moscow, Russian Federation

## Clinical and Immunomorphological Features of Liver Damage in Severe Preeclampsia

**Background.** Liver diseases associated with pregnancy are recorded in 0.7–3% of pregnant women, often accompanied by the development of hepatic dysfunction/insufficiency, and are the cause of increased morbidity and mortality in both mother and child. A pathomorphological study helps to understand the pathophysiology of severe liver damage in preeclampsia, and to optimize the management of such patients. **Aims** — to study the clinical, morphological and immunohistochemical features of liver tissue lesions in the most severe forms of preeclampsia and eclampsia, which ended in death. **Methods.** Autopsy material analysis of 10 patients who died from preeclampsia, eclampsia and their complications (main group) and 3 patients who died from other causes (comparison group). Pathomorphological and immunohistochemical studies of organs and tissues (in particular, liver tissue) were performed using a marker of neurons and neuroendocrine cells  $\gamma$ -NSE and a marker of endotheliocytes CD-34. **Results.** An immunohistochemical study with a CD-34 endotheliocyte marker in the main group revealed a vascularization deficiency in the 2nd and 3rd zone of hepatic acini, there were also foci of necrosis. Such changes indicate deep and prolonged hypoperfusion. The use of the NSE marker in the group of patients who died from preeclampsia/eclampsia revealed a sharp increase in Kupffer cells in the first and second zones of acini with pronounced immunoreaction of NSE in the nuclei and cytoplasm of these cells, which indicates severe hepatic dysfunction (in particular, impaired detoxification and elimination functions of the liver). At the same time, only 3 out of 10 women in the main group are clinically registered with HELLP syndrome, while the rest had signs of multiple organ (including acute liver) failure. **Conclusions.** The clinical symptoms of liver damage, including those with severe preeclampsia, arise, as a rule, already against the background of severe morphological changes in its tissue and, as a rule, indicate functional decompensation. Liver immunology remains little studied, which requires further research on this problem.

**Keywords:** preeclampsia, eclampsia, HELLP syndrome, liver failure, maternal mortality

**For citation:** Sidorova IS, Nikitina NA, Ageev MB, Kokin AA. Clinical and Immunomorphological Features of Liver Damage in Severe Preeclampsia. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2020;75(5):481–489. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1319>

### Обоснование

Заболевания печени, связанные с беременностью, регистрируются у 0,7–3% беременных и часто сопровождаются развитием печеночной дисфункции/недостаточности. Тяжелые формы поражения печени являются причиной повышенной заболеваемости и смертности как матери, так и ребенка [1, 2]. HELLP-синдром развивается у 10–20% беременных с тяжелой преэклампсией, острый жировой гепатоз — от 1 на 7 тыс. до 1 на 20 тыс. беременностей [1].

Заболевания печени во время беременности делятся на две группы:

1) связанные с беременностью (тяжелая рвота беременных, внутрипеченочный холестаза, поражения печени при гипертензивных нарушениях — преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром, острый жировой гепатоз, инфаркт печени / разрыв печени);

2) не связанные с беременностью (предсуществующие заболевания печени — вирусные гепатиты, цирроз и портальная гипертензия, аутоиммунные поражения печени, осложнения трансплантации печени, различные формы тромботической микроангиопатии; заболевания, манифестирующие во время беременности, — аутоиммунные, вирусные, сосудистые, такие как Бадда–Киари, лекарственная гепатотоксичность).

Данная статья посвящена в основном поражениям печени, связанным с преэклампсией и эклампсией.

По данным Минздрава России за последние годы, в структуре причин материнской смертности от преэклампсии/эклампсии тяжелые поражения печени (острая печеночная недостаточность, HELLP-синдром, острый жировой гепатоз, гематомы печени с разрывом ее капсулы и летальным кровотечением) занимают одну из лидирующих позиций [3]. Так, частота острого жирового гепатоза и HELLP-синдрома в 2015 г. составила 61%; в 2016 — 80,8%; в 2017 — 57,1%; в 2018 — 53,3%; в 2019 — 57,1% среди всех причин смерти от преэклампсии [3].

По опубликованным данным, печеночная дисфункция отмечается почти у половины беременных с преэклампсией и часто является предиктором неблагоприятных материнских и перинатальных исходов [4, 5].

В настоящее время острый жировой гепатоз считается митохондриальной гепатопатией, сходной с синдромом Рея и лекарственной гепатотоксичностью (вызванной, например, вальпроевой кислотой), в основе патогенеза которой лежит дефект митохондриального β-окисления жирных кислот [5]. При этом плацента играет важную роль в патогенезе жирового гепатоза. Дефект окисления жирных кислот в митохондриях плаценты приводит к дисфункции митохондрий, усилению окислительного стресса в плаценте и сыворотке крови. В то же время дефектное окисление жирных кислот приводит к накоплению токсических промежуточных соединений (свободных жирных кислот, например арахидоновой) в плаценте и сыворотке крови беременных. Эти результаты были продемонстрированы в серии экспериментов еще в 2010 г. [6].

Было показано, что около 20% новорожденных, рожденных от матерей с жировым гепатозом, имеют дефект β-окисления жирных кислот и дефицит ключевого энзима LCHAD (long-chain 3-hydroxyacyl coenzyme A dehydrogenase) из-за гетерозиготной или даже гомозиготной мутации соответствующего аллеля [7]. Из-за генетического дефекта жирные кислоты плода накапливаются и трансплацентарно возвращаются матери, откладываясь

в клетках ее печени, что и приводит к развитию жирового гепатоза. Было показано, что у матерей новорожденных с дефицитом LCHAD вероятность развития жирового гепатоза или HELLP в 20 раз выше и достигает 80% [7].

Поскольку существует значительное сходство в клинических проявлениях HELLP-синдрома и острого жирового гепатоза, была изучена роль дефектов окисления жирных кислот и при синдроме HELLP. Определенная корреляция получена, но довольно слабая [5].

Тяжелую преэклампсию и HELLP-синдром в последние годы принято считать вторичными формами тромботической микроангиопатии (ТМА), к которым также относятся такие редкие и тяжелые заболевания, как атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС), тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), ночная пароксизмальная гемоглобинурия и др. Эти патологические состояния характеризуются микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией и полиорганной дисфункцией/недостаточностью, в том числе печеночной.

Однако несмотря на сходство клинических и лабораторных особенностей перечисленных форм ТМА, они имеют различные триггерные механизмы развития и соответственно требуют дифференцированного терапевтического подхода [8]. Основным методом лечения преэклампсии и HELLP-синдрома по-прежнему является родоразрешение, после чего симптоматика этих осложнений, как правило, исчезает. Но для купирования аГУС необходимо применение специфической терапии (экулизумаба — моноклонального антитела, блокирующего C5-компонент комплемента) [9], при ТТП требуется плазмообмен и не рекомендуется введение тромбоцитов, несмотря на выраженную тромбоцитопению [10], индифференциально решается также вопрос о назначении глюкокортикоидов, необходимости гемодиализа.

Ввиду схожести клинической симптоматики тяжелой преэклампсии, HELLP-синдрома, аГУС и ТТП, дифференциальная диагностика разных форм ТМА во время беременности и в послеродовом периоде часто либо отсутствует вовсе, либо крайне запоздалая. К примеру, задержка точной диагностики аГУС и отсутствие в связи с этим специфической терапии часто приводят к прогрессированию заболевания, вплоть до терминальной стадии почечной недостаточности, необходимости диализа или трансплантации почки. В то же время в Международном реестре сообщается только о 4 случаях применения экулизумаба во время беременности [9, 11], поэтому использование указанного препарата у данной категории пациенток пока не регламентировано соответствующими документами.

Как показали недавние исследования, аГУС, HELLP-синдром и тяжелая преэклампсия имеют много общих патогенетических особенностей, в частности системное повреждение эндотелия сосудов микроциркуляции с активацией тромбообразования. Триггером генерализованного эндотелиоза является чрезмерная активация альтернативного пути комплемента с образованием нитей фибрина в просвете сосудов, повышенным отложением конечного продукта активации C5b-9 (так называемого мембран-атакующего комплекса) на эндотелиальных клетках. Согласно исследованиям, отложение C5b-9 было увеличено у 100% пациенток с аГУС, у 100% с HELLP и у 90% женщин с тяжелой преэклампсией [2]. Поражение эндотелия гистологически проявляется отеком и отслойкой эндотелиальных клеток от базальной мем-

браны, расширением субэндотелиального пространства за счет отложения в нем клеточного детрита и белков. В местах эндотелиального повреждения запускается процесс микротромбообразования, происходит окклюзия сосудов с последующей воспалительной реакцией сосудистой стенки. На фоне эндотелиального повреждения фибрин образует так называемые crosslinked-сети в мелких кровеносных сосудах. Результатом этих процессов являются микроангиопатический (механический) гемолиз с анемией (неиммунной), тромбоцитопения потребления и полиорганная дисфункция [12]. При этом повреждение органов (почек и головного мозга, а также сердца, легких, печени, поджелудочной железы, кишечника, кожи и глаз), как считают многие авторы, носит ишемический характер.

В почках как при акушерских, так и при других формах ТМА эти гистологические изменения описывает термин «гломерулярный эндотелиоз». Как и при поражении других органов, повреждение и дисфункция эндотелия при преэклампсии приводят и к нарушениям микроциркуляции в печени с развитием в последующем гепатоцеллюлярного некроза.

Многими авторами высказывается предположение, что поражение печени при ТМА вторично. Отложение нитей фибрина в синусоидах печени приводит к синусоидальной обструкции и последующей печеночной гипоперфузии и ишемии, что в дальнейшем является причиной некроза, паренхиматозного кровотечения и возможного разрыва капсулы печени [8].

По данным других авторов, печень — это орган, который в первую очередь опосредует патологический иммунный ответ материнского организма на полуаллогенный плод, что характерно в том числе для преэклампсии [13].

Несмотря на то что острая печеночная недостаточность при тяжелых формах преэклампсии является одним из основных звеньев танатогенеза, морфологическим изменениям печени при данном осложнении беременности посвящено крайне мало исследований. В большинстве публикаций у умерших от преэклампсии и ее осложнений женщин описание патологических процессов в печени достаточно короткое: «значительное увеличение печени в размерах с развитием жировой дистрофии, центрлобулярные некрозы и кровоизлияния» [14].

В практическом акушерстве поражение печени диагностируется главным образом на основании клинических данных. При этом симптомы довольно разнообразны и часто свидетельствуют об уже развившемся HELLP-синдроме или печеночной недостаточности: боли в правом верхнем квадранте живота или эпигастрии (65%), тошнота и рвота (35%), головная боль (30%) и более редкие жалобы (желтуха, гипертермия, диарея, кровотечение и др.) [2]. Лабораторные данные свидетельствуют о тяжелой тромбоцитопении, повышении печеночных ферментов и маркеров цитолиза, гемолитической анемии, нарушении в системе гемостаза.

Диагноз острого жирового гепатоза также часто ставится только на основании клинических данных. Хотя биопсия печени является «золотым стандартом» в диагностике этого осложнения, однако она проводится редко. Характерным гистологическим признаком, как известно, является микровезикулярный стеатоз. Современным диагностическим инструментом для улучшения диагностики жирового гепатоза выступают так называемые критерии Swansea, разработанные зарубежными коллегами: тошнота/рвота, боли в животе, полидипсия/полиурия, энцефалопатия, асцит, почечная дисфункция (креатинин

сыворотки > 150 ммоль/л), микровезикулярный стеатоз при биопсии печени, лейкоцитоз >  $11 \times 10^6$ /л, мочевины > 47 ммоль/л, трансаминазы > 42 МЕ/л, билирубин > 14 ммоль/л, гипогликемия < 4 ммоль/л, мочевиная кислота > 340 ммоль/л, коагулопатия (протромбиновое время > 14 с или АЧТВ > 34 с) [1].

Таким образом становится понятно, что по клиническим данным иногда крайне сложно дифференцировать тяжелую преэклампсию с HELLP-синдромом и острым жировым гепатозом, однако лечение этих трех состояний весьма сходно — стабилизация состояния матери и родоразрешение. В течение 1–2 нед после родов функция печени, как правило, восстанавливается полностью. Однако в некоторых ситуациях этого не происходит, и тогда возникает необходимость в пересадке печени [1, 5].

Патоморфологическое исследование помогает понять патофизиологию тяжелых поражений печени при преэклампсии, оптимизировать тактику ведения таких пациенток.

В связи с этим **цель нашего исследования** — изучение морфологических и иммуногистохимических особенностей поражения органов и тканей при наиболее тяжелых формах преэклампсии и эклампсии, закончившихся летальным исходом. В данной статье мы представляем результаты патоморфологического исследования печени.

483

## Методы

### Дизайн исследования

Проведен ретроспективный анализ первичной медицинской документации (медицинские карты амбулаторного больного, индивидуальные карты беременной и родильницы, истории родов, протоколы патологоанатомического исследования), а также исследование аутопсийного материала 10 пациенток, умерших от преэклампсии и эклампсии (основная группа), а также 3 женщин, умерших от других причин (группа сравнения).

### Критерии соответствия

Из исследования были исключены пациентки с токсическими, нейродегенеративными и септическими заболеваниями.

### Условия проведения

Патоморфологическое и иммуногистохимическое исследование выполнено в лаборатории патологии женской репродуктивной системы ФГБНУ Научно-исследовательский институт морфологии человека РАН (руководитель — д.м.н., профессор А.П. Милованов). Исследование проводилось с 2014 по 2018 г.

### Описание методики исследования

Аутопсийный материал фиксировался в нейтральном 10%-м формалине, проводился по обычной схеме, заливался в парафин. На микротоме готовили срезы толщиной 3–5 мк и окрашивали их гематоксилином-эозином. После первого просмотра микропрепаратов отбирали те из них, которые были перспективны для иммуногистохимического исследования. После депарафинизации срезов их укладывали на предметные стекла, покрытые специальным полилизининовым покрытием. Использовались антитела фирмы Novocastra (Германия) для депарафинизированных срезов: 1)  $\gamma$ -NSE ( $\gamma$ -нейроспецифическая енолаза, клон 5E2) — маркер нейронов и нейроэндокринных клеток; 2) цитокератин-8 (клон TS1) — маркер инва-

зирующих клеток (интерстициальный цитотрофобласт, многоядерные клетки); 3) CD-34 (клон QBend/10) — маркер эндотелиоцитов в капиллярах и других сосудах. Применялась единая система детекции Kit (NCL–RTV) по стандартной технологии.

Исследование одобрено Локальным комитетом по этике ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России от 14.05.2014, выписка из протокола заседания № 06-14.

### Результаты

#### Объекты (участники) исследования

Основные клинические данные и причины смерти 10 пациенток основной группы (умершие от преэклампсии, эклампсии и их осложнений) представлены в табл. 1. У всех женщин имело место развитие полиорганной недостаточности (в том числе острой печеночной недостаточности), HELLP-синдром зарегистрирован у 3 (30%).

В группу сравнения включены 3 женщины, умершие от других причин:

- $n = 1$  — от разрыва матки по рубцу с развитием геморрагического шока (38 лет, 6-я беременность, 4-е роды);
- $n = 1$  — от анафилактической реакции на кетамин (33 года, 3-я беременность, 2-е роды);
- $n = 1$  — от массивного кровотечения с развитием геморрагического шока на 32-й нед беременности

на фоне острого лимфобластного лейкоза (39 лет, 2-я беременность, 2-е роды).

#### Основные результаты исследования

Печень — важнейший орган, участвующий в обмене белков, углеводов, жиров, в продукции и секреции желчи, а также детоксикации эндо- и экзотоксинов, депонировании белков, гликогена, витаминов и микроэлементов. Многообразные функции печени обеспечиваются ее сложным строением. В последние годы доминирует представление о структурно-функциональной единице — печеночном ацинусе (вместо печеночной дольки). Принято выделять три зоны ацинуса. Зона 1 (перипортальная) включает гепатоциты вокруг портальных трактов, в составе которых артериальные и венозные сосуды (из а. hepatica и v. portae). Смешанная кровь распространяется по густой сети синусоидов (зона 2), высланных эндотелиоцитами и поэтому четко выявляемых маркером CD-34. Среди эндотелиоцитов располагаются отдельные звездчатые ретикулоэндотелиоциты (купферовские клетки), которые относятся к системе мононуклеарных фагоцитов (макрофагов). Кровоснабжение ацинуса происходит путем перемещения крови из портальной системы в кавальную, т.е. в центральную вену. Гепатоциты вокруг вены — зона 3, перивенулярная. Гепатоциты перивенулярной зоны слабо васкуляризованы, поэтому более уязвимы для гипоксического повреждения.

**Патоморфология печени в группе сравнения.** Беременность сопровождается существенной нагрузкой на печень. Так, в группе сравнения в микропрепаратах видна

Таблица 1. Основные клинические данные пациенток, умерших от преэклампсии/эклампсии (основная группа,  $n = 10$ )

Пациентки	Эклампсия ( $n = 5$ )				
	1	2	3	4	5
Возраст, лет	25	34	40	32	39
Беременность/роды	5/3	8/2	4/2	1/1 (двойня)	10/5
Появление первых симптомов ПЭ	У врача не наблюдалась	С 32-й нед	С 22-й нед	С 34-й нед	С 27-й нед (наблюдалась у врача нерегулярно)
Развитие эклампсии	В 38 нед (дома)	В 36 нед	Через 16 ч после родоразрешения	В 38 нед	В 30–31 нед (дома)
АД, мм рт. ст.	180/100	140/93 на фоне массивной кровопотери	180/100	160/110	200/110
Протеинурия, г/л	5,1	3	0,98	1,6	2,6
Отеки	Умеренные на голенях	Выраженные	Выраженные	Умеренные	Анасарка
Срок родоразрешения, нед	38 (кесарево сечение)	36 (кесарево сечение)	40 (кесарево сечение)	38	30–31
Осложнения	Преждевременная отслойка плаценты, антенатальная смерть плода, ПОН, ОНМК	Преждевременная отслойка плаценты, антенатальная смерть плода, геморрагический шок, ПОН	HELLP-синдром, ПОН, ишемический инсульт головного мозга	Гипотоническое маточное кровотечение, ПОН, ОНМК	Постэкламптическая кома, развернутый ДВС-синдром, ПОН, антенатальная смерть плода
Время смерти после родоразрешения	9-е сут	21 ч	3-и сут	13-е сут	2-е сут
Причина смерти	Кровоизлияние в мозг	Отек и дислокация головного мозга с вклиниванием ствола мозга в большое затылочное отверстие	ПОН, отек мозга с дислокацией ствола	Отек и дислокация головного мозга с вклиниванием ствола мозга в большое затылочное отверстие	Отек и дислокация головного мозга с вклиниванием ствола мозга в большое затылочное отверстие

Окончание табл. 1

Тяжелая преэклампсия (n = 5)					
Пациентки	6	7	8	9	10
Возраст, лет	35	32	34	23	32
Беременность/роды	9/3	2/1	4/2	2/1	1/1 (двойня после ЭКО)
Появление первых симптомов ПЭ	35-я нед	30-я нед	У врача не наблюдалась	С 27-й нед	С 34-й нед
АД, мм рт. ст.	200/120	140/90–40/0 (на фоне отслойки плаценты)	160/100–190/100	190/100	160/110
Протеинурия, г/л	3	3,3	16,5–19,2	17	1,6
Отеки	Передней брюшной стенки, голеней и стоп	Выраженные на нижних конечностях	Умеренные голеней и передней брюшной стенки	Генерализованные	Умеренные
Срок родоразрешения, нед	37 (кесарево сечение)	34 (кесарево сечение)	28 (кесарево сечение)	30 (кесарево сечение)	38 (кесарево сечение)
Осложнения	Преждевременная отслойка плаценты, ПОН, ОНМК	Преждевременная отслойка плаценты, антенатальная смерть плода, геморрагический шок, HELLP-синдром, ПОН, ОНМК	Преждевременная отслойка плаценты, антенатальная смерть плода, ПОН, анурия, ОНМК	HELLP- синдром, ПОН, мозговая кома	Гипотоническое маточное кровотечение, ПОН, ОНМК
Время смерти, сут после родоразрешения	17-е	8-е	5-е	4-е	13-е
Причина смерти	Отек головного мозга с аксиальной дислокацией на фоне ОНМК по геморрагическому типу, внутримозговой гематомы ствола мозга	ОНМК по геморрагическому типу с явлениями отека головного мозга с дислокацией его ствола	Множественные внутримозговые кровоизлияния	ПОН	Отек и дислокация головного мозга с вклиниванием ствола мозга в большое затылочное отверстие

485

Примечание. ПЭ — преэклампсия; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ПОН — полиорганная недостаточность; АД — артериальное давление; ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение.

явная гипертрофия гепатоцитов в виде крупных ядер и двуядерных форм. Эти изменения сконцентрированы в перипортальной зоне (зона 1) печеночного ацинуса, где имеют место лучшие условия для кровоснабжения (рис. 1, А). Это подтверждается маркером CD-34, который четко контурирует сеть капилляров-синусоидов в зонах 1 и 2 ацинуса (рис. 1, Б) и практически отсутствует в перивенулярной зоне. Этим обусловлены преобладающие дистрофические изменения в гепатоцитах вокруг центральной вены вследствие снижения перфузии (как артериального, так и венозного кровотока). Наблюдаются также повреждение микроциркуляторного русла, очаговый некроз гепатоцитов, что характерно для острой циркуляторной недостаточности и разных видов шока, регистрируемых у женщин из группы сравнения.

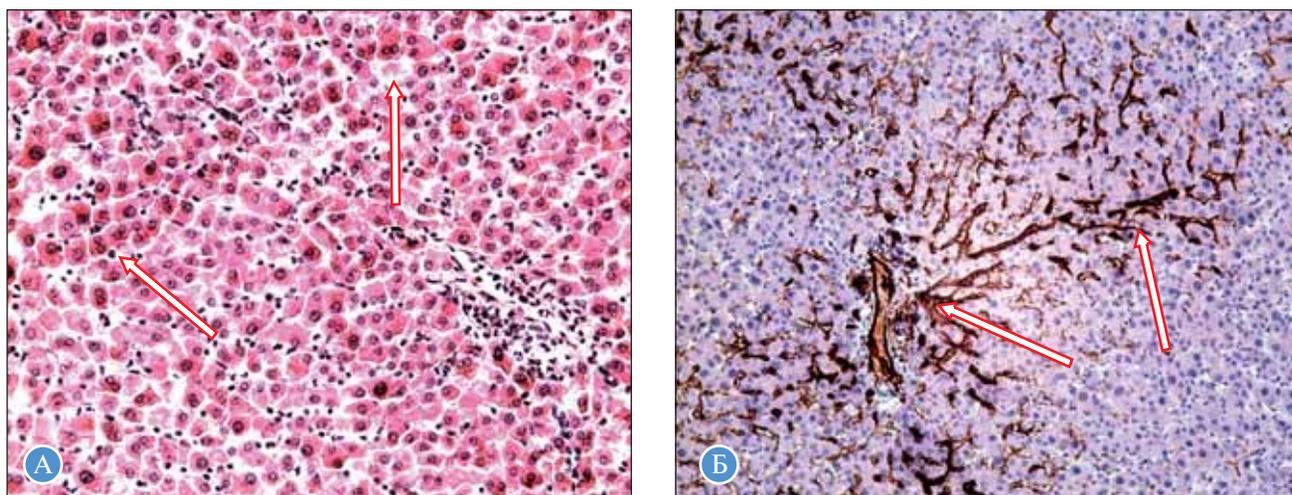
**Патоморфология печени при преэклампсии и эклампсии.** Патоморфология печени при преэклампсии и эклампсии широко известна в патологоанатомической литературе под названием «экламптическая печень», включающая крупные ланцетовидные поверхностные кровоизлия-

ния, очаговые некрозы паренхимы и гемореологические нарушения.

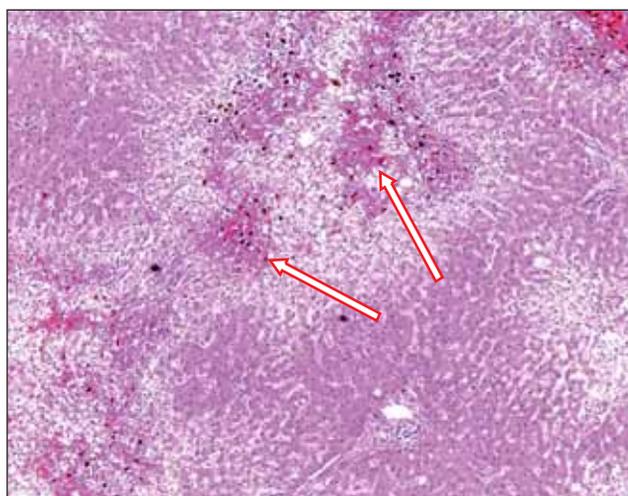
В основной группе только у 4 умерших женщин выявлена «экламптическая печень» с кровоизлияниями под капсулой, очагами некроза и застойного полнокровия (рис. 2). Однако масса печени в 100% превышала норму на 80–120 г.

При иммуногистохимическом исследовании с использованием маркера эндотелиоцитов CD-34 выявлен характерный дефицит капиллярной сети преимущественно в зоне 2 печеночного ацинуса (рис. 3, А), что соответствовало преобладающей там локализации очагов некроза.

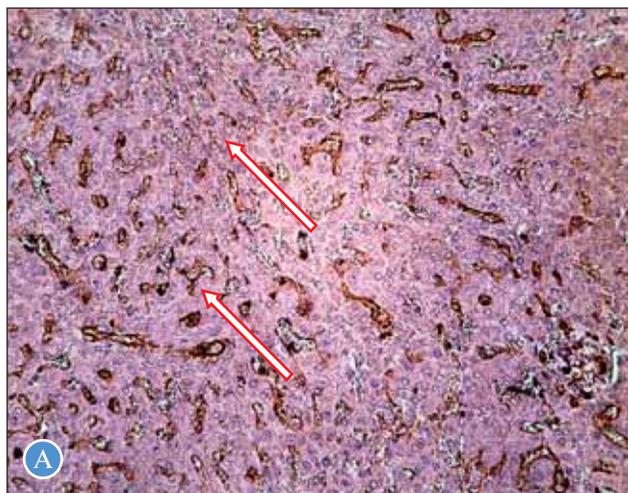
Интересными оказались результаты NSE-экспрессии в печени женщин, погибших от преэклампсии: выявлено резкое увеличение звездчатых ретикулоцитов в составе эндотелия синусоидов в зонах 1 и 2 ацинусов (рис. 3, Б). Подобная необычная реакция купферовских клеток отсутствовала в группе сравнения. Поскольку основная функция этих клеток макрофагальная, то столь значи-



**Рис. 1.** Группа сравнения: А — наличие гипертрофированных двуядерных гепатоцитов (стрелки) в перипортальной области (зона 1 ацинуса) (патоморфологическое исследование, окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$ ); Б — разветвленная капиллярная сеть (стрелки) в зоне 1 и отчасти в зоне 2 ацинусов (иммуногистохимическое исследование с маркером CD-34,  $\times 50$ )



**Рис. 2.** Эклампсия — основная группа: тотальные некрозы гепатоцитов и очаговые кровоизлияния (стрелки) в трех зонах печеночного ацинуса (патоморфологическое исследование, окраска гематоксилином и эозином,  $\times 50$ )



**Рис. 3.** Преэклампсия — основная группа: А — разрывание капиллярной сети (стрелки) в зонах 1 и 2 печеночного ацинуса (иммуногистохимическое исследование, маркер CD-34,  $\times 100$ ); Б — выраженная иммуноэкспрессия NSE в ядрах и цитоплазме печеночных макрофагов (купферовских клеток) на фоне гипертрофированных ядер гепатоцитов (иммуногистохимическое исследование, маркер NSE,  $\times 400$ )

тельное их увеличение и поглощение ими избытка циркулирующей в крови NSE свидетельствуют о декомпенсации детоксикационной и элиминационной функций печени при тяжелой преэклампсии и эклампсии.

### Обсуждение

Современные представления о заболеваниях печени, связанных с беременностью, достаточно подробно освещены в литературе, однако почти все публикации затрагивают исключительно клинические данные. Сведения об этиопатогенетических особенностях и, в частности, иммунологии указанных заболеваний и осложнений крайне скудны [13].

Беременность выступает определенным вызовом для иммунной системы матери. Развитие полуалогенного плода при одновременном сохранении иммунологической защиты матери и плода — довольно сложная задача. Печень является органом, который в первую очередь опосредует иммунологическую толерантность матери

на полуаллогенный плод. Недавние исследования показали локальный и системный иммунный так называемый эффект толерантности печени, который осуществляется специализированными резидентными печеночными неклассическими антиген-презентирующими клетками (APCs), такими как эндотелиальные клетки синусоидов печени, звездчатые клетки печени и гепатоциты [15, 16]. Эти нетрадиционные APCs индуцируют анергию Т-клеток (активная толерогенность), а не их эффекторные функции.

Важную роль в осуществлении толерогенной функции печени оказывает также неклассический лейкоцитарный антиген-G (HLA-G). HLA-G играет важную роль в стимулировании толерантности за счет иммуносупрессивного воздействия на все типы иммунных клеток. Обнаружено, что его экспрессия индуцируется в гепатоцитах и других эпителиальных клетках печени в ответ на повреждение печени, трансплантацию или злокачественные новообразования [17]. Подобный механизм развития иммунологической толерантности к полуаллогенному плоду описан в настоящее время и в плаценте [18].

Тяжелая преэклампсия вносит существенный вклад в нарушение иммунологии печени, ее повреждение, развитие таких осложнений, как HELLP-синдром, жировой гепатоз, острая печеночная недостаточность, которые нередко заканчиваются летальным исходом.

Для изучения патологической анатомии тяжелой преэклампсии и эклампсии важны исследования не только органов, традиционно считаемых органами-мишенями (головной мозг, почки, печень), но и других, что необходимо для оценки системного характера повреждений, свойственных этому тяжелому акушерскому осложнению. Однако на аутопсийном материале трудно выделить специфические особенности, присущие именно преэклампсии и эклампсии, так как каждый летальный исход — это финал длительного течения данного осложнения, оперативных вмешательств, инфузионно-трансфузионной терапии, реанимационных мероприятий и, наконец, механизмов танатогенеза.

Соответственно, для выделения особенностей, специфичных для преэклампсии/эклампсии, нами проведено сравнительное аутопсийное исследование сопоставимых групп пациенток с примерно одинаковым объемом лечения, но отличающихся по причинам смерти.

В частности, патоморфологическое и иммуногистохимическое исследование ткани печени у женщин, умерших от тяжелой преэклампсии и эклампсии, позволило выявить некоторые специфические особенности, не обнаруженные в группе сравнения.

Прослежены изменения в соответствии со структурно-функциональной организацией печени: в перипортальной зоне печеночных ацинусов (зона 1 — гепатоциты вокруг портальных трактов, в составе которых идут артериальные и венозные сосуды); в зоне 2 (густая сеть синусоидов, выстланных эндотелиоцитами, по которым циркулирует смешанная кровь, а также находятся отдельные звездчатые ретикулоэндотелиоциты (купферовские клетки) из системы мононуклеарных макрофагов); в перивенулярной зоне (зона 3 — гепатоциты вокруг центральной вены, зона слабо васкуляризованная и наиболее чувствительная к гипоксии).

У женщин группы сравнения выявлены тяжелые дистрофические изменения гепатоцитов вокруг центральной вены — в зоне, наиболее уязвимой к снижению перфузии шокового генеза. Кроме того, отмечены изменения, характерные для острой циркуляторной недо-

статочности, — очаговый некроз гепатоцитов, повреждение микроциркуляторного русла, развивающиеся в ответ на разные виды шока. Помимо этого, визуализируется гипертрофия гепатоцитов в зоне 1 печеночных ацинусов, имеющей оптимальные условия для кровоснабжения, что является компенсаторной реакцией печени на существенную нагрузку во время беременности.

В группе умерших от преэклампсии/эклампсии только в 40% случаев выявлена классическая патоморфологическая картина изменений, известных как «экламптическая печень» (крупные ланкартообразные поверхностные кровоизлияния, очаговые некрозы паренхимы и реологические нарушения). При специальном иммуногистохимическом исследовании с маркером эндотелиоцитов CD-34 выявлен характерный дефицит васкуляризации в зонах 2 и 3 печеночных ацинусов, там же отмечались очаги некроза (подобное снижение плотности распространения капиллярной сети было выявлено нами также в почках, сердце и коре головного мозга женщин, умерших от преэклампсии/эклампсии).

Обнаруженное снижение плотности распределения капиллярной сети в органах-мишенях, в том числе в печени при тяжелой преэклампсии и эклампсии, по видимому, можно объяснить выраженным антиангиогенным дисбалансом, свойственным данному осложнению беременности. Такие изменения свидетельствуют о глубокой и длительной гипоперфузии не только плаценты, как описывается многими авторами, но и других органов. Важное значение в подобной ситуации имеет грамотная тактика введения антигипертензивных и вазоактивных препаратов. Достаточно резкое или значительное снижение АД в условиях гипоперфузии тканей может привести к тяжелым некротическим изменениям.

Имуногистохимическое исследование ткани печени с использованием маркера NSE позволило выявить некоторые патогенетические особенности тяжелой преэклампсии, не описанные ранее в литературе.

NSE (neuron-specific enolase) — гликолитический фермент, участвующий в процессах окисления глюкозы в клетках, маркер зрелых дифференцированных нейронов. Как показали исследования, NSE является не только уникальным цитологическим маркером нейронов, но и важнейшим показателем их дифференцировки [19]. Изоформа g-NSE в высокой концентрации определяется в нервной ткани, к этому белку отсутствует иммунологическая ауто толерантность. Ее повышенные уровни в сыворотке крови, как правило, свидетельствуют о патологических процессах в головном мозге и повреждении гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) (эпилепсия, гипоксические поражения мозга, нейроинфекции, опухоли, травмы головного мозга и др.) [20, 21].

Повреждение эндотелия сосудов, свойственное преэклампсии, в том числе сосудов ГЭБ, приводит к повышению его проницаемости, выходу NSE в периферический кровоток матери, что сопровождается синтезом антител, образованием иммунных комплексов, активацией системы комплемента и системным воспалительным ответом. Связавшиеся с комплементом иммунные комплексы адсорбируются на мембранах эритроцитов и транспортируются в печень и селезенку, где иммунные комплексы захватываются макрофагами, распознающими Fc-фрагменты иммуноглобулинов и опсонизирующие фрагменты комплемента [22].

Использование маркера NSE позволило выявить в группе умерших от преэклампсии/эклампсии резкое увеличение купферовских клеток (звездчатых ретикуло-

эндотелиоцитов) в зонах 1 и 2 ацинусов с выраженной иммуноэкспрессией NSE в ядрах и цитоплазме этих клеток. Подобной реакции не было отмечено в группе сравнения. Купферовские клетки являются печеночными макрофагами, и накопление в них NSE свидетельствует о снижении и нарушении детоксикационной и элиминационной функций печени, в том числе нарушении феномена толерогенности печени. Последний факт отчасти может объяснить частое развитие преждевременной отслойки плаценты, антенатальной смерти плода, преждевременных родов, когда происходит «отторжение» аллогенной беременности. Кроме того, создаются условия для развития иммунокомплексных комплемент-опосредованных осложнений тяжелой преэклампсии (HELLP-синдром, сепсис, некоторые ТМА).

Механизм патогенеза этих осложнений, вероятно, опосредуется иммунной реакцией гиперчувствительности 3-го типа: в ответ на длительное или массивное попадание в кровотоки чужеродного антигена (возможно, плодового) возникает транзиторный дефицит (истощение запасов) комплемента, который необходим для солиubilизации иммунных комплексов (поддержки их в растворимом состоянии). Это, в свою очередь, приводит к снижению эффективности транспортировки иммунных комплексов в печень и селезенку, оседанию их на сосудистой стенке с развитием провоспалительной реакции и системному повреждению эндотелия. Клиническим эквивалентом указанной цепочки событий является тяжелая полиорганная, в том числе печеночная, недостаточность.

Таким образом, сопоставляя полученные результаты собственных исследований аутопсийного материала печени и опубликованные данные, можно сделать следующее заключение: поражения печени при преэклампсии/эклампсии имеют двойственный характер, что усугубляет тяжесть поражения.

С одной стороны, существуют патофизиологические изменения, характерные для преэклампсии, — первичное генерализованное повреждение эндотелия сосудов микроциркуляции (в том числе в печени), что активирует микротромбообразование, провоспалительное состояние, антиангиогенный дисбаланс, выраженная гипоперфузия вплоть до развития очагов некрозов в ткани печени. Наблюдаются иммунологические нарушения с активацией комплемента и образованием его конечного продукта C5b-9 (мембран-атакующий комплекс), который, встраиваясь в цитоплазматическую мембрану, вызывает лизис клеток (в первую очередь эндотелиоцитов, эритроцитов — гемолиз!), а также клеток печени). По мере истощения резерва компонентов комплемента возникает блокада печеночных макрофагов антигенами и иммунными комплексами, что приводит к декомпенсации антитоксической и элиминационной функций печени.

С другой стороны, при наиболее тяжелых формах преэклампсии возникает вторичная тромботическая микроангиопатия с блокадой микроциркуляционного русла и синусоидов печени фибриновыми сгустками, микротромбами и дополнительным, уже механическим лизисом эритроцитов.

### Ограничения исследования

К сожалению, мы не имели возможности сравнить изменения, описанные нами при патоморфологическом исследовании, и результаты прижизненной визуализации, так как аутопсийный материал был предоставлен архивом

ФГБНУ Научно-исследовательский институт морфологии человека РАН.

### Заключение

Таким образом, проведенное исследование показало необходимость оптимизации тактики ведения пациенток с тяжелой преэклампсией с учетом следующих рекомендаций.

1. Преэкламптическая дисфункция печени, HELLP-синдром, острый жировой гепатоз — опасные для жизни неотложные состояния, при этом важное значение в сохранении жизни и здоровья как матери, так и плода имеют ранняя диагностика и адекватное лечение. Срочное родоразрешение является краеугольным камнем в лечении тяжелой преэкламптической дисфункции печени для предотвращения таких осложнений, как острая почечная недостаточность, судорожный синдром, инфаркт и разрыв капсулы печени.

2. При развитии преэклампсии и особенно эклампсии необходимы тщательный мониторинг за динамикой АД, контролируемое введение антигипертензивных препаратов — недопустимо резкое и/или значительное снижение АД, что может привести к падению перфузии органов, вплоть до некротических изменений. В то же время длительная и высокая гипертензия также опасна возникновением кровоизлияния в мозг, отслойки плаценты, отслойки сетчатки и другими осложнениями.

3. Назначение большого количества препаратов (полипрагмазия) может быть опасным, а терапевтический эффект непредсказуемым, учитывая снижение функциональных возможностей печени по детоксикации.

4. Клинические симптомы поражения печени возникают уже на фоне тяжелых морфологических изменений ее ткани и, как правило, свидетельствуют о ее функциональной декомпенсации.

5. Учитывая патогенетические особенности наиболее тяжелых форм преэклампсии, особое значение приобретает проведение дифференциально-диагностического поиска в отношении других форм ТМА для назначения специфической терапии таким пациенткам.

6. Мультидисциплинарный характер поражения печени при тяжелой преэклампсии делает обоснованным многопрофильный междисциплинарный подход к ведению таких пациенток (с привлечением нефрологов, гематологов, неврологов, гепатологов, анестезиологов-реаниматологов и др.).

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** И.С. Сидорова — концепция и дизайн исследования, руководство исследованием, проверка рукописи перед публикацией; Н.А. Никитина — анализ и интерпретация результатов исследования, написание статьи, подготовка статьи к публикации; М.Б. Агеев — анализ медицинской документации, участие в написании статьи; А.А. Кокин — сбор клинических данных, техническое обеспечение проведения исследования, участие в написании статьи.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ma K, Berger D, Reau N. Liver Diseases During Pregnancy. *Clin Liver Dis.* 2019;23(2):345–361. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.12.013>
2. Westbrook RH, Dusheiko G, Williamson C. Pregnancy and liver disease. *Journal of Hepatology.* 2016;64(4):933–945. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.030>
3. Филиппов О.С., Гусева Е.В., Малышкина А.И., и др. Материнская смертность в Российской Федерации в 2018 году. Методическое письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 18.09.2019 № 15-4/10/2-8714. — 100 с. [Filippov OS, Guseva EV, Malyshkina AI, et al. *Maternal mortality in the Russian Federation in 2018.* Metodicheskoe pis'mo Ministerstva zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii ot 18.09.2018 № 15-4/10/2-8714. 100 p. (in Russ.)]
4. Kozic JR, Benton SJ, Hutcheon JA, et al. Abnormal liver function tests as predictors of adverse maternal outcomes in women with preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Can.* 2011;33(10):995–1004. doi: [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)35048-4](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)35048-4)
5. Goel A, Jamwal KD, Ramachandran A, et al. Pregnancy-related liver disorders. *J Clin Exp Hepatol.* 2014;4(2):151–162. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2013.03.220>
6. Natarajan SK, Thangaraj KR, Eapen CE. Liver injury in acute fatty liver of pregnancy: possible link to placental mitochondrial dysfunction and oxidative stress. *Hepatology.* 2010;51(1):191–200. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.23245>
7. Browning MF, Levy HL, Wilkins-Haug LE, et al. Fetal fatty acid oxidation defects and maternal liver disease in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2006;107(1):115–120. doi: <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000191297.47183.bd>
8. Gupta M, Feinberg BB, Burwick RM. Thrombotic microangiopathies of pregnancy: Differential diagnosis. *Pregnancy Hypertens.* 2018;12:29–34. doi: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.02.007>
9. Gupta M, Govindappagari S, Burwick RM. Pregnancy-Associated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Systematic Review. *Obstet Gynecol.* 2020;135(1):46–58. doi: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003554>
10. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2017;129(21):2836–2846. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-10-709857>
11. Bruel A, Kavanagh D, Noris M, et al. Hemolytic uremic syndrome in pregnancy and post-partum. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(8):1237–1247. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.00280117>
12. Козловская Н.Л., Галстян Г.М., Степанюк В.Н. Сложные вопросы диагностики атипичного гемолитико-уремического синдрома в отделении реанимации и интенсивной терапии // *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* — 2019. — Т. 16. — № 4. — С. 65–76. [Kozlovskaya NL, Galstyan GM, Stepanyuk VN. Difficult issues in diagnosing atypical hemolytic-uremic syndrome in the intensive care unit. *Bulletin of anesthesiology and resuscitation.* 2019;16(4):65–76 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-65-76>
13. Bremer L, Schramm C, Tiegs G. Immunology of hepatic diseases during pregnancy. *Semin Immunopathol.* 2016;38(6):669–685. doi: <https://doi.org/10.1007/s00281-016-0573-1>
14. Mikhaleva LM, Gracheva NA, Biryukov AE. The clinical and anatomical aspects of preeclampsia: current features of its course. *Arkh Patol.* 2018;80(2):11–17. doi: <https://doi.org/10.17116/patol201880211-17>
15. Thomson AW, Knolle PA. Antigen-presenting cell function in the tolerogenic liver environment. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(11):753–766. doi: <https://doi.org/10.1038/nri2858>
16. Mehrfeld C, Zenner S, Kornek M, Lukacs-Kornek V. The Contribution of Non-Professional Antigen-Presenting Cells to Immunity and Tolerance in the Liver. *Front Immunol.* 2018;9:635. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00635>
17. Amiot L, Vu N, Samson M. Biology of the immunomodulatory molecule HLA-G in human liver diseases. *J Hepatol.* 2015;62(6):1430–1437. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.03.007>
18. Ferreira LMR, Meissner TB, Tilburgs T, Strominger JL. HLA-G: At the Interface of Maternal-Fetal Tolerance. *Trends Immunol.* 2017;38(4):272–286. doi: <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.01.009>
19. Чехонин В.П., Гурина О.И., Дмитриева Т.Б. *Моноклональные антитела к нейроспецифическим белкам.* — М.: Медицина, 2007. — 344 с. [Chekhonin VP, Gurina OI, Dmitriyeva TB. *Monoclonal antibodies to neurospecific proteins.* Moscow: Medicine; 2007. 344 p. (In Russ.)]
20. Isgrò MA, Bottoni P, Scatena R. Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects. *Adv Exp Med Biol.* 2015;867:125–143. doi: [https://doi.org/10.1007/978-94-017-7215-0\\_9](https://doi.org/10.1007/978-94-017-7215-0_9)
21. Thelin EP, Zeiler FA, Ercole A, et al. Serial Sampling of Serum Protein Biomarkers for Monitoring Human Traumatic Brain Injury Dynamics: A Systematic Review. *Front Neurol.* 2017;8:300. doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00300>
22. Зорников Д.Л., Литусов Н.В., Новоселов А.В. *Иммунопатология.* — Екатеринбург: Изд-во УГМУ, 2017. — 35 с. [Zornikov DL, Litusov NV, Novoselov AV. *Immunopathology.* Yekaterinburg: Izdatel'stvo UGMU; 2017. 35 p. (In Russ.)]

489

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Никитина Наталья Александровна**, д.м.н., профессор [*Natalya A. Nikitina*, MD, PhD, Professor];  
**адрес:** 119991, Москва, ул. Трубетская, д. 8, стр. 2 [**address:** 8 bld. 2 Trubetskaya str., 119991, Moscow, Russia];  
**e-mail:** [natnikitina@list.ru](mailto:natnikitina@list.ru), **SPIN-код:** 8344-1517, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8659-9963>

**Сидорова Ираида Степановна**, д.м.н., профессор, академик РАН [*Iraida S. Sidorova*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** [sidorovais@yandex.ru](mailto:sidorovais@yandex.ru), **SPIN-код:** 3823-8259, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2209-8662>

**Агеев Михаил Борисович**, к.м.н. [*Mikhail B. Ageev*, MD, PhD]; **e-mail:** [mikhaageev@yandex.ru](mailto:mikhaageev@yandex.ru), **SPIN-код:** 3122-7420, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6603-804X>

**Кокин Альберт Александрович**, врач анестезиолог-реаниматолог [*Albert A. Kokin*, MD, Resuscitator];  
**e-mail:** [alberkokin@yandex.ru](mailto:alberkokin@yandex.ru), **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7615-4530>

Ю.Ю. Кирычков<sup>1</sup>, М.В. Петрова<sup>1, 3</sup>,  
Б.Г. Муслимов<sup>2</sup>, С.А. Босенко<sup>1</sup>, М.М. Горлачев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральный научный клинический центр реаниматологии и реабилитологии,  
Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Центральная городская больница им. М.П. Кончаловского, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

# Рандомизированное контролируемое исследование эффективности электрофизиологического мониторинга дексмедетомидина у пациентов с повреждением головного мозга различного генеза

**Обоснование.** Дексмедетомидин используется при процедурной седации и ликвидации симптомов симпатической гиперактивности (ажитация, тахикардия, гипертензия и т.п.). Основным эффектом применения данного препарата — устранение дисфункции автономной нервной системы и симпатолитис. Представляются важными поиск метода объективизации показаний и подбор дозы дексмедетомидина в интенсивной терапии. **Цель исследования** — улучшить возможности мониторинга и клиническую эффективность применения и дозирования дексмедетомидина с помощью электрофизиологической навигации у пациентов с патологией головного мозга различного генеза. **Методы.** В исследование включено 83 пациента (51 мужчина, 32 женщины; средний возраст —  $50,38 \pm 1,7$  года) в период более 20 дней с последствиями: черепно-мозговой травмы (ЧМТ) ( $n = 24$ ; 28,9%); острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) ( $n = 17$ ; 20,5%); аноксического повреждения головного мозга ( $n = 16$ ; 19,3%); субарахноидального кровоизлияния ( $n = 23$ ; 27,7%); нейрохирургических операций на головном мозге ( $n = 3$ ; 3,6%). 37 пациентов (28 мужчин, 9 женщин; средний возраст —  $49,6 \pm 2,3$  года) составили первую группу вмешательства с курсом клинического применения дексмедетомидина и 46 пациентов (23 мужчины, 23 женщины; средний возраст  $51 \pm 2,5$  года) — вторую (контрольную) группу без фармакологической коррекции дексмедетомидином. Критерии начала пролонгированной инфузии препарата дексмедетомидина (фирма Orion Pharma, Финляндия) основаны на показателях вариабельности ритма сердца (ВРС), характерных для симпатической гиперреактивности; таргетированной задачей titрования дозы дексмедетомидина служили параметры достижения нормы показателей ВРС; появление парасимпатической гиперактивности служило основанием уменьшения дозировки препарата или прекращения его применения (использовались 5-минутные записи кардиоинтервалов (прибор «Полиспектр-8 EX» фирмы «Нейрософт», Россия)). Регистрировали следующие показатели ВРС: SI — стресс-индекс Баевского (индекс напряжения регуляторных систем — индекс напряжения) в нормализованных единицах (н.е.); SDNN — среднее квадратичное отклонение R–R-кардиоинтервалов в мс; rMSSD — среднее квадратичное отклонение разности двух смежных отсчетов R–R-кардиоинтервалов в мс; pNN50% — доля R–R-кардиоинтервалов в процентах, отличающихся от предыдущего более чем на 50 мс; TP — общая мощность спектра частот в мсек<sup>2</sup>. Параметры ВРС регистрировали до инфузии дексмедетомидина — исходно, на 1–3-и, 4–5-е, 9–10-е, 15–20-е сут применения лекарственного препарата. **Результаты.** Стартовая доза дексмедетомидина при симпатической гиперактивности составила у пациентов от 0,12 до 0,24 мкг/кг/ч (средняя доза —  $0,16 \pm 0,01$ ; суммарно 200 мкг/сут). По цифровым данным ВРС эффективная доза дексмедетомидина ЭД<sub>50</sub> составила  $0,26 \pm 0,03$  мкг/кг/ч (суммарно за сутки  $353,8 \pm 35,1$  мкг) и была достигнута на 9–10-й день применения дексмедетомидина. **Заключение.** Коррекция симпатической гиперактивности при применении дексмедетомидина вызывает повышение уровня сознания, снижает частоту возникновения септического шока, дистресс синдрома легких, летальность. **Ключевые слова:** симпатическая гиперактивность, автономная нервная системы, вариабельность ритма сердца, дексмедетомидин. **Для цитирования:** Кирычков Ю.Ю., Петрова М.В., Муслимов Б.Г., Босенко С.А., Горлачев М.М. Рандомизированное контролируемое исследование эффективности электрофизиологического мониторинга дексмедетомидина у пациентов с повреждением головного мозга различного генеза. Вестник РАМН. 2020;75(5):490–499. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1271>

## Обоснование

Главным триггером патофизиологических расстройств и клинической патологии как острого, так и хронического критического состояний, возникающих при повреждении головного мозга и многих других клинических состояниях, является дисфункция автономной нервной системы (АНС), основной элемент которой — тоническое напряжение симпатического звена [1]. Постоянная симпатoadреналаовая активация (симпатическая гиперактивность) у пациентов с последствиями черепно-мозговой травмы (ЧМТ), расстройствами мозгового кровообращения сосудистого и несосудистого генеза провоцирует дальней-

шее расстройство мозгового кровообращения, вторичные воспалительные изменения ЦНС, не позволяет добиться нормализации нутритивного статуса, функции дыхания, усиливает риск развития тахикардий, ухудшает пропульсивную способность сердца [2, 3]. Тяжелые проявления дисфункции АНС по эпидемиологическим данным наблюдаются в различные сроки повреждения головного мозга от 62 до 92% пациентов [4–6]. В этой связи применение лекарственных препаратов, устраняющих дисфункцию АНС, формирует новое направление интенсивной терапии по коррекции и профилактике вторичных повреждений головного мозга и тяжелых общесоматических расстройств. Дексмедетомидин как центральный агонист

альфа-2-рецепторов имеет доказанный как экспериментальный, так и клинический эффект по ликвидации имbalances АНС [7–17]. В настоящее время стандартными показаниями к применению дексмететомидина являются клинические критерии его использования для выполнения процедурной седации и ликвидации симптомов симпатической гиперактивности (ажитация, тахикардия, гипертензия и т.п.). В то же время основными эффектами применения данного препарата являются устранение дисфункции АНС и симпатолитизис. Представляются важными поиск метода объективизации показаний и подбор дозы дексмететомидина в интенсивной терапии.

**Цель исследования** — улучшение клинической эффективности применения дексмететомидина с помощью электрофизиологической навигации у пациентов с патологией головного мозга различного генеза.

## Методы

### Дизайн исследования

Проведено проспективное, одноцентровое, рандомизированное контролируемое исследование. Группы с и без применения дексмететомидина сформированы на основе генерации компьютером случайных четных и нечетных чисел: выпадение четного числа на дисплее компьютера приводило к назначению дексмететомидина (первая группа), при выпадении нечетного числа дексмететомидин не применялся (вторая группа). Использована методика онлайн-генератора случайных чисел (ГСЧ), который позволял сгенерировать число из заданного диапазона (для получения случайного числа был применен диапазон от 1 до 100). Использована сплошная выборка

с формированием групп, идентичных по параметрам variability ритма сердца, соответствующим симпатической гиперактивности.

### Критерии соответствия

**Критерии включения:** пациенты после ЧМТ, острого нарушения мозгового кровообращения, аноксического повреждения головного мозга, осложнений нейрохирургических операций давностью от 20 до 60 сут с показателями симпатической гиперактивности по данным анализа variability ритма сердца; возраст — от 18 лет.

**Критерии исключения:** острый период повреждения головного мозга, кардиогенный шок, постоянная форма фибрилляции предсердий.

### Условия проведения

Исследование выполнено в стационаре ФГБУ «Федеральный научный клинический центр реаниматологии и реабилитологии», г. Москва.

### Продолжительность исследования

Пациенты исследованы от момента поступления и на протяжении 60 сут интенсивной терапии и реабилитации. Период включения в исследование — июнь–декабрь 2019 г.

### Описание медицинского вмешательства

Проведение внутривенной инфузии препарата дексмететомидина (фирма Orion Pharma, Финляндия) основано на показателях variability ритма сердца (ВРС), характерных для симпатической гиперактивности. Таргетированной задачей титрования доз дексмететомидина

Y.Y. Kiryachkov<sup>1</sup>, M.V. Petrova<sup>1, 3</sup>, B.G. Muslimov<sup>2</sup>, S.A. Bosenko<sup>1</sup>, M.M. Gorlachev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Konchalovsky Central City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> The Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

## A Randomized Controlled Study of the Effectiveness of Electrophysiological Monitoring of Dexmedetomidine in Patients with Brain Damage of Various Origins

**Background.** At the same time, the main effect of the use of this drug is the elimination of the autonomic nervous system dysfunction and sympatholysis. It seems important to search for a method of indications and selection of a dose of dexmedetomidine in intensive care. **Aims** — to improve the clinical effectiveness of the electrophysiological navigation of the prolonged use of dexmedetomidine in patients with brain pathology of various origins. **Methods.** The study included 83 patients 20–50 days after the traumatic brain injury, anoxic damage; consequences of acute disorders of cerebral. 37 patients comprised the 1st intervention group with a clinical course of dexmedetomidine (male — 28; female — 9; average age 49.6 ± 2.3 years) and 46 patients comprised the 2nd control group without pharmacological correction with dexmedetomidine (male — 23; female — 23, average age 51 ± 2.5 years). Criteria for the inclusion of prolonged infusion of the drug dexmedetomidine (Orion Pharma, Finland) are based on heart rate variability (HRV) indicators characteristic of sympathetic hyperactivity, the target task of titration of doses of dexmedetomidine served as the parameters for achieving normal HRV indicators, the appearance of parasympathetic hyperactivity served as the basis for reducing the dosage of the drug or stopping it of application. HRV parameters were recorded before dexmedetomidine infusion—initially, on 1–3; 4–5; 9–10; 15–20 days of drug administration. **Results.** The starting dose of dexmedetomidine with sympathetic hyperactivity in patients was 0.12 to 0.24 µg.kg<sup>-1</sup>.hr<sup>-1</sup> (average dose 0.16 ± 0.01; total 200 mg/day). According to digital data from HRV, the effective dose of dexmedetomidine ED50 was 0.26 ± 0.03 µg.kg<sup>-1</sup>.hr<sup>-1</sup> (total daily 353.8 ± 35.1 µg) and was achieved on day 9–10 using dexmedetomidine. **Conclusions.** The protective role of dexmedetomidine with correction of sympathetic hyperactivity based on electrophysiological navigation according to the HRV is reliable in the following indicators: The improvement of consciousness; a significant decrease in the incidence of distress lung syndrome; septic shock; mortality.

**Keywords:** sympathetic hyperactivity, autonomic nervous system, heart rate variability, dexmedetomidine

**For citation:** Kiryachkov YY, Petrova MV, Muslimov BG, Bosenko SA, Gorlachev MM. A Randomized Controlled Study of the Effectiveness of Electrophysiological Monitoring of Dexmedetomidine in Patients with Brain Damage of Various Origins. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(5):490–499. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1271>

служат параметры достижения нормы показателей ВРС, появление парасимпатической гиперактивности является основанием уменьшения дозировки препарата или прекращения его применения (использовались 5-минутные записи кардиоинтервалов, прибор «Полиспектр-8 EX» фирмы «Нейрософт», Россия). Регистрировали следующие показатели ВРС: SI — стресс-индекс Баевского (индекс напряжения регуляторных систем — индекс напряжения), нормализованные единицы (н.е.); SDNN — среднее квадратичное отклонение R–R-кардиоинтервалов, мс; rMSSD — среднее квадратичное отклонение разности двух смежных отсчетов R–R-кардиоинтервалов, мс; pNN50% — доля R–R-кардиоинтервалов, отличающихся от предыдущего более чем на 50 мс, %; TP — общая мощность спектра частот, мс<sup>2</sup>. Параметры ВРС регистрировали исходно до инфузии дексмететомидина на 1–3-и, 4–5-е, 9–10-е, 15–20-е сут применения лекарственного препарата. Симпатическая гиперактивность принималась в пределах значений для SDNN < 4,54 мс; rMSSD < 2,25 мс; pNN50% < 0,109%; SI > 900 н.е.; TP < 200 мс<sup>2</sup>. Целевыми показателями нормы параметров ВРС и функционального состояния АНС принимались значения для SDNN [13,31–41,4 мс]; rMSSD [5,78–42,3 мс]; pNN50% [0,110–8,1%]; SI [80–900 н.е.]; TP [200–2000 мс<sup>2</sup>]. Парасимпатическая гиперактивность принималась в пределах значений для SDNN > 41,5 мс; rMSSD > 42,4 мс; pNN50% > 8,1%; SI < 80 н.е.; TP > 2000 мс<sup>2</sup>. Для верификации симпатической гиперактивности, нормы или парасимпатической гиперактивности в указанных пределах должны быть 3 из 5 параметров ВРС [7]. Регистрировали также следующие параметры ВРС: HF — спектр высоких частот, мс<sup>2</sup> и %; LF — спектр низких частот, мс<sup>2</sup> и %; LF/HF — соотношение спектра низких и высоких частот, н.е.; VLF — спектр очень низких частот, мс<sup>2</sup> и %.

**Исходы исследования**

Динамика электрофизиологических показателей вариабельности ритма сердца (SI, SDNN, rMSSD, TP, pNN50%) служила навигационными характеристиками для подбора дозы на основании снижения симпатической гиперактивности при внутривенной пролонгированной инфузии дексмететомидина.

**Методы регистрации исходов**

Сравнительная и динамическая оценка клинических данных и исходов лечения проведена в группах с применением дексмететомидина и без его использования. Клинические данные оценки динамики общего состояния пациента проведены по следующим критериям:

- уровень сознания — определен по стандартным шкалам (GCS — шкала комы Глазго, шкала FOUR, шкала CRS-R (coma recovery scale-revised));
- выраженность мультиорганной дисфункции — по шкале SOFA (шкала оценки органной недостаточности);
- динамика социальной реинтеграции пациента оценивалась по шкале инвалидности DRS (the disability rating scale); наличие или отсутствию полисегментарной двусторонней пневмонии, проявлению дистресс-синдрома легких, сепсиса, септического шока, сердечной недостаточности (XCH IIБ–III стадии по Стражеско–Василенко и III–IV функциональный класс NYHA Нью-Йоркской кардиологической ассоциации), рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей, эпизодам желудочно-кишечного кровотечения.

Изучена динамика лабораторных данных в группах с применением дексмететомидина и без его использования: уровень гемоглобина, г/л; количество лейкоцитов, 10<sup>9</sup> ед/л; тромбоцитов, 10<sup>9</sup> Ед/л; сывороточного альбумина, г/л; креатинина, мкмоль/л; билирубина, ммоль/л; концентрации электролитов Na, K, Cl, Ca, ммоль/л; С-реактивного протеина, мг/л; парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO<sub>2</sub>), мм рт. ст.; расчет респираторного индекса оксигенации — вычисляется по стандартной формуле PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> усл. ед. Оценка клинических и лабораторных данных проводится на 1–3-и сут после поступления и на 30–60-е сут проведения интенсивной терапии и реабилитации.

**Этическая экспертиза**

Данное исследование одобрено комитетом по этике ФНКЦ РР (протокол этического комитета ФНКЦ РР № 1/19/7 от 27 мая 2019 г.).

**Статистический анализ**

**Принципы расчета размера выборки.** Размер выборки предварительно не рассчитывался.

**Методы статистического анализа данных.** Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием программы MedCalc Software, версия 18.10.2. Достоверными признавались различия при *p* ≤ 0,05. «Нулевая» гипотеза оценивалась с применением критериев Пирсона ( $\chi^2$  — «хи-квадрат»), анализа дисперсий выборок (anova-analysis of variance). Статистическая разница между группами оценена также с определением относительного риска (ОР) с расчетом 95%-го доверительного интервала (ДИ) — диапазон колебаний истинных значений в популяции; ЧБНЛ — число больных, которых необходимо лечить определенным методом (NNT — number need treatment) в течение определенного времени, чтобы достичь благоприятного эффекта или предотвратить неблагоприятный исход у одного больного; приводится вместе с 95%-м ДИ.

**Результаты**

**Объекты (участники) исследования**

В исследование включено 83 пациента (51 мужчина, 32 женщины; средний возраст — 50,38 ± 1,7 года) в период более 20 дней с последствиями: ЧМТ (*n* = 24; 28,9%); остро нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) (*n* = 17; 20,5%); аноксического повреждения головного мозга (*n* = 16; 19,3%); субарахноидального кровоизлияния (*n* = 23; 27,7%); нейрохирургических операций на головном мозге (*n* = 3; 3,6%). Краткая клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1, из анализа данных которой видно, что пациенты первой и второй групп исходно сопоставимы по возрасту, полу, уровню сознания, тяжести соматической патологии, функциональному статусу, частоте зависимости от ИВЛ.

**Основные результаты исследования**

В первой группе пациентов был проведен курс интенсивной терапии и реабилитации с коррекцией симпатической гиперактивности дексмететомидином на основе электрофизиологической навигации по данным ВРС (*n* = 37; мужчины — 28, женщины — 9; средний возраст — 49,6 ± 2,3 года; с последствиями ЧМТ — 14; САК — 12; ОНМК — 6; аноксия головного мозга — 5). Во вторую

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов,  $M \pm m$ 

Показатель	Первая группа ( $n = 37$ )	Вторая группа ( $n = 46$ )	Достоверность (отличия между первой и второй группами)
Средний возраст, годы	49,6 $\pm$ 2,3 [25–80]	51,0 $\pm$ 2,5 [20–79]	$p > 0,05$
Гендерное соотношение, м/ж	28/9	23/23	$p > 0,05$
Шкала комы Глазго, баллы	9,4 $\pm$ 0,41	9,11 $\pm$ 0,41	$p > 0,05$
Шкала уровня сознания Foug, баллы	12,0 $\pm$ 0,51	11,47 $\pm$ 0,54	$p > 0,05$
CRS-R, шкала уровня сознания, баллы	7,13 $\pm$ 0,69	7,39 $\pm$ 0,78	$p > 0,05$
Sofa, баллы	3,18 $\pm$ 0,23	3,34 $\pm$ 0,26	$p > 0,05$
DRS, баллы	23,27 $\pm$ 0,5	23,1 $\pm$ 0,62	$p > 0,05$
Зависимость от аппарата ИВЛ, абс. (%)	15 (40,5)	21 (45,6)	

*Примечание.* Исходные данные обследованных пациентов первой и второй групп — проведение курса интенсивной терапии и реабилитации соответственно с коррекцией симпатической гиперактивности дексмететомидином и без коррекции.

группу вошли 46 пациентов, где дексмететомидин не применялся, но у всех пациентов данной группы регистрировалась симпатическая гиперактивность по электрофизиологическим параметрам как на этапе поступления, так и при завершении курса интенсивной терапии и реабилитации (мужчины — 23, женщины — 23; средний возраст — 51  $\pm$  2,5 года; с последствиями ЧМТ — 10; САК — 11; ОНМК — 11; аноксия головного мозга — 11; последствия нейрохирургических операций — 3).

Все пациенты первой группы по данным электрофизиологического мониторинга ВРС имели показатели, характерные для симпатической гиперактивности (SDNN < 4,54 мс; rMSSD < 2,25 мс; pNN50% < 0,109%; SI > 900 н.е.; TP < 200 мс<sup>2</sup>). Средние значения показателей временного и спектрального анализа ВРС до начала и во время применения дексмететомидина приведены в табл. 2.

При симпатической гиперактивности стартовая доза дексмететомидина составила у пациентов первой группы

Таблица 2. Динамика показателей временного и спектрального анализа международных единиц variability ритма сердца при проведении курса интенсивной терапии и реабилитации с коррекцией симпатической гиперактивности внутривенной постоянной инфузией дексмететомидина, первая группа пациентов,  $M \pm m$ 

Параметр ВРС	Период применения дексмететомидина				
	Исходно	1–3-й день	4–5-й день	9–10-й день	15–20-й день
SDNN, мс	7,25 $\pm$ 0,7	18,5 $\pm$ 5,1*	21,6 $\pm$ 4,2**	19,4 $\pm$ 2,2***	28,0 $\pm$ 10,6***
rMSSD, мс	5,58 $\pm$ 0,8	7,9 $\pm$ 1,9	8,81 $\pm$ 1,1*	10,8 $\pm$ 3,5*	12,5 $\pm$ 4,4**
pNN50%, %	0,19 $\pm$ 0,1	0,21 $\pm$ 0,1	0,16 $\pm$ 0,09	0,43 $\pm$ 0,2	1,22 $\pm$ 1,1
SI (стресс-индекс), н.е.	1980 $\pm$ 350	1440 $\pm$ 637	732 $\pm$ 144**	614 $\pm$ 167,3***	523 $\pm$ 183***
TP, мс <sup>2</sup>	74,6 $\pm$ 15,8	790,8 $\pm$ 490*	823 $\pm$ 343,2**	504,7 $\pm$ 114,2***	521 $\pm$ 177,1**
LF/HF, н.е.	3,06 $\pm$ 0,9	3,28 $\pm$ 0,7	2,82 $\pm$ 0,9	5,27 $\pm$ 1,96	2,9 $\pm$ 0,7
VLF, %	60,6 $\pm$ 4,4	70,5 $\pm$ 6,35	77,9 $\pm$ 4,22	68,5 $\pm$ 7,5	71,1 $\pm$ 5,12
LF, %	20,8 $\pm$ 3,5	19,7 $\pm$ 3,8	11,75 $\pm$ 2,2	17,1 $\pm$ 3,9	15,1 $\pm$ 3,9
HF, %	18,1 $\pm$ 3,9	8,9 $\pm$ 2,2	9,39 $\pm$ 3,0	13,8 $\pm$ 5,6	7,16 $\pm$ 2,03
VLF, мс <sup>2</sup>	45,7 $\pm$ 10,6	689,6 $\pm$ 474,6	774,6 $\pm$ 323*	376,3 $\pm$ 109,4**	1300,7 $\pm$ 992*
LF, мс <sup>2</sup>	18,5 $\pm$ 6,9	309,3 $\pm$ 26,5*	72,4 $\pm$ 23,3*	111,3 $\pm$ 35,2**	270,1 $\pm$ 175,5**
HF, мс <sup>2</sup>	9,8 $\pm$ 1,8	27,3 $\pm$ 10,1	32,3 $\pm$ 6,9*	68,3 $\pm$ 40,4	147,4 $\pm$ 121,2
Доза дексмететомидина мг/кг/ч	—	0,16 $\pm$ 0,01	0,23 $\pm$ 0,02	0,26 $\pm$ 0,03	0,27 $\pm$ 0,04

*Примечание.* SDNN — среднее квадратичное отклонение R–R-кардиоинтервалов, мс; rMSSD — среднее квадратичное отклонение разности двух смежных отсчетов R–R-кардиоинтервалов, мс; pNN50% — доля R–R-кардиоинтервалов, отличающихся от предыдущего более чем на 50 мс, %; SI — стрессовый индекс Баевского, н.е.; HF — спектр высоких частот, % и мс<sup>2</sup>; LF — спектр низких частот, % и мс<sup>2</sup>; LF/HF — соотношение спектра низких и высоких частот, н.е.; VLF — спектр очень низких частот, % и мс<sup>2</sup>; TP — общая мощность спектра частот (total power spectrum), мс<sup>2</sup>.

\* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; отличие параметра от исходного уровня (до начала применения дексмететомидина) по  $t$ -тесту или дисперсионному анализу.

(с электрофизиологической навигацией) от 0,12 до 0,24 мкг/кг/ч (средняя доза — 0,16 ± 0,01; суммарно за сутки — 200 мкг/сут). После начала инфузии дексмедетомидина у пациентов проведен контроль показателей ВРС на 1–3-и сут инфузии (см. табл. 2). Значительное изменение параметров временного диапазона ВРС (увеличение SDNN и rMSSD; снижение SI) и увеличение спектра мощности частот ВРС (TP, VLF, LF, HF) на 1–3-и сут постоянной инфузии дексмедетомидина характеризуют начало снижения активности симпатической нервной системы. Значения регистрируемых параметров у большинства пациентов данной группы (у 20 пациентов из 37; 54,1%) в 1–3-и сут от начала постоянной инфузии дексмедетомидина еще остаются в диапазоне симпатической гиперактивности. Исходя из цифровых параметров ВРС доза дексмедетомидина после 3 сут от начала применения дексмедетомидина увеличена до средних значений 0,23 ± 0,02 мкг/кг/ч (от 0,12 до 0,36 мкг/кг/ч, суммарно за сутки — 337,5 ± 38,3 мкг). На 4–5-е сут по параметрам ВРС (см. табл. 2) сохранение симпатической гиперактивности наблюдалось у 19 (51,3%) пациентов, доза лекарственного препарата после 5 сут от начала применения дексмедетомидина была увеличена до средних значений 0,26 ± 0,03 мкг/кг/ч (от 0,14 до 0,42 мкг/кг/ч, суммарно за сутки — 353,8 ± 35,1 мкг). На 9–10-й день от начала инфузии дексмедетомидина симпатическая гиперактивность ликвидирована у более 50% пациентов и регистрировалась только у 7 пациентов из 37 (18,9%). Скорость инфузии после 10 сут от начала применения дексмедетомидина не изменялась и составила в среднем 0,27 ± 0,02 мкг/кг/ч (от 0,14 до 0,42 мкг/кг/ч, суммарно — 353,8 ± 35,1 мкг/сут). На 15–20-й день от начала инфузии дексмедетомидина симпатическая гиперактивность оставалась только у 5 пациентов из 37 (13,5%). Таким образом, по цифровым данным ВРС эффективная доза дексмедетомидина

томидина ЭД<sub>50</sub> составила 0,26 ± 0,03 мкг/кг/ч (суммарно за сутки — 353,8 ± 35,1 мкг) и была достигнута на 9–10-й день применения дексмедетомидина.

Динамика SI, SDNN, rMSSD, TP, pNN50% как основных маркеров временного анализа ВРС указывает на достоверное снижение симпатической гиперактивности при внутривенной пролонгированной инфузии дексмедетомидина. Очевидно, что рост SDNN, rMSSD, pNN50%, TP и снижение SI носят достоверный характер начиная 9–10-х сут применения дексмедетомидина. Данная динамика сохраняется вплоть до 15–20 сут от начала внутривенной инфузии дексмедетомидина, что указывает на устойчивый характер достижения симпатолитического эффекта.

При анализе динамики временных и спектральных показателей ВРС во второй группе пациентов, где применение дексмедетомидина не проводилось, регистрировалась симпатическая гиперактивность по электрофизиологическим параметрам у всех пациентов как на этапе поступления, так и при завершении курса интенсивной терапии и реабилитации. Средние значения показателей временного и спектрального анализа ВРС до начала и во время применения дексмедетомидина приведены в табл. 3.

Достоверных отличий всех изученных параметров ВРС до и после курса интенсивной терапии и реабилитации с симпатической гиперактивностью без применения дексмедетомидина не получено.

Достоверные статистические различия в первой группе пациентов (проведение курса интенсивной терапии и реабилитации и коррекции симпатической гиперактивности с применением дексмедетомидина) до и на 30–60-е сут интенсивной терапии получены по следующим показателям: повышение уровня сознания по шкалам FOUR и CRS-R; уменьшение количества пациентов, находящихся на вегетативном уровне сознания; снижение

**Таблица 3.** Динамика показателей временного и спектрального анализа международных единиц variability ритма сердца во второй группе пациентов с проведением курса интенсивной терапии и реабилитации без коррекции симпатической гиперактивности дексмедетомидином,  $M \pm m$

Параметр	Период исследования	
	Исходно	30–60-е сут интенсивной терапии и реабилитации
SDNN, мс	7,84 ± 0,42	8,54 ± 0,4
rMSSD, мс	4,26 ± 0,31	4,38 ± 0,31
pNN50%, %	0,01 ± 0,005	0
SI (стресс-индекс), н.е.	1973 ± 176,9	2038,07 ± 231,3
TP, мс <sup>2</sup>	109,56 ± 11,4	123,56 ± 10,7
LF/HF, н.е.	4,61 ± 0,86	4,38 ± 0,67
VLF, %	69,46 ± 2,28	72,53 ± 2,37
LF, %	18,5 ± 1,62	18,01 ± 1,78
HF, %	10,95 ± 1,9	8,42 ± 1,23
VLF, мс <sup>2</sup>	79,02 ± 8,9	91,99 ± 9,09
LF, мс <sup>2</sup>	21,22 ± 3,5	22,06 ± 3,52
HF, мс <sup>2</sup>	8,12 ± 1,26	9,41 ± 1,34

**Примечание.** SDNN — среднеквадратичное отклонение R–R-кардиоинтервалов, мс; rMSSD — среднеквадратичное отклонение разности двух смежных отсчетов R–R-кардиоинтервалов, мс; pNN50% — доля R–R-кардиоинтервалов, отличающихся от предыдущего более чем на 50 мс, %; SI — стрессовый индекс Баевского, н.е.; HF — спектр высоких частот, % и мс<sup>2</sup>; LF — спектр низких частот, % и мс<sup>2</sup>; LF/HF — соотношение спектра низких и высоких частот, н.е.; VLF — спектр очень низких частот, % и мс<sup>2</sup>; TP — общая мощность спектра частот (total power spectrum), мс<sup>2</sup>.

**Таблица 4.** Данные по шкалам уровня сознания, социальной реинтеграции (Раппопорта — DRS), Sofa, зависимость от аппарата ИВЛ первой группы пациентов с проведением курса интенсивной терапии и реабилитации и коррекцией симпатической гиперактивности дексмететомидином

Показатель	<i>M ± m, абс. (% случаев)</i>		Достоверность (отличия между показателями)
	Исходно	На 30–60 сут интенсивной терапии и реабилитации	
ШКГ (шкала комы Глазго), баллы	9,4 ± 0,41	10,18 ± 0,46	$p > 0,05$ ( $p = 0,2111$ )
Шкала уровня сознания Fourq, баллы	12 ± 0,51	13,8 ± 0,51	$p < 0,01$ ( $p = 0,0014$ )
Шкала уровня сознания, CRS-R, баллы	7,13 ± 0,69	9,83 ± 1,04	$p < 0,05$ ( $p = 0,0349$ )
Уровень ясного сознания	6 (16,2)	12 (32,4)	$p > 0,05$ ( $p = 0,1066$ )
Уровень минимального сознания	13 (35,1)	14 (37,8)	$p > 0,05$ ( $p = 0,8106$ )
Вегетативный уровень сознания	17 (45,9)	9 (24,3)	$p < 0,05$ ( $p = 0,05$ )
Кома	1 (2,7)	2 (5,4)	$p > 0,05$ ( $p = 0,8435$ )
Sofa, баллы	3,18 ± 0,23	2,4 ± 0,48	$p > 0,05$
DRS, баллы	23,27 ± 0,5	22,05 ± 0,73	$p > 0,05$ ( $p = 0,1761$ )
Зависимость от аппарата ИВЛ	15 (40,5)	7 (18,9)	$p < 0,05$ ( $p = 0,0434$ )

уровня органной дисфункции по шкале SOFA; уменьшение зависимости пациентов от аппарата ИВЛ с восстановлением самостоятельного дыхания (табл. 4).

При анализе гематологических, биохимических, респираторных показателей в первой группе пациентов с проведением курса интенсивной терапии и реабилитации и коррекцией симпатической гиперактивности с применением

дексмететомидина достоверные отличия до и на 30–60-е сут интенсивной терапии получены только по уменьшению количества лейкоцитов в крови (табл. 5).

Статистические различия во второй группе пациентов (проведение курса интенсивной терапии и реабилитации без коррекции симпатической гиперактивности и без применения дексмететомидина) до и на 30–60-е сут

**Таблица 5.** Некоторые гематологические, биохимические, респираторные данные первой группы пациентов с проведением курса интенсивной терапии и реабилитации с коррекцией симпатической гиперактивности дексмететомидином

Показатель	<i>M ± m</i>		Достоверность (отличия между показателями)
	Исходно	На 30–60-е сут интенсивной терапии и реабилитации	
Гемоглобин, г/л	103,5 ± 3,17	97,13 ± 3,18	$p > 0,05$
Количество лейкоцитов в крови, $10^9$ /л	9,7 ± 0,78	7,73 ± 0,49	$p < 0,05$
Количество тромбоцитов в крови, $10^9$ /л	348,5 ± 20,7	295,2 ± 21,5	$p > 0,05$
Билирубин в крови, ммоль/л	10,26 ± 0,54	9,76 ± 0,94	$p > 0,05$
Креатинин в крови, мкмоль/л	77,13 ± 8,18	64,74 ± 3,78	$p > 0,05$
Сывороточный альбумин, г/л	27,73 ± 0,89	29,4 ± 0,98	$p > 0,05$
Общий белок, г/л	58,39 ± 1,54	57,21 ± 1,1	
С-реактивный белок крови (СРБ), мг/л	80,85 ± 10,6	67,44 ± 12,8	$p > 0,05$
Натрий крови, ммоль/л	136,6 ± 0,85	137 ± 1,14	$p > 0,05$
Калий крови, ммоль/л	3,81 ± 0,13	3,81 ± 0,13	$p > 0,05$
Хлор крови, ммоль/л	102,9 ± 1,15	100,6 ± 0,74	$p > 0,05$
pH артериальной крови	7,42 ± 0,01	7,44 ± 0,017	$p > 0,05$
НСО <sub>3</sub> , ммоль/л	25,8 ± 1,23	28,23 ± 1,08	$p > 0,05$
РаСО <sub>2</sub> артериальной крови, мм рт. ст.	39,8 ± 1,92	37,5 ± 2,44	$p > 0,05$
РаО <sub>2</sub> артериальной крови, мм рт. ст.	79,1 ± 15,6	94,6 ± 22,8	$p > 0,05$
Лактат артериальной крови, ммоль/л	1,38 ± 0,21	1,26 ± 0,22	$p > 0,05$

**Таблица 6.** Данные по шкалам уровня сознания, социальной реинтеграции (Раппопорта – DRS), Sofa, зависимость от аппарата ИВЛ второй группы пациентов с проведением курса интенсивной терапии и реабилитации без коррекции симпатической гиперактивности дексмететомидином

Показатель	M ± m, абс. (% случаев)		Достоверность (отличия между показателями)
	Исходно	На 30–60-е сут интенсивной терапии и реабилитации	
ШКГ (шкала комы Глазго), баллы	9,11 ± 0,41	7,23 ± 0,51	p < 0,01 (p = 0,0054)
Шкала уровня сознания Four, баллы	11,47 ± 0,54	8,60 ± 0,75	p < 0,01 (p = 0,0025)
Шкала уровня сознания CRS-R, баллы	7,39 ± 0,78	4,73 ± 0,88	p < 0,05 (p = 0,0269)
Уровень ясного сознания	5 (10,8)	4 (8,6)	p > 0,05 (p = 0,7229)
Уровень минимального сознания	17 (36,9)	8 (17,4)	p < 0,05 (p = 0,0365)
Вегетативный уровень сознания	18 (39,1)	11 (23,9)	p > 0,05 (p = 0,11865)
Кома	6 (13,0)	23 (50)	p < 0,001 (p = 0,0001)
Sofa, баллы	3,34 ± 0,26	6,8 ± 0,74	p < 0,001 (p = 0,0001)
DRS, баллы	23,1 ± 0,62	25,15 ± 0,68	p < 0,05 (p = 0,0344)
Зависимость от аппарата ИВЛ	21 (45,6)	29 (63)	p > 0,05 (p = 0,0957)

496

интенсивной терапии получены по следующим показателям: снижение уровня сознания по всем регистрируемым шкалам (шкала комы Глазго, шкалы уровня сознания Four и CRS-R); уменьшение количества пациентов на уровне минимального сознания и увеличение количества пациентов, уровень сознания которых расценивался как кома; рост органной дисфункции по шкале SOFA; отрицательная динамика социальной реинтеграции пациентов по шкале DRS; экстремально высокая зависимость пациентов от аппаратов ИВЛ, отсутствие восстановления самостоятельного дыхания (табл. 6).

При анализе гематологических, биохимических, респираторных показателей во второй группе пациентов с проведением курса интенсивной терапии и реабилитации, но без коррекции симпатической гиперактивности дексмететомидином достоверные отличия до и на 30–60-е сут интенсивной терапии получены по следующим параметрам: уменьшение количества гемоглобина крови, тромбоцитов; снижение сывороточного альбумина; рост С-реактивного белка крови; рост лактата; снижение рН крови (табл. 7).

Оценены статистически различия между первой (проведение курса интенсивной терапии и реабилитации и коррекции симпатической гиперактивности с применением дексмететомидина) и второй (проведение курса интенсивной терапии и реабилитации без коррекции симпатической гиперактивности и без применения дексмететомидина) группами по следующим клиническим параметрам (табл. 8):

- частота регресса (улучшения) сознания на один и более уровень по градации «кома — вегетативный статус — минимальное сознание — ясное сознание»;
- частота появления двусторонней полисегментарной пневмонии, сепсиса, септического шока, дистресс-

синдрома легких, колита, инфекции мочевыводящих путей, желудочно-кишечного кровотечения, сердечной недостаточности IIБ–III стадии по Стражеско–Василенко, III–IV функциональный класс NYHA Нью-Йоркской кардиологической ассоциации;

- трансфер пациентов из отделения интенсивной терапии в отделение нейрореабилитации.

**Нежелательные явления**

Нежелательных явлений во время проведения исследования отмечено не было.

**Обсуждение**

Дексмететомидин — агонист альфа-2-адренергических рецепторов, проявляет симпатолитическое, анксиолитическое, седативное и обезболивающее действие. Кроме того, благодаря активации рецепторов α7-никотинового ацетилхолина дексмететомидин снижает транскрипцию цитокинов и ингибирует воспаление, делая его полезным при септических состояниях [18]. Применение дексмететомидина под контролем чувствительного индикатора функционального состояния АНС в виде электрофизиологической оценки ВРС имеет высокие перспективы точной навигации и применения оптимальной стратегии дозы данного лекарственного препарата в интенсивной терапии. Имеется ряд работ, описывающих применение дексмететомидина именно под контролем ВРС [19–21]. Однако в данных исследованиях для параметров ВРС (LF/HF, LF) не разработаны диапазоны нормы и дисфункции АНС. В то же время разработанные и примененные в данной работе диапазоны показателей нормы, симпатической или парасимпатической гиперактивности

**Таблица 7.** Некоторые гематологические, биохимические, респираторные данные второй группы пациентов с проведением курса интенсивной терапии и реабилитации без коррекции симпатической гиперактивности дексмететомидином

Показатель	$M \pm m$		Достоверность (отличия между показателями)
	Исходно	На 30–60-е сут интенсивной терапии и реабилитации	
Гемоглобин, г/л	101,27 ± 3,46	86,8 ± 3,47	$p < 0,001$
Количество лейкоцитов в крови, $10^9$ /л	9,84 ± 0,74	10,79 ± 1,36	$p > 0,05$
Количество тромбоцитов в крови, $10^9$ /л	300,5 ± 22,5	221,25 ± 32,84	$p < 0,0083$
Билирубин в крови, ммоль/л	10,92 ± 1,05	13,5 ± 3,43	$p > 0,05$
Креатинин в крови, мкмоль/л	68,47 ± 8,34	92,01 ± 16,6	$p > 0,05$
Сывороточный альбумин, г/л	29,63 ± 0,68	25,7 ± 0,53	$p < 0,0005$
Общий белок, г/л	56,6 ± 1,52	52,79 ± 1,61	$p < 0,05$
С реактивный белок крови (СРБ), мг/л	73,84 ± 12,4	124,44 ± 20,4	$p < 0,01$
Натрий крови, ммоль/л	136,58 ± 1,24	139,2 ± 1,61	$p > 0,05$
Калий крови, ммоль/л	3,72 ± 0,12	3,59 ± 0,15	$p > 0,05$
Хлор крови, ммоль/л	103,1 ± 3,2	102,5 ± 0,83	$p > 0,05$
рН артериальной крови	7,44 ± 0,01	7,33 ± 0,042	$p < 0,0008$
$\text{HCO}_3$ , ммоль/л	28,6 ± 1,23	26,33 ± 1,33	$p > 0,05$
$\text{PaCO}_2$ артериальной крови, мм рт. ст.	39,58 ± 1,25	39,21 ± 1,41	$p > 0,05$
$\text{PaO}_2$ артериальной крови, мм рт. ст.	76,5 ± 9,2	76,5 ± 11,4	$p > 0,05$
Лактат артериальной крови, ммоль/л	1,66 ± 0,27	3,7 ± 1,12	$p < 0,05$

497

**Таблица 8.** Клинико-диагностические данные пациентов первой (проведение курса интенсивной терапии и реабилитации и коррекции симпатической гиперактивности с применением дексмететомидина) и второй (проведение курса интенсивной терапии и реабилитации без коррекции симпатической гиперактивности дексмететомидином) групп

Показатель	Первая группа ( $n = 37$ )	Вторая группа ( $n = 46$ )	$\chi^2$ между первой и второй группами	Достоверность (отличия между первой и второй группами)
	Абс. (% случаев)			
Регресс (улучшение) сознания на один и более уровень по градации «кома — вегетативный статус — минимальное сознание — ясное сознание»	12 (32,4)	5 (10,8)	5,8541	$p < 0,05$ ( $p = 0,0240$ )
Двусторонняя полисегментарная пневмония	34 (91,8)	36 (78,2)	0,2435	$p > 0,05$ ( $p = 0,74086$ )
Сепсис	9 (24,3)	25 (54,3)	3,3148	$p > 0,05$ ( $p = 0,06866$ )
Дистресс-синдром легких	5 (13,5)	19 (41,3)	7,7051	$p < 0,05$ ( $p = 0,0055$ )
Септический шок	5 (13,5)	19 (41,3)	7,7051	$p < 0,05$ ( $p = 0,0055$ )
Псевдомембранозный колит	12 (32,4)	24 (52,1)	3,2538	$p > 0,05$ ( $p = 0,07125$ )
Инфекция мочевыводящих путей	16 (43,2)	26 (56,5)	0,9974	$p > 0,05$ ( $p = 0,31794$ )
Желудочно-кишечное кровотечение	3 (8,1)	6 (13,3)	0,5167	$p > 0,05$ ( $p = 0,47227$ )
Сердечная недостаточность IIБ–III стадии (III–IV функциональный класс по NYHA)	7 (18,9)	18 (39,1)	6,65	$p < 0,05$ ( $p = 0,4604$ )
Трансфер (перевод) пациента из отделения интенсивной терапии в отделение нейрореабилитации	31 (83,7)	12 (26,1)	27,3409	$p < 0,001$ ( $p = 0,00001$ )
Летальность	4 (10,8)	25 (54,3)	17,0987	$p < 0,001$ ( $p = 0,00035$ )

по параметрам ВРС показали себя как надежные электрофизиологические навигационные критерии назначения, титрования дексмедетомидина в интенсивной терапии. Как показало проведенное исследование, индивидуальное, таргетированное использование дексмедетомидина позволяет существенно увеличивать эффективность интенсивной терапии пациентов с повреждениями головного мозга травматического и нетравматического генеза.

**Резюме основного результата исследования**

Таким образом, использование оценки эффективности применения дексмедетомидина в интенсивной терапии на основе динамического электрофизиологического контроля параметров variability ритма сердца открывает перспективы совершенно нового пути ликвидации симпатической гиперактивности у пациентов с повреждениями головного мозга различного генеза и позволяет реализовать концепцию персонализированного применения лекарственного препарата.

**Обсуждение основного результата исследования**

Электрофизиологические цифровые параметры ВРС — достоверные навигационные параметры контроля эффективности применения дексмедетомидина у пациентов при симпатической гиперактивности. Устранение симпатической гиперактивности при применении дексмедетомидина вызывает повышение уровня сознания, снижает частоту возникновения септического шока, дистресс-синдрома легких, увеличивает вероятность трансфера пациентов из отделения интенсивной терапии в отделение нейрореабилитации и частоту восстановления адекватного самостоятельного дыхания, снижает частоту возникновения сердечной недостаточности и летальность. Электрофизиологический нейромониторинг выявления функционального состояния АНС как главного регулятора гомеостаза организма повышает эффективность применения дексмедетомидина у пациентов с повреждением головного мозга различной этиологии.

**Ограничения исследования**

Проведение исследования невозможно в остром периоде повреждения головного мозга ввиду противопоказаний, изложенных в Государственном реестре лекарственных средств, к применению дексмедетомидина и при постоянной форме фибрилляции предсердий из-за сложности интерпретации параметров variability ритма сердца. Использование шкалы RASS (Richmond agitation-sedation scale — шкала возбуждения–седации Ричмонда) при применении дексмедетомидина для контроля глубины седации у данной когорты пациентов с низким уровнем сознания (вегетативный статус, минимальное сознание) также невозможно.

**Заключение**

Прослеживаются статистически значимые различия между первой и второй группами по следующему клиническому состоянию: регресс (улучшение) сознания на один и более уровень по градации «кома — вегетативный статус — минимальное сознание — ясное сознание»; увеличение частоты перевода (трансфер) пациентов из отделения интенсивной терапии в отделение нейрореабилитации при курсе коррекции симпатической гиперактивности с применением дексмедетомидина (первая группа) [ОР 0,75; 95%-й ДИ от 0,59 до 0,96; ЧБНЛ (NNT) 4,638]; достоверное уменьшение частоты наступления дистресс-синдрома легких [ОР 0,32; 95%-й ДИ от 0,13 до 0,79; ЧБНЛ (NNT) 3,598], септического шока [ОР 0,32; 95%-й ДИ от 0,13 до 0,79; ЧБНЛ (NNT) 3,598], сердечной недостаточности (ПБ–III стадии по Стражеско–Василенко, III–IV функциональный класс NYHA Нью-Йоркской кардиологической ассоциации) [ОР 0,48, 95%-й ДИ от 0,22 до 1,03; ЧБНЛ (NNT) 4,948]; снижение летальности в группе пациентов с применением дексмедетомидина с 54,3 до 10,8% [ОР 0,19; 95%-й ДИ от 0,07 до 0,52; ЧБНЛ (NNT) 2,297]. ОР менее единицы при данных состояниях указывает на достоверную протективную роль дексмедетомидина.

Следовательно, применение дексмедетомидина на основе электрофизиологических параметров ВРС имеет достоверный клинический эффект.

**Дополнительная информация**

**Источник финансирования.** Бюджет ФНКЦ РР. Исследование проведено в соответствии с разработкой новых медицинских технологий ФГБНУ ФНКЦ РР, тема № 2.17 «Алгоритм электрофизиологического и фармакодинамического контроля эффективности курсов лекарственной интенсивной терапии при проведении реабилитационных мероприятий».

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Участие авторов.** Ю.Ю. Кирячков — разработка цели, метода исследования, применение статистических методов анализа данных; М.В. Петрова — оптимизация подачи материала, формирование рубрики обсуждения полученных результатов; Б.Г. Муслимов — непосредственное проведение анализа variability ритма сердца у пациентов с применением дексмедетомидина и без его применения; С.А. Босенко — регистрация клинического течения, исходов лечения по медицинским картам в контрольной группе и группе вмешательства; М.М. Горлачев — работа с литературными источниками, их перевод на русский язык, систематизация материала. Все авторы прочли и одобрили финальную версию до публикации, а также согласны принять на себя ответственность за содержание статьи.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Esterov D, Greenwald BD. Autonomic dysfunction after mild traumatic brain injury. *Brain Sci.* 2017;11(7):100. doi: <https://doi.org/10.3390/brainsci7080100>
2. Meyfroidt G, Baguley IJ, Menon DK. Paroxysmal sympathetic hyperactivity: the storm after acute brain injury. *Lancet Neurol.* 2017;16(9):721–729. doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30259-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30259-4)
3. Godo S, Irino S, Nakagawa A, et al. Diagnosis and Management of Patients with Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity following Acute Brain Injuries Using a Consensus-Based Diagnostic Tool: A Single Institutional Case Series. *Tohoku J Exp Med.* 2017;243(1):11–18. doi: <https://doi.org/10.1620/tjem.243.11>
4. Baguley IJ, Nicholls JL, Felmingham KL, et al. Dysautonomia after traumatic brain injury: a forgotten syndrome? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;67(1):39–43. doi: <https://doi.org/10.1136/jnnp.67.1.39>
5. Baguley IJ, Slewa-Younan S, Heriseanu RE, et al. The incidence of dysautonomia and its relationship with autonomic arousal following traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2007;21(11):1175–1181. doi: <https://doi.org/10.1080/02699050701687375>

6. Baguley IJ, Nott MT, Slewa-Younan S, et al. Diagnosing dysautonomia after acute traumatic brain injury: evidence for overresponsiveness to afferent stimuli. *Arch Phys Med Rehabil.* 2009;90(4):580–586. doi: <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2008.10.020>
7. Mahmoud M, Mason KP. Dexmedetomidine: review, update, and future considerations of paediatric perioperative and procedural applications and limitations. *Br J Anaesth.* 2015;115(2):171–182. doi: <https://doi.org/10.1093/bja/aev226>
8. Jiang L, Hu M, Lu Y, et al. The protective effects of dexmedetomidine on ischemic brain injury: A meta-analysis. *J Clin Anesth.* 2017;40:25–32. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2017.04.003>
9. Yamanaka D, Kawano T, Nishigaki A, et al. Preventive effects of dexmedetomidine on the development of cognitive dysfunction following systemic inflammation in aged rats. *J Anesth.* 2017;31(1):25–35. doi: <https://doi.org/10.1007/s00540-016-2264-4>
10. Kanashiro A, Sónego F, Ferreira RG, et al. Therapeutic potential and limitations of cholinergic anti-inflammatory pathway in sepsis. *Pharmacol Res.* 2017;117:1–8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.12.014>
11. Samuel S, Allison TA, Lee K, Choi HA. Pharmacologic management of paroxysmal sympathetic hyperactivity after brain injury. *J Neurosci Nurs.* 2016;48(2):82–89. doi: <https://doi.org/10.1097/JNN.0000000000000207>
12. Wang X, Ji J, Fen L, Wang A. Effects of dexmedetomidine on cerebral blood flow in critically ill patients with or without traumatic brain injury: a prospective controlled trial. *Brain Inj.* 2013;27(13–14):1617–1622. doi: <https://doi.org/10.3109/02699052.2013.831130>
13. Ding XD, Zheng NN, Cao YY, et al. Dexmedetomidine preconditioning attenuates global cerebral ischemic injury following asphyxial cardiac arrest. *Int J Neurosci.* 2016;126(3):249–256. doi: <https://doi.org/10.3109/00207454.2015.1005291>
14. Wu GJ, Chen JT, Tsai HC, et al. Protection of Dexmedetomidine Against Ischemia/Reperfusion-Induced Apoptotic Insults to Neuronal Cells Occurs Via an Intrinsic Mitochondria-Dependent Pathway. *J Cell Biochem.* 2017;118(9):2635–2644. doi: <https://doi.org/10.1002/jcb.25847>
15. Endesfelder S, Makki H, von Haefen C, et al. Neuroprotective effects of dexmedetomidine against hyperoxia-induced injury in the developing rat brain. *PLoS One.* 2017;12(2):e0171498. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171498>
16. Akpınar O, Nazıroğlu M, Akpınar H. Different doses of dexmedetomidine reduce plasma cytokine production, brain oxidative injury, PARP and caspase expression levels but increase liver oxidative toxicity in cerebral ischemia-induced rats. *Brain Res Bull.* 2017;130:1–9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2016.12.005>
17. Xu KL, Liu XQ, Yao YL, et al. Effect of dexmedetomidine on rats with convulsive status epilepticus and association with activation of cholinergic anti-inflammatory pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;495(1):421–426. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.10.124>
18. Dardalas I, Stamoula E, Rigopoulos P, et al. Dexmedetomidine effects in different experimental sepsis in vivo models. *Eur J Pharmacol.* 2019;856:172401. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.05.030>
19. Raue JF, Tarvainen MP, Kästner SB. Experimental study on the effects of isoflurane with and without remifentanyl or dexmedetomidine on heart rate variability before and after nociceptive stimulation at different MAC multiples in cats. *BMC Vet Res.* 2019;15(1):258. doi: <https://doi.org/10.1186/s12917-019-2004-8>
20. Cho JS, Kim SH, Shin S, et al. Effects of Dexmedetomidine on Changes in Heart Rate Variability and Hemodynamics During Tracheal Intubation. *Am J Ther.* 2016;23(2):e369–e376. doi: <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000074>
21. Kim MH, Lee KY, Bae SJ, et al. Intraoperative dexmedetomidine attenuates stress responses in patients undergoing major spine surgery. *Minerva Anesthesiol.* 2019;85(5):468–477. doi: <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.18.12992-0>

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Кирячков Юрий Юрьевич**, д.м.н. [*Yuri Y. Kiryachkov*, MD, PhD]; адрес: 107031, Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2 [address: 25 bld 2 Petrovka str., 107031, Moscow, Russia]; e-mail: [kiryachyu@yandex.ru](mailto:kiryachyu@yandex.ru), SPIN-код: 2726-8833, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5113-199X>

**Петрова Марина Владимировна**, д.м.н., профессор [*Marina V. Petrova*, MD, PhD, Professor]; e-mail: [mail@petrovamv.ru](mailto:mail@petrovamv.ru), SPIN-код: 9132-4190, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4272-0957>

**Муслимов Багаутдин Гусенович**, врач-анестезиолог-реаниматолог [*Bagautdin G. Muslimov*, MD]; e-mail: [muslimov.bagautdin@mail.ru](mailto:muslimov.bagautdin@mail.ru), SPIN-код: 4472-0245, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2941-304X>

**Босенко Сергей Александрович**, врач анестезиолог-реаниматолог [*Sergey A. Bosenko*, MD]; e-mail: [bosenich@mail.ru](mailto:bosenich@mail.ru), SPIN-код: 3285-5759, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9447-0622>

**Горлачев Михаил Михайлович**, врач анестезиолог-реаниматолог [*Mikhail M. Gorlachev*, MD]; e-mail: [doc-gorlachov@rambler.ru](mailto:doc-gorlachov@rambler.ru), SPIN-код: 7203-2639, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7277-5193>

А.А. Кубанов, О.Г. Артамонова, А.Э. Карамова,  
Е.Л. Васильева, Д.Г. Дерябин

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии,  
Москва, Российская Федерация

# Уровни цитокинов в очагах поражения кожи у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом как предикторы эффективности терапии ингибитором фосфодиэстеразы 4 типа (апремиластом)

**Обоснование.** Псориаз — тяжело протекающий дерматоз с доказанной ролью цитокинов как модуляторов кожного воспаления. Перспективным подходом к терапии псориаза является воздействие на цитокиновые сети путем ингибирования фосфодиэстеразы 4 типа (ФДЭ-4). Эффективность и безопасность ингибитора ФДЭ-4 апремиласта при лечении псориаза показана в ряде контролируемых исследований, что, однако, сопровождается сообщениями о случаях неуспеха проводимой таргетной терапии. **Цель** — поиск ранних иммунологических предикторов эффективности терапии ингибитором ФДЭ-4 (апремиластом), в качестве которых проанализированы цитокины в очагах поражения кожи у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом. **Методы.** Проведено открытое неконтролируемое проспективное клиническое исследование у пациентов с псориазом обыкновенным (L40.0 по МКБ-10). Эффективность апремиласта оценена с использованием клинических индексов PASI, BSA, sPGA и DLQI. Исходы на 26-й нед терапии сопоставлены со спектром цитокинов в биоптатах кожи, отобранных до начала лечения и проанализированных с использованием технологии xMAP. Для построения многопараметрической прогностической модели эффективности апремиласта использована неоднородная последовательная процедура распознавания. **Результаты.** В исследование включены 34 больных обыкновенным бляшечным псориазом средней и тяжелой степени тяжести. По результатам использования апремиласта сформированы две группы сравнения — с высокой (достижение значения PASI75 и более;  $n = 14$ ) и недостаточной (PASI50 и менее;  $n = 20$ ) эффективностью терапии. Анализ цитокинов показал обратную взаимосвязь между исходным уровнем противовоспалительного IL-10 и достигаемым изменением индекса PASI ( $r = -0,37$ ;  $p < 0,025$ ). С другой стороны, связь исходного уровня провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-6 со значениями индекса PASI на 26-й нед терапии характеризовалась положительными коэффициентами корреляции:  $r = 0,31$  ( $p < 0,05$ ) и  $r = 0,37$  ( $p < 0,025$ ) соответственно. На основе полученных данных построена предиктивная модель эффективности апремиласта с ожидаемой предсказательной ценностью положительного результата 86%, а отрицательного — 60%. **Заключение.** Результаты проведенного исследования впервые описывают различия в профилях цитокинов в очагах поражения кожи у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, в дальнейшем по-разному ответивших на терапию ингибитором ФДЭ-4 апремиластом, что формирует условия для персонализации использования данного препарата.

**Ключевые слова:** псориаз, ингибитор фосфодиэстеразы, апремиласт, цитокины, предикторы

**Для цитирования:** Кубанов А.А., Артамонова О.Г., Карамова А.Э., Васильева Е.Л., Дерябин Д.Г. Уровни цитокинов в очагах поражения кожи у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом как предикторы эффективности терапии ингибитором фосфодиэстеразы 4 типа (апремиластом). Вестник РАМН. 2020;75(5):500–507. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1361>

## Обоснование

Псориаз — системное хроническое воспалительное поражение кожи, которым страдает 125 млн человек во всем мире [1]. В Российской Федерации ежегодная заболеваемость псориазом составляет 65,3 случая на 100 тыс. населения, а распространенность — 247,2 случая на 100 тыс. [2].

По современным представлениям псориаз — иммуноопосредованное заболевание, в возникновение и развитие которого вовлечены кератиноциты, нейтрофилы, Т-лимфоциты, дендритные и тучные клетки, взаимодействующие друг с другом посредством широкого спектра цитокиновых сигналов [3]. Соответственно, перспективные подходы к терапии псориаза предполагают целенаправленное (таргетное) воздействие на подобные цитокиновые сети, что должно обеспечить эффективное купирование воспалительной реакции [4]. В частности, одной из мишеней для таргетной терапии являются ферменты — фосфодиэстеразы (ФДЭ), обнаруживаемые

в виде 11 изоформ с различной тканевой специфичностью, среди которых преобладающей в клетках иммунной системы и эпителия является фосфодиэстераза 4 типа (ФДЭ-4) [5]. Биологическая роль ФДЭ-4 заключается в ее способности катализировать реакцию превращения вторичного мессенджера цАМФ в неактивную форму АМФ, что оказывает множественное воздействие на клеточный метаболизм и активирует продукцию провоспалительных цитокинов. Кроме того, уровни экспрессии ФДЭ-4 в коже больных псориазом также характеризуются повышенными значениями [6].

Единственным селективным ингибитором ФДЭ-4, разрешенным к применению в Российской Федерации для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза, является апремиласт [7, 8]. Обеспечиваемое им ингибирование ФДЭ-4 ведет к увеличению внутриклеточного уровня цАМФ [9] с последующим фосфорилированием факторов транскрипции, запускающих повышенную экспрессию противовоспалительного интерлейкина (IL)-10 [10], а также определяющих подавление образования

провоспалительных цитокинов, в том числе фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ), гамма-интерферона (IFN- $\gamma$ ), IL-17A, IL-17F и IL-23 [11]. Эффективность и безопасность таргетной терапии апремиластом показаны в целом ряде многоцентровых, рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований [12–14].

Вместе с тем анализ накапливающихся клинических данных свидетельствует о возможной неэффективности монотерапии апремиластом [15, 16], что с учетом его высокой курсовой стоимости [17] определяет актуальность поиска предикторов, позволяющих обоснованно персонализировать использование данного препарата. При этом в качестве подобных предикторов ожидаемо рассматриваются отдельные цитокины и их уровни в плазме крови или коже больных псориазом. В частности, на эту роль претендует интерлейкин IL-17F, изменение которого в процессе лечения хорошо соотносится с динамикой клинических индексов [18], уменьшением площади пораженной кожи и степенью тяжести псориаза [6, 19]. Однако в литературе отсутствуют сведения о ранних предикторах ответа на апремиласт, доступных до начала проведения таргетной терапии, что определяет целесообразность продолжения поиска в обозначенном направлении.

**Цель исследования** — поиск ранних иммунологических предикторов эффективности терапии ингибитором ФДЭ-4 (апремиластом), в качестве которых проанализированы цитокины в кожных очагах поражения у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом.

## Методы

### Дизайн исследования

Проведено открытое неконтролируемое проспективное клиническое исследование эффективности апреми-

ласта в терапии среднетяжелого и тяжелого псориаза. Результаты терапии сопоставлены с предварительно охарактеризованным спектром цитокинов в биоптатах поврежденной кожи (рис. 1).

### Критерии соответствия

В исследование были включены пациенты с псориазом обыкновенным (L40.0 по МКБ-10) среднетяжелой и тяжелой степени тяжести. Для оценки степени тяжести псориаза и эффективности проводимой терапии использовали стандартизированные клинические индексы: PASI (Psoriasis Area and Severity Index — индекс распространенности и тяжести псориаза); BSA (Body Surface Area — площадь поверхности тела, пораженной псориазом); sPGA (static Physician Global Assessment — общая оценка тяжести псориаза врачом). Степень тяжести псориаза оценивали как среднюю при  $10 \leq \text{PASI} < 20$ , как тяжелую — при  $\text{PASI} \geq 20$ . Качество жизни пациентов оценивали с помощью индекса DLQI (Dermatology Life Quality Index — дерматологический индекс качества жизни пациента).

*Дополнительным критерием включения* была неэффективность или непереносимость предшествующих методов лечения (топическая терапия глюкокортикостероидами, фототерапия, системная терапия метотрексатом), что сформировало основание для проведения таргетной терапии ингибитором ФДЭ-4.

*Критериями не включения* являлись наличие признаков латентной или активной туберкулезной инфекции, вирусных гепатитов В и С, ВИЧ-инфекции и сифилиса, а также стандартные противопоказания к использованию препарата апремиласт.

### Условия проведения

Клиническое исследование больных среднетяжелым и тяжелым псориазом, назначение и оценка эффектив-

501

A.A. Kubanov, O.G. Artamonova, A.E. Karamova, E.L. Vasileva, D.G. Deryabin

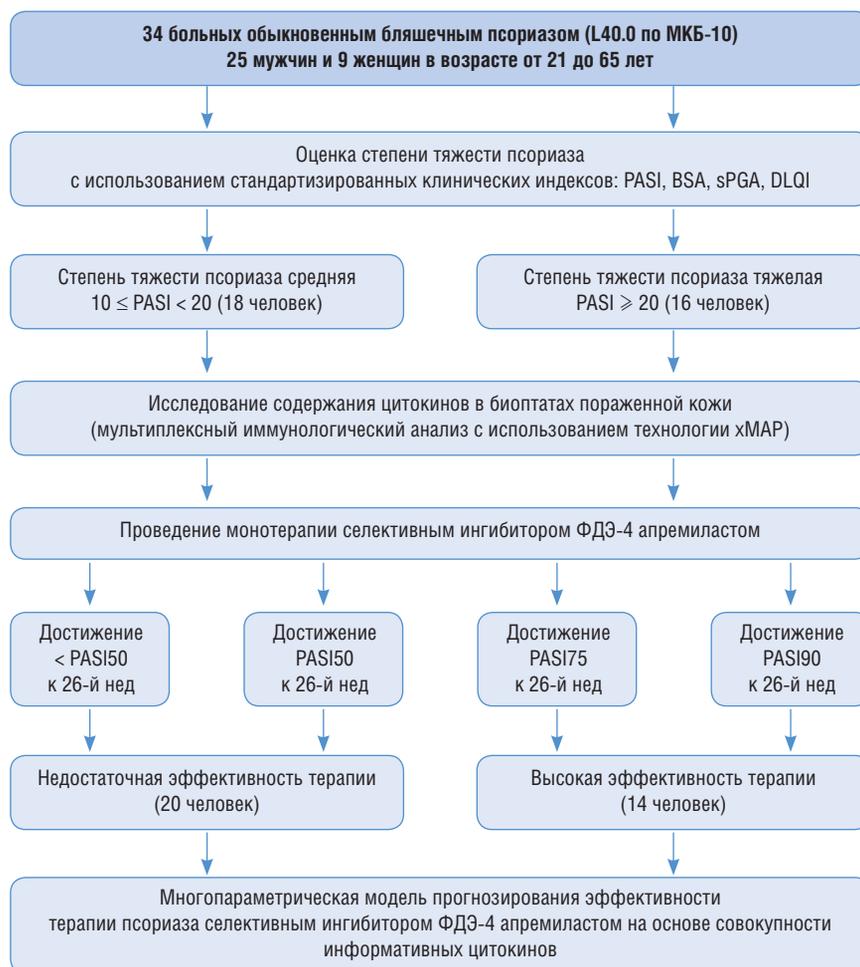
State Research Centre of Dermatovenerology and Cosmetology, Moscow, Russian Federation

## Cytokine Levels of Skin Lesions in Moderate and Severe Psoriasis as Predictors for the Type 4 Phosphodiesterase Inhibitor (Apremilast) Therapy Effectiveness

**Background.** Psoriasis is a widespread skin disorder characterized by cytokines as the main modulators of skin inflammation. A promising psoriasis therapy approach is targeted on cytokine networks by inhibiting the phosphodiesterase 4 (PDE-4). The efficacy and safety of the PDE-4 inhibitor apremilast in psoriasis confirmed in multicenter controlled studies, which, however, are accompanied by reports of unsuccessful therapy cases. **Aims** — to determine early immunological predictors for PDE-4 inhibitor (apremilast) therapy efficacy based on skin lesions cytokines analyzes in patients with moderate to severe psoriasis. **Methods.** An open, uncontrolled prospective clinical study was performed. Efficacy of apremilast was analyzed by PASI, BSA, sPGA and DLQI. The outcomes at 26 therapy week were compared with the cytokine levels in skin biopsies selected before starting therapy and analyzed using xMAP technology. The multiparameter prognostic model for apremilast therapy effectiveness was developed based on a heterogeneous sequential recognition procedure. **Results.** The 34 patients with moderate to severe psoriasis were included in the study. According to the clinical outcomes, two comparison groups were formed: high (75% reduction in PASI score or more;  $n = 14$ ) and insufficient (50% reduction in PASI score or less;  $n = 20$ ) apremilast efficiency. Cytokines analyses showed an inverse relationship between the initial anti-inflammatory IL-10 level and the PASI reduction ( $r = -0.37$ ;  $p < 0.025$ ). On the other hand, the relationships between pro-inflammatory cytokines IL-1 $\beta$  and IL-6 levels and PASI score at the 26th week of therapy were characterized by positive correlation:  $r = 0.31$  ( $p < 0.05$ ) and  $r = 0.37$  ( $p < 0.025$ ), respectively. Based on the data obtained, a predictive model for the apremilast therapy efficiency was developed. The expected predictive values of this model were 86% for a high therapy effectiveness and 60% for an insufficient effectiveness, respectively. **Conclusions.** The study results for the first time describe the cytokine profiles in the skin lesions in patients, who responded differently to PDE-4 inhibitor therapy. These data allows to predict the treatment efficacy and give a chance to personalize apremilast usage for the moderate and severe psoriasis treatment.

**Keywords:** psoriasis, phosphodiesterase 4 inhibitor, apremilast, cytokines, predictor

**For citation:** Kubanov AA, Artamonova OG, Karamova AE, Vasileva EL, Deryabin DG. Cytokine Levels of Skin Lesions in Moderate and Severe Psoriasis as Predictors for the Type 4 Phosphodiesterase Inhibitor (Apremilast) Therapy Effectiveness. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(5):500–507. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1361>



502

**Рис. 1.** Дизайн исследования, направленного на поиск ранних иммунологических предикторов эффективности терапии ингибитором ФДЭ-4 (апремиластом)

ности проводимой терапии, а также получение образцов биологического материала выполнены сотрудниками отдела дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России. Анализ цитокинового профиля кожи пациентов проведен в отделе лабораторной диагностики ИППП и дерматозов того же медицинского учреждения.

**Продолжительность исследования**

Все клинические и лабораторные исследования выполнены в период с января 2018 по декабрь 2019 г. Продолжительность таргетной терапии и наблюдения каждого пациента составляла 26 нед.

**Описание медицинского вмешательства**

Вместе с проведением клинического обследования до начала терапии от пациентов были получены образцы биологического материала — биоптаты из участков пораженной кожи размером 5 × 5 мм. Биоптаты взвешивались с точностью до миллиграмма, переносились в специальные одноразовые камеры Medicons (BectonDickinson, США), после чего фрагментировались с использованием автоматизированной системы для дезагрегации тканей Medimachine (BectonDickinson, США) в течение 2 мин с добавлением 1 мл фосфатного буфера (pH = 7,4). Полученные суспензии замораживались и хранились при –70 °С до проведения мультиплексного иммунологического анализа (см. ниже).

В соответствии с действующими на момент проведения исследования федеральными Клиническими ре-

комендациями по ведению больных псориазом [8], всем пациентам была проведена монотерапия селективным ингибитором ФДЭ-4 апремиластом. Препарат назначался в виде таблеток в дозе 30 мг внутрь 2 раза в день (утром и вечером) с интервалом примерно 12 ч. В соответствии с рекомендациями производителя, в течение первых 5 дней терапия выполнялась титрованием дозы с ее ступенчатым повышением от 10 до 30 мг за один прием.

**Исходы исследования**

Мультиплексный иммунологический анализ концентрации цитокинов в коже больных среднетяжелым и тяжелым псориазом проводился на приборе BioPlex 200 (Bio-Rad, США) с использованием технологии xMAP, основанной на регистрации взаимодействия «антиген-антитело» на поверхности магнитных микросфер диаметром 5 мкм. Исследование выполнено с использованием коммерческого набора реагентов Bio-Plex Pro Human Th17 Cytokine Panel 15-Plex, позволяющего одновременно определять содержание IL-1β, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-23, IL-25, IL-31, IL-33, IFN-γ и TNF-α. Для калибровки прибора использовался набор Calibration kit (Bio-Rad, США). Исследование каждого образца проводилось в дублях по 50 мкл суспензии согласно протоколу производителя с использованием автоматической станции отмывки микрочипов Bio-Plex ProWash Station (Bio-Rad, США). Учет результатов проводился автоматически в приложении Bio-Plex Manager. Полученные первичные значения содержания цитокинов

в коже больных среднетяжелым и тяжелым псориазом пересчитывались в соответствии с первоначальным весом биоптатам и выражались в размерности пг/мг.

Клиническая оценка эффективности использования ингибитора ФДЭ-4 проводилась с помощью индексов PASI на 2-, 6-, 10-, 14-, 18-, 22- и 26-й нед после начала таргетной терапии. Оценка клинической эффективности с дополнительным использованием индексов BSA, sPGA и DLQI осуществлена на 14- и 26-й нед терапии. Основным показателем эффективности, использованным для формирования подгрупп сравнения с различным ответом на терапию препаратом апремиласт, являлось изменение индекса PASI к 26-й нед терапии на 90% (PASI90), на 75% (PASI75), на 50% (PASI50) или менее 50% (< PASI50) от исходного значения данного клинического индекса.

### Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России (протокол № 4 от 27 апреля 2018 г.), согласно которому оно соответствует стандартам добросовестной клинической практики и доказательной медицины. Все включенные в исследование пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в нем.

### Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистическая обработка результатов исследования цитокинов в коже больных псориазом проводилась с использованием программы Statistica 13 (StatSoft, США). Для проверки нормальности распределений данных применялся критерий Шапиро–Уилка, а для оценки значимости различий между подгруппами — критерий Манна–Уитни. Концентрация цитокинов представлялась в виде медианы с указанием верхнего и нижнего квартилей. Оценка соответствия между исходным уровнем цитокинов в кожных биоптатах и эффективностью последующей терапии оценивалась коэффициентом корреляции Спирмена. Для построения прогностической модели ответа на терапию использовали неоднородную последовательную процедуру распознавания [20]. Оценка диагностической эффективности разработанной прогностической модели проведена в соответствии с ГОСТ Р 53022.3-2008 [21].

## Результаты

### Объекты (участники) исследования

В исследование включено 34 больных псориазом обыкновенным в возрасте от 21 до 65 лет (средний возраст —  $38,7 \pm 12,1$  года), в том числе 25 (73,5%) мужчин и 9 (26,5%) женщин. Длительность заболевания у пациентов исследуемой выборки варьировала от 2 до 44 лет (средняя длительность —  $18,9 \pm 11,8$  года). О наличии псориаза у близких родственников сообщали 10 (29,4%) из них.

У всех включенных в исследование пациентов в анамнезе указывалась недостаточная эффективность наружной терапии топическими глюкокортикостероидами. При проведении системной терапии метотрексатом у 11 пациентов отмечалась плохая переносимость данного препарата (тошнота, рвота, неблагоприятные изменения в анализах крови), у остальных на фоне лечения метотрексатом продолжали появляться новые высыпания. Фототерапию (ПУВА-терапия, средневолновая фототерапия) ранее получали 26 пациентов; из них у 3 отмечалась непереносимость данного метода (ожоги, появление невусов); у 23 ремиссия была неполной и продолжалась от 1 до 2 мес; у 8 пациентов противопоказания к назначению фототерапии были выявлены изначально. Зафиксированные при обследовании значения клинического индекса PASI варьировали в диапазоне от 10 до 47 баллов, в среднем составляя  $22,07 \pm 9,4$  балла; индекс BSA оценивался величинами от 12 до 79 (в среднем  $36,9 \pm 18,22$ ); sPGA — от 3 до 4 (в среднем  $3,1 \pm 0,36$ ); DLQI — от 10 до 25 баллов (в среднем  $15,2 \pm 4,7$ ). Среднетяжелая и тяжелая степень тяжести псориаза констатирована у 18 (53%) и 16 (47%) пациентов соответственно. Одновременно с проведением клинического обследования от каждого пациента были получены биоптаты пораженных участков кожи весом от 19 до 88 мг, представленные для дальнейшего мультиплексного иммунологического анализа.

### Основные результаты исследования

Первые клинические эффекты от использования апремиласта были зафиксированы уже на 2-й нед таргетной терапии, что проявлялось в изменении PASI на 50% от исходного значения данного индекса у 3 из 34 обследуемых пациентов (рис. 2). В свою очередь, достижение

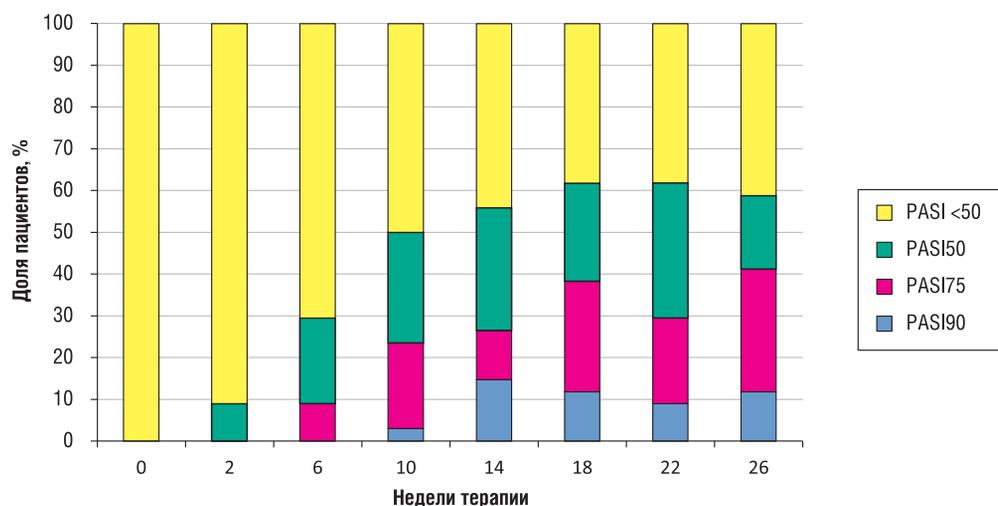


Рис. 2. Клиническая эффективность таргетной терапии среднетяжелого и тяжелого псориаза с использованием ингибитора фосфодиэстеразы 4 (апремиласта): по оси абсцисс — недели от начала терапии; по оси ординат — доля пациентов (%) с изменением PASI на 90% (PASI90), на 75% (PASI75), на 50% (PASI50) или менее 50% (< PASI50) от исходного значения данного клинического индекса

индексов PASI75 и PASI90, характеризующих высокую эффективность проводимого лечения, регистрировалось с 6-й и 10-й нед соответственно.

К 14-й нед терапии PASI50 достигли 10 (29,4%), PASI75 — 4 (11,8%), а PASI90 — 5 (14,7%) пациентов. При этом среднее значение индекса PASI уменьшилось с  $22,07 \pm 9,4$  до  $9,01 \pm 7,4$  ( $p < 0,001$ ); BSA — с  $36,9 \pm 18,22$  до  $17,93 \pm 14,35$  ( $p < 0,000001$ ); sPGA — с  $3,1 \pm 0,36$  до  $1,96 \pm 0,96$  ( $p < 0,0001$ ); DLQI — с  $15,2 \pm 4,7$  до  $5,3 \pm 4,7$  ( $p < 0,000005$ ).

Продолжение терапии до 26-й нед сопровождалось дальнейшей позитивной динамикой: среднее значение индекса PASI уменьшилось до  $7,6 \pm 5,8$  ( $p < 0,001$ ); BSA — до  $16,95 \pm 15,5$  ( $p < 0,00003$ ); sPGA — до  $1,86 \pm 0,93$  ( $p < 0,00004$ ); DLQI — до  $6,3 \pm 5,5$  ( $p < 0,000005$ ). При этом зафиксировано увеличение доли пациентов, у которых изменение PASI составило 75% (10 человек; 29,4%), что сопровождалось некоторым снижением доли пациентов, достигших PASI50 (6 человек; 17,6%) и PASI90 (4 человека; 11,8%). В то же время у 14 (41,2%) пациентов изменение PASI к завершению 26-й нед терапии происходило менее чем на 50% от исходно зарегистрированного значения данного клинического индекса (см. рис. 2).

Полученный результат явился основанием для формирования двух групп сравнения с целью поиска вероятных иммунологических предикторов ответа на апремиласт: с высокой эффективностью таргетной терапии (значения PASI75 и выше;  $n = 14$ ) и с ее недостаточной эффективностью (PASI50 и менее;  $n = 20$ ).

### Дополнительные результаты исследования

Результаты мультиплексного иммунологического анализа свидетельствовали о наличии в коже пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом широкого спектра цитокинов, каждый из которых на уровне выше технического порога детекции обнаруживался в 61 (100%) исследу-

дованном биоптате. При этом присутствие IL-1 $\beta$ , IL-22, IL-31, IL-33, IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$  было определено во всех представленных образцах; наличие IL-10, IL-17A, IL-17F, IL-21 и IL-23 установлено в 83 (94%) проанализированных пробах, а содержание IL-4, IL-6 и IL-25 оказалось выше технического порога детекции в 61 (72%) случае. В свою очередь, наиболее высокое количественное содержание отдельных цитокинов было продемонстрировано для IL-33 (51,45 [32,68–81,01] пг/мг) и IL-31 (5,55 [3,60–21,55] пг/мг); во время как присутствие в концентрациях более 1 пг/мг было характерно для IL-17F (1,43 [0,83–2,18] пг/мг), IL-21 (1,20 [0,41–2,04] пг/мг) и IL-22 (1,28 [0,88–2,01] пг/мг), а медианные значения концентраций прочих анализируемых цитокинов находились в диапазоне 0,03–0,59 пг/мг (табл. 1).

Сравнительный анализ концентраций цитокинов в коже больных среднетяжелым и тяжелым псориазом, в дальнейшем продемонстрировавших различный ответ на апремиласт, показал более чем трехкратное превышение уровня IL-10 в подгруппе пациентов с недостаточной эффективностью последующего лечения (0,44 [0,16–1,11] пг/мг) в сравнении с подгруппой с высокой эффективностью проведенной терапии (0,13 [0,01–0,37] пг/мг). Подтверждением этого явилось и обнаружение значимого отрицательного коэффициента корреляции ( $r = -0,37$ ;  $p < 0,025$ ), обратного связывающего исходный уровень IL-10 в кожных биоптатах с достигаемым к 26-й нед терапии изменением индекса PASI.

В свою очередь, уровень двух других цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-6 в коже пациентов с высокой эффективностью последующего лечения оказывался заметно выше: (0,70 [0,41–1,16] пг/мг) и (0,10 [0,01–0,29] пг/мг) против (0,43 [0,29–0,74] пг/мг) и (0,06 [0,00–0,14] пг/мг) в подгруппе со слабым откликом на монотерапию апремиластом. Соответственно, связь исходного уровня данных цитокинов со значениями индекса PASI на 26-й нед терапии характеризовалась статистически значимыми положительными

**Таблица 1.** Концентрация определяемых цитокинов в биоптатах кожи больных среднетяжелым и тяжелым псориазом до начала терапии апремиластом, пг/мг

Определяемый цитокин	Концентрация в коже пациентов ( $n = 34$ )	Концентрация в подгруппах	
		с недостаточной эффективностью терапии ( $n = 20$ )	с высокой эффективностью терапии ( $n = 14$ )
IL-1 $\alpha$	0,47 [0,39; 1,16]	0,43 [0,29; 0,74]	0,70 [0,41; 1,16]
IL-4	0,13 [0,02; 0,30]	0,13 [0,06; 0,26]	0,13 [0,03; 0,59]
IL-6	0,07 [0; 0,25]	0,06 [0; 0,14]	0,10 [0,01; 0,37]
IL-10	0,21 [0,06; 0,86]	0,44 [0,16; 1,11]	0,13 [0,01; 0,29]
IL-17A	0,54 [0,46; 0,69]	0,54 [0,47; 0,92]	0,54 [0,38; 0,67]
IL-17F	1,43 [0,83; 2,18]	1,43 [1,04; 2,24]	1,53 [0,83; 2,12]
IL-21	1,20 [0,41; 2,04]	1,66 [0,47; 2,11]	0,82 [0,11; 1,89]
IL-22	1,28 [0,88; 2,01]	1,61 [0,82; 2,06]	1,13 [0,90; 1,83]
IL-23	0,42 [0,26; 0,82]	0,74 [0,21; 0,84]	0,37 [0,28; 0,66]
IL-25	0,03 [0; 0,05]	0,03 [0; 0,06]	0,02 [0; 0,05]
IL-31	5,55 [3,60; 21,55]	5,58 [2,91; 11,71]	5,27 [4,17; 25,91]
IL-33	51,45 [32,68; 81,01]	51,45 [33,53; 86,34]	50,36 [33,92; 75,40]
IFN- $\gamma$	0,18 [0,14; 0,28]	0,20 [0,16; 0,56]	0,16 [0,14; 0,23]
TNF- $\alpha$	0,59 [0,41; 1,07]	0,55 [0,40; 1,02]	0,65 [0,43; 1,32]

**Таблица 2.** Аналитические характеристики цитокинов кожи больных среднетяжелым и тяжелым псориазом, включенных в прогностическую модель ответа на терапию апремиластом

Цитокин	Информативность	Диапазон признака, пг/мг	Значение ДК
IL-1 $\beta$	2,23	0–0,5	3,32
		0,5 и более	–6,38
IL-10	0,89	0–0,15	–3,19
		0,15 и более	2,49

Примечание. ДК — диагностический коэффициент.

коэффициентами корреляции:  $r = 0,31$  ( $p < 0,05$ ) для IL-1 $\beta$  и  $r = 0,37$  ( $p < 0,025$ ) для IL-6.

Для прочих проанализированных цитокинов различия их концентраций в кожных биоптатах от пациентов с различной эффективностью последующей таргетной терапии были выражены значительно меньше или отсутствовали (см. табл. 1), а статистически значимые корреляционные взаимосвязи с достигаемыми значениями индекса PASI не регистрировались.

Полученный результат сформировал основу для рассмотрения цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-6 в качестве возможных позитивных, а IL-10 — в качестве негативного предиктора эффективности терапии апремиластом. Однако расчет диагностической информативности определения IL-1 $\beta$  и IL-6 в подгруппах с различной эффективностью проведенного лечения оценивал таковую как высокую (2,23) только для первого из них, в то время как у второго она оказывалась ниже порога (0,5), рекомендуемого для отбора параметров для включения в многопараметрические модели [20]. Дополнительным аргументом в пользу исключения IL-6 являлась его высокая положительная корреляция с уровнями IL-1 $\beta$  ( $r = 0,61$ ;  $p < 0,05$ ), что делало одновременное определение обоих параметров технически избыточным. В свою очередь, информативность использования IL-10 для заявленных целей находилась на достаточном уровне (0,89), что легло в основу определения его диагностических диапазонов и расчета соответствующих им диагностических коэффициентов (ДК) (табл. 2).

Практическое использование представленной модели предусматривает суммирование ДК, соответствующих нахождению экспериментальной определенных концентраций IL-1 $\beta$  и IL-10 в указанных диапазонах, после чего значение  $\Sigma$ ДК от –3,89 и менее указывает на ожидаемо высокую эффективность последующей таргетной терапии (PASI75 и выше), а величины выше указанного порога заставляют ожидать недостаточную клиническую эффективность использования апремиласта (PASI50 и ниже).

Итоговый расчет прогностической эффективности предложенной модели в соответствии с принятым алгоритмом [21] характеризовал ее величиной 71% с предсказательной ценностью положительного результата на уровне 86%, а отрицательного — 60%.

### Нежелательные явления

Большинство нежелательных реакций на терапию апремиластом были выявлены в течение первых 2 нед наблюдения: головные боли — у 7 пациентов; диарея — у 6; тошнота — у 5; головокружение — у 2; носовые кровотечения — у 2 пациентов. Наблюдавшиеся нежелательные реакции были легкой степени тяжести, проходящие, купировались самостоятельно, не требовали отмены препарата или назначения дополнительной терапии.

### Обсуждение

Несмотря на относительно небольшой период использования апремиласта для терапии псориаза, данный препарат доказал свою клиническую эффективность и безопасность в целом ряде рандомизированных клинических исследований [12, 22], а в настоящее время широко используется в клинической практике [23, 24].

Полученные результаты подтвердили безопасность использования апремиласта для заявленных целей, одновременно продемонстрировав некоторые ограничения его эффективности, определяемые достижением клинического индекса PASI75 и выше менее чем в половине проанализированных случаев. При этом в качестве наиболее вероятных причин подобной ситуации следует назвать значительную длительность и тяжесть течения псориаза у включенных в исследование пациентов, а также их нечувствительность к традиционным методам лечения. Одновременно полученные результаты подтвердили актуальность основной задачи настоящего исследования, направленного на поиск ранних иммунологических предикторов эффективности терапии ингибитором ФДЭ-4 (апремиластом), позволяющих обоснованно персонализировать его назначение.

Проведенный с этой целью мультиплексный иммунологический анализ биоптатов пораженной кожи пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом позволил констатировать в них присутствие широкого спектра цитокинов, каждый из которых обнаруживался выше порога аналитической детекции в 61–100% случаев. Однако большинство из них с доказанной ролью в патогенезе псориаза — TNF- $\alpha$ , IL-17, IL-23 и др. — не демонстрировали различий в группах с высокой и недостаточной эффективностью терапии ингибитором ФДЭ-4 (апремиластом). Подобный результат может объясняться функционированием названных цитокинов как участников эффекторного звена воспаления, в настоящее время рассматриваемых как перспективные мишени для биологической терапии [25, 26], в то время как дизайн проведенного исследования был ориентирован на поиск ранних предикторов ответа на таргетную терапию.

В этой связи достаточно логичным оказывается обнаруженное нами положительное предиктивное значение IL-1 $\beta$ , высокие уровни которого соответствуют индукции воспаления [27] и являются триггером образования других провоспалительных цитокинов. Соответственно, назначение апремиласта таким пациентам позволяет обеспечить подавление образования провоспалительных цитокинов на достаточно ранних этапах воспалительной реакции, что клинически регистрируется как существенное снижение PASI от исходного значения данного клинического индекса.

С другой стороны, отрицательное предиктивное значение IL-10 соответствует представлениям о нем как противовоспалительном цитокине с «антипсориазической»

активностью [28]. Тем самым высокие уровни данного цитокина в коже больных среднетяжелым и тяжелым псориазом способны выступать индикаторами регресса воспалительной реакции, на фоне которого назначение апремиласта уже не сопровождается дополнительной положительной динамикой и, таким образом, является нецелесообразным.

В целом совместный анализ цитокинов IL-1β и IL-10 и их учет в рамках двухкомпонентной модели, использующей алгоритм неоднородной последовательной процедуры распознавания, позволили ретроспективно объяснить эффективность проведенной таргетной терапии у 71% включенных в исследование пациентов с предсказательной ценностью положительного результата на уровне 86%, а отрицательного — 60%.

Тем самым полученный результат является первым шагом на пути построения многопараметрической предиктивной модели, призванной оптимизировать и персонализировать использование апремиласта в схемах фармакотерапии псориаза. При этом вероятным направлением дальнейшего совершенствования разрабатываемой модели является поиск информативных генетических предикторов [29, 30], призванных дополнительно дифференцировать группы пациентов, потенциально чувствительных или резистентных к терапии ингибиторами ФДЭ-4.

### Заключение

Полученные данные впервые описывают различия в профилях цитокинов в кожных очагах поражения у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, в дальнейшем по-разному ответивших на терапию ингибитором ФДЭ-4 апремиластом. При этом зафиксировано альтернативное распределение ряда про- и противовоспалительных цитокинов, первые из которых

(IL-1β, L-6) коррелировали с высокой эффективностью последующей таргетной терапии, а вторые (IL-10) на высоком уровне обнаруживались у пациентов, в дальнейшем продемонстрировавших только слабое или умеренное изменение комплекса клинических индексов. Совместный учет информативных цитокинов позволил разработать оригинальную многопараметрическую модель прогноза эффективности апремиласта, что формирует основу для персонализации использования данного препарата при терапии среднетяжелого и тяжелого псориаза.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 18-15-00372 «Прогнозирование ответа на таргетную терапию среднетяжелого и тяжелого псориаза»).

**Конфликт интересов.** Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** А.А. Кубанов — разработка дизайна исследования, одобрение окончательной версии статьи; А.Э. Карамова — анализ литературы, формирование группы пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, регистрация клинических исходов терапии; О.Г. Артамонова — отбор биологических образцов (кожных биоптатов), наблюдение больных, расчет клинических индексов; Е.Л. Васильева — экспериментальное исследование профиля цитокинов в кожных биоптатах, статистический анализ результатов исследования; Д.Г. Дерябин — интерпретация полученных данных, подготовка текста статьи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013;133(2):377–385. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2012.339>
2. Александрова Г.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В., и др. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и заболеваниями кожи за 2017–2018 гг. (статистические материалы). — М.: Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Минздрава России; ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России; ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, 2019. [Aleksandrova GA, Melekhina LE, Bogdanova EV, et al. *Resursi i deyatelnost' meditsinskih organizatsii dermatovenerologicheskogo profilya. Zabolevaemost infektsiyami, peredavaemyi polovim putem, zaraznimi koznymi boleznyami i zabolevaniyami kozi za 2018–2018 gg. (statisticheskie materialy).* Moscow: Department monitoring, analiza i strategicheskogo razvitiya zdorovoohraneniya Minzdrava Rossii; FGBU "Centralnyi nauchno-issledovatel'skiy institut organizatsii i informatizatsii zdorovoohraneniya" Minzdrava Rossii; FGBU "Gosudarstvennyy nauchnyy centr dermatovenerologii i kosmetologii" Minzdrava Rossii; 2019. (In Russ.)]
3. Chiricozzi A, Romanelli P, Volpe E, et al. Scanning the immunopathogenesis of psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2018;19(1):179. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19010179>
4. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;12:CD011535. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011535.pub2>
5. Li H, Zuo J, Tang W. Phosphodiesterase-4 Inhibitors for the Treatment of Inflammatory Diseases. *Front Pharmacol.* 2018;9:1048. doi: [10.3389/fphar.2018.01048](https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01048)
6. Pincelli C, Schafer PH, French LE, et al. Mechanisms Underlying the Clinical Effects of Apremilast for Psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2018;17(8):835–840.
7. Keating GM. Apremilast: a review in psoriasis and psoriatic arthritis. *Drugs.* 2017;77(4):459–472. doi: <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0709-1>
8. Псориаз: клинические рекомендации / РОДВК. — М., 2016. [Psoriasis: Klinicheskie rekomendatsii / RODVK. Moscow; 2016. (In Russ.)] Available from: [https://www.cnikvi.ru/docs/clinic\\_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2017/](https://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2017/)
9. Schafer PH, Truzzi F, Parton A, et al. Phosphodiesterase 4 in inflammatory diseases: effects of apremilast in psoriatic blood and in dermal myofibroblasts through the PDE4/CD271 complex. *Cell Signal.* 2016;28(7):753–763. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2016.01.007>
10. Schafer PH, Parton A, Capone L, et al. Apremilast is a selective PDE4 inhibitor with regulatory effects on

- innate immunity. *Cell Signal*. 2014;26(9):2016–2029. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2014.05.014>
11. Schafer P. Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis. *Biochem Pharmacol*. 2012;83(12):1583–1590. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.01.001>
  12. Papp K, Reich K, Leonardi CL, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(1):37–49. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.03.049>
  13. Crowley J, Thaçi D, Joly P, et al. Long-term safety and tolerability of apremilast in patients with psoriasis: Pooled safety analysis for  $\geq 156$  weeks from 2 phase 3, randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and 2). *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(2):310–317. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.01.052>
  14. Vujic I, Herman R, Sanlorenzo M, et al. Apremilast in psoriasis—a prospective real-world study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(2):254–259. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.14598>
  15. Ighani A, Georgakopoulos JR, Shear NH, et al. Maintenance of therapeutic response after 1 year of apremilast combination therapy compared with monotherapy for the treatment of plaque psoriasis: A multicenter, retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(5):953–956. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.04.043>
  16. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Артамонова О.Г. Возможности комбинированной терапии селективным ингибитором фосфодиэстеразы 4 (апремиласт) и ингибитором дигидрофолатредуктазы (метотрексат) у больных псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести и псориатическим артритом // *Вестник РАМН*. — 2019. — Т. 74. — № 5. — С. 292–298. [Kubanov AA, Artamonova OG, Karamova AE. Possibility of combined therapy with an oral phosphodiesterase-4 inhibitor (apremilast) and dihydrofolatereductase inhibitor (methotrexate) in patients with psoriatic arthritis plaque psoriasis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2019;74(5):292–298. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1121>
  17. Куликов А.Ю., Макарова Е.И. Оценка клинико-экономической эффективности применения лекарственного средства апремиласт в лечении псориатического артрита // *Фармакоэкономика: теория и практика*. — 2017. — Т. 5 — № 2. — С. 29–34. [Kulikov AY, Makarova EI. Assessment of clinical and economic effectiveness of apremilast in the treatment of psoriatic arthritis. *Pharmacoeconomics: Theory and Practice*. 2017;5(2):29–34. (In Russ.)]
  18. Medvedeva IV, Stokes ME, Eisinger D, et al. Large-scale Analyses of Disease Biomarkers and Apremilast Pharmacodynamic Effects. *Sci Rep*. 2020;10(1):605. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-57542-5>
  19. Garcet S, Nograles K, Correa da Rosa J, et al. Synergistic cytokine effects as apremilast response predictors in patients with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(3):1010–1013. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.05.039>
  20. Гублер Е.В., Генкин А.А. *Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях*. — Ленинград: Медицина, 1973. [Gubler EV, Genkin AA. *Primenenie neparametricheskikh kriteriev statistiki v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh*. Leningrad: Medicina; 1973. (In Russ.)]
  21. *ГОСТ Р 53022.3-2008. Требования к качеству клинических лабораторных исследований*. — Ч. 3. — М., 2010. [GOST R 53022.3-2008. *Trebovaniya k kachestvu klinicheskikh laboratornykh issledovaniy*. Chast' 3. Moscow; 2010. (In Russ.)]
  22. Paul C, Cather J, Gooderham M, Poulin Y, et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2). *Br J Dermatol*. 2015;173(6):1387–1399. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.14164>
  23. Shah BJ, Mistry D, Chaudhary N, Shah S. Real-world efficacy and safety of apremilast monotherapy in the management of moderate-to-severe Psoriasis. *Indian Dermatol Online J*. 2020;11(1):51–57. doi: [https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ\\_169\\_19](https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_169_19)
  24. Augustin M, Kleyn CE, Conrad S, Sator PG, et al. Characteristics and Outcomes of Patients Treated with Apremilast in the Real World: Results from the APPRECIATE Study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.16431>
  25. Tucker R. Interleukins in moderate to severe psoriasis. *Hospital Pharmacy Europe*. 2020. [Published on 9 January 2020.] Available from: <https://hospitalpharmacyeurope.com/news/reviewsresearch/interleukins-in-moderate-to-severe-psoriasis>
  26. Chan TC, Hawkes JE, Krueger JG. Interleukin 23 in the skin: role in psoriasis pathogenesis and selective interleukin 23 blockade as treatment. *Ther Adv Chronic Dis*. 2018;9(5):111–119. doi: <https://doi.org/10.1177/2040622318759282>
  27. Kim HJ, Kim SH, Park J, et al. Up-regulation of receptor antagonist interleukin-1 family members in psoriasis and their regulation by pro-inflammatory cytokines. *J Dermatol Sci*. 2016;82(3):204–206. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jderm.2016.02.003>
  28. Al-Robae AA, Al-Zolibani AA, Al-Shobili HA, et al. IL-10 implication in psoriasis. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2008;2(1):53–58.
  29. Puşcaş AD, Cătană A, Puşcaş C, et al. Psoriasis: Association of interleukin-17 gene polymorphisms with severity and response to treatment (Review). *Exp Ther Med*. 2019;18(2):875–880. doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7624>
  30. Galluzzo M., D'Adamo S., Campione E., et al. Treating a Multidrug-Resistant Psoriatic HLA-C\*18:01 Allele Carrier with Combination Ustekinumab Apremilast Therapy. *Mol Diagn Ther*. 2018;22(6):717–721. doi: <https://doi.org/10.1007/s40291-018-0354-8>

507

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Кубанов Алексей Алексеевич**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Alexey A. Kubanov, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; **адрес:** 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6 [address: 3 bld. 6 Korolenko str., 107076, Moscow, Russia]; **e-mail:** alex@cnikvi.ru, **SPIN-код:** 8771-4990, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>

**Артамонова Ольга Григорьевна** [Olga G. Artamonova]; **e-mail:** artamonova\_olga@list.ru, **SPIN-код:** 3308-3330, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3778-4745>

**Карамова Арфеня Эдуардовна**, к.м.н. [Arfenya E. Karamova, MD, PhD]; **e-mail:** karamova@cnikvi.ru, **SPIN-код:** 3604-6491, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>

**Васильева Елена Леонидовна** [Elena L. Vasileva]; **e-mail:** elvasileva@cnikvi.ru, **SPIN-код:** 9694-2253, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3580-8398>

**Дерябин Дмитрий Геннадиевич**, д.м.н., профессор [Dmitry G. Deryabin, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** dgderyabin@yandex.ru, **SPIN-код:** 8243-2537, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2495-6694>

**Т.Э. Караогланова, А.В. Манзюк**Первый Московский государственный медицинский  
университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),  
Москва, Российская Федерация

## Особенности синдрома Такоцубо у мужчин

Синдром Такоцубо имеет особенное значение среди заболеваний сердца, так как с ростом числа публикаций, появляется все больше подтверждений тому, что данный синдром может стать причиной серьезных осложнений и даже смерти пациентов. Но более важная причина интереса к синдрому Такоцубо — его схожесть с острым коронарным синдромом в совокупности с отсутствием четкого диагностического критерия, позволяющего отличать эти патологии. Отсутствие понимания патогенеза синдрома Такоцубо является одним из препятствий к формированию такого диагностического критерия. Несмотря на большое количество публикаций о причинах и патогенезе синдрома Такоцубо, практически не изучалось его течение у мужчин, так как данная патология значительно чаще наблюдается у женщин. Выявление гендерных особенностей данного заболевания и их причин может быть важным шагом на пути к объяснению патогенеза синдрома Такоцубо. В данном обзоре выборка из 45 клинических случаев синдрома Такоцубо у мужчин сравнивалась со смешанной группой из клинического исследования. Синдром Такоцубо у мужчин имеет ряд отличительных особенностей: большее значение физического стресса в структуре причин возникновения, в отличие от преобладания эмоционального стресса в смешанной группе, более высокая доля базальной формы заболевания, а также значительное снижение фракции выброса левого желудочка и частое возникновение кардиогенного шока как проявления более тяжелого течения данного заболевания.

**Ключевые слова:** синдром Такоцубо, стресс, острый коронарный синдром, кардиомиопатия

**Для цитирования:** Караогланова Т.Э., Манзюк А.В. Особенности синдрома Такоцубо у мужчин. Вестник РАМН. 2020;75(5):508–513. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1140>

508

### Введение

Синдром Такоцубо — острая транзиторная систоло-диастолическая дисфункция левого желудочка, возникающая в результате аномалии подвижности его стенок [1]. В структуре пациентов с синдромом Такоцубо наблюдается преобладание женщин со средним возрастом 66,8 года [2]. Факторами, вызывающими синдром Такоцубо, считают физический или эмоциональный стресс [3], поэтому его также называют стресс-индуцированной кардиомиопатией.

Синдром Такоцубо характеризуется острым возникновением, поднятием сегмента ST, повышением уровня сердечных биомаркеров, интенсивными болями за грудиной [2]. Несмотря на восстановление фракции выброса и большинства эхокардиографических показателей,

клинически значимое снижение функции миокарда наблюдается в течение 3 мес после острого эпизода синдрома Такоцубо [4]. Несмотря на благоприятный прогноз в большинстве случаев, нередко регистрируются смертельные случаи и случаи возникновения тяжелых осложнений [2, 5].

Из-за отсутствия общепринятого диагностического критерия для синдрома Такоцубо многие специалисты ошибочно диагностируют вместо него острый коронарный синдром, что приводит к заниженным показателям заболеваемости: в смешанной группе 2–3% диагностированных острых коронарных синдромов являются синдромом Такоцубо, а в группе, состоящей из женщин, доля ошибочных диагнозов достигает 10% [6].

Существует несколько гипотез относительно причины синдрома Такоцубо и его возможного патогенеза, из них

**T.E. Karaoglanova, A.V. Manziuk**I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University),  
Moscow, Russian Federation

## Features of Takotsubo Syndrome in Male Patients

*Takotsubo syndrome has particular significance among heart diseases, as with the increase in the number of publications, there is more and more evidence that this syndrome can cause serious complications and even death of patients. Similarity with acute coronary syndrome is even more important reason for interest in Takotsubo syndrome, coupled with the lack of a clear diagnostic criterion to distinguish these pathologies. The lack of understanding of the pathogenesis of Takotsubo syndrome is one of the obstacles to the formation of such a diagnostic criterion. Despite a large number of publications on the causes and pathogenesis of Takotsubo syndrome, course of the disease has not been studied in men, since this pathology is much more often observed in women. Identifying the gender characteristics of this disease and their causes can be an important step towards explaining the pathogenesis of Takotsubo syndrome. In this review, a sample of 45 clinical cases of Takotsubo syndrome in men was compared with a mixed group from a clinical study. Takotsubo syndrome in men has a number of distinctive features: the greater importance of physical stress in the structure of the causes, in contrast to the predominance of emotional stress in the mixed group, a higher proportion of the basal form of the disease, as well as a significant decrease in the ejection fraction of the left ventricle and the frequent occurrence of cardiogenic shock manifestations of a more severe course of this disease.*

**Keywords:** takotsubo syndrome, stress, acute coronary syndrome, cardiomyopathy

**For citation:** Karaoglanova TE, Manziuk AV. Features of Takotsubo Syndrome in Male Patients. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2020;75(5):508–513. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1140>

наиболее популярна теория катехоламинового «всплеска» и гиперактивности нервной системы. Среди причин значительно более высокой частоты возникновения синдрома Такоцубо у женщин, которые детально в литературе не рассматривались, возможны следующие:

- андрогенная кардиопротективность. Одним из возможных объяснений меньшей подверженности мужчин синдрому Такоцубо может быть протективное действие андрогенов, в первую очередь тестостерона. Тестостерон подавляет оксидативный стресс путем активации антиоксидантных ферментов кардиомиоцитов через андрогенные рецепторы [7]. Кроме того, может оказывать протективное действие на кардиомиоциты, не действуя на андрогенные рецепторы, в том числе и путем превращения в эстрадиол [8];
- дефицит эстрогенов. Помимо значительной половой диспропорции в структуре заболеваемости синдромом Такоцубо наблюдается и значительная возрастная предрасположенность. Поэтому нельзя исключить и влияние возрастного физиологического дефицита эстрогенов на уязвимость к синдрому Такоцубо. Протективное действие эстрогенов на миокард, механизм которого в настоящее время объясняется антиоксидативным действием через предотвращение образования активных форм кислорода и удаление их из ткани миокарда [9]. Однако даже при восполнении дефицита эстрогенов их заместителями описаны случаи возникновения синдрома Такоцубо [10].

Вероятно, в механизме возникновения синдрома Такоцубо имеет место сразу несколько факторов, связанных с реакцией на действие различных видов стресса. При этом на заболеваемость женщин может влиять дефицит эстрогенов в постменопаузальном периоде на фоне менее высокого уровня андрогенов, а в заболеваемости мужчин — андрогенной недостаточности.

Предыдущие исследования синдрома Такоцубо проводились в смешанных группах, при этом от 86 до 100% пациентов таких групп — женщины [2, 5]. Было выявлено, что синдром Такоцубо у мужчин характеризуется более высокой смертностью и вероятностью возникновения серьезных осложнений по сравнению с подобными показателями в смешанной группе [2, 11]. Учитывая значительные гендерные различия в частоте встречаемости синдрома Такоцубо, для более полного понимания патогенеза существует необходимость в фокусном изучении случаев этого заболевания у мужчин.

### Методы поиска литературы

Для формирования выборки были проанализированы базы данных PubMed/MEDLINE, РИНЦ. В стратегию поиска входили следующие ключевые слова на русском и английском языках: apical ballooning syndrome, takotsubo cardiomyopathy, takotsubo syndrome, broken heart syndrome, stress cardiomyopathy, кардиомиопатия Такоцубо, синдром Такоцубо, синдром «разбитого сердца», стресс-индуцированная кардиомиопатия. В данный обзор попали 45 клинических случаев синдрома Такоцубо у мужчин, описанных в 45 научных публикациях [12–56] в период с 2010 по 2018 г.

Отобранные случаи синдрома Такоцубо у мужчин сравнивались с выборкой из проспективного клинического исследования, также посвященного анализу клинических и демографических характеристик пациентов

с синдромом Такоцубо, но проводившегося в смешанной группе, на 90% состоявшей из женщин [57]. Группа, взятая из данной работы для сравнения, сопоставима по размерам и медианному возрасту с группой, полученной при анализе клинических случаев у пациентов-мужчин. Методики отбора в сравниваемые группы также совпадали: диагноз «синдром Такоцубо» был выставлен на основании критериев клиники Мейо [58], были исключены пациенты с острыми и хроническими воспалительными или другими воспалительными заболеваниями.

### Результаты

Результаты анализа отобранных случаев и сравнения их со смешанной группой представлены в табл. 1.

Наиболее часто предшествующими заболеваниями при синдроме Такоцубо в обеих группах являлись артериальная гипертензия, сахарный диабет и психические заболевания, в небольшом числе случаев — пароксизмальная фибрилляция предсердий. Значимых отличий в предшествующих заболеваниях не наблюдается, наиболее заметна разница только в количестве пациентов с психическими заболеваниями — в группе мужчин их меньше, чем в смешанной. Также в выборке из пациентов-мужчин была определена распространенность факторов риска — прежде всего курения и дислипидемии — по 20% для обоих факторов риска.

Наличие стресса как триггерного фактора для синдрома Такоцубо выявлено в обеих группах в большинстве случаев. Однако существуют значимые различия в типе стресса. В группе пациентов-мужчин физический тип стресса преобладает над эмоциональным — 60 против 26,7%, в смешанной группе соотношение обратное — 33 против 49% соответственно. В небольшом количестве случаев в обеих группах стрессовые факторы отсутствовали.

Наиболее частыми проявлениями синдрома Такоцубо в сравниваемых группах являются загрудинная боль и одышка. При этом загрудинная боль значительно чаще встречается в смешанной группе пациентов — 84 против 66,7% в группе мужчин, а одышка, наоборот, чаще наблюдалась в группе пациентов-мужчин — 24,2 против 5% в смешанной группе. Гораздо реже наблюдаются тошнота, рвота, обмороки. Значительно отличается фракция выброса левого желудочка: для смешанной группы среднее значение близко к норме —  $54,0 \pm 1,52\%$ , но в группе пациентов-мужчин среднее значение гораздо ниже нормы —  $37,7 \pm 2,73\%$ .

Синдром Такоцубо в обеих группах в большинстве случаев представлен апикальной формой. Среднежелудочковая форма также встречается в группах со схожей частотой. Значимые различия есть только в количестве случаев базальной формы синдрома Такоцубо, такая форма чаще встречается в группе пациентов-мужчин по сравнению со смешанной группой — 17,8 против 6% соответственно.

Наиболее частые ЭКГ-проявления при синдроме Такоцубо в обеих группах — поднятие сегмента ST, депрессия сегмента ST, инверсия зубца T, синусовая тахикардия. При этом наиболее часто встречается именно поднятие сегмента ST — такие случаи были выделены в одну группу. Другие проявления — инверсия зубца T, депрессия сегмента ST — отнесены к группе «Без поднятия сегмента ST». Значительных различий между группами не выявлено.

**Таблица 1.** Демографические и клинические характеристики пациентов с синдромом Такоубо

Характеристика		Мужчины с кардиомиопатией Такоубо из выборки клинических случаев	Смешанная группа пациентов с кардиомиопатией Такоубо	<i>p</i>
Количество пациентов		45	55	—
Возраст, годы, медиана (ряд)		59 (21–81)	64 (28–83)	—
Мужчины, абс. (%)		45 (100,0)	5 (9,1)	—
Предшествующие заболевания, абс. (%)	Психические заболевания	5 (11,1)	11 (20,0)	0,228
	Артериальная гипертензия	11 (24,2)	15 (27,0)	0,749
	Сахарный диабет	4 (8,9)	7 (12,0)	0,542
	Пароксизмальная предсердная фибрилляция	2 (4,4)	5 (9,0)	0,554
Тип стресса, абс. (%)	Физический*	27 (60,0)	18 (33,0)	0,007
	Эмоциональный	12 (26,7)	27 (49,0)	0,023
	Стрессовые факторы отсутствуют	6 (13,3)	10 (18,0)	0,765
Клинические проявления, абс. (%)	Загрудинная боль	30 (66,7)	46 (84)	0,049
	Одышка	11 (24,2)	3 (5)	0,007
	Тошнота	4 (8,9)	—	—
	Обморок	3 (6,7)	0	0,052
	Кардиогенный шок	7 (15,6)	—	—
	Средняя фракция выброса левого желудочка, %	37,7 ± 2,73	54,0 ± 1,52	< 0,001
Формы баллонирования левого желудочка, абс. (%)	Апикальная	33 (73,3)	48 (87,0)	0,078
	Среднежелудочковая	4 (8,9)	4 (7,0)	0,767
	Базальная	8 (17,8)	3 (6,0)	0,049
Проявления на ЭКГ, абс. (%)	Поднятие сегмента ST	27 (60,0)	23 (42,0)	0,071
	Без поднятия сегмента ST	14 (31,1)	24 (44,0)	0,200
	Блокада левой ножки пучка Гиса	3 (6,7)	2 (4,0)	0,490
	Другие	2 (4,4)	6 (10,0)	0,236
Исходы, абс. (%)	Смерть	1 (2,2)	—	—
	Полное восстановление миокарда	40 (93,3)	—	—
	Восстановление миокарда с гипертрофией стенки желудочка	2 (4,4)	—	—

\* Отнесены наличие чрезмерных физических нагрузок, оперативные вмешательства и травмы.

но, но наибольшие различия наблюдались в количестве случаев синдрома Такоубо с поднятием сегмента ST: в группе пациентов-мужчин таких случаев было больше, чем в смешанной, — 60 против 42%.

В большинстве случаев в группе мужчин наблюдалось полное восстановление миокарда после синдрома Такоубо. Также встречаются и осложнения: смертельные случаи — 2,2%, восстановление миокарда с гипертрофией стенки — 4,4%. Также важно отметить и значительную частоту кардиогенного шока в результате синдрома Такоубо — в группе пациентов-мужчин он наблюдался в 15,6% случаев.

### Обсуждение

Физический стресс (чрезмерные физические нагрузки, травмы, оперативное вмешательство) чаще, чем эмоциональный, был ассоциирован с возникновением синдрома Такоубо у мужчин, похожие результаты получены и в других работах [2]. Однако впервые такие результаты выявлены одновременно с корреляцией эмоционального стресса и синдрома Такоубо в смешанной группе. Выяснение причины большей уязвимости пациентов-мужчин к синдрому Такоубо в условиях физического стресса и пациентов-женщин в условиях эмоционального стресса

может быть важным этапом в изучении патогенеза данного заболевания.

Другая особенность синдрома Такоцубо у мужчин — более высокий процент атипичной базальной формы заболевания. В более ранних публикациях также можно было наблюдать склонность к такому соотношению, но статистически значимых результатов получено не было. Причиной более частого возникновения базальных форм могут быть гендерные различия в распределении адоренорецепторов внутри левого желудочка [8].

Наблюдаются отличия и в клинической картине синдрома Такоцубо у мужчин. Наиболее характерна большая частота одышки и обмороков при значительно меньшей частоте загрудинной боли. В предыдущих работах также подтверждалась меньшая частота загрудинной боли при синдроме Такоцубо у мужчин в сравнении с женской группой.

Более тяжелое течение синдрома Такоцубо у мужчин, которое было обнаружено в ряде более ранних публикаций, можно наблюдать в значительном снижении фракции выброса левого желудочка —  $37,7 \pm 2,73\%$  и частом возникновении кардиогенного шока — в  $15,6\%$ . При этом смертность оказалась ниже, чем в других исследованиях синдрома Такоцубо, —  $2,2\%$ . Также в результате синдрома Такоцубо в  $4,4\%$  наблюдалось утолщение стенки, которое является неблагоприятным прогностическим признаком, так как сопряжено с более высокой смертностью и более частым возникновением серьезных осложнений, таких как аритмия и отек легких [59].

Данный обзор проводился на основании анализа клинических случаев, что в сумме с использованием контрольной группы из стороннего исследования не дает окончательных, статистически точных результатов. Однако в условиях ограниченности возможностей для исследования такого малоизученного и редкого заболевания, как синдром Такоцубо, на выборке из клинических случаев возможно составить представление об особенностях данного заболевания у мужчин, чтобы в дальнейших

клинических исследованиях более точно изучить выявленные закономерности.

## Заключение

Данные, полученные при анализе клинических случаев, позволяют оценить особенности синдрома Такоцубо у мужчин в сравнении со смешанной группой, состоящей на  $91\%$  из женщин. Мужчины более восприимчивы к синдрому Такоцубо в условиях физического стресса, а пациенты из смешанной группы — в условиях эмоционального стресса. Данные предыдущих исследований о более тяжелом течении синдрома Такоцубо у мужчин были подтверждены, в частности, высокой частотой кардиогенного шока и значительным снижением фракции выброса левого желудочка. Выявлена более высокая частота базальной формы заболевания в сравнении со смешанной группой, не наблюдавшаяся в более ранних исследованиях.

Для получения более точных данных об отличиях между мужчинами и женщинами с синдромом Такоцубо требуется проведение дальнейших клинических исследований.

## Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Поисково-аналитическая работа и подготовка статьи проведена на личные средства авторского коллектива.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** Караогланова Т.Э. — анализ литературных данных, написание текста, Манзюк А.В. — анализ литературных данных, написание текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

511

## ЛИТЕРАТУРА

- Medeiros K, O'Connor MJ, Baicu CF, et al. Systolic and diastolic mechanics in stress cardiomyopathy. *Circulation*. 2014;129(16):1659–1667. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002781>
- Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015;373(10):929–938. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406761>
- Nef HM, Mollmann H, Akashi YJ, Hamm CW. Mechanisms of stress (Takotsubo) cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(4):187–193. doi: <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.16>
- Neil CJ, Nguyen TH, Singh K, et al. Relation of delayed recovery of myocardial function after takotsubo cardiomyopathy to subsequent quality of life. *Am J Cardiol*. 2015;115(8):1085–1089. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.01.541>
- Akashi YJ, Goldstein DS, Barbaro G, Ueyama T. Takotsubo cardiomyopathy: a new form of acute, reversible heart failure. *Circulation*. 2008;118(25):2754–2762. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.767012>
- Akashi YJ, Nef HM, Lyon AR. Epidemiology and pathophysiology of Takotsubo syndrome. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(7):387–397. doi: <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.39>
- Zhang L, Wu S, Ruan Y, et al. Testosterone suppresses oxidative stress via androgen receptor-independent pathway in murine cardiomyocytes. *Mol Med Rep*. 2011;4(6):1183–1188. doi: <https://doi.org/10.3892/mmr.2011.539>
- Kato K, Lyon AR, Ghadri JR, Templin C. Takotsubo syndrome: aetiology, presentation and treatment. *Heart*. 2017;103(18):1461–1469. doi: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309783>
- Arias-Loza PA, Muehlfelder M, Pelzer T. Estrogen and estrogen receptors in cardiovascular oxidative stress. *Pflügers Arch*. 2013;465(5):739–746. doi: <https://doi.org/10.1007/s00424-013-1247-7>
- Kuo BT, Choubey R, Novaro GM. Reduced estrogen in menopause may predispose women to takotsubo cardiomyopathy. *Gender Medicine*. 2010;7(1):71–77. doi: <https://doi.org/10.1016/j.genm.2010.01.006>
- Khera R, Light-McGroary K, Zahr F, et al. Trends in hospitalization for takotsubo cardiomyopathy in the United States. *Am Heart J*. 2016;172:53–63. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.10.022>
- Sengupta S, Mungulmare K, Wadaskar N, Pande A. Inverted Takotsubo cardiomyopathy after attempted suicidal hanging—two cases. *Indian Heart J*. 2016;68(Suppl 1):S52–S56. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2015.06.042>
- Cattaneo M, Moccetti M, Pasotti E, et al. Three Recurrent Episodes of Apical-Ballooning Takotsubo Cardiomyopathy in a Man. *Circulation*. 2015;132(24):e377–e379. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017630>
- Чукаева И.И., Орлова Н.В., Карселадзе Н.Д., и др. Клинический случай стрессиндуцированной кардиомиопатии такоцубо // *Медицинский алфавит*. — 2018. — Т. 1. — № 12. — С. 44–47. [Chukaeva II, Orlova NV, Karseladze ND, et al. Clinical case

- of stress-induced takotsubo cardiomyopathy. *Medical alphabet*. 2018;1(12):44–47. (In Russ.)]
15. Cesário V, Loureiro MJ, Pereira H. Miocardiopatia de takotsubo num serviço de Cardiologia [Takotsubo cardiomyopathy in a cardiology department]. *Rev Port Cardiol*. 2012;31(9):603–608. doi: <https://doi.org/10.1016/j.repc.2012.01.018>
  16. Blanc P, Jaussaud J, Douard H. A rare form of midventricular Tako Tsubo cardiomyopathy. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2010;59(1):31–33. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ancard.2009.09.011>
  17. Grubisha M, Gopalan P, Azzam PN. Takotsubo cardiomyopathy in a young man after maintenance electroconvulsive therapy and clozapine initiation: a case report. *J ECT*. 2014;30(4):e40–e41. doi: <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000111>
  18. Brabham WW, Lewis GF, Bonnema DD, et al. Takotsubo cardiomyopathy in a patient with previously undiagnosed hypertrophic cardiomyopathy with obstruction. *Cardiovasc Revasc Med*. 2011;12(1):70.e1–70.e705. doi: <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2010.09.007>
  19. Fijalkowski M, Fijalkowska M, Nowak R, Rynkiewicz A. Takotsubo cardiomyopathy in a male during a Euro 2012 football match. *Clin Res Cardiol*. 2013;102(4):319–321. doi: <https://doi.org/10.1007/s00392-013-0536-7>
  20. Doucet KM, Labinaz MX, Beauchesne LM, Burwash IG. Cardiogenic shock in Takotsubo cardiomyopathy: a focus on management. *Can J Cardiol*. 2015;31(1):84–87. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.09.025>
  21. Traullé S, Kubala M, Jarry G, et al. Tako-Tsubo syndrome following status epilepticus. *Neurol India*. 2011;59(3):480–482. doi: <https://doi.org/10.4103/0028-3886.82759>
  22. Kaoukis A, Panagopoulou V, Mojibian HR, Jacoby D. Reverse Takotsubo cardiomyopathy associated with the consumption of an energy drink. *Circulation*. 2012;125(12):1584–1585. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.057505>
  23. Medved S, Ostojčić Z, Jurin H, Medved V. Takotsubo cardiomyopathy after the first electroconvulsive therapy regardless of adjuvant beta-blocker use: a case report and literature review. *Croat Med J*. 2018;59(6):307–312. doi: <https://doi.org/10.3325/cmj.2018.59.307>
  24. Savall F, Dedouit F, Telmon N, Rouge D. Takotsubo cardiomyopathy in a jeweler following a hold-up: forensic considerations. *Journal of Forensic Sciences*. 2013;58(6):1648–1650. doi: <https://doi.org/10.1111/1556-4029.12207>
  25. Сердюков Д.Ю., Барсуков А.В., Балабанов А.С., и др. Случай атипичной формы синдрома такоцубо у молодого мужчины // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. — 2017. — № 5. — С. 78–85. [Serdyukov DYu, Barsukov AV, Balabanov AS, et al. Clinical case of takotsubo syndrome atypical form in young male. *Ultrasonic and functional diagnostics*. 2017;(5):78–85. (In Russ.)]
  26. Alexandre J, Benouda L, Champ-Rigot L, Labombarda F. Takotsubo cardiomyopathy triggered by alcohol withdrawal. *Drug and Alcohol Review*. 2011;30(4):434–437. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1465-3362.2011.00289.x>
  27. Rodriguez-Castro CE, Saifuddin F, Porres-Aguilar M, et al. Reverse takotsubo cardiomyopathy with use of male enhancers. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2015;28(1):78–80. doi: <https://doi.org/10.1080/08998280.2015.11929197>
  28. Christensen TE, Ahtarovski KA, Andersson H, et al. Takotsubo-cardiomyopathy: a case of extremely fast recovery described by multimodality cardiac imaging. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2012;19(6):1240–1242. doi: <https://doi.org/10.1007/s12350-012-9620-z>
  29. Daniels DV, Fearon WF. The index of microcirculatory resistance (IMR) in takotsubo cardiomyopathy. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2011;77(1):128–131. doi: <https://doi.org/10.1002/ccd.22599>
  30. Daly MJ, Dixon LJ. Takotsubo cardiomyopathy in two preoperative patients with pain. *Anesthesia and analgesia*. 2010;110(3):708–711. doi: <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181a96fb9>
  31. Von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Abdel-Aty H, Schulz-Menger J. Takotsubo cardiomyopathy after nasal application of epinephrine—a magnetic resonance study. *Int J Cardiol*. 2010;145(2):308–309. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.10.044>
  32. Cacciotti L, Camastra GS, Musarò S, et al. Stress cardiomyopathy: transient basal ballooning. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2010;11(10):764–767. doi: <https://doi.org/10.2459/JCM.0b013e328334466c>
  33. Haynor J, Colombo C, Javaheri S. A novel approach to the diagnosis of stress-induced cardiomyopathy. *J Am Osteopath Assoc*. 2012;112(11):743–747.
  34. Hjalmarsson C, Oras J, Redfors B. A case of intracerebral hemorrhage and apical ballooning: An important differential diagnosis in ST-segment elevation. *Int J Cardiol*. 2015;186:90–92. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.03.187>
  35. Benali Zel A, Abdedaim H, Omari D. Liver contusion in man reveals a Tako-tsubo cardiomyopathy without chest pain: reality or illusion? *Pan Afr Med J*. 2014;17:176. doi: <https://doi.org/10.11604/pamj.2014.17.176.3461>
  36. Yu SH, Su HM, Lin TH, et al. Acute cardiogenic pulmonary edema induced by severe hypoglycemia — a rare case report. *Int J Cardiol*. 2013;168(3):e94–e95. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.07.122>
  37. Thompson AG, Hung J. Takotsubo cardiomyopathy associated with alcohol withdrawal. *Med J Aust*. 2011;194(7):373. doi: <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2011.tb03015.x>
  38. Homorodean C, Ober MC, Olinic M, et al. Takotsubo Cardiomyopathy presenting as ST-elevation myocardial infarction: wide triggering spectrum and specific echocardiographical pattern in a consecutive case series report. *Med Ultrason*. 2016;18(4):475–480. doi: <https://doi.org/10.11152/mu-876>
  39. Lemesle F, Lemesle F, Nicola W, Pierre Jonville-Béra A. First case of stress cardiomyopathy as a result of methadone withdrawal secondary to drug-drug interaction. *Am J Emerg Med*. 2010;28(3):387.e5–e6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2009.07.007>
  40. Miyake K, Funatsu T, Kondoh H, Taniguchi K. Rare Complication of Takotsubo Cardiomyopathy: Ventricular Septal Perforation with Septal Dissection. *J Card Surg*. 2016;31(3):150–153. doi: <https://doi.org/10.1111/jocs.12676>
  41. Moller C, Graf T, Stiermaier T, et al. Classical apical ballooning with significant stenosis of the left anterior descending coronary artery: is cardiac magnetic resonance imaging the solution for this diagnostic dilemma? *Clin Res Cardiol*. 2016;105(7):632–635. doi: <https://doi.org/10.1007/s00392-016-0974-0>
  42. Brunetti ND, De Gennaro L, Correale M, Pellegrino PL, Cuculo A, Di Biase M. Les liaisons dangereuses: Tako-Tsubo syndrome after an adulterous intercourse in an elderly male. *Int J Cardiol*. 2011;149(3):e113–e117. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.05.059>
  43. Gerbaud E, Jaussaud J, Lederlin M, Réant P. Transient left ventricular non-apical ballooning syndrome: Diagnosis with multiple imaging modalities. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010;103(4):270–272. doi: <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2009.08.013>
  44. Scheiba N, Viedt-Suelmann C, Schäkel K. Tako-tsubo cardiomyopathy after a hymenoptera sting and treatment with catecholamines. *Acta Derm Venereol*. 2011;91(5):593–594. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-1119>
  45. Grander W, Schwaiger J, Seeber J, Dünser MW. Cyber war — when virtual fear of death turns into a real threat of life. *Int J Cardiol*. 2011;149(1):e16–e17. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.03.031>
  46. Dores H, Raposo L, Ferreira J, Andrade MJ, Almeida M, Mendes M. Apical ballooning syndrome during diagnostic coronary angiography. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(4):e47–e50. doi: <https://doi.org/10.5935/abc.20130082>
  47. Madias JE. Thrombosis in a right wrap around coronary artery leading to takotsubo syndrome phenotype diagnosed as an acute myocardial infarction: Lingering afterthoughts. *Int J Cardiol*. 2016;220:534. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.291>

512

48. Kamada T, Hayashi M, Yokoi H, et al. Takotsubo cardiomyopathy with involvement of delayed-onset rhabdomyolysis and acute kidney injury after rosuvastatin treatment. *Intern Med.* 2015;54(1):31–35. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.54.3239>
49. Fulcher J, Wilcox I. Basal stress cardiomyopathy induced by exogenous catecholamines in younger adults. *Int J Cardiol.* 2013;168(6):e158–160. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.08.067>
50. Diletti R, Dominici M, Patella MM, et al. ST-elevation during surgery in a young male: who would bet on inverted takotsubo syndrome? *Int J Cardiol.* 2012;162(1):e6–e7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.04.118>
51. Y-Hassan S. Cardiac rupture in a patient with Takotsubo syndrome triggered by acute myocardial infarction: two messages. *Int J Cardiol.* 2014;177(1):162–165. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.09.108>
52. Fineschi M, D'Ascenzi F, Sirbu V, Mondillo S, Pierli C. The role of optical coherence tomography in clarifying the mechanisms for dobutamine stress echocardiography-induced takotsubo cardiomyopathy. *Echocardiography.* 2013;30(5):E121–E124. doi: <https://doi.org/10.1111/echo.12107>
53. Ceccconi A, Franco E, de Agustín JA, et al. Hyponatremia-induced stress cardiomyopathy due to psychogenic polydipsia. *Int J Cardiol.* 2016;202:618–620. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.09.123>
54. Van Rensburg A, Kyriakakis C. A tale of a cobra and an octopus: Takotsubo cardiomyopathy following a snake bite. *Am J Med.* 2015;128(4):e5–e6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.10.045>
55. Bartoli CR, Nadar MM, Loyd GE, Kasdan ML. An atypical case of reverse Takotsubo cardiomyopathy during general anesthesia in a 30-year-old male with post-traumatic stress disorder. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011;25(6):1116–1118. doi: <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2010.09.025>
56. Saiful FB, Lafferty J, Jun CH, et al. Takotsubo cardiomyopathy due to iatrogenic methadone withdrawal. *Rev Cardiovasc Med.* 2011;12(3):164–167. doi: <https://doi.org/10.3909/ricm0600>
57. Scally C, Abbas H, Ahearn T, et al. Myocardial and Systemic Inflammation in Acute Stress-Induced (Takotsubo) Cardiomyopathy. *Circulation.* 2019;139(13):1581–1592. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037975>
58. Madhavan M, Prasad A. Proposed Mayo Clinic criteria for the diagnosis of Tako-Tsubo cardiomyopathy and long-term prognosis. *Herz.* 2010;35(4):240–243. doi: <https://doi.org/10.1007/s00059-010-3339-x>
59. Shin DG, Cho IJ, Shim CY, et al. Transient apical wall thickening in patients with stress cardiomyopathy: prevalence, profile, and impact on clinical course. *Int J Cardiol.* 2015;194:87–92. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.05.101>

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Караогланова Татьяна Эдуардовна**, к.м.н., доцент [*Tat'yana E. Karaoglanova*, MD, PhD, Associate Professor];  
адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8 [address: 8 Trubeckaya str., 119991, Moscow, Russia]; e-mail: [t.e.kar@mail.ru](mailto:t.e.kar@mail.ru),  
SPIN-код: 5577-7982, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6547-1394>

**Манзюк Алексей Васильевич**, студент [*Aleksey V. Manzyuk*, Student]; e-mail: [aleksej-manzyuk@yandex.ru](mailto:aleksej-manzyuk@yandex.ru),  
SPIN-код: 9044-6712, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4087-3351>

А.С. Рязанов<sup>1</sup>, К.И. Капитонов<sup>2</sup>,  
М.В. Макаровская<sup>2</sup>, А.А. Кудрявцев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Клинико-диагностический центр № 4 Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация

# Результаты использования ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина при вторичной функциональной митральной регургитации в условиях амбулаторно-поликлинической практики

**Обоснование.** Заболеваемость и смертность пациентов с функциональной митральной регургитацией (ФМР) остаются высокими, однако не была доказана эффективность ни одной фармакологической терапии. **Цель исследования** — изучить влияние сакубитрила/валсартана и валсартана на вторичную функциональную митральную регургитацию при хронической сердечной недостаточности в условиях амбулаторно-поликлинической практики. **Методы.** В этом длительном исследовании в амбулаторно-поликлинических условиях 100 пациентов с хронической ФМР (вторичной по отношению к дисфункции левого желудочка (ЛЖ)) получали сакубитрил/валсартан или валсартан взамен более часто используемого при сердечной недостаточности эналаприла — ингибитора ангиотензин — превращающего фермента в дополнение к стандартной медикаментозной терапии при сердечной недостаточности. Первичной конечной точкой было изменение эффективной площади отверстия регургитации в течение 12-месячного наблюдения. Вторичные конечные точки включали изменения объема регургитации, конечного систолического объема ЛЖ, конечного диастолического объема ЛЖ и площади неполного закрытия митральных створок. **Результаты.** Уменьшение эффективной площади отверстия регургитации было значительно более выражено в группе сакубитрил/валсартан, чем в группе валсартана ( $-0,07 \pm 0,066$  против  $-0,03 \pm 0,058$  см<sup>2</sup>;  $p = 0,018$ ) в анализе эффективности лечения, включающем 100 пациентов (100%). Объем регургитации также значительно уменьшился в группе сакубитрил/валсартан по сравнению с группой валсартана (среднее различие,  $-8,4$  мл; 95%-й ДИ, от  $-13,2$  до  $-1,9$ ;  $p = 0,21$ ). Не было никаких существенных различий между группами в отношении изменений в площади неполного закрытия митральных створок и объемах ЛЖ, за исключением индекса конечного диастолического объема ЛЖ ( $p = 0,07$ ). **Заключение.** Среди пациентов со вторичной митральной регургитацией сакубитрил/валсартан снижал митральную регургитацию в большей степени, чем только валсартан. Добавление сакубитрила к стандартному лечению валсартаном снижает степень митральной регургитации в течение 12-месячного лечения. Таким образом, дополнительное назначение сакубитрила может рассматриваться для оптимизации медикаментозного лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью и вторичной митральной регургитацией.

**Ключевые слова:** антагонисты ангиотензиновых рецепторов, сердечная недостаточность, недостаточность митрального клапана, неприлизин

**Для цитирования:** Рязанов А.С., Капитонов К.И., Макаровская М.В., Кудрявцев А.А. Результаты использования ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина при вторичной функциональной митральной регургитации в условиях амбулаторно-поликлинической практики. Вестник РАМН. 2020;75(5):514–522. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1462>

## Обоснование

Функциональная митральная регургитация (ФМР) играет немаловажную роль в возникновении и прогрессировании хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1], распространенность которой в популяции России составила 7% случаев (7,9 млн человек) [2]. ФМР — это ретроградный кровоток из левого желудочка (ЛЖ) в левое предсердие (ЛП) вследствие несмыкания структурно неизменного митрального клапана из-за нарушенного силового баланса в его створках при дисфункции ЛЖ.

В соответствии с национальными рекомендациями [3], медикаментозное лечение ХСН является основой терапии. Хотя  $\beta$ -блокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) могут частично ослаблять дилатацию ЛЖ и ремоделирование после повреждения

миокарда [4], их влияние на ремоделирование ЛЖ было недостаточным для снижения тяжести митральной регургитации, а заболеваемость и смертность пациентов с ФМР остаются высокими, несмотря на стандартную проводимую медикаментозную терапию [5]. Кроме того, не было никаких проспективных исследований в условиях амбулаторной практики, чтобы выяснить, может ли медикаментозное лечение снизить ФМР путем количественной оценки митральной регургитации [1, 5].

Недавно стал использоваться в качестве замены ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) [3, 6] новый комплекс валсартана с ингибитором неприлизина сакубитрилом. Данный комплекс превосходит эналаприл в снижении риска смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности у симптоматических пациентов со сниженной ФВ [7–10]. Ингибитор неприлизина

обладает вазодилатирующими эффектами и способствует экскреции натрия [7, 11], благодаря чему комбинированное ингибирование ренин-ангиотензиновой системы и неприлизина имеет более выраженные гемодинамические и нейрогормональные эффекты, чем только ингибитор ангиотензинпревращающего фермента или только блокаторы рецепторов ангиотензина [12]. Несмотря на острую необходимость в новых медицинских методах лечения ФМР, в настоящее время нет эффективных фармакологических методов лечения, и ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина могут быть полезными для лечения ФМР. Данное исследование было разработано для оценки терапевтического воздействия ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина на вторичную митральную регургитацию.

Основная гипотеза этого исследования заключается в том, что сакубитрил/валсартан будет превосходить валсартан в улучшении ФМР благодаря потенцирующему эффекту двойного ингибирования системы ренин-ангиотензин и неприлизин.

## Методы

### Дизайн исследования

Выполнено одноцентровое, контролируемое, проспективное, нерандомизированное амбулаторное исследование.

### Критерии соответствия

Критерии отбора при скрининге включали: возраст не менее 20 лет, стабильную сердечную недостаточность с симптомами II или III класса Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА), ФВ от 35% до < 50% и длительность значимой ФМР более 6 мес, которые были оценены с помощью трансэхокардиальной эхокардиографии (ЭхоКГ),

выполненной в Клинико-диагностическом центре № 4 Департамента здравоохранения г. Москвы. Значительная ФМР соответствует следующим критериям: нормальные створки и хорды митрального клапана, региональные или глобальные аномалии движения стенки ЛЖ с фиксацией створки и митральная регургитация, чья эффективная площадь отверстия регургитации была более 0,1 см<sup>2</sup>, продолжительностью более 6 мес, несмотря на лечение бета-блокаторами и ингибиторами АПФ (или БРА). Пациенты должны были принимать стабильную дозу β-блокаторов и ингибиторов АПФ (или БРА) в течение по крайней мере 4 нед перед скринингом.

Критерии исключения при скрининге включали систолическое артериальное давление < 100 мм рт. ст., скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup>, уровень калия в сыворотке — более 5,0 ммоль/л или ангионевротический отек в анамнезе. Пациенты также были исключены из исследования, если у них были: какие-либо признаки структурного заболевания митрального клапана; симптомы НУНА IV класса; предшествующее клапанное вмешательство; предыдущая госпитализация в течение 6 нед; наличие острого коронарного синдрома в анамнезе, инсульта, сердечно-сосудистого хирургического или чрескожного коронарного вмешательства в течение 3 мес; существенная ишемия миокарда, требующая коронарной реваскуляризации; планирование коронарной реваскуляризации, вмешательства на митральном клапане.

### Условия проведения

Исследование проводилось на базе ГБУЗ Клинико-диагностического центра № 4 Департамента здравоохранения г. Москвы.

### Продолжительность исследования

Исследование проводилось с мая 2017 по май 2018 г. включительно.

515

A.S. Ryazanov<sup>1</sup>, K.I. Kapitonov<sup>2</sup>, M.V. Makarovskaya<sup>2</sup>, A.A. Kudryavtsev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),  
Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Clinical and Diagnostic Center No. 4 of the Moscow Department of Health, Moscow, Russian Federation

## The Results of the Use of Angiotensin Receptor Inhibitors and Nephilisin in Secondary Functional Mitral Regurgitation in Outpatient Practice

**Background.** Morbidity and mortality in patients with functional mitral regurgitation (FMR) remains high, however, no pharmacological therapy has been proven to be effective. **Aims** — to study the effect of sacubitril/valsartan and valsartan on functional mitral regurgitation in chronic heart failure. **Methods.** This double-blind study randomly assigned sacubitril/valsartan or valsartan in addition to standard drug therapy for heart failure among 100 patients with heart failure with chronic FMR (secondary to left ventricular (LV) dysfunction). The primary endpoint was a change in the effective area of the regurgitation hole during the 12-month follow-up. Secondary endpoints included changes in the volume of regurgitation, the final systolic volume of the left ventricle, the final diastolic volume of the left ventricle, and the area of incomplete closure of the mitral valves.

**Results.** The decrease in the effective area of the regurgitation hole was significantly more pronounced in the sacubitril/valsartan group than in the valsartan group ( $-0.07 \pm 0.066$  against  $-0.03 \pm 0.058$  sm<sup>2</sup>;  $p = 0.018$ ) in the treatment efficacy analysis, which included 100 patients (100%). The regurgitation volume also significantly decreased in the sacubitril/valsartan group compared to the valsartan group (mean difference:  $-8.4$  ml; 95% CI, from  $-13.2$  until  $-1.9$ ;  $p = 0.21$ ). There were no significant differences between the groups regarding changes in the area of incomplete closure of the mitral valves and LV volumes, with the exception of the index of the final LV diastolic volume ( $p = 0.07$ ). **Conclusion.** Among patients with secondary FMR, sacubitril/valsartan reduced MR more than valsartan. Thus, angiotensin receptor inhibitors and nephilisin can be considered for optimal drug treatment of patients with heart failure and FMR.

**Keywords:** angiotensin receptor antagonists, heart failure, mitral valve insufficiency, nephilisin

**For citation:** Ryazanov AS, Kapitonov KI, Makarovskaya MV, Kudryavtsev AA. The Results of the Use of Angiotensin Receptor Inhibitors and Nephilisin in Secondary Functional Mitral Regurgitation in Outpatient Practice. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(5):514–522. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1462>

### Описание медицинского вмешательства

Размер выборки определялся с помощью онлайн-калькулятора статистической обработки данных медицинских исследований. Пациенты на группы разделены произвольно исследователем. В работе набраны две максимально одинаковые группы (по половозрастной структуре и степени заболевания). Таким образом, в настоящем исследовании пациенты были разделены на две группы: 48 человек принимали валсартан и 52 — сакубитрил/валсартан (препарат, который вводили через 36 ч после последней дозы ингибиторов АПФ). Пациенты начинали прием валсартана от 40 до 80 мг 2 раза в день или сакубитрила/валсартана от 24/26 до 49/51 мг 2 раза в день и титровали как переносимые с 4-недельными интервалами до максимальной дозы валсартана 160 мг или сакубитрила/валсартана 97/103 мг дважды в день. Прием всех остальных лекарственных препаратов был продолжен. Пациентов лечили в течение 12 мес.

### Основной исход исследования

Первичной конечной точкой было изменение эффективной площади отверстия регургитации при функциональной митральной регургитации в течение 12 мес наблюдения.

### 516 Дополнительные исходы исследования

Вторичные конечные точки включали изменения в объеме регургитации, конечного систолического объема, конечного диастолического объема и площади неполного закрытия митральных створок.

### Анализ в подгруппах

Группы были сформированы на основании приема сакубитрила/валсартана или валсартана.

### Методы регистрации исходов

Эхокардиографическая оценка проводилась в начале исследования и при 12-месячном контрольном визите. ЭхоКГ-обследование проводили в стандартных проекциях на ультразвуковых аппаратах Logiq 500 и Vivid 3 Expert (GE, США) в серошкальном, M-режимах; использовались цветовые, непрерывные и импульсно-волновые доплеровские способы количественной и качественной оценки функциональных и органических изменений сердца и магистральных сосудов. Во время ЭхоКГ использовался стандартный протокол. Конечный систолический объем, конечный диастолический объем и фракцию выброса левого желудочка (ФВ) рассчитывали по двухплоскостному методу Симпсона. Поскольку входное сопротивление системного кровообращения, обеспечивающее точное измерение постнагрузки ЛЖ, на практике измерить не представляется возможным, артериальный импеданс приближался к отношению индекса систолического артериального давления к индексу ударного объема [19]. Эффективную площадь отверстия регургитации определяли путем деления скорости потока регургитации, рассчитанной как  $2\pi r^2 \times$  предел Найквиста, где  $r$  — радиус площади проксимальной изоскоростной поверхности, на пиковую скорость потока регургитации [20]. Радиус площади проксимальной изоскоростной поверхности измеряли на ранней, средней и поздней систолах с наиболее удовлетворительной площадью проксимальной изоскоростной поверхности для полушария и усредняли. Значительное изменение степени тяжести митральной регургитации предварительно определяли как абсолютное значение изменения эффективной площади отверстия

регургитации более 0,1 см<sup>2</sup> или процентное изменение эффективной площади отверстия регургитации к базовой более 50%. Объем регургитации оценивали как эффективную площадь отверстия регургитации, умноженную на интеграл скорости от струи митральной регургитации.

Артериальный импеданс количественно объединяет весь комплекс биофизических механизмов (вязкость, эластичность, инерционность), формирующих уровень рабочей нагрузки ЛЖ сердца в различных физиологических условиях и, в частности, при выполнении мышечной работы различной интенсивности. Артериальный импеданс представляет собой значение в миллиметрах ртутного столбца для каждого системного миллилитра крови, индексированного для размера тела, прокачиваемого левым желудочком во время систолы. Он обеспечивает оценку общей гемодинамической нагрузки ЛЖ, которая возникает в результате суммирования клапанной и сосудистой нагрузок: тяжести стеноза, объемной скорости потока, размера тела, системного сосудистого сопротивления. Низкий артериальный импеданс составляет  $\leq 3,5$  мм рт. ст./л<sup>-1</sup>м<sup>2</sup>; средний — 3,5–4,5; высокий —  $\geq 4,5$  мм рт. ст./л<sup>-1</sup>м<sup>2</sup>.

Эхокардиограмма митрального клапана была проанализирована для определения точки коаптации створок и пикового систолического положения створок митрального клапана относительно плоскости атриовентрикулярного кольца. Точка коаптации определялась как точка, в которой любая часть одной митральной створки впервые соприкасалась с другой во время систолического закрытия. Неполное закрытие митральных клапанов определялось как неспособность одной или обеих створок достичь плоскости атриовентрикулярного кольца в точке его максимального систолического движения сверху. Считалось, что створки выпадают, если часть одной или обеих створок митрального клапана вывернулась в левое предсердие, пересекая плоскость атриовентрикулярного кольца, во время систолы. В случае неполного закрытия митральной створки (применительно к площади неполного закрытия митральных створок) во время систолы створки частично остаются в полости ЛЖ и не достигают атриовентрикулярного кольца, что приводит к неполному систолическому закрытию митрального клапана.

### Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен совместным этическим комитетом ГБУЗ КДЦ № 4 Департамента здравоохранения г. Москвы — Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова. Номер протокола — 118/17. Дата утверждения — 15 мая 2017 г. Получены все необходимые разрешения. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Исследование проводилось в соответствии с принципами надлежащей клинической практики и Хельсинкской декларации.

### Статистический анализ

**Принципы расчета размера выборки.** По предположению, базовое среднее значение эффективной площади отверстия регургитации составляет 0,21 см<sup>2</sup>, общее стандартное отклонение — 0,08 см<sup>2</sup> [21], а показатель отсева — 10%. Исходя из этих допущений можно рассчитать, что размер выборки из 100 пациентов, случайным образом распределенных на 2 группы, обеспечит 80%-е разрешение для определения разницы 0,05 см<sup>2</sup> в эффективной площади отверстия регургитации между группами, используя двусторонний  $t$ -тест с  $\alpha$ -уровнем 0,05.

**Методы статистического анализа данных.** Первичный анализ был заранее определен как измерение изменения между исходным и 12-месячным наблюдением, или последней оценкой, и включал всех случайно назначенных пациентов. Исходные клинические и эхокардиографические характеристики сравнивались в двух группах лечения с использованием *t*-критерия Стьюдента или *U*-критерия Манна–Уитни для непрерывных переменных и критерия  $\chi^2$ , или точного критерия Фишера, для категориальных переменных (в зависимости от ситуации). Для первичной и вторичной конечных точек использовались два статистических метода. Применялись методы *t*-теста для различий между группами, как описано в протоколе. Выполнились тесты на однородность специфических для стратификации эффектов для результатов с использованием модели линейной регрессии. Оценочные различия между группами представлены с 95%-м доверительным интервалом. Использовался точный критерий Фишера для сравнения различий между группами в значительных изменениях митральной регургитации. Предварительно определенные подгруппы на исходном уровне представляли собой ишемическую и неишемическую причины функциональной митральной регургитации и наличие синусового ритма в сравнении с мерцательной аритмией. Все сообщенные значения *p* были двусторонними, а значение *p* < 0,05 считалось ста-

тистически значимым. Для статистического анализа использовалось программное обеспечение IBM SPSS 23.0.

## Результаты

### Объекты (участники) исследования

В исследование включили 100 пациентов; 52 пациента получали сакубитрил/валсартан и 48 — валсартан. Средний возраст пациентов составил  $61,5 \pm 9,7$  года, и 65% были мужчинами. Причина функциональной митральной регургитации была ишемической у 36 (36%) пациентов и неишемической у 64 (64%), тогда как мерцательная аритмия присутствовала у 26 (26%) пациентов (табл. 1). Все пациенты принимали либо ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, либо блокатор рецепторов ангиотензина, и 90% принимали диуретики до регистрации (табл. 2). Среднее значение фракции выброса ЛЖ составило  $33,2 \pm 7\%$ , сниженную фракцию выброса имели 45 пациентов из первой группы и 49 из второй. Средняя эффективная площадь отверстия регургитации —  $0,20 \pm 0,10$  см<sup>2</sup>, а средний объем регургитации —  $35,3 \pm 16,1$  мл (табл. 3). Группы лечения были в целом хорошо сбалансированы с точки зрения исходных клинических и эхокардиографических характеристик, за исключением их возраста.

**Таблица 1.** Основные характеристики пациентов, включенных в исследование

Характеристика	Валсартан ( <i>n</i> = 48)	Сакубитрил/валсартан ( <i>n</i> = 52)
Возраст, годы	$60,0 \pm 9,8$	$62 \pm 10,1$
Мужской пол, <i>n</i> (%)	33 (69,0)	30 (58,0)
Рост, м	$1,60 \pm 0,20$	$1,61 \pm 0,17$
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	$22,8 \pm 3,5$	$23,9 \pm 3,2$
Артериальная гипертензия, <i>n</i> (%)	24 (50,1)	25 (48,0)
Сахарный диабет, <i>n</i> (%)	15 (31,1)	14 (27,0)
Данные анамнеза, <i>n</i> (%):		
• госпитализация из-за СН	27 (56,2)	26 (50,1)
• инфаркт миокарда	9 (18,8)	10 (19,2)
• сердечная хирургия	8 (16,7)	7 (13,5)
• инсульт	2 (4,2)	4 (7,7)
Фибрилляция предсердий, <i>n</i> (%)	12(25,0)	14 (26,4)
САД, мм рт. ст.	$118,0 \pm 10,9$	$119,1 \pm 13,8$
ДАД, мм рт. ст.	$73,1 \pm 7,9$	$72,4 \pm 12,1$
ЧСС, уд./мин	$72,9 \pm 11,4$	$72,8 \pm 12,9$
Уровень креатинина, мг/дл	$0,97 \pm 0,39$	$0,98 \pm 0,35$
Уровень калия, ммоль/л	$4,15 \pm 0,42$	$4,29 \pm 0,39$
NYHA ФК, <i>n</i> (%):		
• II	42 (88,0)	45 (86,0)
• III	3 (6,25)	5 (9,6)
Причина функциональной МР, <i>n</i> (%):		
• ишемическая	17 (35,7)	19 (37,1)
• неишемическая	31 (64,3)	33 (62,9)

*Примечание.* СН — сердечная недостаточность; ДАД — диастолическое артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца; ФК — функциональный класс; МР — митральная регургитация.

**Таблица 2.** Данные о лекарственной терапии пациентов, включенных в исследование

Терапия, n (%)	Валсартан (n = 48)	Сакубитрил/валсартан (n = 52)
Ингибиторы АПФ	12 (25,1)	13 (24,1)
БРА	36 (74,0)	40 (76,1)
Диуретики	44 (91,1)	46 (88,9)
Дигиталис	10 (21,1)	12 (22,3)
β-блокаторы	41 (85,3)	46 (88,9)
Антагонисты альдостерона	20 (41,3)	22 (42,2)
Статины	30 (63,1)	31 (60,2)

*Примечание.* АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина.

**Таблица 3.** Первичные эхокардиографические данные у пациентов, включенных в исследование

Эхокардиографические данные	Валсартан (n = 48)	Сакубитрил/валсартан (n = 52)
Конечно-систолический размер, мм	58,1 ± 10,9	53,1 ± 9,9
Конечно-диастолический размер, мм	67,8 ± 9,9	65,3 ± 7,9
Размер левого предсердия, мм	49,3 ± 6,7	48,7 ± 7,9
КСО, мл	143,8 ± 65,7	128,9 ± 54,2
Индекс КСО, мл/м <sup>2</sup>	80,8 ± 33,3	76,1 ± 28,9
КДО, мл	211,1 ± 82,9	193,5 ± 65,8
Индекс КДО, мл/м <sup>2</sup>	117,9 ± 40,9	112,8 ± 38,7
Фракция выброса, %	32,8 ± 7,2	33,8 ± 7,1
Объем регургитации, мл	35,9 ± 17,1	35,3 ± 14,9
ЭПОР, см <sup>2</sup>	0,21 ± 0,08	0,20 ± 0,09
>0,10 до < 0,20	29 (60,8)	34 (64,6)
≥0,20 до < 0,40	13 (27,9)	16 (30,7)
≥0,40	5 (10,5)	2 (4,5)
E, см/с	85,6 ± 25,9	80,8 ± 27,6
E', см/с	5,1 ± 1,01	5,15 ± 1,03

*Примечание.* КДО — конечный диастолический объем; КСО — конечный систолический объем; ЭПОР — эффективная площадь отверстия регургитации; E — ранняя скорость митрального притока; E' — скорость митральной кольцевой релаксации.

**Основные результаты исследования**

В течение всего времени наблюдения ни один пациент не выбыл из исследования. Последующее эхокардиографическое исследование было выполнено через 362 ± 8 дней для 100 (100%) пациентов, которые завершили исследование. Первичный анализ включал всех 100 пациентов с последующей эхокардиографической оценкой. Среди 100 завершивших исследование целевая доза была достигнута у 33 (63%) пациентов в группе сакубитрила/валсартана и у 34 (71%) в группе валсартана, а средние дозы в группах сакубитрил/валсартан и валсартан составляли 76 ± 29% и 81 ± 30% от целевой дозы соответственно. Использование сопутствующих препаратов для лечения сердечной недостаточности было одинаковым, но в течение периода наблюдения в обеих группах был достигнут значительно более высокий процент целевой дозы блокаторов рецепторов ангиотензина.

В анализе эффективности лечения, включающем 100 пациентов, эффективная площадь отверстия регургитации снизилась на 36 и 13% в группах сакубитрила/валсартана и валсартана соответственно. Первичная конечная точка изменения эффективной площади отверстия регургитации значительно отличалась между группой сакубитрила/валсартана и группой валсартана (−0,07 ± 0,066 против

−0,03 ± 0,058 см<sup>2</sup>; p = 0,018) (табл. 4). Вторичный анализ изменения эффективной площади отверстия регургитации в полных группах дал только аналогичные результаты: она снизилась на 39 и 14% в группах сакубитрила/валсартана и валсартана соответственно. Процентное снижение объема регургитации составило 37% в группе сакубитрила/валсартана и 13% — в группе валсартана. Вторичная конечная точка, уменьшение объема регургитации, была также значительно выше в группе сакубитрила/валсартана, чем в группе валсартана (средняя разница изменений: −8,4 мл; 95%-й ДИ от −13,2 до −1,9; p = 0,21). Среднее снижение конечно-систолического и конечно-диастолического объемов составило 17,2 (13%) и 22,2 (13%) мл в группе сакубитрила/валсартана и 12,6 (8%) и 12,1 (5%) мл в группе валсартана (p = 0,33 и p = 0,10 соответственно). Снижение эффективной площади отверстия регургитации коррелировало с уменьшением конечно-систолического или конечно-диастолического объемов в группе сакубитрила/валсартана. Снижение индекса конечно-диастолического объема также имело тенденцию быть более выраженным в группе сакубитрила/валсартана (средняя разница изменений: −8,7 мл; 95%-й ДИ от −12,9 до 0,12; p = 0,07). Через 12 мес у 62 (62%) из 100 завершивших исследование не было значительных изменений в митральной регургитации, тогда

Таблица 4. Достигнутые изменения у завершивших исследование пациентов

Характеристика	Исходные данные		Отдаленные результаты		Достигнутые изменения			
	Валсартан (n = 48)	Сакубитрил/ валсартан (n = 52)	Валсартан (n = 48)	Сакубитрил/ валсартан (n = 52)	Валсартан (n = 48)	Сакубитрил валсартан (n = 52)	Разница (95%-й ДИ)	Значение p
<i>Первичные конечные точки</i>								
ЭПОР, см <sup>2</sup>	0,21 ± 0,08	0,20 ± 0,09	0,18 ± 0,07	0,13 ± 0,07	-0,03 ± 0,058 (13%)	-0,07 ± 0,066 (36%)	-0,04 (-0,07; -0,011)	0,018
<i>Вторичные конечные точки</i>								
Объем регургитации, мл	35,9 ± 17,1	35,3 ± 14,9	31,1 ± 18,9	22,1 ± 12,9	-4,8 ± 11,5 (13%)	-13,2 ± 11,9 (37%)	-8,4 (-13,2; -1,9)	0,21
КСО, мл	143,8 ± 65,7	128,9 ± 54,2	131,2 ± 58,7	111,7 ± 48,9	-12,6 ± 27,9 (8%)	-17,2 ± 26,9 (13%)	-4,6 (-14,8; 5,5)	0,33
КДО, мл	211,1 ± 82,9	193,5 ± 65,8	199,3 ± 70,5	171,3 ± 55,4	-12,1 ± 33,0 (5%)	-22,2 ± 30,1 (13%)	-10,1 (-21,9; 1,8)	0,10
Индекс КСО, мл/м <sup>2</sup>	80,8 ± 33,3	76,1 ± 28,9	74,2 ± 28,9	62,1 ± 25,5	-6,6 ± 15,9 (7%)	-14,0 ± 15,3 (18%)	-7,4 (-8,9 до 1,9)	0,17
Индекс КДО, мл/м <sup>2</sup>	117,9 ± 40,9	112,8 ± 38,7	111,3 ± 33,9	97,5 ± 28,1	-6,6 ± 18,8 (5%)	-15,3 ± 17,2 (13%)	-8,7 (-12,9; 0,12)	0,07
ПНЗС, см <sup>2</sup>	1,69 ± 0,41	1,66 ± 0,43	1,53 ± 0,51	1,44 ± 0,47	-0,16 ± 0,39 (10%)	-0,22 ± 0,32 (12%)	-0,06 (-0,18; -0,09)	0,35
<i>Другие достигнутые изменения</i>								
Е/Е'	16,8 ± 5,7	16,5 ± 7,0	15,4 ± 5,8	13,0 ± 4,8	-1,4 ± 5,5 (8%)	-3,5 ± 6,7 (20%)	-2,1 (-4,7; -0,2)	0,019
Артериальный импеданс, мм рт. ст./м <sup>2</sup>	4,8 ± 3,8	4,9 ± 2,7	4,5 ± 3,9	3,2 ± 1,5	-0,3 ± 3,3 (12%)	-1,7 ± 3,9 (32%)	-1,40 (-3,11; -0,09)	0,019
Индекс ОЛП, мл/м <sup>2</sup>	66,9 ± 21,9	68,9 ± 38,5	65,6 ± 29,9	57,9 ± 31,8	-1,3 ± 13,2 (1,2%)	-11,0 ± 13,5 (14%)	-9,7 (-3,9; -3,4)	0,07

519

*Примечание.* ЧСС — частота сердечных сокращений; КСО — конечный систолический объем; КДО — конечный диастолический объем; ФВ — фракция выброса; ЛП — левое предсердие; ОЛП — объем левого предсердия; АИ — артериальный импеданс; Е — скорость раннего митрального притока; Е' — скорость митральной кольцевой релаксации.

как у 14 в группе сакубитрила/валсартана и у 7 в группе валсартана наблюдалось значительное снижение митральной регургитации, и ее значительное увеличение наблюдалось у 2 пациентов только в группе валсартана; межгрупповое различие в значительных изменениях митральной регургитации было значительным ( $p = 0,037$ ). Данные по площади неполного закрытия митральных створок были приблизительно одинаковыми в обеих группах.

#### Дополнительные результаты исследования

После 12 мес лечения скорость раннего митрального притока (Е) и отношение скорости митрального притока к скорости митральной кольцевой релаксации (Е/Е') были значительно ниже в группе сакубитрила/валсартана, чем в группе валсартана. Снижение Е/Е' было значительно больше в группе сакубитрила/валсартана, чем в группе валсартана (среднее различие изменений: -2,1; 95%-й ДИ от -4,7 до -0,2;  $p = 0,019$ ). Уменьшение индекса объема левого предсердия (средняя разница изменений: -9,7 (-13,9 до -3,4) мл/м<sup>2</sup>; 95%-й ДИ от -13,9 до -3,4;  $p = 0,07$ ) и уменьшение артериального импеданса (средняя разница изменений: -1,40 (-3,11 до -0,09) мм рт. ст./мл на м<sup>2</sup>; 95%-й ДИ от -3,11 до -0,09;  $p = 0,019$ )

также были значительно выше в группе сакубитрила/валсартана. Из 100 пациентов 56 (56%) остались в том же классе NYHA, тогда как 25 (45%) в группе сакубитрила/валсартана и 19 (43%) в группе валсартана улучшились на 1 или 2 класса NYHA ( $p = 0,86$ ).

#### Нежелательные явления

Нежелательные явления, возникшие в ходе проведения исследования, отсутствовали.

#### Обсуждение

##### Резюме основного результата исследования

В данном исследовании сакубитрил/валсартан более эффективен в улучшении вторичной митральной регургитации, связанной с сердечной недостаточностью, чем валсартан.

##### Обсуждение основного результата исследования

Хотя операция на митральном клапане является стандартом лечения первичной тяжелой митральной ре-

регургитации, результаты вмешательств на митральном клапане для вторичной тяжелой митральной регургитации остаются неоптимальными, и эти варианты могут быть рассмотрены только у тщательно отобранных пациентов с тяжелыми симптомами, не реагирующими на оптимальную медикаментозную терапию, обычно недостаточную, потому что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина и  $\beta$ -блокаторы не способны обратить вспять неблагоприятное ремоделирование ЛЖ и ФМР [14]. В исследовании PARADIGM-HF (проспективное сравнение сакубитрила/валсартана с ингибитором АПФ для определения влияния на общую смертность и заболеваемость при сердечной недостаточности) сакубитрил/валсартан значительно снижал заболеваемость и смертность по сравнению с эналаприлом [10], и замена ингибитора АПФ или БРА на сакубитрил/валсартан рекомендуется у пациентов с симптомами сердечной недостаточности и сниженной фракцией выброса [6]. В большинстве исследований, включая PARADIGM-HF, влияние сакубитрила/валсартана на структуру и функцию сердца не оценивалось [15]. Поскольку в результате лечения сакубитрилом/валсартаном было достигнуто значительное снижение ФМР без увеличения частоты серьезных нежелательных явлений, можно предположить, что его следует также учитывать в медикаментозной терапии для пациентов с сердечной недостаточностью с ФМР.

Хотя абсолютная разница в эффективной площади отверстия регургитации между группами лечения может показаться небольшой, она была снижена на 36% в группе сакубитрила/валсартана по сравнению со снижением на 13% в группе валсартана; процентное уменьшение объема регургитации составило 37 и 13% в группе сакубитрила/валсартана и валсартана соответственно. Такие различия в эффективной площади отверстия регургитации и объеме регургитации могут привести к значительным различиям в изменениях индекса объема левого предсердия и E/E'. Объемы левого желудочка через 12 мес были значительно меньше, и изменения в объемах ЛЖ также имели тенденцию быть больше в группе сакубитрила/валсартана, но ФВ через 12 мес и изменения в ФВ были сходными между группами лечения. Недостаточное увеличение площади митрального клапана в ответ на ремоделирование ЛЖ связано с развитием хронической вторичной митральной регургитации, и даже небольшое уменьшение объемов ЛЖ может сохранить адаптацию клапана к геометрическим требованиям, предъявляемым ремоделированием ЛЖ, и уменьшить ФМР в группе сакубитрила/валсартана. Кроме того, значительно большее снижение артериального импеданса (постнагрузка) может способствовать снижению ФМР в этой группе. ФМР часто встречается и часто бессимптомна у пациентов с сердечной недостаточностью или инфарктом миокарда [15], и ЭхоКГ очень полезна для оценки митральной регургитации у этих пациентов [1, 14]. В нескольких небольших исследованиях изучалось влияние медикаментозной терапии на ФМР, но они были с открытыми метками или использовали качественную оценку митральной регургитации [5]. Было проведено также рандомизированное исследование, сравнивающее БРА с сакубитрилом/валсартаном при ФМР у пациентов с сердечной недостаточностью, — PRIME (Pharmacological Reduction of Functional, Ischemic Mitral Regurgitation) [16]. Это исследование подтверждает данные, полученные нами в условиях

амбулаторно-поликлинической практики. Наше исследование включало количественную оценку митральной регургитации, которая способствовала объективному изучению нашей гипотезы и выявлению значительных различий в изменении эффективной площади отверстия регургитации между группами лечения даже при небольшом размере выборки.

### Ограничения исследования

Степень митральной регургитации лучше всего определяется эффективной площадью отверстия регургитации (ЭПОР). Однако радиус проксимальной изоскоростной поверхности может изменяться во время систолы, а ЭПОР изменяется в зависимости от условий нагрузки и часто недооценивается при функциональной митральной регургитации. Чтобы преодолеть названные препятствия, связанные с эхокардиографическим количественным определением функциональной митральной регургитации, мы усреднили радиус проксимальной изоскоростной поверхности в систолу и измеренную ЭПОР в одинаковых стабильных условиях и в одинаковых условиях у каждого пациента. Поскольку ингибиторы АПФ и БРА показали одинаковое влияние на ремоделирование левого желудочка, мы предположили аналогичное влияние на функциональную митральную регургитацию между ингибиторами АПФ и БРА. Хотя ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента остаются предпочтительными для лечения сердечной недостаточности, валсартан был выбран в качестве активного контроля для четкой оценки эффекта сакубитрила. Наше исследование показало значительную межгрупповую разницу в обращении только индекса конечного диастолического объема левого желудочка, хотя недавнее наблюдательное исследование сообщило о значительном снижении как тяжести митральной регургитации, так и объема ЛЖ после перехода на сакубитрил/валсартан [17]. Эхокардиография является стандартным методом визуализации для оценки митральной регургитации, но она не так точна, как магнитно-резонансная томография сердца, для измерения объемов ЛЖ. Наш выбор эхокардиографии в качестве основного инструмента визуализации может быть ограничением для оценки ремоделирования ЛЖ. В противном случае снижение митральной регургитации в течение менее 1 года может быть недостаточным, чтобы продемонстрировать существенную разницу изменений объема ЛЖ в этом небольшом исследовании. Для оценки влияния сакубитрила/валсартана на ремоделирование ЛЖ необходимы более масштабные исследования с использованием различных инструментов визуализации.

### Заключение

У пациентов со вторичной митральной регургитацией сакубитрил/валсартан снижал митральную регургитацию в большей степени, чем валсартан. По сравнению с валсартаном сакубитрил/валсартан достоверно уменьшал следующие показатели: эффективную площадь отверстия регургитации, индекс конечно-диастолического объема левого желудочка, скорость раннего митрального притока (E), отношение скорости митрального притока к скорости митральной кольцевой релаксации (E/E'), индекс объема левого предсердия, артериальный импеданс. Применение сакубитрила/валсартана позволяет добиться увеличения числа пациентов с более благо-

приятным классом NYHA. Дополнительное назначение сакубитрила можно рассматривать для оптимизации медикаментозной терапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью и вторичной митральной регургитацией.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Исследование проведено на личные средства авторов.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** А.С. Рязанов — набор пациентов, клиническое обследование и редактирование статьи; К.И. Капитонов — сбор данных; М.В. Макаровская — анализ литературы, редактирование, статистический анализ, написание статьи; А.А. Кудрявцев — разработка исследования. Все авторы принимали значимое участие в проведении исследования и подготовке статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

### ЛИТЕРАТУРА

- Pirard LA, Carabello BA. Ischemic mitral regurgitation: Pathophysiology, outcomes and the conundrum of treatment. *Eur Heart J*. 2010;31:2996–3005. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq411>
- Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П., и др. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации // *Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ. Кардиология*. — 2015. — № 5. — С. 12–21. [Arutyunov AG, Dragunov DO, Arutyunov GP, et al. First Open Study of Syndrome of Acute Decompensation of Heart Failure and Concomitant Diseases in Russian Federation. *Independent Registry ORAKUL. Kardiologiya*. 2015;5:12–21. (In Russ.)]
- Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., и др. Клинические рекомендации ОССН–РКО–РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН) // *Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология*. — 2018. — № 58 (S6). — С. 50–52. [Mareev VYu, Ageev FT, Arutyunov GP, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). *Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiya*. 2018;58(S6):50–52. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>
- Мареев Ю.В., Мареев В.Ю. Характеристика и лечение пациентов с ХСН, госпитализированных в стационар // *Кардиология*. — 2017. — № 57 (S4). — С. 20–30. [Mareev YuV, Mareev VYu. Characteristics and treatment of hospitalized patients with CHF. *Kardiologiya*. 2017;57(S4):20–30. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2433>
- Asgar AW, Mack MJ, Stone GW. Secondary mitral regurgitation in heart failure: Pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1231–1248. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.02.009>
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136:e137–e161. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000509>
- Hubers SA, Brown NJ. Combined angiotensin receptor antagonism and neprilysin inhibition. *Circulation*. 2016;133:1115–1124. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018622>
- Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д., Моисеев С.В. *Лечение болезни сердца*. — М.: Медицинское информационное агентство, 2016. — 600 с. [Moiseev VS, Kobalava ZhD, Moiseev SV. *Heart disease treatment*. Moscow: Izdatel'stvo "Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo"; 2016. 600 s. (In Russ.)]
- Кобалава Ж.Д., Павликова Е.П., Аверков О.А., и др. Первый опыт клинического применения двойного ингибитора ангиотензиновых рецепторов и неприлизина LCZ696 у больных сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса // *Кардиология*. — 2015. — Т. 55. — № 7. — С. 14–25. [Kobalava ZhD, Pavlikova EP, Averkov OA, et al. First Experience of Clinical Application of LCZ696 — an AT1-angiotensin Receptors and Neprilysin Inhibitor — in Patients with Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Kardiologiya*. 2015;55(7):14–25. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18565/cardio.2015.7.14-25>
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993–1004. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>
- Мареев В.Ю. Проект заключения Совета экспертов по хронической сердечной недостаточности // *Сердечная недостаточность*. — 2016. — Т. 17. — № 4 (97). — С. 291–296. [Mareev VYu. Draft conclusion of the expert Council on chronic heart failure. *Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost'*. 2016;17:4(97):291–296. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18087/rhfj.2016.4.2266>
- Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failure with preserved ejection fraction (PARAMOUNT) Investigators. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9851):1387–1395. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61227-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61227-6)
- Grayburn PA, Weissman NJ, Zamorano JL. Quantitation of mitral regurgitation. *Circulation*. 2012;126(16):2005–2017. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.121590>
- Nishimura RA, Vahanian A, Eleid MF, et al. Mitral valve disease—current management and future challenges. *Lancet*. 2016;387:1324–1334. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00558-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00558-4)
- Michler RE, Rouleau JL, Al-Khalidi HR, et al. STICH Trial Investigators. Insights from the STICH trial: change in left ventricular size after coronary artery bypass grafting with and without surgical ventricular reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;146:1139–45.e6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.09.007>
- Kang D-H, Park S-J, Shin S-H, et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor for Functional Mitral Regurgitation. PRIME Study. *Circulation*. 2019;139:1354–1365. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.0370771354>
- Martens P, Beliën H, Dupont M, et al. The reverse remodeling response to sacubitril/valsartan therapy in heart failure with reduced ejection fraction. *Cardiovasc Ther*. 2018;36:e12435. doi: <https://doi.org/10.1111/1755-5922.12435>

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Макаровская Мария Владимировна**, врач отделения функциональной диагностики [*Maiya V. Makarovskaiya*, MD]; адрес: 121609, Москва, ул. Крылатские холмы, д. 3 [address: 3 Krylatskie holmy str., 121609, Moscow, Russia]; e-mail: marja.makarovska@mail.ru, SPIN-код: 4937-9454, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2313-2159>

**Рязанов Алексей Сергеевич**, д.м.н., профессор [*Alexey S. Ryzanov*, MD, PhD, Professor];

e-mail: alexeydoc72@yandex.ru, SPIN-код: 5273-4570, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2823-7774>

**Капитонов Константин Иванович**, к.м.н. [*Konstantin I. Kapitonov*, MD, PhD]; e-mail: kapitonov\_k.i@rambler.ru, SPIN-код: 6331-4986, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2750-0852>

**Кудрявцев Алексей Афанасьевич**, ассистент [*Alexey A. Kudryavtsev*, Assistant]; e-mail: Firstfield@mail.ru, SPIN-код: 4403-2229, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8294-5136>

Е.З. Голухова, О.И. Громова,  
Н.И. Булаева, М.Г. Аракелян

Национальный медицинский исследовательский центр  
сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева, Москва, Российская Федерация

# Механизмы аритмогенеза и факторы риска тромбоэмболических событий у больных с фибрилляцией предсердий без сопутствующей клапанной патологии и ИБС

**Цель исследования** — оценить взаимосвязь между данными тканевого доплеровского исследования, толщиной эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) и фиброза левого предсердия (ЛП) и биохимическими маркерами у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП). Выявить показатели, влияющие на формирование тромбоза ушка левого предсердия и развитие тромбоэмболических осложнений. **Методы.** Был выполнен анализ данных 151 пациента с различными формами ФП. В ретроспективный анализ было включено 112 больных. У 15 (13%) был диагностирован тромбоз ушка ЛП и/или тромбоэмболические осложнения (острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), транзиторная ишемическая атака (ТИА)) в анамнезе. В группу проспективного анализа было включено 39 пациентов. Были выделены группы с идиопатической ФП ( $n=21$ ), ФП с артериальной гипертензией ( $n=18$ ). А также группа с небольшими ( $<4,5$  см) размерами ЛП ( $n=29$ ) и с ЛП  $\geq 4,5$  см ( $n=10$ ). Выполнялись эхокардиография с тканевым доплеровским исследованием и магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца. Оценивался уровень: матричных металлопротеиназ (MMP-2, MMP-9), тканевого ингибитора матричной металлопротеиназы-1 (TIMP-1), трансформирующего фактора роста бета-1 (TGF beta-1), растворимой молекулы межклеточной адгезии (sICAM). **Результаты.** На развитие тромбоза и тромбоэмболических событий значимо влияли следующие параметры: возраст старше 50 лет ( $p=0,001$ ), ожирение ( $p=0,036$ ), постоянная форма ФП ( $p=0,003$ ), феномен спонтанного контрастирования ( $p=0,03$ ), скорость кровотока в ушке ЛП менее 30 см/с ( $p=0,005$ ), III морфологический тип ушка левого предсердия ( $p=0,012$ ). Наибольшая корреляционная связь между толщиной ЭЖТ и биомаркерами отмечалась относительно: MMP-9 ( $\tau=0,65$ ;  $T_{кр}=0,16$ ), TIMP-1 ( $\tau=0,71$ ;  $T_{кр}=0,18$ ) в группе идиопатической ФП и TGF-beta1 ( $\tau=0,22$ ;  $T_{кр}=0,19$ ) в общей группе. Процент фиброза миокарда левого предсердия соотносился с уровнем TIMP-1. Была выявлена корреляция между E/e' и MMP-9, TIMP-1 у пациентов с иФП ( $\tau=0,65$ ;  $T_{кр}=0,16$  и  $\tau=0,56$ ;  $T_{кр}=0,21$  соответственно). **Заключение.** Толщина ЭЖТ и доля фиброза миокарда по данным МРТ достоверно связаны с маркерами фиброза миокарда (MMP-9, TIMP-1, TGF-beta1) у пациентов с ФП без сопутствующей патологии. Факторами, ассоциированными с развитием тромбоэмболических осложнений, являются: возраст, избыточная масса тела, форма ФП, наличие феномена спонтанного контрастирования и снижение пиковой скорости кровотока в ЛП, тип ушка ЛП.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, эпикардиальная жировая ткань, тромбоэмболические осложнения, тромбоз левого предсердия  
**Для цитирования:** Голухова Е.З., Громова О.И., Булаева Н.И., Аракелян М.Г. Механизмы аритмогенеза и факторы риска тромбоэмболических событий у больных с фибрилляцией предсердий без сопутствующей клапанной патологии и ИБС. Вестник РАМН. 2020;75(5):523–531. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1337>

## Обоснование

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространенная форма нарушения ритма сердца, приводящая к инвалидизации и смертности больных преимущественно вследствие тромбоэмболических осложнений, развития и прогрессирования сердечной недостаточности [1].

Согласно последним данным метаанализа, ФП является у каждого четвертого больного, перенесшего острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) [2, 3]. Отсутствие полноценной систолы предсердий и снижение скорости кровотока в ушке левого предсердия обуславливают формирование здесь тромба и развитие тромбоэмболических осложнений.

Согласно современным клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов и Американского колледжа кардиологов, с целью стратификации риска тромбоэмболических осложнений у больных с ФП целесообразно использовать шкалу CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc, которая позволяет скрининговым методом выявления пациентов группы высокого риска, в связи с чем в нее включены лишь клинические данные больного: пол, возраст, наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, сосудистых заболеваний и/или сердечной недостаточности,

перенесенный в анамнезе ишемический инсульт (ИИ), транзиторная ишемическая атака (ТИА) или другие тромбоэмболические осложнения. К группе высокого риска относятся пациенты с 2 баллами и более. При этом вопрос о назначении пероральных антикоагулянтов пациентам группы промежуточного риска (1 балл для мужчин и 2 балла для женщин по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc) следует рассматривать индивидуально [4].

Понимание механизмов аритмогенеза — ключевое условие для успешного лечения и профилактики неблагоприятных сердечных событий. Условием для формирования любого вида устойчивых аритмий, также как и ФП, является наличие патологического субстрата и триггерных механизмов. Известно, что дилатация левого предсердия (ЛП), выраженность его фиброза, признаки воспаления выступают факторами, ассоциированными с развитием ФП [5]. Однако особый интерес представляют больные ФП с нормальными или умеренно увеличенными размерами ЛП без сопутствующей кардиальной патологии. В ходе ряда недавних клинических исследований был выявлен дополнительный фактор, ассоциированный с развитием ФП, — объем эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ), особого депо жировой ткани, находящегося в непосредственной бли-

зости к миокарду. «Золотым стандартом» для верификации и оценки объема ЭЖТ является магнитно-резонансная томография (МРТ) [6]. При анализе результатов исследования 2135 пациентов объем ЭЖТ был ассоциирован с наличием ФП, а увеличение данного значения на 1 стандартное отклонение повышало отношение рисков развития ФП в 2,6 раза [7]. Данная взаимосвязь объясняется выраженными паракаринным и провоспалительными эффектами ЭЖТ, «окутывающей» предсердия и желудочки сердца. Согласно данным Mogady et al., эти механизмы реализуются за счет продукции адипокинов, хемокинов, провоспалительных цитокинов и ростовых факторов, в том числе активина А — белка группы трансформирующего фактора роста бета-1 (TGF-β1), которые могут легко проникать в близлежащий миокард, вызывая воспаление и фиброз.

Таким образом, формирование аритмогенного субстрата ФП осуществляется за счет механизмов ремоделирования миокарда левого предсердия и включает в себя три тесно взаимосвязанных явления: эндокринная активность ЭЖТ, воспаление и фиброз [8, 9].

### Цели исследования

1. Оценить значение эпикардиальной жировой инфильтрации, провоспалительного статуса и маркеров фиброза миокарда в развитии ФП у больных с нормальными и пограничными размерами ЛП.

2. Выявить дополнительные клинические и инструментальные параметры, влияющие на формирование тромбоза ушка левого предсердия и развитие тромбоемболических событий у данной группы больных.

### Методы

#### Дизайн исследования

В данное наблюдательное одноцентровое исследование последовательно, согласно критериям включения и исключения был включен 151 пациент с инструментально подтвержденным диагнозом ФП. Для решения поставленных целей исследование было условно разделено на две части (рис. 1):

1) проспективная, включающая 39 пациентов с различными формами ФП, у которых проводилась оценка показателей провоспалительных и профиброгенных маркеров и определялась их взаимосвязь с выраженностью эпикардиальной жировой инфильтрации, верифицированной по данным МРТ;

2) ретроспективная, в которой оценивалась медицинская документация 112 больных с ФП, не имеющих сопутствующей кардиальной патологии, с целью поиска дополнительных прогностических факторов развития тромбоемболических осложнений.

#### Критерии соответствия

##### Критерии включения:

- наличие клинически симптомной изолированной (неклапанной) ФП;
- отсутствие признаков органической патологии сердца.

##### Критерии исключения:

- несоответствие обозначенным критериям включения в исследование;
- значимая клапанная патология сердца;
- врожденные пороки сердца;
- документированная ИБС;
- инфекционный эндокардит;

524

E.Z. Golukhova, N.I. Bulaeva, O.I. Gromova, M.G. Arakelyan

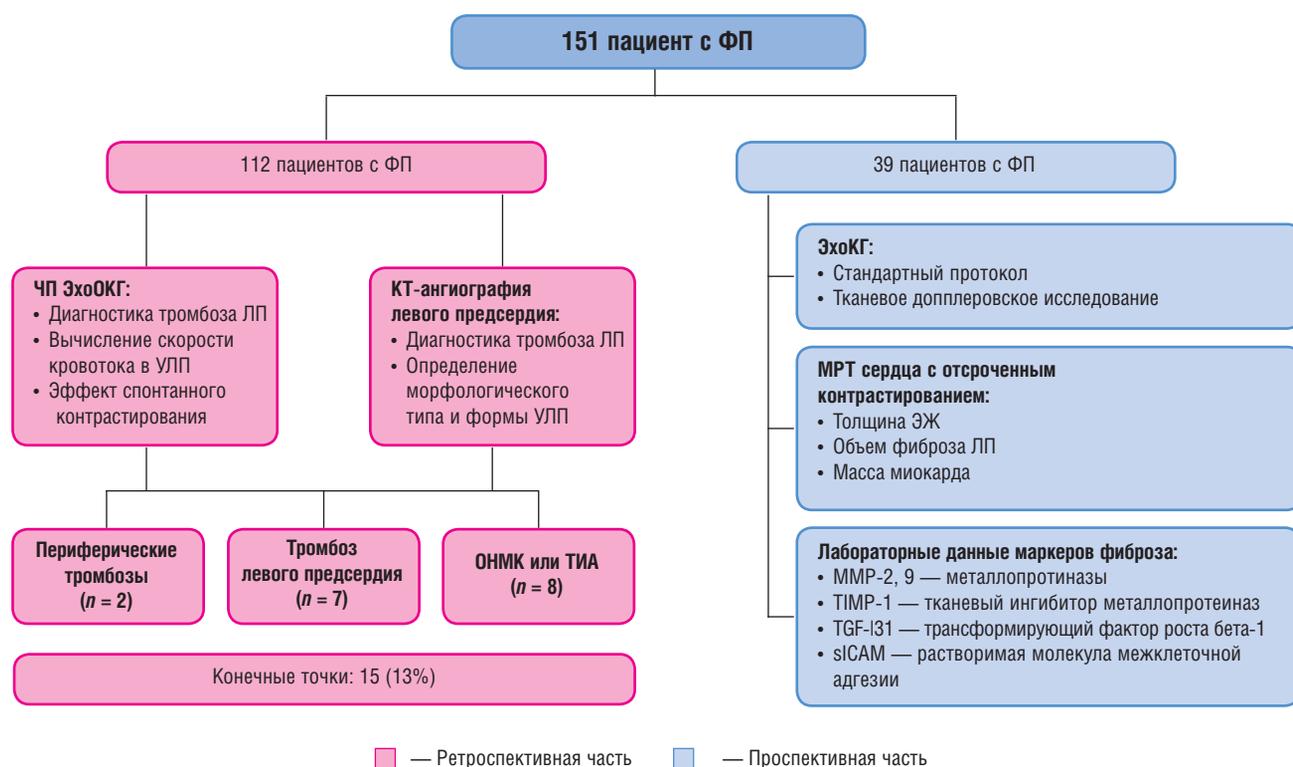
Bakoulev Center for Cardiovascular Surgery RAMS, Moscow, Russian Federation

## Mechanisms of Arrhythmogenesis and Risk Factors for Thromboembolic Events in Patients with Atrial Fibrillation without Concomitant Coronary and Valvular Heart Disease

**Aims** — identification the correlates between parameters of tissue Doppler imaging, EF thickness by MRI and biochemical markers of fibrosis and inflammation in patients with nonvalvular AF. Retrospectively to evaluate clinical and instrumental parameters influencing the development of thromboembolic events. **Methods.** Data analysis was performed on 151 patients with different type of AF. A retrospective analysis included 112 patients. 15 (13%) had a history of LAA thrombosis and/or thromboembolic events (stroke, TIA). The prospective analysis included 39 patients. We identified groups with idiopathic AF (N = 21), AF with arterial hypertension (N = 18). And also a group with normal or slightly enlarged (<4.5 sm) LA s (N = 29), and with LA ≥ 4.5 sm (N = 10). Echocardiography with tissue Doppler imagine and cardiac MRI were performed. The level of: matrix metalloproteinases (MMP-2, MMP-9), tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1), transforming growth factor beta-1 (TGF beta-1), soluble intercellular adhesion molecule (sICAM) was assessed. **Results.** The following parameters were significantly associated with LA thrombosis and thromboembolic events: age over 50 years (p = 0.001), obesity (p = 0.036), persistent AF (p = 0.003), the phenomenon of spontaneous ECHO contrast in LA (p = 0.03), the blood flow velocity in the LAA less than 30 sm / s (p = 0.005), morphological type III of LAA (p = 0.012). The greatest correlation between the thickness of the EFT and biomarkers was observed relative to: MMP-9 (τ = 0.65; T<sub>cr</sub> = 0.16), TIMP-1 (τ = 0.71; T<sub>cr</sub> = 0.18) in the group of idiopathic AF; and TGF-beta1 (τ = 0.22; T<sub>cr</sub> = 0.19) in the general group. The percentage of left atrial myocardial fibrosis was correlated with TIMP-1 levels. There was a correlation between E/e' and MMP-9, TIMP-1 in patients with idiopathic AF (τ = 0.65; T<sub>cr</sub> = 0.16 and τ = 0.56; T<sub>cr</sub> = 0.21 respectively). **Conclusion.** The increasing levels of MMP-9 and TIMP-1 are associated with epicardial fat thickness by MRI. In addition to CHA2DS2VASc scale, we identified novel predictors of LA thrombosis and/or thromboembolic events, which are: chronic type AF, low LAA blood flow velocity, the phenomenon of spontaneous ECHO contrast in LA and the morphological LAA type III by CT.

**Keywords:** atrial fibrillation, epicardial fat tissue, thromboembolic events, LA thrombosis

**For citation:** Golukhova EZ, Bulaeva NI, Gromova OI, Arakelyan MG. Mechanisms of Arrhythmogenesis and Risk Factors for Thromboembolic Events in Patients with Atrial Fibrillation without Concomitant Coronary and Valvular Heart Disease. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(5):523–531. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1337>



**Рис. 1.** Дизайн исследования (собственные данные). ФП — фибрилляция предсердий; УЛП — ушко левого предсердия; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ЭЖ — эпикардиальный жир; ЛП — левое предсердие.

- легочная гипертензия, ассоциированная с патологией органов дыхания, пациенты с имплантируемыми приборами;
- хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК по NYHA;
- экстракардиальная патология в стадии декомпенсации.

### Условия проведения

В исследование были включены пациенты с различными формами фибрилляции предсердий, находящиеся на стационарном лечении в отделении неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии (ОНА и ХЛКП) ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» в период с 2014 по 2016 г.

### Описание медицинского вмешательства

Для оценки провоспалительных и профиброгенных маркеров и их взаимосвязи с выраженностью эпикардиальной жировой инфильтрации, верифицированной по данным МРТ, 39 пациентам было выполнено стандартное обследование, включающее оценку показателей ЭКГ, трансторакальной и чреспищеводной эхокардиографии (ЭхоКГ), МРТ сердца с контрастированием. Всем пациентам были выполнены следующие лабораторные тесты: определение концентрации матриксных металлопротеиназ (MMP) — 1, 2, 9, тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (TIMP-1), трансформирующего фактора роста бета (TGF-β1), растворимой межклеточной молекулы адгезии (sICAM).

При поиске дополнительных клинических и инструментальных факторов риска развития тромбоза ушка левого предсердия и тромбоэмболических осложнений у больных с ФП без сопутствующей клапанной патологии и ИБС 112 больным было выполнено комплексное обследование, помимо прочего включающее выполнение чреспищеводной (ЧП) ЭхоКГ

и компьютерной томографии легочных вен с контрастированием.

ЧП ЭхоКГ была выполнена 45 (40%) пациентам с целью определения наличия тромба и/или феномена спонтанного контрастирования в полости ЛП и измерения скорости кровотока в УЛП.

Компьютерная томография (КТ) с контрастированием левого предсердия и легочных вен была выполнена 95 (85%) пациентам.

### Исходы исследования

Оценка показателей биохимических маркеров фиброза, а также локализации и толщины ЭЖТ у больных ФП с нормальными и пограничными размерами ЛП.

Выявление групп больных с тромбозом ушка левого предсердия или тромбоэмболическими событиями в анамнезе для поиска дополнительных коррелятов, ассоциированных с высоким риском развития тромбоэмболических событий.

### Анализ в подгруппах

При оценке значения эпикардиальной жировой инфильтрации, провоспалительного статуса и маркеров фиброза миокарда в развитии ФП исследуемая группа больных была разделена на две основные подгруппы, согласно диагнозу: 1) изолированная, или идиопатическая, ФП (n = 21); 2) группа больных ФП с сопутствующей артериальной гипертензией (АГ) (n = 18). Кроме того, были выделены пациенты с нормальными (< 4,5 см по данным ЭхоКГ; n = 29) и умеренно расширенными (4,5–5,7 см; n = 10) размерами ЛП. Клинические характеристики пациентов представлены в табл. 1.

### Методы регистрации исходов

Для анализа провоспалительных и профиброгенных маркеров взяты образцы периферической ве-

**Таблица 1.** Оценка влияния ЭЖТ, провоспалительных и профиброгенных маркеров в развитии ФП у больных без сопутствующих структурных заболеваний сердца (*n* = 39)

Параметр	Общая группа ( <i>n</i> = 39)	Изолированная ФП ( <i>n</i> = 21)	<i>p</i>	ФП и АГ ( <i>n</i> = 18)	ЛП < 4,5 см ( <i>n</i> = 29)	ЛП = 4,5–5,7 см ( <i>n</i> = 10)	<i>p</i>
Возраст, годы ( <i>M</i> ± <i>SD</i> )	50,8 ± 13,9	45,2 ± 14,4	<0,001	59,2 ± 6,8	47,8 ± 14,5	59,6 ± 7,4	0,328
Мужской пол, <i>n</i> (%)	19 (54%)	13 (62%)	0,933	3 (21%)	14 (48%)	5 (56%)	0,999
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,0 ± 3,0	26,8 ± 2,8	0,009	29,0 ± 2,6	26,8 ± 3,2	28,9 ± 2,2	0,754
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м <sup>2</sup> )	7 (20%)	2 (10%)	<0,001	4 (29%)	4 (14%)	3 (33%)	0,582
Артериальная гипертензия, <i>n</i> (%)	14 (40%)	0	0,934	14 (100%)	11 (38%)	3 (33%)	0,181
Ишемический инсульт в анамнезе, <i>n</i> (%)	1 (3%)	1 (5%)	0,127	0	0	1 (0,1%)	0,789
Форма ФП:							
• пароксизмальная, <i>n</i> (%)	22(56%)	16 (76)	0,590	6 (43)	21 (72)	1 (10%)	0,312
• персистирующая, <i>n</i> (%)	13(33%)	3 (14)	0,688	6 (43)	8 (28)	5 (50%)	0,312
• постоянная, <i>n</i> (%)	4 (11%)	2 (10)	0,371	2 (14)	0	4 (40%)	0,999
Длительность анамнеза ФП, лет	6,0 ± 5,0	6,0 ± 6,0	0,34	6,0 ± 4,0	5,0 ± 3,6	9,0 ± 8,5	0,158

*Примечание.* Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (*M* ± *SD*) или абсолютных и относительных частот — *n* (%). ФП — фибрилляция предсердий; АГ — артериальная гипертензия; ЛП — левое предсердие; ИМТ — индекс массы тела.

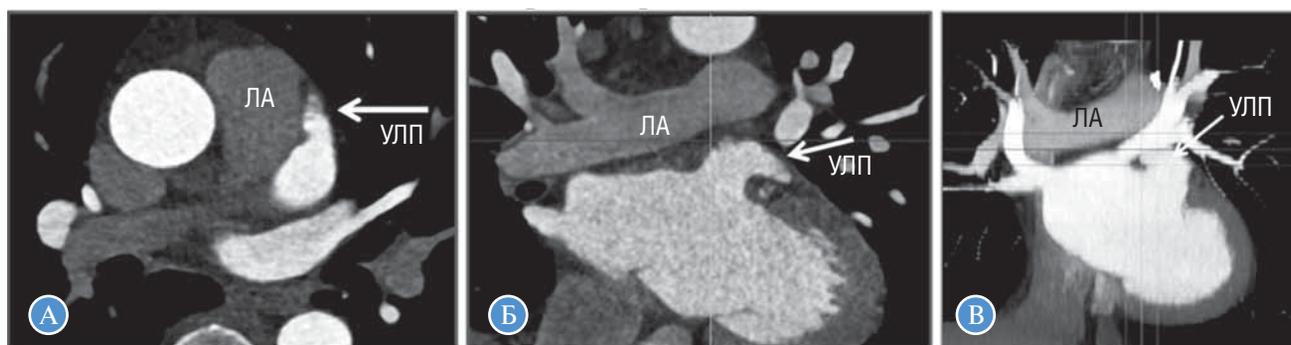
нозной крови производилось натошак, до проведения инвазивных процедур. Пробы центрифугировались на скорости 3 тыс. об. в течение 15 мин. Полученная плазма замораживалась при температуре –40 °С. Образцы размораживались однократно, непосредственно перед проведением анализа. Были определены следующие показатели: матриксная металлопротеиназа 9 (ММР-9) — набор eBioscience; тканевый ингибитор металлопротеиназ 1 (TIMP-1) — набор eBioscience; трансформирующий фактор роста бета 1 (TGF-β1) — набор eBioscience. Все исследования образцов проводились методом иммуноферментного анализа ELISA с использованием конкурентного связывания согласно инструкциям производителя. Анализ производился на аппарате BioRad iMark Microplate Reader (США).

ЧП ЭхоКГ проводилась на ультразвуковом аппарате Philips iE с чреспищеводным датчиком X7-2t (Нидерланды). Определяли наличие тромбов и/или феномена спонтанного контрастирования в полости ЛП, а также измеряли пиковую скорость кровотока в УЛП. Эффект

спонтанного контрастирования был выявлен у 16 больных, средняя пиковая скорость кровотока в ушка левого предсердия составила 51,0 ± 19,3 см/с.

При КТ с контрастированием легочных вен и левого предсердия оценивались размеры и объем полости ЛП, диаметры легочных вен, наличие аномалий их впадения. Кроме того, согласно Lacomis et al., проводилась классификация ушка левого предсердия по принадлежности к одному из трех морфологических типов в зависимости от расположения ушка левого предсердия по отношению к легочной артерии (ЛА) [10] (рис. 2). По классификации Wang et al. было выделено четыре формы УЛП: 1) «куриное крыло»; 2) «флажок»; 3) «цветная капуста»; 4) «кактус» [11] (рис. 3).

МРТ с контрастированием как «золотой стандарт» методов визуализации ЭЖТ и выявления очагов фиброза в ЛП выполнялась на МР-томографе Magnetom Avanto 1,5Т фирмы Siemens с введением гадолинийсодержащего контрастного вещества всем 39 пациентам, включенным в проспективную часть исследования.



**Рис. 2.** Морфологические типы ушка левого предсердия по данным компьютерной томографии [12]:

А — тип I — УЛП располагается параллельно ЛА и ориентировано вверх; Б — тип II — УЛП располагается параллельно ЛА и ориентировано вниз; В — тип III — УЛП ориентировано вверх и располагается между ЛА и левым краем ЛП. УЛП — ушко левого предсердия; ЛП — левое предсердие; ЛА — легочная артерия.

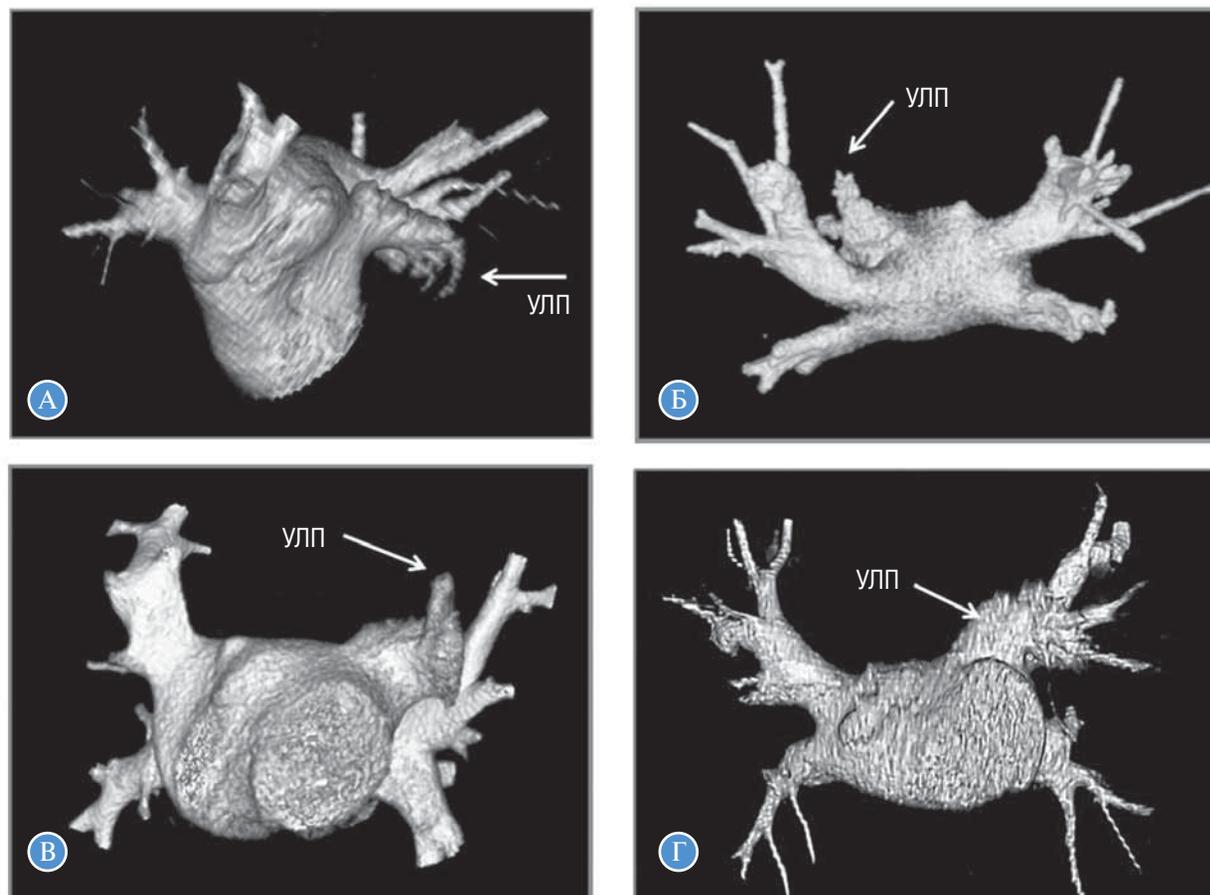


Рис. 3. Формы ушка левого предсердия согласно классификации Wang et al. [11]: А — «цветная капуста»; Б — «кактус»; В — «куриное крыло»; Г — «флажок». УЛП — ушко левого предсердия.

### Этическая экспертиза

Протокол № 62 заседания Этического комитета НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева (бывш. Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН) от 5 марта 2014 г.

### Статистический анализ

**Принципы расчета размера выборки.** Размер выборки предварительно не рассчитывался.

**Методы статистического анализа данных.** Обработка данных была выполнена с использованием программ Microsoft Office Excel 2010 и MATLAB 2010b. Для количественных параметров были вычислены среднее значение ( $M$ ), среднеквадратическое отклонение ( $SD$ ), для качественных данных — частоты (%). Для анализа статистической значимости качественных параметров использовался двусторонний точный критерий Фишера. Для анализа статистической значимости количественных параметров для сравнения двух групп использовался критерий Манна–Уитни с поправкой Йетса. Для оценки вероятности возникновения конечных точек при условии статистической значимости исследуемых параметров применяли теорему Байеса, а для оценки силы связи статистически значимых параметров — коэффициент ранговой корреляции Кендалла. При этом сила корреляции оценивалась при помощи коэффициента корреляции Кендалла ( $\tau$ ): 1) связь сильная, или тесная, при коэффициенте корреляции  $\tau > 0,7$ ; 2) связь средняя при  $0,5 < \tau < 0,69$ ; 3) связь умеренная при  $0,30 < \tau < 0,49$ ; 4) связь слабая при  $0,20 < \tau < 0,29$ ; 5) связь очень слабая при  $\tau < 0,19$ . Статистическая значимость определялась

при  $\tau > T$  критическое ( $T_{кр}$ ), при справедливости этого условия значимость  $p < 0,05$ .

### Результаты

#### Участники исследования

В исследование был включен 151 пациент с неклапанной ФП, без сопутствующей ИБС и структурной патологии сердца.

С целью поиска дополнительных клинических и инструментальных факторов риска развития тромбоза ушка левого предсердия и тромбоэмболических осложнений у больных с ФП без сопутствующей клапанной и другой структурной патологии и ИБС был выполнен анализ данных 112 больных, находившихся на стационарном лечении в ФГБУ НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева с 2012 по 2016 г. В исследование были включены больные с различными формами ФП, средний возраст исследуемых составил  $54,3 \pm 10,8$  года. Сахарный диабет был выявлен у 7 (6%) пациентов, ожирение ( $ИМТ > 30 \text{ кг/м}^2$ ) — у 47 (42%). При оценке риска развития тромбоэмболических событий согласно шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 2 балла имели 30 (27%) больных, а 3 балла и более — 31 (28%) больной. У 15 (13%) исследуемых были выявлены тромбоз ушка и/или тромбоэмболические осложнения (ОНМК по ишемическому типу, ТИА, периферические тромбозы) в анамнезе. ЧП ЭхоКГ была выполнена 45 (40%) пациентам с целью определения наличия тромба и/или феномена спонтанного контрастирования в полости ЛП и измерения скорости кровотока в УЛП. КТ с контрасти-

**Таблица 2.** Корреляционные связи данных магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием с показателями профиброгенных и провоспалительных маркеров

Параметр МРТ	Общая группа (n = 35)	иФП (n = 21)	ФП+АГ (n = 14)	ЛП < 4,5 см (n = 26)	ЛП ≥ 4,5 см (n = 9)
Масса миокарда, г		sICAM-1 (τ = 0,82; T <sub>кр</sub> = 0,16) TGF-β1 (τ = 0,29; T <sub>кр</sub> = 0,2)		TGF-β1 (τ = 0,92; T <sub>кр</sub> = 0,14)	TGF-β1 (τ = 0,81; T <sub>кр</sub> = 0,24)
Фиброз ЛП, %	TIMP-1 (τ = 0,47; T <sub>кр</sub> = 0,16)	TIMP-1 (τ = 0,72; T <sub>кр</sub> = 0,21)		TIMP-1 (τ = 0,43; T <sub>кр</sub> = 0,15)	TIMP-1 (τ = 0,36; T <sub>кр</sub> = 0,25)
Эпикардиальный жир по передней стенке ЛЖ, мм	TIMP-1 (τ = 0,5; T <sub>кр</sub> = 0,15) TGF-β1 (τ = 0,22; T <sub>кр</sub> = 0,19)	TIMP-1 (τ = 0,71; T <sub>кр</sub> = 0,18) MMP-9 (τ = 0,65; T <sub>кр</sub> = 0,16) Масса (τ = 0,33; T <sub>кр</sub> = 0,26)	TIMP-1 (τ = 0,26; T <sub>кр</sub> = 0,23)	TIMP-1 (τ = 0,4; T <sub>кр</sub> = 0,2) TGF-β1 (τ = 0,36; T <sub>кр</sub> = 0,25)	TIMP-1 (τ = 0,39; T <sub>кр</sub> = 0,24)

*Примечание.* иФП — изолированная фибрилляция предсердий; ФП + АГ — фибрилляция предсердий в сочетании с артериальной гипертензией; ЛП — левое предсердие; MMP-2, 9 — матриксные металлопротеиназы 2 и 9; TIMP-1 — тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1; TGF-β1 — трансформирующий фактор роста бета 1.

рованием левого предсердия и легочных вен была выполнена 95 (85%) пациентам.

При оценке значения эпикардиальной жировой инфильтрации, провоспалительного статуса и маркеров фиброза миокарда в развитии ФП исследовалась группа больных с ФП, включающая 39 пациентов. Всем больным были выполнены МРТ сердца с отсроченным контрастированием, стандартная ЭхоКГ и тканевое доплеровское исследование, а также анализ лабораторных показателей: MMP-2, 9, TIMP-1, TGF-β1, sICAM. В соответствии с протоколом исследования все пациенты, включенные в проспективную часть исследования, подписали информированное согласие на участие в нем.

**Основные результаты исследования**

**I. Взаимосвязь ЭЖТ и объема фиброза миокарда ЛП с уровнем профиброгенных и провоспалительных маркеров у больных с ФП без сопутствующей структурных аномалий сердца**

1. *Оценка фиброза миокарда ЛП, а также локализации и толщины ЭЖТ у больных ФП без сопутствующей клапанной патологии и ИБС.* При оценке фиброза миокарда ЛП его объем в общей группе составил 17,0 ± 7,8%, несколько ниже — в группах больных с идиопатической ФП — 16,4 ± 8,1% и небольшим размером ЛП (< 4,5 см) — 16,5 ± 6,9%. Наибольшая доля фиброза миокарда ЛП отмечена в группе с увеличенными размерами ЛП (4,5–5,7 см) — 18,1 ± 10,3%.

При обработке данных, полученных у пациентов, которым выполнялась МРТ с отсроченным контрастированием (n = 39), у большинства пациентов всех групп (85–87%) отмечалось накопление ЭЖТ по передней стенке ЛЖ, в меньшем количестве случаев — в области вершущей ЛЖ (69% в общей группе). Накопление ЭЖТ по боковой стенке ЛЖ отмечено значительно реже (19–29%). Средняя толщина ЭЖТ также оказалась максимальной в области передней стенки ЛЖ (5,2 ± 2,6 мм в общей группе) и наименьшей (0,75 ± 1,5 мм в общей группе) — в области боковой стенки ЛЖ.

2. *Взаимосвязь толщины ЭЖТ с уровнем провоспалительных и профиброгенных маркеров у больных ФП без сопутствующей клапанной и структурной патологии сердца и ИБС.* В ходе корреляционного анализа была выявлена достоверная взаимосвязь толщины ЭЖТ со следующими лабораторными показателями: MMP-9, TIMP-1, TGF-β1. Так, в группе с изолированной ФП отмечена корреляция толщины ЭЖТ с MMP-9 (τ = 0,65; T<sub>кр</sub> = 0,16). Слабая кор-

реляция с TGF-β1 отмечена в общей группе и группе с небольшими размерами ЛП (τ = 0,22; T<sub>кр</sub> = 0,19 и τ = 0,36; T<sub>кр</sub> = 0,25 соответственно). Корреляция толщины ЭЖТ с TIMP-1 прослеживалась во всех исследуемых группах с наиболее сильной связью в группе изолированной ФП (τ = 0,71; T<sub>кр</sub> = 0,18) (табл. 2).

Также выявлена взаимосвязь процента фиброза левого предсердия по данным МРТ с уровнем TIMP-1 в каждой из исследуемых групп, кроме группы ФП + АГ, с максимально сильной зависимостью в группе пациентов с изолированной ФП (τ = 0,72; T<sub>кр</sub> = 0,21). Некоторая ассоциативная связь выявлена также между TGF-β1 и толщиной эпикардиального жира — в общей группе (τ = 0,22; T<sub>кр</sub> = 0,19) и группе с размерами ЛП < 4,5 см (τ = 0,36; T<sub>кр</sub> = 0,25).

**II. Клинические и инструментальные характеристики, ассоциированные с риском развития тромбоза ушка левого предсердия и тромбоэмболических осложнений у больных без сопутствующей клапанной патологии и ИБС**

При статистической обработке медицинской документации 112 пациентов с различными формами фибрилляции предсердий среди клинических данных наиболее значимыми в отношении риска развития тромбоэмболических осложнений при вероятностном анализе Байеса оказались: возраст старше 65 лет (вероятность — 30%; p = 0,001); масса тела более 97 кг (вероятность — 18%; p = 0,04), 5 баллов по CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc (вероятность — 50%; p = 0,006) и постоянная форма ФП (вероятность — 40%; p = 0,03).

При обработке результатов ЧП ЭхоКГ эффект спонтанного контрастирования был выявлен у 16 больных, средняя пиковая скорость кровотока в ушке левого предсердия составила 51,0 ± 19,3 см/с.

Прогностическое значение в отношении риска развития тромбоза УЛП и тромбоэмболических осложнений имели следующие данные: пиковая скорость кровотока в ушке левого предсердия ниже 30 см/с (вероятность развития тромбоэмболических событий — 50%; p = 0,001); ОР = 2,72 (95%-й ДИ 1,03–7,21); наличие эффекта спонтанного контрастирования в полости ЛП (вероятность тромбоэмболических событий — 44%; p = 0,03); ОР = 3,89 (95%-й ДИ 1,35–11,19), что совпадает с данными Handke et al. [19–21].

При оценке данных КТ внимание уделяли также классификации ушка левого предсердия в зависимости от его взаиморасположения со стволом ЛА. Lacomis et al. на основании анализа группы пациентов выявили три

закономерных типа ушка левого предсердия. В нашем исследовании высокая вероятность тромбоза УЛП и развития тромбоэмболических осложнений была выявлена при III морфологическом типе УЛП по данным КТ (вероятность — 60%,  $p = 0,01$ ; ОР = 5,8 (95%-й ДИ 1,09–30,66)), что, вероятно, связано с анатомическими особенностями расположения ушка левого предсердия, способствующими снижению скорости кровотока, развитию стаза крови и увеличению вероятности развития тромбоза.

### Нежелательные явления

Нежелательные явления отсутствовали.

### Обсуждение

Стоит отметить, что профиброгенный эффект эпикардиальной жировой ткани в развитии ФП был подтвержден по данным нескольких работ. Так, Venteclef et al., исследовавшие биоптаты ЭЖТ и подкожного жира, взятые у 39 пациентов во время операции на сердце, при помощи цитометрического анализа подтвердили способность ЭЖТ секретировать биологически активные вещества, в частности: сосудистый ростовой фактор (VEGF), матриксные металлопротеиназы (MMP 1, 8 и 9), активин А — белок семейства TGF- $\beta$ 1 [13]. Все эти факторы достоверно больше секретировались именно ЭЖТ по сравнению с подкожным жиром. Наше исследование позволило выявить взаимосвязи между наличием и степенью выраженности ЭЖТ и уровнем профиброгенных маркеров в плазме крови. Подобная взаимосвязь может быть отражением начинающейся предсердной кардиомиопатии, которая у пациентов с ФП нередко заканчивается развитием хронической сердечной недостаточности.

В ряде работ, в которых анализировалась связь между эпикардиальным жиром и данными ЭхоКГ у больных с высокими сердечно-сосудистыми рисками, было выявлено, что толщина ЭЖТ более 5 мм была связана с увеличением левого предсердия, снижением ФВ левого желудочка и диастолической дисфункцией [14].

По данным этого исследования не было выявлено достоверных корреляций ЭЖТ с наличием сахарного диабета, систолической артериальной гипертензией и нарушениями липидного профиля. В нашем исследовании подобной связи также отмечено не было. Статистически значимая корреляция выявлена только в отношении связи ЭЖТ с массой тела больных. Между тем хорошо известна ассоциация висцерального абдоминального ожирения и значительной концентрации эпикардиального жира (более 12 мм) с развитием метаболического синдрома. Возможно, данная связь не получила подтверждения ни в нашем, ни в приведенном исследовании, так как толщина ЭЖТ в этих когортах не достигала и была существенно ниже критических значений. Это в некоторой степени подтверждает результаты ряда исследований, демонстрирующих, что при снижении массы тела уменьшается также выраженность клинических проявлений ФП еще до начала медикаментозной терапии, что, вероятно, также обусловлено уменьшением толщины эпикардиального жира.

При оценке прогностических факторов, ассоциированных с повышенным риском тромбоэмболических событий у больных с ФП, отдельное внимание следует уделить избыточной массе тела. Известно, что пациенты с ФП и избыточной массой тела чаще страдают от других сопутствующих расстройств (синдром обструктивного апноэ сна, сахарный диабет, артериальная гипертензия,

дисфункция ЛЖ, сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, увеличение левого предсердия) [15, 16]. Кроме того, согласно недавним клиническим исследованиям, избыточная масса тела способствует более быстрому переходу пароксизмальной формы ФП в постоянную [17], в то же время как по нашим данным, так и по данным других авторов у пациентов с постоянной формой ФП значительно выше риск тромбоза и тромбоэмболий по сравнению с пациентами с пароксизмальной формой ФП [18].

В связи с большим распространением использования окклюдеров с целью профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с ФП особое внимание стали уделять форме УЛП. В 2010 г. Wang et al. разработали морфологическую классификацию ушка левого предсердия, систематизировав данные, полученные не только при проведении хирургических вмешательств, но и по результатам КТ и МРТ [11]. Было выделено четыре морфологические формы: 1) «куриное крыло»; 2) «флажок»; 3) «цветная капуста»; 4) «кактус». При дальнейшем изучении было выявлено, что пациенты с ушком левого предсердия в форме «куриного крыла» имеют наименьший риск формирования тромба и развития тромбоэмболических событий [15]. Di Biase et al. при детальном изучении морфологии и анатомии связали этот факт с меньшими размерами площади ушка левого предсердия [22]. Khurram et al. в своем исследовании уделили особое внимание трабекулярности ушка. Согласно их данным, морфологический тип ушка «куриное крыло» был ассоциирован с наименьшей трабекулярностью [23].

Наиболее распространенным в нашем исследовании был II морфологический тип ушка левого предсердия, он был выявлен в 66% случаев. Наименьшее количество пациентов (10,5%) имели III морфологический тип ушка. При оценке формы отмечалось равномерное распределение больных в каждой из выделенных групп: так, форма «цветная капуста» была выявлена у 31% пациентов, «флажок» — у 21%, «кактус» — также у 21%, а наименее распространенной в нашей исследовательской группе была форма «куриное крыло», выявленная у 17% больных. При корреляционном анализе формы ушка не имели статистической значимости в отношении риска развития тромбоэмболических событий.

### Ограничения исследования

Ограничением для данного исследования является недостаточно репрезентативная выборка.

### Заключение

По данным нашего исследования была выявлена достоверная корреляционная связь между толщиной ЭЖТ по данным МРТ с маркерами фиброза миокарда (MMP-9, TIMP-1) у пациентов с ФП без сопутствующей кардиальной патологии. Вероятно, повышение показателей MMP-9 и TIMP-1 является следствием провоспалительного влияния ЭЖТ на миокард ЛП и первоначальным признаком атриопатии, структурного и электрического ремоделирования предсердий даже у пациентов без сопутствующей ИБС и клапанной патологии.

В ходе поиска дополнительных критериев, ассоциированных с высокой вероятностью развития тромбоэмболических осложнений, при оценке риска по шкале CHA2DS2VASc статистически значимым являлось на-

личие в сумме 5 баллов и более ( $p = 0,005$ ). Помимо общепринятых факторов риска, значимыми были следующие клинические и инструментальные параметры: возраст старше 50 лет ( $p = 0,001$ ), ожирение ( $p = 0,036$ ), постоянная форма ФП ( $p = 0,003$ ), наличие феномена спонтанного контрастирования ( $p = 0,03$ ), скорость кровотока в ушке левого предсердия менее 30 см/с ( $p = 0,005$ ) по данным ЧП ЭхоКГ, объем ЛП ( $p = 0,019$ ) и III морфологический тип УЛП ( $p = 0,012$ ) по данным КТ.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Исследование выполнено в рамках комплексной темы ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России «Механизмы раз-

вития, электрофизиологические и нейрогуморальные предикторы злокачественных аритмий (ФП, ЖТ) и жизнеугрожающих состояний» № 115021210156.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** Е.З. Голухова — разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, редактирование текста; О.И. Громова, Н.И. Булаева — разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных; М.Г. Аракелян — сбор материала, разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, статистическая обработка данных, подготовка текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

### ЛИТЕРАТУРА

- Patel NJ, Deshmukh A, Pant S, et al. Contemporary trends of hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 2000 through 2010 implications for healthcare planning. *Circulation*. 2014;129(23):2371–2379. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008201>
- Kishore A, Vail A, Majid A, et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2014;45(2):520–526. doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.003433>
- Grond M, Jauss M, Hamann G, et al. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke*. 2013;44(12):3357–3364. doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001884>
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893–2962. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
- Fabritz L, Guasch E, Antoniadis C, et al. Expert consensus document: Defining the major health modifiers causing atrial fibrillation: a roadmap to underpin personalized prevention and treatment. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(4):230–237. doi: <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.194>
- Брель Н.К., Коков А.Н., Масенко В.Л., Груздев О.В. Оценка эпикардального депо висцеральной жировой ткани с использованием магнитно-резонансной томографии // *Лучевая диагностика и терапия*. — 2017. — № 2. — С. 98–99. [Brel' NK, Kokov AN, Masenko VL, Grudev OV. Ocenka epikardial'nogo depo visceral'noj zhirovoj tkani s ispol'zovaniem magnitno-rezonansnoj tomografii. *Luchevaya Diagnostika i Terapiya*. 2017;2;98–99. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2017-2>
- Lee JJ, Yin X, Hoffmann U, et al. Relation of pericardial fat, intrathoracic fat, and abdominal visceral fat with incident atrial fibrillation (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 2016;118(10):1486–1492. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.08.011>
- Latchamsetty R, Morady F. Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Heart Failure Clinics*. 2016;12(2):223–233. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2015.08.018>
- Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al. EHRA/HRS/APHS/SOLAECE expert consensus on Atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace*. 2016;18(10):1455–1490. doi: <https://doi.org/10.1093/europace/euw161>
- Lacomis JM, Goitein O, Deible C, et al. Dynamic multidimensional imaging of the human left atrial appendage. *Europace*. 2007;9(12):1134–1140. doi: <https://doi.org/10.1093/europace/eum227>
- Wang Y, Di Biase L, Horton RP, et al. Left atrial appendage studied by computed tomography to help planning for appendage closure device placement. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21(9):973–982. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2010.01814.x>
- Голухова Е.З., Громова О.И., Аракелян М.Г., и др. Предикторы тромбоза ушка левого предсердия и тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий без сопутствующей клапанной патологии и ишемической болезни сердца // *Креативная кардиология*. — 2017. — Т. 11. — № 3. — С. 262–272. [Goluhova EZ, Gromova OI, Arakelyan MG, et al. Risk factors of left atrial thrombus and/or thromboembolism in patients with nonvalvular, nonischemic atrial fibrillation. *Kreativnaya kardiologiya*. 2017;11(3):262–272. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24022/1997-3187-2017-11-3-262-272>
- Venteclef N, Guglielmi V, Balse E, et al. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokinases. *Eur Heart J*. 2015;36(13):795–805. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv099>
- Mookadam F, Goel R, Alharthi MS, et al. Epicardial Fat and Its Association with Cardiovascular Risk: A Cross-Sectional Observational Study. *Heart Views*. 2010;11(3):103–108. doi: <https://doi.org/10.4103/1995-705X.76801>
- Karasoy D, Bo Jensen T, Hansen ML, et al. Obesity is a risk factor for atrial fibrillation among fertile young women: a nationwide cohort study. *Europace*. 2013;15(6):781–786. doi: <https://doi.org/10.1093/europace/eus422>
- Asghar O, Alam U, Hayat SA, et al. Obesity, diabetes and atrial fibrillation; epidemiology, mechanisms and interventions. *Curr Cardiol Rev*. 2012;8(4):253–264. doi: <https://doi.org/10.2174/157340312803760749>
- Teresa SMT, Marion EB, Yoko M, et al. Obesity as a risk factor for the progression of paroxysmal to permanent atrial fibrillation: a longitudinal cohort study of 21 years. *Eur Heart J*. 2008;29(18):2227–2233. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn324>
- Ganesan AN, Chew DP, Hartshorne T, et al. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2016;37(20):1591–1602. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw007>
- Bejinaru AG, Härtel DU, Brockmeier J, et al. Left atrial thrombi and spontaneous echo contrast in patients with atrial fibrillation: Systematic analysis of a single-center experience. *Herz*. 2016;41(8):706–714. doi: <https://doi.org/10.1007/s00059-016-4423-7>
- Handke M, Harloff A, Hetzel A, et al. Left atrial appendage flow velocity as a quantitative surrogate parameter for thromboembolic risk: determinants, and relationship to spontaneous echocontrast and thrombus formation — a transesophageal echocardiographic study in 500 patients with cerebral ischemia. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1366–1372. doi: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2005.05.006>

21. Zhao Y, Ji L, Liu J, et al. Intensity of Left Atrial Spontaneous Echo Contrast as a Correlate for Stroke Risk Stratification in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Sci Rep*. 2016;6:27650. doi: <https://doi.org/10.1038/srep27650>
22. Di Biase L, Santangeli P, Anselmino M, et al. Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(6):531–538. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.04.032>
23. Khurram IM, Dewire J, Mager M, et al. Relationship between left atrial appendage morphology and stroke in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2013;10(12):1843–1849. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.09.065>

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Аракелян Мари Генриковна**, врач-кардиолог [*Mari G. Arakelyan*, Cardiologist]; **адрес:** 121552, Москва, Рублевское шоссе, д. 135 [**address:** 135 Rublevskoye shosse, 121552, Moscow, Russia]; **e-mail:** [mariarakelyan@gmail.com](mailto:mariarakelyan@gmail.com), **SPIN-код:** 9161-9888, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5089-0169>

**Голухова Елена Зеликовна**, д.м.н., профессор, академик РАН [*Elena Z. Golukhova*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** [egolukhova@yahoo.com](mailto:egolukhova@yahoo.com), **SPIN-код:** 9334-5672, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6252-0322>

**Булаева Наида Ибадулаевна**, к.б.н., с.н.с., врач-кардиолог [*Naida I. Bulaeva*, MD, PhD in Biology, Senior Research Associate, Cardiologist]; **e-mail:** [naida\\_bulaeva@yahoo.com](mailto:naida_bulaeva@yahoo.com), **SPIN-код:** 8979-7098, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5091-0518>

**Громова Ольга Игоревна**, к.м.н., н.с., врач-кардиолог [*Olga I. Gromova*, MD, PhD, Research Associate, Cardiologist]; **e-mail:** [gromova3112@gmail.com](mailto:gromova3112@gmail.com), **SPIN-код:** 4715-1322, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0216-1372>

Ю.С. Александрович<sup>1</sup>, И.А. Горькова<sup>1</sup>, А.В. Микляева<sup>2</sup><sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация<sup>2</sup> Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург, Российская Федерация

# Влияние анестезии в анте- и интранатальном периодах развития на когнитивный статус детей в возрасте от 0 до 3 лет

В статье представлены результаты систематического обзора публикаций, посвященных проблеме влияния анестезии, воздействующей в анте- и интранатальном периодах развития на когнитивный статус младенцев и детей раннего возраста. Поиск публикаций осуществлялся посредством анализа электронных библиографических баз данных Web of Science и PubMed. В результате анализа выявлено пять групп факторов, которые определяют характер анте- и интранатального влияния анестезии на когнитивный статус детей раннего возраста: вид анестезии, тип анестетика, период развития, на который приходится его воздействие, частота и длительность воздействия, а также дозировка и концентрация вещества. Установлено, что наиболее уязвимы к воздействию анте- и интранатальной анестезии такие когнитивные функции, как память и способность к обучению, речь и перцептивные процессы, а также моторная активность, которая в раннем детстве выступает условием становления интеллекта. Констатируется, что при оперативном родоразрешении и неакушерских операциях у беременных наиболее безопасным вариантом обезболивания (с точки зрения рисков нарушений нейрокогнитивного развития ребенка) является регионарная анестезия. В случае общей анестезии наименьшие риски негативных последствий для когнитивного статуса ребенка в период раннего детства связаны с применением севофлурана.

**Ключевые слова:** анестезия, антенатальный период, интранатальный период, когнитивное развитие, дети 0–3 лет

**Для цитирования:** Александрович Ю.С., Горькова И.А., Микляева А.В. Влияние анестезии в анте- и интранатальном периодах развития на когнитивный статус детей в возрасте от 0 до 3 лет. *Вестник РАМН.* 2020;75(5):532–540. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1391>

## Введение

Актуальность исследований, посвященных изучению влияния анестезии в анте- и интранатальном периодах на когнитивный статус детей, определяется, с одной стороны, распространенностью хирургических вмешательств в соответствующие возрастные периоды развития, а с другой — недостаточностью сведений о влиянии анестезиологического обеспечения при различных про-

цедурах у беременных на когнитивные функции ребенка в периоде раннего детства.

Ежегодно примерно у 0,75–2% беременных женщин выполняются хирургические операции неакушерского профиля в условиях анестезии (по показаниям в большей степени со стороны матери и в меньшей — со стороны плода), при этом считается, что указанная частота может быть занижена ввиду выполнения вмешательств при неустановленной беременности с малым сроком [1]. Эти

Yu.S. Aleksandrovich<sup>1</sup>, I.A. Gorkovaya<sup>1</sup>, A.V. Miklyaeva<sup>2</sup><sup>1</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation<sup>2</sup> Herzen State Pedagogical University of Russia, Saint Petersburg, Russian Federation

## Effect of Anesthesia in the Ante- and Intranatal Periods of Development on the Cognitive Status of Children Aged from 0 to 3 Years

The article presents the results of a systematic review of publications aimed at analyzing the effects of anesthesia during ante- and intranatal periods of development on the cognitive status of infants and young children. The search for publications was carried out by analyzing electronic bibliographic databases Web of Science and PubMed. The analysis revealed five factors, which determine the effects of ante- and intranatal anesthesia on the cognitive development of children: the type of anesthesia, the type of anesthetic, the period of child's development, the frequency and duration of exposure as well as the dosage and concentration of the substance. Such cognitive functions as memory, learning ability, speech, perceptual processes and motor activity as a predictor for intelligence formation in early childhood are the most vulnerable to the effects of ante- and intranatal anesthesia. The analysis led to the conclusion that regional anesthesia is the safest option of analgesia for operative delivery and non-surgical operations in pregnant women (in terms of the risks of neurocognitive development disorders in children). In the case of general anesthesia, the lowest risks of negative consequences for cognitive status of a child during early childhood are associated with the exposure of sevoflurane.

**Keywords:** anesthesia, gestation, delivery, cognition, children

**For citation:** Aleksandrovich YuS, Gorkovaya IA, Miklyaeva AV. Effect of Anesthesia in the Ante- and Intranatal Periods of Development on the Cognitive Status of Children Aged from 0 to 3 Years. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(5):532–540. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1391>

цифры актуальны не только для России, но и для других европейских стран и сохраняют стабильность на протяжении последних десятилетий. Кроме того, в настоящее время прослеживается тенденция к повышению частоты оперативного родоразрешения и обезболивания самопроизвольных родов, которая, по разным данным, составляет от 24 до 42%. Каждое из таких оперативных вмешательств требует анестезиологического сопровождения.

Распространено мнение, что анестезия, как правило, безопасна для большинства взрослых, однако может быть потенциально опасной для детей, причем как в краткосрочной, так и долгосрочной перспективе [2]. Результаты, полученные в исследованиях на животных, а также в ретроспективных наблюдениях за развитием детей, показывают, что длительное (более 3 ч) или многократное применение общей анестезии у детей младше 3 лет или у плода в течение третьего триместра беременности может оказывать негативное влияние на развитие мозга [3] и, как следствие, на нейрокognитивное развитие ребенка [4]. Механизмы повреждения когнитивных функций в ходе применения анестезии объясняются апоптозом (программируемой гибелью) незрелых нейронов [5] в периоды активного формирования синаптических связей (во второй половине антенатального периода), а также в периоды значительной структурной и функциональной перестройки коры в перинатальном и постнатальном периодах развития [6]. Исследователи подчеркивают, что незрелый мозг наиболее уязвим для нейротоксических агентов, к числу которых относятся анестетики, во время «скачка роста мозга», который начинается в середине беременности и продолжается в течение 2–3 лет после рождения [7, 8].

Представленные в литературе сведения о возможных негативных последствиях применения анестезии в ante- и интранатальном периодах для нейрокognитивного развития ребенка в первые годы жизни обуславливают необходимость поиска баланса между преимуществами анестезии с ее потенциальными рисками [9] и требуют учета результатов современных исследований, в которых анализируются нейрокognитивные последствия воздействия анестетиков в разные периоды развития.

Русскоязычные публикации, содержащие обзор исследований, посвященных данной проблематике, весьма немногочисленны и, как правило, освещают вопросы, связанные с последствиями применения анестезии для нейрокognитивного развития в значительно более широких возрастных диапазонах, нежели периоды перинатального развития и раннего детства [10, 11]. В связи с этим цель данной статьи заключается в систематизации сведений о влиянии анестезии в ante- и интранатальном периодах на когнитивное развитие в раннем детстве.

В обзор включены статьи, опубликованные в течение последних 30 лет (с 1989 по 2020 г.) и содержащие эмпирические результаты, форма представления которых позволяет соотнести авторские выводы с дизайном проведенного исследования. Поиск литературы был осуществлен весной 2020 г. посредством анализа электронных библиографических баз данных Web of Science и PubMed. Анализировались статьи, опубликованные на английском и русском языках. Поискный запрос включал следующие слова и словосочетания: «anesthesia», «perinatal OR antenatal OR pregnancy OR labo(u)r OR delivery» и «cognit». Суммарно (по результатам поиска в обеих базах) было идентифицировано 948 записей, из которых после исключения обзоров и редакторских статей были признаны потенциально релевантными 767 статей. На основе оценки соответствия содержания этих статей поисковым кри-

териям, перечисленным выше, а также их релевантности тематике данного исследования был сформирован массив из 52 публикаций, к которым впоследствии было добавлено 11 публикаций из числа представленных в библиографических списках. Обзор 63 публикаций, составивших итоговый массив, представлен ниже.

При оценке содержательной релевантности статей учитывались современные тенденции в исследованиях проблемы влияния анестезии в ante- и интранатальном периодах на когнитивное развитие в раннем детстве. С 1980-х годов широкое распространение получили подобные исследования с использованием животных (чаще всего грызунов или обезьян, не относящихся к классу человекообразных), что обусловлено этическими ограничениями, связанными с проведением рандомизированных контролируемых исследований на выборках беременных женщин и детей. Несмотря на то что и ни одна животная модель не имитирует полностью беременность человека [12], отмечается, что используемые в настоящее время поведенческие модели животных являются надежным коррелятом для оценки долгосрочных эффектов анестезии у людей [13]. Исследования, проводимые на выборках детей, подвергшихся воздействию анестезии в ante- или интранатальном периодах, часто носят ретроспективный характер, охватываемый в них временной интервал воздействия анестезии, как правило, довольно обширен и, кроме того, часто объединяет случаи перинатальной и ранней постнатальной анестезии, исходя из полученных на модели животных сведений о том, что воздействие анестетиков в ранний постнатальный период эквивалентен антенатальному воздействию при анестезии, которая проводилась матери [14]. Таким образом, содержательно релевантными считались проспективные контролируемые исследования, выполненные на выборках беременных женщин и на моделях животных, а также ретроспективные исследования, в которых учитывались не только ante- и интранатальные, но и ранние постнатальные воздействия анестезии, выполненные на выборках детей.

533

### Факторы, определяющие влияние анестезии на когнитивное развитие детей

По результатам анализа данных, представленных в статьях, соответствующих критериям отбора, было выделено пять групп факторов, которые могут определять характер влияния анестезии в ante- и интранатальном периодах на когнитивное развитие детей младшего возраста: вид анестезии (общая или регионарная), тип анестетика, период воздействия, доза анестезирующего препарата и длительность воздействия, а также частота воздействия.

#### Вид анестезии

Проспективное клиническое исследование последствий интранатального воздействия анестезии, выполненной в ходе оперативного родоразрешения путем кесарева сечения, на нейрокognитивный статус новорожденных детей с помощью Шкалы оценки неврологических и адаптационных способностей (Neurologic and Adaptive Capacity Score, NACS) показало, что спинномозговая анестезия (0,5% раствора «Маркаин® Спинал Хэви») не оказывает негативного влияния на неврологический статус новорожденных в сравнении с общей анестезией (1%-й раствор тиопентала натрия в дозе 3–5 мг/кг), что подтверждается более высокими показателями NACS в первые постнатальные сутки [15]. Также установлено,

что длительная эпидуральная анальгезия (0,2%-й раствор ропивакаина; 0,1%-й раствор ропивакаина в сочетании с фентанилом из расчета 2 мкг/мл; 0,2%-й раствор бупивакаина; 0,1%-й раствор бупивакаина в сочетании с фентанилом из расчета 2 мкг/мл) не оказывает выраженного негативного влияния на нейрокогнитивный статус новорожденного ребенка, оцениваемый в течение первых трех постнатальных суток [16]. В то же время имеются сведения о том, что дети, подвергшиеся общей или регионарной анестезии во время кесарева сечения, не отличаются от сверстников, рожденных через естественные родовые пути, по уровню нейрокогнитивного развития, что дает основание предполагать отсутствие негативного влияния кратковременного перинатального воздействия анестетиков на когнитивное развитие в раннем детстве. В этом же исследовании показано, что при сходных уровнях показателей нейрокогнитивного развития статус детей, матери которых получали регионарную анестезию, несколько выше в сравнении с общей анестезией [17]. Более высокие риски неблагоприятных неврологических исходов при кесаревом сечении при общей анестезии в сравнении с регионарной получены в других исследованиях [18]. Данные о большей нейротоксичности общей анестезии и ее более негативном влиянии на когнитивное развитие в раннем постнатальном периоде в сравнении с регионарной анестезией были получены и в исследованиях на модели животных, в частности крыс [19], отсутствие негативных нейрокогнитивных эффектов бупивакаина было подтверждено также на модели макак-резусов [20]. В то же время имеются данные о том, что эпидуральная анестезия матери бупивакаином способствует снижению ориентировочных и моторных способностей ребенка в первый месяц жизни, измеренных с помощью Шкалы неонатальной поведенческой оценки (Neonatal Behavioral Assessment Scale, NBAS), в сравнении с детьми, не подвергшимися воздействию интранатальной анестезии [21].

### Тип анестетика

В ретроспективных исследованиях методом case-study при анализе влияния пропофола, изофлурана и десфлурана, применяемых в качестве средств общей анестезии при абдоминальном родоразрешении пациенткам с опухолью мозга, сведений, подтверждающих неблагоприятное влияние данных препаратов на нейрокогнитивное развитие детей, получено не было [22]. Аналогичные выводы были сделаны в отношении использования пропофола в случае экстренного кесарева сечения, выполненного на 33-й гестационной неделе пациентке с болезнью мая-мая [23].

В результате проспективного рандомизированного исследования, в котором пациентки, перенесшие кесарево сечение на 37–42-й нед беременности в условиях общей анестезии 2,5 об.% десфлурана или 1,5 об.% севофлурана в сочетании с 50% закисью азота и кислородом с внутривенной индукцией тиопенталом натрия, было установлено, что неврологический статус детей, подвергшихся воздействию десфлурана, характеризовался более высокими показателями на 15-й мин и 2-м ч жизни, однако показатели обеих групп уравнивались на 24-й ч, что позволило сделать заключение о более благоприятном влиянии анестезии десфлураном по сравнению с севофлураном на новорожденных, родившихся путем планового кесарева сечения под общим наркозом в первые часы после родов [24].

В то же время пропофол, введенный внутривенно крысам на 18-й день беременности (в концентрации

0,4 мг/кг/мин с продолжительностью воздействия 2 ч), определял стойкое снижение исследовательской активности и пространственного научения у потомства крыс, измеренных несколько раз в первый месяц жизни, что проявлялось в характеристиках их поведения в восьмиканальном лабиринте и в тестах открытого поля [25]. Также описано неблагоприятное воздействие пропофола в третьем триместре внутриутробного развития на пространственное обучение и память потомства крыс [26], а во втором триместре — на их когнитивное и эмоциональное развитие [27].

2,5 об.% севофлуран в потоке 100% кислорода, используемый в течение 6 ч на 15-й день внутриутробного развития, приводил к нарушениям обучаемости у мышей, диагностированным на 30-й день жизни с помощью теста водного лабиринта Морриса, которые были обусловлены ингибированием незрелых нейронов и репликации нейронов-предшественников [28]. Данные о негативных последствиях внутриутробного воздействия севофлурана на нейрокогнитивное развитие были также получены на модели лабораторных мышей [29] и при анализе развития крыс [30]. Возможно, негативное влияние пренатального воздействия севофлурана характеризуется полоспецифичностью и более выражено у потомства женского пола [31]. Одновременно на модели крыс показано, что субанестетические дозы севофлурана (0,35 об.%) обеспечивают нейропротекцию в случае внутриутробной перинатальной асфиксии и могут способствовать сохранности когнитивных функций [32]. Вероятно, это может быть обусловлено процессами, аналогичными механизму анестетического прекодиционирования, который успешно используется для защиты миокарда и мозга [33].

Воздействие на беременных крыс в третьем триместре беременности 1,5 об.% изофлураном в потоке 100% кислорода в течение 2–8 ч позволило выявить нарушения обучения и памяти у потомства [34]. Однократное короткое антенатальное воздействие изофлураном на пике синтеза вызывало выраженный нейроапоптоз в мозге плода морских свинок [35]. В то же время введение беременным крысам в третьем триместре 1,3 об.% изофлурана в течение 6 ч позволило выявить у плода снижение спонтанного апоптоза в области гиппокампа и в ретропленниальной коре через 2 ч после воздействия, однако эти эффекты не фиксировались ни через 18 ч, ни на 5-е сут жизни потомства. Помимо этого, поведение потомства в водном лабиринте Морриса не отличалось от группы контроля, что позволило сделать вывод о низкой нейротоксичности изофлурана для мозга плода на поздних сроках беременности и отсутствии долгосрочного негативного влияния на память и обучение [36].

В ходе другого экспериментального исследования описаны неблагоприятные эффекты в виде изменений в гиппокампе потомства, индукции апоптоза и когнитивных нарушений при воздействии 10 об.% десфлурана в течение 3 ч у беременных мышей на 14-й гестационный день. В числе когнитивных нарушений были отмечены снижение функций памяти и более высокая чувствительность к обуславливанию страха (научение реакциям страха) [37].

Внутривенная 24-часовая анестезия кетамином на 5–6-й постнатальный день, воздействие которой на развитие мозга потомства, согласно предыдущим исследованиям, эквивалентно влиянию, оказываемому кетамином в третьем триместре беременности через материнскую анестезию [14], привела к устойчивому снижению результатов обучения — выполнению когнитивно-функциональных

заданий, проявляющемуся в более низких показателях обучаемости, цветовой дискриминации, кратковременной памяти и интереса, что было отмечено в 10-месячном возрасте (через 3 мес после начала обучения) и в 3,5 года [38]. Долговременные нарушения памяти и поведенческие нарушения у потомства крыс были выявлены и после антенатального воздействия кетамина, пришедшегося на второй триместр внутриутробного развития [39].

Нарушения нейрокогнитивного развития были отмечены у новорожденных крыс, подвергшихся воздействию закиси азота в концентрации 75 об.% в течение 24 ч антенатально (в третьем триместре беременности) [40]. Сомнения в безопасности использования закиси азота как средства обезболивания в родах высказываются при анализе последствий применения данного анестетика у детей [41].

Сравнительное исследование на новорожденных мышатах позволило установить, что многократное (в течение 3 дней) 2-часовое воздействие 1,5 об.% изофлурана индуцирует значительно большую нейродегенерацию и нарушения пространственного обучения в сравнении с эквивалентным воздействием севофлурана (2,2 об.%) [42]. При этом в исследовании неонатального влияния анестетиков в течение 1 ч на мышьях севофлуран (3,8 об.%) и изофлуран (2,7 об.%) вызывали менее выраженное увеличение нейроапоптоза и в то же время стойкое ухудшение долговременной памяти по сравнению с десфлураном (11,5 об.%) [43], наряду с этим, более длительное воздействие севофлурана (3 об.% в течение 6 ч) способствовало возникновению дефицита памяти социального распознавания [44].

### **Период развития**

Несмотря на результаты ретроспективных исследований, согласно которым воздействие анестезии в первые 3 года жизни (в некоторых исследованиях — 1-й год) может иметь долгосрочные неблагоприятные последствия для когнитивного развития [45, 46], их выводы не могут рассматриваться как абсолютно достоверные [47] и зависят от метода, выбранного для изучения последствий анестезии, а также могут определяться не только фактом анестезии, но и негативным воздействием заболеваний, обусловивших ее необходимость [48]. Так, данные, полученные в исследовании развития 110 пар монозиготных близнецов, один из которых подвергался анестезии в младенчестве или в раннем детстве, не позволили обнаружить доказательств в пользу негативного влияния анестезии в постнатальном периоде на показатели когнитивного развития [49], также как и исследования аналогичного дизайна, основанные на сопоставлении динамики когнитивного развития сиблингов, не являющихся монозиготными близнецами [50]. На основании этого была сформулирована гипотеза о наибольшей чувствительности нейрокогнитивного развития ребенка к воздействию анестетиков в периоды третьего триместра беременности, а также в первые дни постнатального развития [11]. Об этом же свидетельствует относительно более высокая частота поведенческих нарушений у детей, подвергшихся анестезии в связи с урологической операцией в возрасте менее 24 мес в сравнении с детьми 2–6 лет [51].

Аналогичные исследования на модели макак-резусов, развитие мозга которых наиболее близко к человеческому, с точки зрения не только времени и продолжительности, но и сложности [52] показали, что 5-часовое воздействие пропофола на 120-й день беременности способствовало

значительному увеличению нейроапоптоза подкорковых отделов головного мозга плода, тогда как в случае его воздействия на 6-й постнатальный день увеличение апоптоза наблюдалось в неокортикальных областях, что позволило сделать вывод о наибольшей уязвимости нейронов головного мозга к апоптогенному действию пропофола в те периоды развития, когда они начинают достигать способности к миелинизации [53]. В результате анализа последствий суточного воздействия кетамина на развитие головного мозга макак-резусов было установлено, что уязвимость к кетамининдуцированному нейроапоптозу наблюдалась в 120–123-е гестационные дни (в период внутриутробного развития, когда выполнялась анестезия матери) и на 5–6-й постнатальные дни, однако не отмечалась через месяц после рождения [14].

В то же время 2-часовое воздействие 4%-го раствора пропофола на кроликов в конце второго триместра внутриутробного развития сопряжено с замедлением моторного развития в первые дни жизни, которое, однако, нивелировалось к 7-й постнатальной неделе на фоне отсутствия различий с контрольной группой в показателях плотности нейронов или экспрессии синаптофизина [54]. Также установлено, что 4- и 8-часовая анестезия изофлураном на ранних сроках беременности не оказывает влияния на когнитивные функции потомства крыс.

### **Длительность воздействия и концентрация анестетика**

Рандомизированное контролируемое исследование показало, что кратковременное перинатальное воздействие анестетика (в течение примерно 1 ч или менее, на примере севофлурана) не увеличивает риск нейрокогнитивных нарушений [55].

При этом изучение долгосрочных эффектов общей анестезии на модели анализа поведения крыс, которые на пике синаптогенеза были подвергнуты длительному (6-часовому) воздействию анестетиков (мидазолам, 9 мг/кг; 70 об.% закись азота; 0,75 об.% изофлуран, вводимый в 29–30% кислорода), продемонстрировало сопряженные с воздействием анестезии изменения в выполнении тестов открытого поля и социальной новизны, а также прохождения лабиринта: раннее воздействие общей анестезии на критических стадиях развития мозга приводит к устойчивому увеличению склонности к риску и снижению осторожности, которые сохраняются в подростковом и взрослых возрастах [65].

Анестезия пропофолом (в дозе 20 мг/кг внутривенно) на ранних сроках беременности у крыс может индуцировать когнитивную дисфункцию потомства, механизм которой связан с повреждением тканей гиппокампа при 8-часовом воздействии анестетика, но не в случаях его применения в течение 2 или 4 ч [57].

Исследования свидетельствуют о том, что развивающийся мозг макак-резусов чувствителен не только к 8–9-, но и к 5-часовому действию кетамина как в эмбриональном, так и в неонатальном возрасте, при этом 5-часовое воздействие достаточно для индуцирования значительной нейроапоптотической реакции независимо от стадии развития [58].

Аналогичные данные были получены при изучении влияния севофурана (2,5 об.% севофурана в потоке 50% кислорода) на скорость апоптоза и когнитивное развитие крыс, подвергнутых воздействию анестезии на поздних этапах антенатального развития в течение 1, 3 или 6 ч и обследованных с помощью теста лабиринта

в 1-й и 35-й постнатальные дни. Увеличение длительности воздействия анестезии было сопряжено с увеличением скорости апоптоза нейронов гиппокампа и снижением уровня постсинаптической плотности, а также повышением количества ошибок в лабиринте (в случае 6-часового воздействия). Таким образом, было установлено, что 3-часовое воздействие севофурана увеличивает апоптоз нейронов у новорожденных, но не ухудшает развитие когнитивных функций, тогда как 6-часовое воздействие оказывает негативное влияние как на развитие нейронов, так и на когнитивные функции у крыс [59]. Кроме того, выявлено, что уровень индуцированного севофураном нейроапоптоза зависит не только от продолжительности воздействия, но и от концентрации: уровень апоптоза был достоверно выше при воздействии на крыс 3 об.% севофурана в 100% кислороде в течение 6 ч, но 3-часовое воздействие 2 об.% севофурана такого эффекта не вызывало [60]. При этом, согласно результатам, полученным на крысах, негативное влияние длительного воздействия севофурана на когнитивный статус может смягчаться в условиях обогащенной среды развития (в сравнении с обычной средой) [59] и благодаря физической активности матери во время беременности [61].

Анализ эффектов длительного (5- и 3-часового) воздействия изофлурана (в концентрации, соответствующей клиническим стандартам детской анестезии) на новорожденных макаках-резусах показал, что скорость апоптоза возрастает с увеличением продолжительности воздействия, что позволило выдвинуть предположение о том, что выраженность токсического действия изофлурана пропорциональна продолжительности воздействия [62]. Исследование степени индуцированной изофлураном нейродегенерации у новорожденных крыс после воздействия анестетика на 21-е гестационные сутки (1,3 или 3 об.% изофлурана в 100% кислороде через эндотрахеальную трубку в течение 1 ч) показало, что увеличение концентрации изофлурана приводит к усилению апоптоза в гиппокампе крыс [63].

В то же время сообщается, что сравнительное исследование когнитивного развития 8-недельных мышей, подвергшихся антенатально (на поздних сроках беременности) воздействию 1,5 об.% севофурана в 50% кислороде в течение 6 ч, и мышей, подвергшихся воздействию 50% кислорода, не позволило выявить различий в суточных показателях частоты ошибок при прохождении лабиринта. На этом основании авторы исследования заключают, что воздействие на поздних сроках беременности клинически значимой концентрации севофурана не влияет на развитие нейронов и способность к обучению потомства мышей [64].

### **Частота воздействия**

Когортные ретроспективные исследования влияния анестетиков в раннем возрасте на когнитивное развитие детей выявили, что многократные анестезии являются фактором риска возникновения нарушений обучения у детей [65], а также причиной развития синдрома дефицита внимания с гиперактивностью [66]. Однако эти данные не позволяют установить, может ли анестезия сама по себе способствовать возникновению проблем в обучении или же потребность в анестезиологическом обеспечении сопряжена с наличием соматической и хирургической патологии и является лишь маркером других факторов риска [67]. В то же время сравнительный анализ влияния одно- и многократного (в течение трех

дней) 2-часового воздействия 3 об.% севофурана в 30% кислороде во втором триместре беременности на потомство крыс показал длительную дисфункцию обучения и памяти (измеренных посредством поведенческих тестов) в случае многократного применения севофурана, но не позволил обнаружить аналогичных когнитивных дефицитов у крысят, которые антенатально подверглись однократному влиянию данного препарата [68]. Установлено, что многократные кратковременные воздействия севофурана на новорожденных крыс вызывали нарушения пространственного обучения и памяти, сопряженные со снижением экспрессии белков, ответственных за синаптогенез [69]. Последовательные 2-часовые воздействия 2,5 об.% севофурана на беременных мышей на 15-е, 16-е и 17-е гестационные дни позволили выявить у потомства, обследованного с помощью водного лабиринта Морриса, снижение показателей обучения и памяти, ассоциировавшихся с угнетением нейрогенеза по пути Рахб, ответственного за пролиферацию, дифференцировку и созревание нейронов [70].

Таким образом, систематический обзор публикаций, посвященных проблеме влияния анестезии в антенатальном периоде на когнитивное развитие детей раннего возраста, позволил выявить несколько факторов, которые определяют характер воздействия анестетиков на когнитивный статус. К числу этих факторов относятся вид анестезии, тип анестетика, период развития, на который приходится воздействие, частота анестезии, длительность ее воздействия, а также дозировка и концентрация анестетика. Несмотря на то что результаты исследований, представленные выше, в некоторых случаях носят противоречивый характер, можно выделить факты, которые воспроизводятся в различных исследовательских моделях наиболее устойчиво.

Так, исследования на выборках детей, а также на моделях поведения животных довольно убедительно свидетельствуют о том, что наиболее безопасным вариантом обезболивания как при оперативном родоразрешении, так и при неакушерских операциях у беременных является регионарная анестезия, нейрокогнитивные последствия которой (применительно к детям раннего возраста) значительно более благоприятны, нежели последствия общей анестезии. Сравнительный анализ нейрокогнитивных последствий применения анестетиков разных типов с определенной степенью осторожности позволяет заключить, что в случае общей анестезии целесообразно отдавать предпочтение севофурану, последствия применения которого, согласно основному массиву эмпирических данных, относительно менее неблагоприятны в сравнении с другими препаратами, особенно в случае однократного кратковременного (менее 3 ч) воздействия. При этом наибольшая нейротоксичность анестетиков, воздействующих в антен- и интранатальном периодах, и, как результат, наиболее неблагоприятные последствия для когнитивного развития детей сопряжены с периодами активного синаптогенеза и миелинизации нейронов головного мозга, которые приходятся на третий триместр внутриутробного развития и период раннего детства. Воздействие анестетиков именно в эти периоды сопряжено с наибольшим риском нарушений когнитивного развития ребенка, в числе которых наиболее часто отмечаются нарушения памяти и снижение обучаемости, а также, несколько реже, нарушения перцептивных процессов, речи и моторной активности, составляющей в раннем детстве фундамент развития интеллектуальных функций.

## Заключение

С помощью систематического обзора публикаций выявлено пять групп факторов, опосредующих анте- и интранатальное влияние анестезии на когнитивное развитие ребенка в период раннего детства. К числу этих факторов относятся вид анестезии, тип анестетика, период развития, на который приходится его воздействие, частота и длительность воздействия, а также дозировка и концентрация вещества. Наиболее уязвимыми для анте- и интранатальной анестезии когнитивными функциями в раннем детстве являются память и способность к обучению, а также речь, перцептивные процессы и моторная активность, развитие которой в раннем детстве является условием становления интеллектуального потенциала. Обобщая сведения, представленные в проанализированных публикациях, можно констатировать, что в контексте рисков нарушений нейрокогнитивного развития, сопряженных с воздействием анестетиков в период внутриутробного развития и в процессе родов, регионарная анестезия является наиболее безопасным вариантом обезболивания как при оперативном родоразрешении, так и при неакушерских операциях у беременных. При общей анестезии предпочтение необходимо отдавать севофлану, который на сегодня является наиболее безопасным анестетиком в акушерстве и применение которого сопряжено с наименьшими рисками негативных последствий для когнитивного статуса ребенка в период раннего детства.

Следует отметить ряд ограничений, первое из них связано с формальными критериями отбора публикаций, материал которых был проанализирован в данном обзоре. Поиск публикаций осуществлялся только среди материалов, размещенных в базах Web of Science и PubMed, иные публикации могли быть включены в обзор только в результате анализа библиографических списков статей, индексируемых этими базами. Кроме того, мы анализировали только русско- и англоязычные публикации, не рассматривая материалы, опубликованные на других языках.

Второе ограничение связано с содержательными критериями отбора публикаций, которые оказались довольно разнородными и позволили объединить в одном обзоре результаты ретро- и проспективных контролируемых исследований, проведенных на моделях когнитивного развития как детей раннего возраста, так и животных в эквивалентных возрастных диапазонах. Это ограничение отражает общие тенденции, типичные для современных исследований влияния анте- и интранатальной анестезии на когнитивное развитие детей, и определяет трудности, связанные с контролем надежности исследовательских результатов. В случае

ретроспективных исследований эти трудности определяются невозможностью контролировать дополнительные факторы, которые могут, наряду с анестезией, оказывать влияние на нейрокогнитивный статус детей в период раннего детства [67], и размеры эффектов в таких исследованиях, как правило, невелики [70]. В случае проспективных исследований степень контроля исследователя над дополнительными факторами возрастает, однако не является полной. Кроме того, дискуссионным, несмотря на широкую распространенность, является применение модели поведения животных для анализа кратко- и долгосрочных последствий анте- и интранатальных воздействий анестезии: подчеркивается, что такие исследования могут демонстрировать закономерности, уникальные для соответствующего вида, а также отмечаются различия результатов между животными и людьми, обусловленные разницей в продолжительности жизни, не позволяющей прогнозировать нейрокогнитивные последствия влияния анестезии на детей с опорой на данные, которые были получены в исследованиях на моделях животных [35]. Помимо того, последствия анте- и интранатального воздействия анестезии на когнитивное развитие детей, вероятно, могут быть довольно долгосрочными и проявиться не в раннем детстве, а манифестировать на последующих этапах развития.

Тем не менее обобщение эмпирических сведений, представленных в данном обзоре, представляется важным шагом на пути систематизации сведений о влиянии анестезии в анте- и интранатальном периодах на когнитивное развитие в период раннего детства. Результаты этого систематического обзора могут быть использованы в практике акушерской, неонатальной и педиатрической анестезиологии, а также при планировании дальнейших исследований в соответствующем проблемном поле.

## Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Статья подготовлена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, проект № 19-113-50308.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** Ю.С. Александрович — концепция и дизайн статьи; И.А. Горьковая — подготовка текста статьи к публикации; А.В. Микляева — поисково-аналитическая работа. Все авторы прочли и одобрили финальную версию до публикации, а также согласны принять на себя ответственность за содержание статьи.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белов А.В., Пырегов А.В., Хапчаев И.Ю. Неакушерские операции в акушерстве. Анестезия, принципы ведения, риски // *Тольяттинский медицинский консилиум*. — 2017. — № 5–6. — С. 59–62. [Belov AV, Pyregov AV, Narchaev IYu. Neakusherskie operacii v akusherstve. Anesteziya, principy vedeniya, riski. *Tol'yatinskij medicinskij konsilium*. 2017;(5–6):59–62. (In Russ.)]
2. Loftis GK, Collins SB, McDowell M. Anesthesia-induced neuronal apoptosis during synaptogenesis: a review of the literature. *AANA J*. 2012;80(4):291–298.
3. Satomoto M. Postoperative Cognitive Function Following General Anesthesia in Children. In: Cascella M. (ed.) *General Anesthesia Research. Neuromethods*. 2020;150:159–166. doi: [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9891-3\\_10](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9891-3_10)
4. Perna RB, Loughan AR, Le JA, Hertz J. Prenatal and Perinatal Anesthesia and the Long-Term Cognitive Sequelae: A Review. *Applied Neuropsychology: Child*. 2015;4(1):65–71. doi: <https://doi.org/10.1080/21622965.2013.779275>
5. Ikonomidou C, Bosch F, Miksa M, et al. Blockade of NMDA Receptors and Apoptotic Neurodegeneration in

- the Developing Brain. *Science*. 1999;283(5398):70–74. doi: <https://doi.org/10.1126/science.283.5398.70>
6. Andropoulos DB. Effect of Anesthesia on the Developing Brain: Infant and Fetus. *Fetal Diagn Ther*. 2018;43(1):1–11. doi: <https://doi.org/10.1159/000475928>
  7. Ikonomidou C, Bittigau P, Koch C, et al. Neurotransmitters and apoptosis in the developing brain. *Biochem Pharmacol*. 2001;62:401–405. doi: [https://doi.org/10.1016/s0006-2952\(01\)00696-7](https://doi.org/10.1016/s0006-2952(01)00696-7)
  8. Sun L. Early childhood general anaesthesia exposure and neurocognitive development. *Br J Anaesth*. 2010;105:i61–i68. doi: <https://doi.org/10.1093/bja/aeq302>
  9. Disma N, Clunies-Ross N, Chalkiadis GA. Is spinal anaesthesia in young infants really safer and better than general anaesthesia? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2018;31(3):302–307. doi: <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000578>
  10. Пантелеева М.В., Овезов А.М., Котов А.С., и др. Послеоперационная когнитивная дисфункция у детей (обзор литературы) // *Русский медицинский журнал*. — 2018. — № 9. — С. 52–56. [Panteleeva MV, Ovezov AM, Kotov AS, et al. Postoperative cognitive dysfunction in children (Literature review). *Russian Medical Journal*. 2018;9:52–56. (In Russ.)]
  11. Коттрелл Д.Е. Этот хрупкий мозг — очень юный и старый // *Анестезиология и реаниматология*. — 2012. — № 4. — С. 5–12. [Cottrell DE. Fragile brain — the very young and the old. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2012;4:5–12. (In Russ.)]
  12. Mandim BLS. Review of Anesthesia for Non-Obstetrical Surgery during Pregnancy. *J Community Med Health Educ*. 2015;5:346. doi: <https://doi.org/10.4172/2161-0711.1000346>
  13. Diana P, Joksimovic SM, Faisant A, Jevtovic-Todorovic V. Early exposure to general anesthesia impairs social and emotional development in rats. *Mol Neurobiol*. 2020;57(1):41–50. doi: <https://doi.org/10.1007/s12035-019-01755-x>
  14. Zou X, Patterson TA, Divine RL, et al. Prolonged exposure to ketamine increases neurodegeneration in the developing monkey brain. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2009;27:727–731. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2009.06.010>
  15. Рязанова О.В., Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Влияние анестезии при оперативном родоразрешении на неврологический статус новорожденного // *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. — 2012. — Т. 6. — № 3. — С. 38–43. [Ryazanova OV, Aleksandrovich YuS, Pshenisnov KV. Effect of anesthesia on neurological status of newborn in abdominal delivery. *Regional Anesthesia and Acute Pain Management Journal*. 2012;6(3):38–43. (In Russ.)]
  16. Александрович Ю.С., Рязанова О.В., Муриева Э.А., и др. Влияние анестезии при абдоминальном родоразрешении на неврологический статус новорожденного в раннем неонатальном периоде // *Анестезиология и реаниматология*. — 2011. — № 1. — С. 15–18. [Aleksandrovich YuS, Ryazanova OV, Murieva EA, et al. Vliyanie anestezii pri abdominal'nom rodorazreshenii na neurologicheskij status novorozhdenного v ranem neonatal'nom periode. *Anesteziology i Reanimatologiya*. 2011;1:15–18. (In Russ.)]
  17. Sprung J, Flick RP, Wilder RT, et al. Anesthesia for cesarean delivery and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology*. 2009;111(2):302–310. doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181ad4f81>
  18. Algert CS, Bowen JR, Warwick BG, et al. Regional block versus general anaesthesia for caesarean section and neonatal outcomes: a population-based study. *BMC Medicine*. 2009;7:20. doi: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-7-20>
  19. Yahalom B, Athiraman U, Soriano SG, et al. Spinal anesthesia in infant rats: development of a model and assessment of neurologic outcomes. *Anesthesiology*. 2011;114(6):1325–1335. doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31821b5729>
  20. Golub MS, Germann SL. Perinatal bupivacaine and infant behavior in rhesus monkeys. *Neurotoxicol Teratol*. 1998;20(1):29–41. doi: [https://doi.org/10.1016/s0892-0362\(97\)00068-8](https://doi.org/10.1016/s0892-0362(97)00068-8)
  21. Sepkoski CM, Lester BM, Ostheimer GW, Brazelton TB. The effects of maternal epidural anesthesia on neonatal behavior during the first month. *Dev Med Child Neurol*. 1992;34(12):1072–1080. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1992.tb11419.x>
  22. Abd-Elsayed AA, Díaz-gómez J, Barrett G, et al. A case series discussing the anaesthetic management of pregnant patients with brain tumours. *F1000Research*. 2013;2:92. doi: <https://doi.org/10.12688/f1000research.2-92.v2>
  23. Bacon RC, Razis PA. The effect of propofol sedation in pregnancy on neonatal condition. *Anaesthesia*. 1994;49(12):1058–1060. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.1994.tb04356.x>
  24. Aydin GB, Coskun F, Sahin A, Aypar U. Influence of sevoflurane and desflurane on neurological and adaptive capacity scores in newborns. *Saudi Med J*. 2008;29(6):841–846
  25. Xiong M, Li J, Alhashem HM, et al. Propofol exposure in pregnant rats induces neurotoxicity and persistent learning deficit in the offspring. *Brain Sci*. 2014;4(2):356–375. doi: <https://doi.org/10.3390/brainsci4020356>
  26. Zhong L, Luo F, Zhao W, et al. Propofol exposure during late stages of pregnancy impairs learning and memory in rat offspring via the BDNF-TrkB signalling pathway. *J Cell Mol Med*. 2016;20(10):1920–1931. doi: <https://doi.org/10.1111/jcmm.12884>
  27. Chen D, Qi X, Zhuang R, et al. Prenatal propofol exposure down-regulates NMDA receptor expression and causes cognitive and emotional disorders in rats. *Eur J Pharmacol*. 2019;843:268–276. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.11.032>
  28. Song R, Xiaomin L, Mengyuan P, et al. Maternal Sevoflurane Exposure Causes Abnormal Development of Fetal Prefrontal Cortex and Induces Cognitive Dysfunction in Offspring. *Stem Cells International*. 2017;2017:11. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/6158468>
  29. Chai D, Yan J, Li C, et al. Sevoflurane inhibits neuronal migration and axon growth in the developing mouse cerebral cortex. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(7):6436–6455. doi: <https://doi.org/10.18632/aging.103041>
  30. Xu L, Xu Q, Xu F, et al. MicroRNA-325-3p prevents sevoflurane-induced learning and memory impairment by inhibiting Nupr1 and C/EBPβ/IGFBP5 signaling in rats. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(6):5209–5220. doi: <https://doi.org/10.18632/aging.102942>
  31. Chung W, Yoon S, Shin YS. Multiple exposures of sevoflurane during pregnancy induces memory impairment in young female offspring mice. *Korean J Anesthesiol*. 2017;70(6):642–647. doi: <https://doi.org/10.4097/kjae.2017.70.6.642>
  32. Yang T, Zhuang L, Rei Fidalgo AM, et al. Xenon and sevoflurane provide analgesia during labor and fetal brain protection in a perinatal rat model of hypoxia-ischemia. *PLoS One*. 2012;7(5):e37020. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037020>
  33. Velly LJ, Canas PT, Guillet BA, et al. Early anesthetic preconditioning in mixed cortical neuronal-glia cell cultures subjected to oxygen-glucose deprivation: the role of adenosine triphosphate dependent potassium channels and reactive oxygen species in sevoflurane-induced neuroprotection. *Anesth Analg*. 2009;108(3):955–963. doi: <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e318193fee7>
  34. Luo F, Hu Y, Zhao W, et al. Maternal Exposure of Rats to Isoflurane during Late Pregnancy Impairs Spatial Learning and Memory in the Offspring by Up-Regulating the Expression of Histone Deacetylase 2. *PLoS One*. 2016;11(8):e0160826. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160826>
  35. Rizzi S, Carter LB, Ori C, Jevtovic-Todorovic V. Clinical anesthesia causes permanent damage to the fetal guinea pig brain. *Brain Pathol*. 2008;18(2):198–210. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2007.00116.x>
  36. Li Y, Lianga G, Wangab S, et al. Effects of fetal exposure to isoflurane on postnatal memory and learn-

- ing in rats. *Neuropharmacology*. 2007;53(8):942–950. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2007.09.005>
37. Zou S, Wei ZZ, Yue Y, et al. Desflurane and Surgery Exposure During Pregnancy Decrease Synaptic Integrity and Induce Functional Deficits in Juvenile Offspring Mice. *Neurochem Res*. 2020;45(2):418–427. doi: <https://doi.org/10.1007/s11064-019-02932-z>
  38. Paule MG, Li M, Allen RR, et al. Ketamine anesthesia during the first week of life can cause long-lasting cognitive deficits in rhesus monkeys. *Neurotoxicology and Teratology*. 2011;33:220–230. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2011.01.001>
  39. Zhao T, Li C, Wei W, et al. Prenatal ketamine exposure causes abnormal development of prefrontal cortex in rat. *Sci Rep*. 2016;6:26865. doi: <https://doi.org/10.1038/srep26865>
  40. Fujinaga M, Baden JM. Methionine prevents nitrous-oxide induced teratogenicity in rat embryos grown in culture. *Anesthesiology*. 1994;81:184–189. doi: <https://doi.org/10.1097/0000542-199407000-00025>
  41. Vallejo MC, Zakowski MI. Pro-Con Debate: Nitrous Oxide for Labor Analgesia. *Biomed Res Int*. 2019;2019:4618798. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/4618798>
  42. Liu J, Zhao Y, Yang J, et al. Neonatal repeated exposure to isoflurane not sevoflurane in mice reversibly impaired spatial cognition at juvenile-age. *Neurochemical Research*. 2017;42(2):595–605. doi: <https://doi.org/10.1007/s11064-016-2114-7>
  43. Kodama M, Satoh Y, Otsubo Y, et al. Neonatal desflurane exposure induces more robust neuroapoptosis than do isoflurane and sevoflurane and impairs working memory. *Anesthesiology*. 2011;115:979–991. doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318234228b>
  44. Satomoto M, Satoh Y, Terui K, et al. Neonatal exposure to sevoflurane induces abnormal social behaviors and deficits in fear conditioning in mice. *Anesthesiology*. 2009;110:628–637. doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181974fa2>
  45. Block R, Magnotta V, Bayman E, et al. Are Anesthesia and Surgery During Infancy Associated with Decreased White Matter Integrity and Volume During Childhood? *Anesthesiology*. 2017;127(5):788–799. doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001808>
  46. Stratmann G, Lee J, Sall JW, et al. Effect of general anesthesia in infancy on long-term recognition memory in humans and rats. *Neuropsychopharmacology*. 2014;39:2275–2287. doi: <https://doi.org/10.1038/npp.2014.134>
  47. Vutskits L, Davidson A. Update on developmental anesthesia neurotoxicity. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2017;30(3):337–342. doi: <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000461>
  48. Block RI, Thomas JJ, Bayman EO, et al. Are anesthesia and surgery during infancy associated with altered academic performance during childhood? *Anesthesiology*. 2012;117(3):494–503. doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182644684>
  49. Bartels M, Althoff RR, Boomsma DI. Anesthesia and cognitive performance in children: no evidence for a causal relationship. *Twin. Res. Hum. Genet*. 2009;12(3):246–253. doi: <https://doi.org/10.1375/twin.12.3.246>
  50. Sun LS, Li G, Miller TL, et al. Association between a single general anesthesia exposure before age 36 months and neurocognitive outcomes in later childhood. *JAMA*. 2016;315:2312–2320. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.6967>
  51. Kalkman CJ, Peelen L, Moons KG, et al. Behavior and development in children and age at the time of first anesthetic exposure. *Anesthesiology*. 2009;110(4):805–812. doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31819c7124>
  52. Jevtovic-Todorovic V. Exposure of Developing Brain to General Anesthesia: What Is the Animal Evidence? *Anesthesiology*. 2018;128(4):832–839. doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002047>
  53. Creeley C., Dikranian G., Dissen L. et al. Propofol-induced apoptosis of neurones and oligodendrocytes in fetal and neonatal rhesus macaque brain. *British Journal of Anaesthesia*. 2013;110(1):i29–i38. doi: <https://doi.org/10.1093/bja/aet173>
  54. Van der Veeken L, Van der Merwe J, Devroe S, et al. Maternal surgery during pregnancy has a transient adverse effect on the developing fetal rabbit brain. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(4):355.e1–355.e19. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.07.029>
  55. Davidson AJ, Disma N, de Graaff JC, et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years of age after general anaesthesia and awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:239–250. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00608-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00608-X)
  56. Diana P, Joksimovic SM, Faisant A, Jevtovic-Todorovic V. Early exposure to general anesthesia impairs social and emotional development in rats. *Mol Neurobiol*. 2020;57(1):41–50. doi: <https://doi.org/10.1007/s12035-019-01755-x>
  57. Zhang Q, Luo F, Zhao W, et al. Effect of prolonged anesthesia with propofol during early pregnancy on cognitive function of offspring rats. *Chinese Journal of Anesthesiology*. 2014;34(9):1051–1053. doi: <https://doi.org/10.1111/jcmm.13524>
  58. Brambrink AM, Evers AS, Avidan MS, et al. Ketamine-induced neuroapoptosis in the fetal and neonatal rhesus macaque brain. *Anesthesiology*. 2012;116(2):372–384. doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318242b2cd>
  59. Yu Z, Wang J, Wang H, et al. Effects of Sevoflurane Exposure During Late Pregnancy on Brain Development and Beneficial Effects of Enriched Environment on Offspring Cognition. *Cell Mol Neurobiol*. 2020;1–14. doi: <https://doi.org/10.1007/s10571-020-00821-6>
  60. Lu Y, Huang Y, Jiang J, et al. Neuronal apoptosis may not contribute to the long-term cognitive dysfunction induced by a brief exposure to 2% sevoflurane in developing rats. *Biomed Pharmacother*. 2016;78:322–328. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.01.034>
  61. Wu Z, Zhang Y, Yang X, Zhao P. Maternal Treadmill Exercise Reduces the Neurotoxicity of Prenatal Sevoflurane Exposure in Rats via Activation of p300 Histone Acetyltransferase. *Neurochem Res*. 2020;45(7):1626–1635. doi: <https://doi.org/10.1007/s11064-020-03023-0>
  62. Noguchi KK, Johnson SA, Dissen GA, et al. Isoflurane exposure for three hours triggers apoptotic cell death in neonatal macaque brain. *British Journal of Anaesthesia*. 2017;119(3):524–531. doi: <https://doi.org/10.1093/bja/aex123>
  63. Wang S, Peretich K, Zhao Y, et al. Anesthesia-Induced Neurodegeneration in Fetal Rat Brains. *Pediatr Res*. 2009;66:435–440. doi: <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3181b3381b>
  64. Suehara T, Morishita J, Ueki M, et al. Effects of sevoflurane exposure during late pregnancy on brain development of offspring mice. *Pediatric Anaesthesia*. 2016;26:52–59. doi: <https://doi.org/10.1111/pan.12785>
  65. Wilder RT, Flick RP, Sprung J, et al. Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology*. 2009;110(4):796–804. doi: <https://doi.org/10.1097/01.anes.0000344728.34332.5d>
  66. Sprung J, Flick RP, Katusic SK, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder after early exposure to procedures requiring general anesthesia. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(2):120–129. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2011.11.008>
  67. Flick RP, Katusic SK, Colligan RC, et al. Cognitive and behavioral outcomes after early exposure to anesthesia and surgery. *Pediatrics*. 2011;128(5):e1053–e1061. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2011-0351>
  68. Wu Z, Li X, Zhang Y, et al. Effects of Sevoflurane Exposure During Mid-Pregnancy on Learning and Memory in Offspring Rats: Beneficial Effects of Maternal Exercise. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2018;12:122. doi: <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00122>
  69. Shen F-Y, Song Y-C, Guo F, et al. Cognitive Impairment and Endoplasmic Reticulum Stress Induced by Repeated Short-Term Sevoflurane Exposure in Early Life of Rats. *Front. Psychiatry*. 2018;9:332. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00332>

70. Fang F, Song R, Ling X, et al. Multiple sevoflurane anesthesia in pregnant mice inhibits neurogenesis of fetal hippocampus via repressing transcription factor Pax6. *Life Sciences*. 2017;175:16–22. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.03.003>
71. Bellinger DC. What is an adverse effect? A possible resolution of clinical and epidemiological perspectives on neurobehavioral toxicity. *Environ Res*. 2004;95(3):394–405. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2003.07.013>

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Александрович Юрий Станиславович**, д.м.н., профессор [*Yury S. Aleksandrovich*, MD, PhD, Professor];  
адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2 [address: 2 Litovskaya str., 194100, Saint Petersburg, Russia];  
e-mail: [jalex1963@mail.ru](mailto:jalex1963@mail.ru), SPIN-код: 2225-1630, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2131-4813>

**Горьковская Ирина Алексеевна**, д.психол.н., профессор [*Irina A. Gorkovaya*, PhD in Psychological Sciences, Professor];  
e-mail: [iralgork@mail.ru](mailto:iralgork@mail.ru), SPIN-код: 1604-2157, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1488-4746>

**Микляева Анастасия Владимировна**, д.психол.н., доцент [*Anastasia V. Miklyaeva*, PhD in Psychological Sciences, Associate Professor]; e-mail: [a.miklyaeva@gmail.com](mailto:a.miklyaeva@gmail.com), SPIN-код: 9471-8985, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8389-2275>

Л.А. Шпагина, Н.В. Камнева, И.С. Шпагин,  
О.С. Котова, Е.В. Аникина, Д.А. Герасименко

Новосибирский государственный медицинский университет,  
Новосибирск, Российская Федерация

# Молекулярные маркеры профессиональной хронической обструктивной болезни легких в сочетании с сердечной недостаточностью

**Обоснование.** Сердечная недостаточность (СН) — распространенное коморбидное состояние у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Особенности сочетанной патологии ХОБЛ и СН достаточно исследованы в популяции курильщиков табака. Данных о биомеханизмах и клинико-функциональных отличиях профессиональной хронической обструктивной болезни легких (ПХОБЛ) в сочетании с СН все еще недостаточно. Профессиональная ХОБЛ и СН имеют общие симптомы и схожие функциональные нарушения. В этой связи в клинической практике сохраняется потребность в новых маркерах СН у больных ПХОБЛ. **Цель исследования** — определить молекулярные маркеры, ассоциированные с ПХОБЛ в сочетании с СН. **Методы.** Выполнено одноцентровое проспективное когортное наблюдательное исследование больных ПХОБЛ в сравнении с ХОБЛ вследствие курения табака. Проведена стратификация в зависимости от наличия СН: ПХОБЛ в сочетании с СН ( $n = 63$ ), ПХОБЛ без коморбидности ( $n = 52$ ), ХОБЛ в сочетании с СН ( $n = 41$ ), ХОБЛ без коморбидности ( $n = 74$ ). Контрольная группа — условно здоровые лица ( $n = 115$ ). Группы были сопоставимы по демографическим характеристикам, продолжительности ХОБЛ и СН. Диагноз ХОБЛ устанавливали по критериям GOLD 2011–2020, СН — в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями. Профессиональными этиологическими факторами ХОБЛ были кремнийсодержащая пыль, органические растворители, пары металлов. Определяли клинико-функциональные характеристики ХОБЛ и СН, сывороточные концентрации хемокина лиганда 18, протеина S-100β, тропонина, N-конецвого предшественника мозгового натрийуретического пептида, фактора Виллебранда, С-реактивного белка методом твердофазного иммуноферментного анализа «сэндвич»-типа, фибриногена — модифицированным методом Клаусса, общей лактатдегидрогеназы, общей креатинфосфокиназы, аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы — стандартным кинетическим методом. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала. Взаимосвязи определяли многофакторной линейной регрессией. **Результаты.** ПХОБЛ в сочетании с СН отличалась наибольшими сывороточными концентрациями PARC-CCL18, NT-pro-BNP, протеина S100β, тропонина, фактора Виллебранда, фибриногена. Эти же факторы были взаимосвязаны со стажем работы: для PARC-CCL18  $B = 1,1$ ; NT-pro-BNP  $B = 0,9$ ; протеина S100β  $B = 1,3$ ; тропонина  $B = 0,8$ ; фактора Виллебранда  $B = 1,5$ ; фибриногена  $B = 1,1$ . Молекулярные факторы были ассоциированы с основными клинико-функциональными характеристиками фенотипа. Наилучшими биохимическими предикторами СН у больных ПХОБЛ были PARC-CCL18 ( $B = 1,1$ ;  $p = 0,002$ ), NT-pro-BNP ( $B = 1,5$ ;  $p = 0,001$ ), протеин S100β ( $B = 1,2$ ;  $p = 0,002$ ), тропонин ( $B = 0,9$ ;  $p = 0,003$ ). Результаты представлены с поправкой на пол, возраст, длительность ХОБЛ и сердечной недостаточности, ОФВ1. **Заключение.** Коморбидная патология ПХОБЛ и СН может рассматриваться как отдельный субфенотип. Перспективными молекулярными маркерами СН у больных профессиональной ХОБЛ являются сывороточные концентрации PARC-CCL18, NT-pro-BNP, протеина S100β, тропонина I.

**Ключевые слова:** ХОБЛ, сердечная недостаточность, коморбидность, профессиональные заболевания

**Для цитирования:** Шпагина Л.А., Камнева Н.В., Шпагин И.С., Котова О.С., Аникина Е.В., Герасименко Д.А. Молекулярные маркеры профессиональной хронической обструктивной болезни легких в сочетании с сердечной недостаточностью. Вестник РАМН. 2020;75(5):541–551. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1381>

## Обоснование

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — тяжелое прогрессирующее заболевание, характеризующееся необратимым ремоделированием и нарушением функции бронхолегочной системы. Несмотря на принимаемые меры по снижению распространенности курения, основного этиологического фактора ХОБЛ [1], заболеваемость и смертность остаются весьма значительными. По распространенности ХОБЛ занимает третий ранг из хронических неинфекционных заболеваний, смертность составляет 41,9 на 100 тыс. населения, или 5,7% всех случаев [2]. Промышленный аэрозоль — доказанный этиологический фактор ХОБЛ. По данным Global Burden of Disease Study, добавочный популяционный риск ХОБЛ, обусловленный воздействием профессиональных факторов, равняется 17%. Условия труда являлись причиной 460 100 смертельных случаев от ХОБЛ в 2016 г. [3]. Профессиональные этиологические факторы влияют на патогенетические и клинико-функциональные

особенности ПХОБЛ, дифференцирующие профессиональное заболевание от общей популяции больных ХОБЛ. Это позволяет считать ПХОБЛ отдельным фенотипом [4, 5]. Вероятно, особенности системного воспаления могут определять и формирование паттерна коморбидности.

Хроническая обструктивная болезнь легких часто сочетается с другими заболеваниями и прежде всего — с сердечно-сосудистой патологией. ХОБЛ увеличивает риск ишемической болезни сердца (ИБС) на 74%, сердечной недостаточности (СН) — в 2,2 раза независимо от традиционных сердечно-сосудистых факторов риска [6]. В условиях коморбидности взаимное влияние биомеханизмов двух заболеваний приводит к их патоморфозу. Сердечная недостаточность увеличивает риск смерти больных ХОБЛ на 88% [7], риск госпитализаций по причине ХОБЛ — в 3 раза [8]. ХОБЛ увеличивает риск смерти больных СН на 31%, риск госпитализаций — на 33% [9]. Взаимосвязи ХОБЛ и дисфункции миокарда обусловлены несколькими биомеханизмами, главным из которых считают воспале-

ние. Персистирующий неспецифический иммунный ответ респираторной системы на ингаляцию повреждающих частиц сопровождается уклонением цитокинов и других воспалительных факторов в системный кровоток, где они взаимодействуют с сосудистой стенкой и миокардом [10]. Это приводит к ремоделированию сосудов с повышением жесткости сосудистой стенки и прогрессированием атеросклероза, а также к гипертрофии, фиброзу и дисфункции миокарда [11–13]. Особый интерес представляет изучение сочетанной формы патологии ПХОБЛ и СН. Можно предположить отличия биомеханизмов коморбидности ПХОБЛ и СН от ХОБЛ у курильщиков табака с СН и их взаимосвязи с патогенетическими и клинико-функциональными особенностями ПХОБЛ. Дополнительно на формирование СН могут влиять кардиотоксичные компоненты промышленных аэрозолей [14]. Определение патогенетических отличий позволит выявить перспективные молекулярные маркеры сочетанной патологии. В клинической практике существуют объективные трудности диагностики СН у больных ПХОБЛ. Оба заболевания имеют сходные симптомы, такие как одышка, кашель, снижение переносимости физической нагрузки. Ограничение воздушного потока, подобное ПХОБЛ, может быть обусловлено отеком слизистой бронхов и мелких бронхов при СН. Десатурация характерна для обоих состояний [15]. Повышение уровня биомаркера СН сывороточного N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP) у больных ПХОБЛ может быть обусловлено легочной гипертензией [16]. Следовательно, дальнейший поиск маркеров сердечной недостаточности у больных ПХОБЛ является актуальным.

**Цель исследования** — определить молекулярные маркеры, ассоциированные с профессиональной хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с сердечной недостаточностью.

## Методы

### Дизайн исследования

Дизайн исследования — одноцентровое проспективное когортное наблюдательное. Исследуемых включали в три группы: основная — больные ПХОБЛ, группа сравнения — больные ХОБЛ вследствие курения табака, группа контроля — условно здоровые лица. После набора участников по критериям включения и исключения группы были сопоставлены методом подбора по индексу соответствия, или псевдорандомизации. Способ подбора пар 1:1 с помощью поиска «ближайшего соседа». Ковариатами для сопоставления были демографические данные (пол и возраст) и продолжительность респираторных симптомов. В итоге в каждую группу было включено по 115 человек. В дальнейшем основная группа и группа сравнения были стратифицированы на основании наличия или отсутствия сердечной недостаточности. Подгруппа ПХОБЛ и СН составила 63 больных, ПХОБЛ без СН — 52 человека, ХОБЛ у курящих в сочетании с СН — 41, без СН — 74 участника.

Диагноз ХОБЛ устанавливали на основании критериев GOLD 2011–2020 — отношения постбронходилаторного объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ)

542

L.A. Shpagina, N.V. Kamneva, I.S. Shpagin, O.S. Kotova, E.V. Anikina, D.A. Gerasimenko

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

## Molecular Markers in Occupational Chronic Obstructive Pulmonary Disease Comorbid with Heart Failure

**Background.** Comorbid heart failure (HF) is common in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Comorbid condition features are studied well in COPD due to tobacco smoke. There is a lack of data about mechanisms, clinical and functional specificity of occupational COPD and HF comorbidity. As occupational COPD and HF share common symptoms and sometimes lung function disorders, there is an unmet need in new markers of HF in occupational COPD. **Aims** — to establish molecular markers associated with occupational COPD with HF comorbidity. **Methods.** Subjects with occupational COPD were enrolled in a single-center prospective cohort observational study. Comparison group — COPD due to tobacco smoke. Then groups were stratified according to HF so the following subgroups were compared: occupational COPD with HF (n = 63), occupational COPD without HF (n = 52), COPD due to tobacco smoke with HF (n = 41), COPD due to tobacco smoke without HF (n = 74). Control group — healthy people (n = 115). Groups were matched by demographics, duration of COPD and HF. COPD was diagnosed according to GOLD 2011–2020 criteria, HF — according to Russian Federal clinical guidelines. Occupational etiological factors were silica dust, organic solvents, metal fumes. Clinical and functional characteristics of COPD and HF were obtained. Serum levels of pulmonary and activation-regulated chemokine (PARC/CCL18), protein S100β, troponin, N terminal pro brain natriuretic peptide (NT-pro-BNP), von Willebrand factor, C-reactive protein were measured by enzyme linked immunosorbent assay, fibrinogen were measured by Clauss method, lactate dehydrogenase, creatine phosphokinase, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase were measured by standard biochemical method. Data are presented as median and interquartile range. Linear regression were used to explore relationships. **Results.** The molecular specificity of occupational COPD comorbid with HF were the largest increase in serum concentration of PARC-CCL18, NT-pro-BNP, protein S100β, troponin, von Willebrand factor and fibrinogen. This factors were associated with length of service. For PARC-CCL18 B = 1.1; for NT-pro-BNP B = 0.9; for protein S100β B = 1.3; for troponin B = 0.8, for von Willebrand factor B = 1.5 and for fibrinogen B = 1.1. Molecular factors also were related to phenotype characteristics of COPD and HF. In multiply regression model the best predictors of comorbidity of COPD and HF were PARC-CCL18 (B = 1.1; p = 0.002), NT-pro-BNP (B = 1.5; p = 0.001), protein S100β (B = 1.2; p = 0.002), troponin (B = 0.9; p = 0.003). The model was adjusted for gender, age, duration of COPD and HF, FEV1. **Conclusions.** Occupational COPD comorbid with heart failure is the distinct phenotype. The perspective molecular markers of this phenotype are serum levels of PARC-CCL18, NT-pro-BNP, protein S100β, troponin.

**Keywords:** COPD, heart failure, comorbidity, occupational diseases

**For citation:** Shpagina LA, Kamneva NV, Shpagin IS, Kotova OS, Anikina EV, Gerasimenko DA. Molecular Markers in Occupational Chronic Obstructive Pulmonary Disease Comorbid with Heart Failure. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(5):541–551. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1381>

70% и менее [17]. Хроническую сердечную недостаточность определяли согласно Федеральным клиническим рекомендациям как наличие любых признаков нарушения функции миокарда при эхокардиографии (ЭхоКГ) и/или повышение NT-pro-BNP сыворотки более 125 пг/мл [18].

Все больные получали полный объем терапии согласно GOLD 2011–2020 и Федеральным клиническим рекомендациям [17, 18]. В подгруппе ПХОБЛ и СН для лечения бронхолегочной патологии монотерапию длительнодействующим антихолинергическим препаратом принимал 1 (1,6%) больной, двойную бронходилатацию длительнодействующим антихолинергическим препаратом и бета-2 агонистом — 62 (98,4%) больных, еще 25 (39,7%) больных дополнительно получали ингаляционные глюкокортикостероиды. В подгруппе ХОБЛ и СН монотерапию длительнодействующим антихолинергическим препаратом получал 1 (2,4 %) участник, двойную бронходилатацию — 40 (97,6%) больных, ингаляционные глюкокортикостероиды — 13 (31,7%) больных. Бета-блокаторы были назначены 29 (46,0%) больным ПХОБЛ и СН и 15 (36,6%) больным ХОБЛ у курящих с СН, включая всех больных СН с низкой фракцией выброса и больных ИБС. Все больные СН с низкой фракцией выброса принимали валсартан/сакубитрил. Терапию антагонистами минералокортикоидных рецепторов принимали 2 (3,2%) и 5 (12,2%) больных соответственно. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) получали 4 (6,3%) и 5 (12,2%) пациентов, блокаторы рецепторов ангиотензина 2 — 18 (28,6%) и 15 (36,6%) участников, дигидропиридиновые антигонисты кальция — 22 (34,9%) и 20 (48,8%) участников с гипотензивной целью. Ди-

уретики принимали 7 (11,1%) больных ПХОБЛ с СН и 11 (26,8%) больных ХОБЛ с СН.

### Критерии соответствия

Критерии включения и невключения в исследование представлены в табл. 1.

### Условия проведения

База исследования — Городская клиническая больница № 2 г. Новосибирска (центр профессиональной патологии, отделение терапии стационара, отделение профилактики, терапевтические отделения поликлиники, региональный амбулаторный консультативно-диагностический центр).

### Продолжительность исследования

Оценивали характеристики фенотипов ХОБЛ и СН исходно и через 12 мес. Исследование сывороточных биомаркеров выполняли при включении больных в исследование.

### Исходы исследования

Объект исследования — закономерности развития сочетанной патологии ПХОБЛ и СН. Предмет исследования — молекулярные факторы воспаления и органических повреждений, их взаимосвязи с условиями труда и клинико-функциональными особенностями фенотипа.

### Методы регистрации исходов

Для гигиенического анализа условий труда использовали данные из санитарно-гигиенических характеристик

Таблица 1. Критерии включения и невключения в исследование

Критерии включения		
ПХОБЛ	ХОБЛ вследствие курения табака	Группа контроля
Информированное согласие на участие в исследовании		
Мужчины и женщины в возрасте от 45 до 70 лет		
Диагноз ХОБЛ		
Работа в условиях воздействия промышленных пылей, токсичных газов, паров, дымов с превышением ПДК в воздухе рабочей зоны. Стаж работы в указанных условиях на момент дебюта симптомов ХОБЛ не менее 10 лет. Отсутствие симптомов ХОБЛ при первом поступлении на работу в условиях воздействия промышленных аэрозолей по данным предварительного медицинского осмотра	Курение табака не менее 5 лет. Индекс пачко-лет не менее 10. Отсутствие факта работы в неблагоприятных условиях труда	Отсутствие выявляемых доступными в клинической практике методами острых заболеваний, травм, отравлений, хронических заболеваний, клинически значимых врожденных дефектов. Отсутствие факта работы в неблагоприятных условиях труда
Критерии невключения		
ПХОБЛ	ХОБЛ вследствие курения табака	Группа контроля
Отсутствие информированного согласия больного на участие в исследовании		
Наличие противопоказаний к диагностическим процедурам, предусмотренным протоколом исследования		
Другие, кроме ХОБЛ, заболевания бронхолегочной системы: бронхиальная астма, интерстициальные болезни легких, муковисцидоз, нагноительные заболевания легких и плевры		
Сердечно-сосудистые заболевания и СН до начала работы в условиях воздействия промышленных аэрозолей и появления респираторных симптомов		
Заболевания клапанного аппарата сердца		
Воспалительные заболевания миокарда		
Тиреотоксикоз, сахарный диабет, ожирение 3-й степени по классификации ВОЗ		

условий труда работника, составленных экспертами отдела надзора по гигиене труда, коммунальной гигиене Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Новосибирской области на момент первичной диагностики профессионального заболевания либо из результатов специальной оценки условий труда, предоставленных работодателями. Оценка условий труда соответствовала Р.2.2.2006-05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда».

Для определения особенностей ПХОБЛ при сочетании ее с СН выполнены следующие оценки. Частота всех обострений и обострений с госпитализацией. Обострение понимали как ухудшение симптомов ХОБЛ, которое выходит за рамки ежедневных обычных колебаний, сохраняется в течение 3 сут и более, приводит к изменению применяемой терапии [17]. Больные получили инструкции о необходимости сообщать в исследовательский центр о существенных изменениях их респираторных симптомов, при обострении назначали дополнительный визит. Кроме того, оценка обострений входила в программу запланированных визитов. Оценка тяжести симптомов была проведена при помощи анкеты COPD Assessment Test (CAT) [19]. Уровень тревожности и депрессии определяли при помощи шкалы HADS [20], состояние когнитивных функций — с применением Монреальской шкалы (MoCA) [20]. Выполнены спирография с пробой с бронхолитиком (спирограф MicroLab CareFusion, США) согласно стандарту ERS/ATS, оценка легочной гиперинфляции методом бодиплетизмографии, исследована диффузионная способность легких для монооксида углерода методом однократного вдоха с задержкой дыхания (DL<sub>CO</sub>) (бодиплетизмограф Power Cube Body, Германия), тест 6-минутной ходьбы.

Структура и функция сердца исследованы методом эхокардиографии с тканевым доплером (ультразвуковой сканер Mindray DC-N3, «Шэньчжэнь Майндрэй Био-Медикал Электроникс Ко, Лтд.», КНР). Сердечную недостаточность с низкой фракцией выброса (ФВ) диагностировали, если ФВ левого желудочка была менее 40%, с промежуточной — если значения ФВ левого желудочка находились в диапазоне от 40 до 49%, с сохраненной — при значениях ФВ левого желудочка 50% и более [18]. Функциональный класс определяли согласно классификации Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) [18].

Исследовали парциальное напряжение кислорода (PaO<sub>2</sub>) артериальной крови (анализатор газов и электролитов крови автоматический OPTI (OPTI Medical Systems Inc., США)), проводили пульсоксиметрию (пульсоксиметр MD300 I («Бейджинг Чойс Електроник Технолоджи Ко, Лтд.», КНР)).

Для оценки клеточного типа воспаления выполнены цитологическое исследование индуцированной мокроты и определение эозинофилии крови. Эозинофильный тип воспаления диагностировали, если более 3% лейкоцитов было представлено эозинофилами, нейтрофильный тип — при количестве нейтрофилов 64% и более, пауцигранулоцитарный тип — при содержании эозинофилов менее 3% и нейтрофилов менее 64%. Эозинофильный тип также диагностировали, если в периферической крови выявляли более 300 эозинофилов в 1 мкл и/или если более 3% лейкоцитов составляли эозинофилы.

Для определения особенностей молекулярных механизмов ПХОБЛ в сочетании с СН на системном

уровне исследовали молекулярные маркеры воспаления и органических повреждений. Определяли сывороточные концентрации легочного хемокина, регулируемого активацией/хемокина лиганда 18 (PARC-CCL18), протеина S-100β, тропонина I, NT-pro-BNP, фактора Виллебранда, С-реактивного белка (СРБ) методом твердофазного иммуноферментного анализа «сэндвич»-типа (ELISA) на иммуноферментном 8-канальном планшетном фотометре Expert Plus фирмы ASYS HITECH (Австрия), стандартная длина волны измерения — 450 нм, наборами фирм-производителей. Для исследования уровня фибриногена плазмы применяли модифицированный метод Клаусса. Концентрации общей лактатдегидрогеназы (ЛДГ), общей креатинфосфокиназы (КФК), аланинаминотрансферазы (АлТ) и аспаратаминотрансферазы (АсТ) определяли стандартным УФ кинетическим методом.

### Этическая экспертиза

Исследования проведены в соответствии с этическими принципами проведения научных медицинских исследований с участием человека, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, и с соблюдением этических норм и правил, предусмотренных Бюллетенем Высшей аттестационной комиссии Министерства образования России № 3 от 2002 г. «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека». Проведение исследования одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 111 от 29.11.2018 г.). Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании после подробной беседы с врачом-исследователем.

### Статистический анализ

**Принципы расчета размера выборки.** Объем выборки определялся с учетом требований к надежности и достоверности получаемых результатов при помощи расчета доверительного интервала, который принимался равным 95%.

**Методы статистического анализа данных.** Статистическая обработка данных проведена с использованием программного обеспечения SPSS 24. Применяли стандартные методы описательной статистики. Для шкалированных переменных определяли медиану и межквартильный интервал. Для ординальных и номинальных переменных рассчитывали доли. Группы сравнивали методом Краскела–Уоллиса. Так как число сравниваемых групп превышало 2, применяли поправку Бонферрони. Для сравнения качественных переменных использовали критерий  $\chi^2$ . Взаимосвязи определяли методом линейной регрессии. Для исключения влияния вмешивающихся факторов в модели включали пол, возраст, длительность ХОБЛ, длительность сердечной недостаточности, ОФВ1. Критический уровень значимости  $p = 0,05$ .

### Результаты

#### Объекты (участники) исследования

Характеристика больных представлена в табл. 2.

Профессиональный генез ХОБЛ установлен по результатам экспертизы, проведенной в центре профпатологии г. Новосибирска.

На рабочих местах больные ПХОБЛ подвергались воздействию неорганической пыли в пределах 2–9,7 предельно

Таблица 2. Характеристики больных

Параметр	ПХОБЛ		ХОБЛ вследствие курения табака		Группа контроля (n = 115)	p
	Сердечная недостаточность (n = 63)	Без сердечной недостаточности (n = 52)	Сердечная недостаточность (n = 41)	Без сердечной недостаточности (n = 74)		
Возраст, лет	61 (53; 64)	59,5 (55; 68)	60,5 (54; 62)	59 (55; 68)	57 (54; 59)	0,4
Пол, n (%): • мужчины • женщины	44 (69,8) 19 (30,2)	35 (67,3) 17 (32,7)	29 (70,7) 12 (29,3)	50 (67,6) 24 (32,4)	79 (68,7) 36 (31,3)	0,1 0,1
Стаж работы, лет	34 (28; 37,5)	29 (23; 29)	—	—	—	0,01
Длительность курения, лет	31 (27; 38)	33 (25; 36)	32 (24; 40)	30 (23; 37)	30 (25; 37)	0,2
Индекс пачко-лет	25 (12; 28)	24 (13; 26)	29 (14; 31)	27 (15; 30)	27 (23; 31)	0,08
Доля курящих, n (%)	18 (31,7)	17 (34)	100	100	37 (32,3)	0,01 <sup>1</sup>
Продолжительность респираторных симптомов, лет	11 (8; 14)	10 (8; 13)	9 (7; 12)	10 (8; 13)	—	0,6
Продолжительность симптомов сердечной недостаточности, лет	5 (3; 8)	—	4 (3; 7)	—	—	0,2
ОФВ1, %	60 (55; 68)	61 (56; 68) <sup>2</sup>	51 (48; 55)	58 (55; 62)	102 (98; 106)	0,01 <sup>2, 3, 5</sup>
ОФВ1/ФЖЕЛ	64 (60; 67)	66 (61; 69)	53 (49; 58)	59 (55; 62)	104 (100; 108)	0,01 <sup>2, 3, 5</sup>
Частота тяжелых обострений в год	0,9	0,7	1,4	0,8	—	0,01 <sup>3, 4, 5</sup>
Тяжесть симптомов по САТ, баллы	17 (13; 24)	11,5 (8; 14)	14 (9; 16)	7 (5; 12)	—	0,01 <sup>3, 4, 5</sup>
СДЛА, мм рт. ст.	38,5 (32; 41)	30 (26; 37)	23 (20; 29)	18 (15; 24)	14 (12; 16)	0,01 <sup>2, 3, 4, 5</sup>
ФВ ЛЖ, %	69 (65; 71)	70 (65; 71,5)	56 (50; 62)	70 (66; 74)	72 (69; 78)	0,01 <sup>3, 5</sup>
Е/е' ЛЖ	16 (12; 18)	7 (6; 8)	11 (9; 14)	6,5 (5; 8)	6 (5; 7)	0,01 <sup>2, 3, 4, 5</sup>
TAPSE, мм	22 (18; 24)	23 (18; 24)	18 (16; 21)	22 (18; 24)	22 (19; 24)	0,01 <sup>3, 5</sup>
Е/Е' ПЖ	8 (5,5; 9)	5 (4; 6)	6 (4; 7)	5 (4; 6)	5 (3; 6)	0,01 <sup>3, 4</sup>
РаО <sub>2</sub> , мм рт. ст.	68 (60; 70)	80 (75; 86)	83 (78; 92)	89 (85; 96)	91 (85; 96)	0,01 <sup>2, 3, 4</sup>
Этиология сердечной недостаточности, n (%): • ИБС в сочетании с АГ • ИБС • АГ	15 (23,8) 12 (19,1) 7 (11,1)		6 (14,6) 5 (12,2) 14 (34,1)			0,04 0,05 0,02
Вторичные кардиомиопатии, n (%)	14 (22,2)		2 (5,0)			0,01
Легочная гипертензия, n (%)	15 (23,8)		14 (34,1)			0,3

Примечание. Достоверность отличий: <sup>1</sup> — по отношению к подгруппам ХОБЛ вследствие курения табака; <sup>2</sup> — по отношению к контролю; <sup>3</sup> — между группами ПХОБЛ с СН и ХОБЛ с СН; <sup>4</sup> — между группами ПХОБЛ с СН и ПХОБЛ без СН; <sup>5</sup> — между группами ХОБЛ с СН и ХОБЛ без СН.

ОФВ1 — объем форсированного выдоха за первую секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; САТ — COPD Assessment Test; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; ФВ — фракция выброса; ЛЖ — левый желудочек; Е/е' — отношение максимальных скоростей раннего диастолического наполнения ЛЖ и подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу; TAPSE — систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана; ПЖ — правый желудочек; Е/Е' — отношение максимальных скоростей раннего диастолического наполнения ПЖ и диастолического движения фиброзного кольца трикуспидального клапана в раннюю диастолу; РаО<sub>2</sub> — парциальное напряжение кислорода в артериальной крови; ИБС — ишемическая болезнь сердца; АГ — артериальная гипертензия.

допустимых концентраций (ПДК), органических растворителей, концентрации которых составляли 1,5–6,5 ПДК, паров металлов с превышением ПДК в 1,1–1,5 раза. Другими неблагоприятными производственными факторами были нагревающий микроклимат, вибрация, шум. По пылевому и/или химическому факторам условия труда соответствовали классам: 3.1 — у 31 (27,0%) больных; 3.2 — у 45 (39,1%) человек; 3.3 — у 39 (33,9%) участников группы ПХОБЛ.

Все больные получали терапию ХОБЛ и СН согласно действующим клиническим рекомендациям [17, 18].

### Основные результаты исследования

Профессиональная ХОБЛ в сочетании с сердечной недостаточностью отличалась от других подгрупп: тяжестью симптомов (значение индекса САТ 17 (13; 24) баллов, при ПХОБЛ без СН — 11,5 (8; 14) балла, при ХОБЛ и СН — 14 (9; 16) баллов, при ХОБЛ без СН — 7 (5; 12) баллов,  $p = 0,01$ ); низкой толерантностью к физической нагрузке (дистанция теста 6-минутной ходьбы 250 (210; 275) м, 310 (290; 340) м, 285 (250; 320) м и 260 (250; 275) м соответственно,  $p = 0,01$ ); снижением  $DL_{CO}$  (45% (40; 52), 55% (50; 65), 70% (63; 75),  $p = 0,01$ ); гипоксемией в состоянии покоя ( $PaO_2$  60 (56; 64) мм рт. ст., 68 (60; 72) мм рт. ст., 77 (75; 86) мм рт. ст. и 80 (75; 90) мм рт. ст.,  $p = 0,01$ ). Частота обострений с госпитализацией была выше, чем при ПХОБЛ без СН, но меньше, чем при ХОБЛ вследствие табакокурения с СН, — 0,9; 0,7 и 1,4 случая на больного в год,  $p = 0,01$ . Значения функциональной остаточной емкости (ФОЕ) у больных ПХОБЛ и СН были больше, чем при отсутствии коморбидности, — 170% (164; 176) и 162% (155; 165).

Сердечная недостаточность у больных ПХОБЛ характеризовалась выраженными симптомами. Тяжесть клинических проявлений СН соответствовала: III функциональному классу у 45 (71,4%) больных, тогда как в подгруппе с ХОБЛ у курящих — у 18 (43,9%) больных,  $p = 0,009$ ; II функциональному классу — в 17 (27,0%) и 21 (51,2%) случаях соответственно,  $p = 0,022$ ; I функциональному классу — у 1 (1,6%) и 2 (4,9%) больных. Одышка была у всех исследуемых. Доля больных с симптомами застоя, такими как периферические отеки и хрипы в легких, у больных профессиональным заболеванием была меньше, чем при ХОБЛ у курильщиков, — 7 (11,1%) и 11 (26,8%) больных,  $p = 0,037$ . Набухание шейных вен наблюдали преимущественно у больных ПХОБЛ — у 22 (34,9%) и 7 (17,1%),  $p = 0,048$ . Другими особенностями СН при ПХОБЛ были: сохраненная фракция выброса левого желудочка — у 47 (74,6%) больных в сравнении с 23 (56,1%) в подгруппе ХОБЛ и СН,  $p = 0,004$ ; наибольшее нарушение диастолической функции ( $E/e'$  левого желудочка равнялась в подгруппе ПХОБЛ и СН 16 (12; 18), ХОБЛ и СН — 11 (9; 14),  $p = 0,01$ ;  $E/E'$  правого желудочка — 8 (5,5; 9) и 6 (4; 7) соответственно,  $p = 0,01$ ; поражение обоих желудочков — у 44 (69,8%) и 19 (46,3%) больных,  $p = 0,02$ ); легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) более 25 мм рт. ст. — у 50 (79,4%) больных в сравнении с 29 (55,6%) у больных ПХОБЛ без СН, 15 (36,6%) больных ХОБЛ и СН, 15 (20,3%) больных ХОБЛ без СН,  $p = 0,02$ ). Фракция выброса левого желудочка и TAPSE, показатели систолической функции желудочков у больных ПХОБЛ и СН были выше в сравнении с ХОБЛ у курящих в сочетании с СН. Значения размеров полостей сердца значимо не различались между подгруппами коморбидной патологии.

У всех исследуемых больных ХОБЛ значения HADS-A и HADS-D находились в пределах, соответствующих субклиническим уровням тревожности и депрессии. При этом наибольшие уровни наблюдали в подгруппе больных сочетанной патологией ПХОБЛ и СН: значения HADS-A составили 9 (8; 10) баллов в сравнении с 7 (6; 8) баллами у больных ПХОБЛ без СН и 6 (5; 8) баллами у больных ХОБЛ и СН,  $p = 0,01$ ; результаты HADS-D — 8 (7; 9) баллов, 7 (6; 8) баллов и 6 (4; 8) баллов соответственно,  $p = 0,01$ . Результаты оценки по Монреальской шкале когнитивных функций определили легкое снижение у всех больных ХОБЛ, в наибольшей степени — у больных ПХОБЛ и СН (18 (16; 19) баллов, ПХОБЛ без СН — 21 (19; 22) балл, ХОБЛ и СН — 20,5 (17; 23) балла, ХОБЛ без СН — 22 (17; 24) балла,  $p = 0,01$ ). Случаев тяжелого нарушения когнитивных функций в исследуемых группах не было.

Стратификация по наличию сердечной недостаточности не выявила различий клеточного типа воспаления. Эозинофильный тип воспаления наблюдали у 25 (39,7%) больных ПХОБЛ и СН, 20 (38,4%) ПХОБЛ без СН, 13 (31,7%) в подгруппе ХОБЛ и СН, 24 (32,4%) больных в подгруппе ХОБЛ без СН;  $\chi^2 = 5,1$ ;  $p = 0,03$ . Пауцигранулоцитарный тип определен у 34 (54,0%), 28 (53,8%), 5 (12,2%) и 8 (10,8%) больных соответственно;  $\chi^2 = 6,4$ ;  $p = 0,01$ . Нейтрофильный тип — у 4 (6,3%), 4 (7,7%), 23 (56,1%) и 42 (56,8%) больных соответственно;  $\chi^2 = 6,8$ ;  $p = 0,01$ . Различия были достоверны между подгруппами ПХОБЛ и ХОБЛ вследствие табакокурения.

Исследование молекулярных маркеров показало повышение уровней фибриногена, протеина S100 $\beta$ , тропонина I, фактора Виллебранда у больных ХОБЛ в сравнении с контролем, в наибольшей степени — при ПХОБЛ и СН. Сывороточные уровни PARC-CCL18 были увеличены относительно результатов контрольной группы только при ПХОБЛ и СН, NT-pro-BNP — в подгруппах коморбидности с СН, преимущественно у больных профессиональной ХОБЛ. Уровень СРБ был увеличен у больных ХОБЛ в сравнении с контролем без различий между подгруппами. Наибольшая концентрация тропонина I в наблюдаемой когорте превышала референсные значения в 4 раза, что значительно меньше, чем при значимом очаге некроза миокарда (табл. 3).

У больных ПХОБЛ и СН на концентрации PARC-CCL18, NT-pro-BNP, протеина S100 $\beta$ , тропонина I, фактора Виллебранда, фибриногена влияли стаж работы и кратность превышения ПДК химических факторов (при воздействии комплекса токсических веществ учитывали наибольшую кратность превышения ПДК) (табл. 4). В подгруппе ПХОБЛ без СН стаж работы и кратность ПДК не были ассоциированы с исследуемыми молекулярными маркерами.

Определена взаимосвязь воспаления и гипоксемии с уровнем молекулярных факторов, отличающих субфенотип ПХОБЛ и СН. Так, концентрация фибриногена плазмы была ассоциирована с концентрациями PARC-CCL18 ( $B = 1,2$ ;  $p = 0,03$ ) и фактора Виллебранда ( $B = 1,4$ ;  $p = 0,002$ ); парциальное напряжение кислорода артериальной крови — с концентрациями PARC-CCL18 ( $B = -1,1$ ;  $p = 0,02$ ), NT-pro-BNP ( $B = -1,5$ ;  $p = 0,001$ ), протеина S100 $\beta$  ( $B = -1,7$ ;  $p = 0,001$ ), тропонина I ( $B = -0,9$ ;  $p = 0,03$ ), фактора Виллебранда ( $B = 1,2$ ;  $p = 0,002$ ).

Регрессионная оценка взаимосвязей молекулярных маркеров и фенотипических характеристик ПХОБЛ и СН показала (табл. 5), что PARC-CCL18 ассоциирован с тяжестью симптомов (САТ), ремоделированием легких

Таблица 3. Результаты оценки молекулярных факторов

Параметр	ПХОБЛ		ХОБЛ вследствие курения табака		Группа контроля (n = 115)	p
	Сердечная недостаточность (n = 63)	Без сердечной недостаточности (n = 52)	Сердечная недостаточность (n = 41)	Без сердечной недостаточности (n = 74)		
PARC-CCL18, нг/мл	25,2 (21,1; 28,3)	20 (18,8; 21,5)	21 (18,0; 22,5)	20 (18,0; 22,0)	17,0 (15,5; 18,2)	0,001 <sup>1, 2, 3</sup>
Протеин S-100β, мкг/мл	0,33 (0,29; 0,35)	0,19 (0,17; 0,24)	0,1 (0,08; 0,12)	0,09 (0,06; 0,12)	0,06 (0,03; 0,1)	0,001 <sup>1, 2, 3</sup>
Тропонин I, нг/мл	0,08 (0,04; 0,09)	0,05 (0,01; 0,07)	0,03 (0,009; 0,05)	0,02 (0,008; 0,04)	0,002 (0,001–0,005)	0,001 <sup>1, 2, 3</sup>
NT-pro-BNP, пг/мл	2195 (1505; 3050)	115 (95; 135)	943 (820; 1100)	109 (90; 120)	105 (55; 114)	0,001 <sup>1, 2, 3, 4</sup>
Фактор Виллебранда, ЕД/л	4,1 (3,5; 5,0)	3,0 (2,5; 3,5)	1,9 (1,5; 2,6)	1,7 (1,5; 2,5)	1,1 (0,09; 1,5)	0,002 <sup>1, 2, 3</sup>
СРБ, мг/мл	12 (6; 24)	8,5 (4; 24)	12,5 (6; 24)	6,0 (4; 18)	2,4 (0,5; 4)	0,02 <sup>1</sup>
Фибриноген, г/л	6,4 (4; 8,2)	3,1 (2,2; 4,0)	4,6 (3,5; –5,0)	3,2 (1,5; –3,8)	3,0 (2,0; –3,8)	0,002 <sup>1, 2, 3</sup>
Общая лактатдегидрогеназа, ЕД/л	245 (210; 265)	261 (215; 270)	253 (225; 270)	230 (210; 262)	240 (210; 270)	0,5
Общая креатинфосфокиназа, ЕД/л	102 (85; 115)	108 (101; 115)	95 (85; 102)	105 (90; 120)	95 (85; 120)	0,4
АлТ, ЕД/л	24 (18; 28)	22 (19; 27)	25 (18; 27)	25 (19; 31)	27 (25; 32)	0,5
АсТ, ЕД/л	25 (20; 31)	29 (20; 32)	28 (20; 33)	27 (20; 32)	29 (22; 31)	0,5

Примечание. Достоверность отличий: <sup>1</sup> — по отношению к контролю; <sup>2</sup> — между группами ПХОБЛ с СН и ХОБЛ с СН; <sup>3</sup> — между группами ПХОБЛ с СН и ПХОБЛ без СН; <sup>4</sup> — между группами ХОБЛ с СН и ХОБЛ без СН.

Таблица 4. Взаимосвязь молекулярных маркеров с гигиеническими параметрами у больных ПХОБЛ и СН

Предиктор	Молекулярный фактор	B	Стандартная ошибка	p	R	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> , поправленный на авторешаемость
Стаж работы, лет	PARC-CCL18	1,1	0,31	0,002	0,88	0,77	0,70
	NT-pro-BNP	0,9	0,25	0,002	0,85	0,72	0,69
	Протеин S100β	1,3	0,15	0,001	0,92	0,85	0,80
	Тропонин I	0,8	0,37	0,003	0,75	0,60	0,58
	Фактор Виллебранда	1,5	0,22	0,001	0,82	0,72	0,70
	Фибриноген	1,1	0,10	0,001	0,87	0,76	0,72
Кратность превышения ПДК пыли или химических веществ	PARC-CCL18	0,8	0,12	0,002	0,84	0,71	0,68
	Протеин S100β	0,9	0,23	0,001	0,88	0,77	0,75
	Тропонин I	0,8	0,11	0,002	0,84	0,71	0,65
	Фактор Виллебранда	0,9	0,25	0,001	0,88	0,77	0,72
	Фибриноген	0,7	0,10	0,001	0,80	0,64	0,60

Примечание. Здесь и в табл. 5: B — коэффициент регрессии; R — коэффициент корреляции между прогнозом и фактическим значением; R<sup>2</sup> — коэффициент детерминации. В модели включены параметры: пол, возраст, длительность ХОБЛ, длительность сердечной недостаточности, ОФВ1.

(DL<sub>CO</sub>), обострениями; NT-pro-BNP — предиктор выраженных симптомов, гипоксемии, низкой толерантности к физической нагрузке, повышения СДЛА; протеин S100β взаимосвязан с гипоксемией и психическим компонентом ПХОБЛ (тревожностью, депрессией, когнитивными функциями); тропонин I ассоциирован с гипоксемией; фактор Виллебранда — с гипоксемией, ремоделированием легких, увеличением СДЛА. Указанные факторы были достоверно взаимосвязаны с диастолической функцией обоих желудочков (E/e' левого желудочка и E/E' правого желудочка). Исследуемые молекулярные

маркеры не прогнозировали значения фракции выброса левого желудочка, TAPSE, размеров полостей сердца. Уровень фибриногена плазмы не показал достоверной ассоциации с клинико-функциональными параметрами. При оценке взаимосвязей у больных с сохраненной фракцией выброса левого желудочка были получены те же результаты. Отдельные исследования подгрупп с низкой и промежуточной фракциями выброса левого желудочка не проведены ввиду небольшого числа случаев.

Модель множественной линейной регрессии с включением всех исследуемых молекулярных факторов по-

Таблица 5. Взаимосвязь молекулярных маркеров с особенностями ПХОБЛ и СН у больных сочетанной патологией

Предиктор	Прогнозируемый параметр	B	Стандартная ошибка	p	R	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> , поправленный на авторешаемость
PARC-CCL18	САГ	1,3	0,82	0,005	0,62	0,38	0,37
	DL <sub>CO</sub>	-1,5	0,35	0,001	0,92	0,85	0,80
	Обострения с госпитализацией	2,1	0,84	0,04	0,54	0,29	0,25
	Е/е' левого желудочка	1,2	0,51	0,001	0,85	0,72	0,69
	Е/Е' правого желудочка	1,1	0,43	0,001	0,86	0,74	0,71
NT-pro-BNP	САГ	1,2	0,33	0,002	0,81	0,66	0,58
	РаО <sub>2</sub>	-1,7	0,21	0,001	0,89	0,79	0,70
	Дистанция ТШХ	-1,5	0,59	0,003	0,65	0,42	0,39
	Е/е' левого желудочка	1,6	0,36	0,001	0,92	0,85	0,80
	Е/Е' правого желудочка	1,6	0,25	0,001	0,92	0,85	0,80
	СДЛА	1,4	0,34	0,001	0,89	0,79	0,75
Протеин S100β	РаО <sub>2</sub>	-1,8	0,15	0,001	0,90	0,81	0,80
	Е/е' левого желудочка	1,3	0,49	0,001	0,78	0,61	0,59
	Е/Е' правого желудочка	1,4	0,64	0,001	0,78	0,61	0,59
	HADS-A	1,7	0,22	0,002	0,89	0,79	0,75
	HADS-D	1,7	0,31	0,002	0,88	0,77	0,70
	MoCA	-1,5	0,09	0,002	0,88	0,77	0,70
Тропонин I	РаО <sub>2</sub>	-1,3	0,22	0,001	0,76	0,58	0,50
	Е/е' левого желудочка	0,8	0,73	0,001	0,85	0,72	0,68
	Е/Е' правого желудочка	0,8	0,65	0,001	0,85	0,72	0,68
Фактор Виллебранда	РаО <sub>2</sub>	-1,4	0,18	0,001	0,87	0,76	0,70
	DL <sub>CO</sub>	-1,6	0,14	0,002	0,85	0,72	0,65
	СДЛА	1,8	0,27	0,001	0,90	0,81	0,75
	Е/е' левого желудочка	1,1	0,09	0,001	0,86	0,74	0,70
	Е/Е' правого желудочка	1,1	0,08	0,001	0,86	0,74	0,70

548

казала независимый вклад в диагностику СН у больных ПХОБЛ PARC-CCL18 (B = 1,1; p = 0,002); NT-pro-BNP (B = 1,5; p = 0,001); протеина S100β (B = 1,2; p = 0,002); тропонина I (B = 0,9; p = 0,003); R = 0,92; R<sup>2</sup> = 0,85; R<sup>2</sup>, поправленный на авторешаемость, равен 0,80.

### Обсуждение

#### Резюме основного результата исследования

Таким образом, ПХОБЛ, коморбидная с СН, в отличие от ПХОБЛ без коморбидности и ХОБЛ вследствие курения табака в сочетании с СН характеризовалась наибольшими уровнями в системной циркуляции PARC-CCL18, NT-pro-BNP, протеина S100β, тропонина I, фактора Виллебранда, фибриногена. Определено влияние воспаления, гипоксемии и параметров условий труда на уровень молекулярных маркеров органических повреждений. При этом установлены взаимосвязи PARC-CCL18, NT-pro-BNP, протеина S100β, тропонина I, фактора Виллебранда с клинико-функциональными параметрами, дифференцирующими ПХОБЛ в сочетании с СН от подгрупп сравнения. Следовательно, можно говорить о влиянии на фенотип и этиологического фактора, и коморбидного состояния. Вероятно, особенности этиологических факторов профессиональной ХОБЛ определяют отличия биомеханизмов заболевания, что приводит

к характерному ремоделированию бронхолегочной системы. Для ПХОБЛ характерно развитие пневмофиброза при воздействии кремниосодержащей пыли, тяжелой легочной гипертензии при контакте с ароматическими углеводородами и, как следствие, формирование гипоксемии покоя [5]. Суммирование эффектов снижения газообмена в легких и нарушения перфузии тканей из-за дисфункции миокарда усугубляет дефицит кислорода в тканях. Гемическая и тканевая гипоксия обуславливает низкую толерантность к физической нагрузке, увеличение функционального класса сердечной недостаточности.

Как хорошо известно, центральная нервная система наиболее чувствительна к недостаточному снабжению кислородом. В результате у больных ПХОБЛ и СН в большей степени, чем при ПХОБЛ без СН или при ХОБЛ с СН, выражены когнитивные нарушения, тревожность и депрессия. Ассоциация с протеином S100β подтверждает органическую природу неврологической симптоматики.

Выявленные повышения уровней тропонина и фактора Виллебранда не исключают и специфическое влияние компонентов промышленных аэрозолей на миокард и эндотелий сосудов. По-видимому, коморбидная сердечная недостаточность не влияет на клеточный тип воспаления дыхательных путей.

В доступной литературе ограничены данные о патогенетической роли и диагностической значимости исследованных биомаркеров у больных профессиональной

ХОБЛ, подавляющее число исследований включали больных ХОБЛ вследствие курения табака. Вместе с тем белок PARC-CCL18 ранее был идентифицирован как признак повреждения и воспаления легких, в том числе ХОБЛ. Сывороточные концентрации коррелируют с частотой обострений, требующих госпитализации, тяжестью бронхообструкции, одышки, показателями толерантности к физической нагрузке, гипоксемией. PARC-CCL18 ассоциирован с риском смерти у больных ХОБЛ и легочным фиброзом [21]. Известна его роль в патогенезе ремоделирования сосудов легочной артерии у больных ХОБЛ [22]. В данном исследовании PARC-CCL18 также был взаимосвязан с частотой обострений с госпитализацией, тяжестью одышки и дистанцией ТШХ, дополнительно определены ассоциации с диастолической функцией миокарда и DL<sub>CO</sub>.

Натрийуретические пептиды, включая N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида, — важные физиологические регуляторы волеми и в настоящее время лучшие биомаркеры сердечной недостаточности. Уровень NT-про-BNP  $\leq 125$  пг/мл достаточно достоверно исключает дисфункцию миокарда [18]. Определена ассоциация NT-про-BNP со смертностью и при СН, и при ХОБЛ [23, 24]. У больных ХОБЛ повышение уровней NT-про-BNP является маркером легочной гипертензии независимо от функции миокарда [16]. У исследуемых больных NT-про-BNP ожидаемо был взаимосвязан с функцией миокарда и СДЛА, дополнительно был предиктором тяжести симптомов, низкой толерантности к физической нагрузке и гипоксемии.

Белок S100 $\beta$  специфичен для нервной ткани, вырабатывается глиальными и шванновскими клетками и участвует в регуляции многочисленных внутриклеточных процессов. Концентрация белка S100 $\beta$  в системной циркуляции увеличивается при повреждении нервной ткани различной природы и опухолях [25]. Известно о повышении уровня S100 $\beta$  у больных ХОБЛ с эпизодами десатурации ночью [26]. Ранее выявляли взаимосвязь сывороточных концентраций S100 $\beta$  и когнитивной дисфункции у больных ХОБЛ [27], данные об ассоциациях с тревожностью и депрессией в доступной литературе ограничены. Не удалось обнаружить и данных о диагностической значимости S100 $\beta$  при СН. В исследуемой когорте больных прослеживалась связь данного маркера с гипоксемией покоя, функцией миокарда, когнитивными функциями больных ХОБЛ, уровнем тревожности и депрессии.

Тропонин хорошо известен как признак некроза миокарда. У больных ХОБЛ высокочувствительный тропонин является предиктором смертности независимо от сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и тяжести бронхообструкции [28]. Тропонин ассоциирован с гипоксемией, функцией миокарда [29], что наблюдали и в данном исследовании.

Фактор Виллебранда — белок системы гемостаза и маркер дисфункции эндотелия. У больных ХОБЛ фактор Виллебранда ассоциирован с тяжестью симптомов, эмфиземы, обострениями и смертностью [30].

Полученные в данном исследовании результаты показали, что концентрации PARC-CCL18, NT-про-BNP, протеина S100 $\beta$ , тропонина I в крови являются перспективными биомаркерами сердечной недостаточности у больных ПХОБЛ и целесообразны дальнейшие исследова-

ния для разработки биохимической диагностической панели.

### Ограничения исследования

На выводы исследования могло повлиять включение больных в одном центре. Факт, что часть больных ПХОБЛ одновременно были курильщиками табака, затрудняет выявление специфических эффектов промышленного аэрозоля.

### Заключение

Особенности сочетанной формы патологии ХОБЛ и сердечной недостаточности интенсивно изучаются в популяции курильщиков табака. Биомеханизмы коморбидности с сердечной недостаточностью профессиональной ХОБЛ все еще требуют уточнения. В клинической практике своевременная диагностика сердечной недостаточности у данной группы больных объективно затруднена вследствие общности симптомов и функциональных нарушений, и поиск новых биомаркеров является актуальной задачей.

Проведенное исследование показало взаимосвязь условий труда, биомеханизмов и клинико-функциональных особенностей сочетанной патологии: профессиональная ХОБЛ и сердечная недостаточность. В условиях коморбидности развивается субклиническое повреждение миокарда, эндотелия, центральной нервной системы, вероятно, вследствие гипоксемии. В этой связи перспективными молекулярными маркерами сердечной недостаточности у больных профессиональной ХОБЛ являются сывороточные концентрации PARC-CCL18, NT-про-BNP, протеина S100 $\beta$ , тропонина I.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 19-74-30011).

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить, за исключением указанного в разделе «Источник финансирования».

**Участие авторов.** Л.А. Шпагина — концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи; Н.В. Камнева — концепция и дизайн исследования, включение больных в исследование, сбор и обработка первичных данных, статистическая обработка данных, написание текста; И.С. Шпагин — концепция и дизайн исследования, включение больных в исследование, сбор и обработка первичных данных, написание текста, редактирование; О.С. Котова — концепция и дизайн исследования, включение больных в исследование, сбор и обработка первичных данных, статистическая обработка данных, написание текста; Е.В. Аникина — сбор и обработка материала; А.Г. Герасименко — сбор и обработка материала. Все авторы принимали значимое участие в проведении исследования и подготовке статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Карамнова Н.С., Шальнова С.А., Деев А.Д., и др. Статус курения и характер питания взрослой популяции:

отличия рационов. Результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ // *Российский кардиологический*

- журнал. — 2018. — № 6. — С. 131–140. [Karamnova NS, Shalnova SA, Deev AD, et al. Smoking status and nutrition type of adult population: variety of meals. Results from the ESSE-RF study. *Russ J Cardiol.* 2018;23(6):131–140. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-131-140>
2. Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD Compare. Viz Hub. Available from: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/> (accessed: 21.06.2020).
  3. GBD 2016 occupational chronic respiratory risk factors collaborators. Global and regional burden of chronic respiratory disease in 2016 arising from non-infectious airborne occupational exposures: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Occup Environ Med.* 2020;77(3):142–150. doi: <https://doi.org/10.1136/oemed-2019-106013>
  4. Paulin LM, Diette GB, Blanc PD, et al. Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(5):557–565. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201408-1407OC>
  5. Шпагина Л.А., Котова О.С., Шпагин И.С., Герасименко О.Н. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких: фенотипические характеристики // *Медицина труда и промышленная экология.* — 2017. — № 3. — С. 47–53. [Shpagina LA, Kotova OS, Shpagin IS, Gerasimenko ON. Occupational chronic obstructive lung disease: phenotypic characteristics. *Med Tr Prom Ekol.* 2017;3:47–53. (In Russ.)]
  6. Carter P, Lagan J, Fortune C, et al. Association of Cardiovascular Disease with Respiratory Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(17):2166–2177. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.063>
  7. Ellingsen J, Johansson G, Larsson K, et al. Impact of Comorbidities and Commonly Used Drugs on Mortality in COPD — Real-World Data from a Primary Care Setting. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:235–245. doi: <https://doi.org/10.2147/COPD.S231296>
  8. Santibáñez M, Garrastazu R, Ruiz-Nuñez M, et al. Predictors of Hospitalized Exacerbations and Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *PLoS One.* 2016; 11(6):e0158727. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158727>
  9. Lawson CA, Mamas MA, Jones PW, et al. Association of Medication Intensity and Stages of Airflow Limitation with the Risk of Hospitalization or Death in Patients with Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *JAMA Netw Open.* 2018;1(8):e185489. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.5489>
  10. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J.* 2009;33(5):1165–1185. doi: <https://doi.org/10.1183/09031936.00128008>
  11. Fisk M, McEniery CM, Gale N, et al. Surrogate Markers of Cardiovascular Risk and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a Large Case-Controlled Study. *Hypertension.* 2018;71(3):499–506. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10151>
  12. Hilde JM, Skjorten I, Grøtta OJ, et al. Right ventricular dysfunction and remodeling in chronic obstructive pulmonary disease without pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(12):1103–1111. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.04.091>
  13. Zhyvotovska A, Yusupov D, Kamran H, et al. Diastolic Dysfunction in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a Meta-Analysis of Case Controlled Studies. *Int J Clin Res Trials.* 2019;4(2):137. doi: <https://doi.org/10.15344/2456-8007/2019/137>
  14. Третьяков С.В., Шпагина Л.А. Спирометрия и велоэргометрия в оценке физической работоспособности лиц, подвергающихся воздействию органических растворителей // *Медицина труда и промышленная экология.* — 2015. — № 6. — С. 27–31. [Tretjakov SV, Shpagina LA. Spirometry and veloergometry in evaluating physical performance of individuals exposed to organic solvents. *Med Tr Prom Ekol.* 2015;(6):27–31. (In Russ.)]
  15. Brenner S, Güder G, Berliner D, et al. Airway obstruction in systolic heart failure-COPD or congestion? *Int J Cardiol.* 2013;168(3):1910–1916. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.12.083>
  16. Авдеев С.Н., Гайнитдинова В.В., Царева Н.А., Мерзоева З.М. Натрийуретические пептиды как маркеры развития и прогноза тяжести легочной гипертензии у больных хронической обструктивной болезнью легких // *Клиническая лабораторная диагностика.* — 2018. — Т. 63. — № 6. — С. 333–337. [Avdeev SN, Gaynitdinova VV, Tsareva NA, Merzhoeva ZM. Natriuretic peptides as markers of development and prognosis of the severity of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2018;63(6):333–337. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-6-333-337>
  17. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2020 reprot). Available from: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19\\_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf) (accessed: 21.06.2020).
  18. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации ОССН–РКО–РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение // *Кардиология.* — 2018. — Т. 58. — № S6. — С. 1–164. [Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (AHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya.* 2018;58(S6):1–164. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>
  19. Jones PW, Harding G, Berry P, et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J.* 2009;34(3):648–654. doi: <https://doi.org/10.1183/09031936.00102509>
  20. Pierobon A, Ranzini L, Torlaschi V, et al. Screening for neuropsychological impairment in COPD patients undergoing rehabilitation. *PLoS One.* 2018;13(8):e0199736. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199736>
  21. Lock-Johansson S, Vestbo J, Sorensen GL. Surfactant protein D, Club cell protein 16, Pulmonary and activation-regulated chemokine, C-reactive protein, and Fibrinogen biomarker variation in chronic obstructive lung disease. *Respir Res.* 2014;15:147. doi: <https://doi.org/10.1186/s12931-014-0147-5>
  22. Muñoz-Esquerre M, Aliagas E, López-Sánchez M, et al. Vascular disease in COPD: Systemic and pulmonary expression of PARC (Pulmonary and Activation-Regulated Chemokine). *PLoS One.* 2017;12(5):e0177218. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177218>
  23. Khanam SS, Choi E, Son JW, et al. Validation of the MAGGIC (Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure) heart failure risk score and the effect of adding natriuretic peptide for predicting mortality after discharge in hospitalized patients with heart failure. *PLoS One.* 2018;13(11):e0206380. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206380>
  24. Pavasini R, Tavazzi G, Biscaglia S, et al. Amino terminal pro brain natriuretic peptide predicts all-cause mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and meta-analysis. *Chron Respir Dis.* 2017;14(2):117–126. doi: <https://doi.org/10.1177/1479972316674393>
  25. Donato R, Cannon BR, Sorci G, et al. Functions of S100 proteins. *Curr Mol Med.* 2013;13(1):24–57.
  26. Alexandre F, Heraud N, Sanchez AM, et al. Brain Damage and Motor Cortex Impairment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Implication of Nonrapid Eye Movement Sleep Desaturation. *Sleep.* 2016;39(2):327–335. doi: <https://doi.org/10.5665/sleep.5438>
  27. Li J, Fei GH. The unique alterations of hippocampus and cognitive impairment in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 2013;14(1):140. doi: <https://doi.org/10.1186/1465-9921-14-140>

28. Neukamm A, Einvik G, Didrik Høiseth A, et al. The prognostic value of measurement of high-sensitive cardiac troponin T for mortality in a cohort of stable chronic obstructive pulmonary disease patients. *BMC Pulm Med.* 2016;16(1):164. doi: <https://doi.org/10.1186/s12890-016-0319-9>
29. Hattori K, Ishii T, Motegi T, et al. Relationship between serum cardiac troponin T level and cardiopulmonary function in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:309–320. doi: <https://doi.org/10.2147/COPD.S76293>
30. Langholm LL, Rønnow SR, Sand JMB, et al. Increased von Willebrand Factor Processing in COPD, Reflecting Lung Epithelium Damage, Is Associated with Emphysema, Exacerbations and Elevated Mortality Risk. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:543–552. doi: <https://doi.org/10.2147/COPD.S235673>

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Шпагина Любовь Анатольевна**, д.м.н., профессор [*Lyubov A. Shpagina*, MD, PhD, Professor]; **адрес:** 630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, д. 21 [**address:** 630051, 21 Polzunov str., 630051, Novosibirsk, Russia]; **e-mail:** [lashpagina@gmail.com](mailto:lashpagina@gmail.com), **SPIN-код:** 5773-6649, **ORCID:** <https://doi.org/0000-0003-0871-7551>

**Камнева Наталья Вадимовна**, аспирант [*Natal'ya V. Kamneva*, PhD Student]; **e-mail:** [mkb-2@yandex.ru](mailto:mkb-2@yandex.ru), **SPIN-код:** 8868-3043, **ORCID:** <https://doi.org/0000-0003-3251-0315>

**Шпагин Илья Семенович**, д.м.н., доцент [*Ilya S. Shpagin*, MD, PhD, Assistant Professor]; **e-mail:** [mkb-2@yandex.ru](mailto:mkb-2@yandex.ru), **SPIN-код:** 2892-6184, **ORCID:** <https://doi.org/0000-0002-3109-9811>

**Котова Ольга Сергеевна**, д.м.н., доцент [*Olga S. Kotova*, MD, PhD, Assistant Professor]; **e-mail:** [ok526@yandex.ru](mailto:ok526@yandex.ru), **SPIN-код:** 2488-0659, **ORCID:** <https://doi.org/0000-0003-0724-1539>

**Аникина Екатерина Валентиновна**, аспирант [*Ekaterina V. Anikina*, PhD Student]; **e-mail:** [mkb-2@yandex.ru](mailto:mkb-2@yandex.ru), **SPIN-код:** 3847-0025, **ORCID:** <https://doi.org/0000-0002-6047-1707>

**Дмитрий Алексеевич Герасименко**, аспирант [*Dmitrij A. Gerasimenko*, PhD Student]; **e-mail:** [mkb-2@yandex.ru](mailto:mkb-2@yandex.ru), **ORCID:** <https://doi.org/0000-0001-5694-2206>

С.Ю. Иванов<sup>1,2</sup>, С.Ю. Калинин<sup>1</sup>,  
Н.А. Гусейнов<sup>1</sup>, А.А. Мураев<sup>1</sup>, А.Т. Сафи<sup>1</sup>,  
К.А. Поляков<sup>2</sup>, А.С. Смыкалова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова,  
Москва, Российская Федерация

# Влияние витамина D на регенерацию костной ткани при реконструктивных операциях в полости рта и остеоинтеграцию дентальных имплантатов (обзор литературы)

**Обоснование.** В силу распространенности гиповитаминоза D, а также частоты проведения реконструктивных операций с последующей дентальной имплантацией в полости рта, встает вопрос о влиянии Витамина D на репаративную регенерацию костной ткани и остеоинтеграцию дентальных имплантатов. **Цель** — на основе данных литературы провести оценку влияния витамина D на репаративную регенерацию костной ткани, в частности, после реконструктивных операций в полости рта и дентальной имплантации.

**Методы.** Поиск, систематизация и анализ научных данных о применении и влиянии препаратов витамина D на репаративную регенерацию костной ткани челюстей. **Выводы.** Основной механизм положительного влияния витамина D на репаративную регенерацию костной ткани челюстей и остеоинтеграцию дентальных имплантатов проявляется за счет участия витамина D в физиологических процессах костной ткани, а именно поддержании кальций-фосфорного обмена через абсорбцию в кишечнике и генной экспрессии ФНО- $\alpha$ , RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) и, следовательно, дифференцировку предшественников остеокластов в остеокласты через стимуляцию VDR-рецепторов (Vitamin D Receptor) для дальнейшего остеогенеза. Также, по данным литературы, белок FGF23 (Fibroblast Growth Factor) является маркером дифференцировки остеобластов в остециты, также известно, что существует генетическая связь между FGF23 и 1,25(OH)2D3. FGF23 является основным регулятором фосфатного обмена в кости, а также метаболизма витамина D и его метаболитов. Кроме того, отмечено опосредованное противовоспалительное действие за счет ингибирования секреции провоспалительных цитокинов. Учитывая указанные выше данные, актуальными являются определение сывороточной концентрации 25(OH)D и разработка схем предоперационной коррекции уровня витамина D у пациентов, которым предстоит реконструктивные операции в полости рта и дентальная имплантация. Перспективным диагностическим методом определения уровня витамина D в организме выступает масс-спектрометрия, которая позволяет определять реальные показатели витамина D без примеси других стероидных гормонов. Внедрение ее в клиническую практику позволит осуществлять мониторинг уровня витамина D у пациентов, проходящих реконструктивно-восстановительное лечение.

**Ключевые слова:** витамин D, дентальная имплантация, костная регенерация, остеоинтеграция, воспаление

**Для цитирования:** Иванов С.Ю., Калинин С.Ю., Гусейнов Н.А., Мураев А.А., Сафи А.Т., Поляков К.А., Смыкалова А.С. Влияние витамина D на регенерацию костной ткани при реконструктивных операциях в полости рта и остеоинтеграцию дентальных имплантатов (обзор литературы). *Вестник РАМН*. 2020;75(5):552–560. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1376>

## Введение

На сегодняшний день актуально более глубокое изучение взаимосвязи уровня витамина D в организме человека с репаративной регенерацией костной ткани, физиологией зубов, а также иммунно-воспалительной составляющей по различным клеточно-генетическим путям [1–4].

Восстановление зубных рядов с использованием дентальных имплантатов в качестве опор ортопедических конструкций повышает качество жизни пациентов [5–7]. С каждым годом данный метод лечения охватывает все больший контингент пациентов: людей пожилого возраста, лиц с сопутствующей компенсированной патологией, что свидетельствует о безопасности метода и уменьшении послеоперационных рисков и осложнений [8, 9]. Вместе с тем увеличивается количество пациентов, которым проводится предварительная и одномоментная с имплантацией костная пластика, удаление зубов с непосредственной имплантацией, пародонтологические операции. Важнейшим физиологическим процессом, обеспечивающим успех

костно-пластических операций в полости рта, заживление лунок зубов и остеоинтеграцию имплантатов, является репаративная регенерация костной ткани [10–14].

Костная ткань — одна из немногих тканей организма, способная к реституции, т.е. полной регенерации с восстановлением исходного строения [15]. Репаративная регенерация костной ткани — это последовательный процесс, этапы которого генетически детерминированы. Существуют два пути репаративного остеогенеза — первичный и энхондральный. Первичный остеогенез протекает только при адекватном кровоснабжении зоны регенерации [16]. Регенерация костной ткани челюстей, особенно нижней челюсти, проходит по пути первичного остеогенеза. Однако внешние (инфицирование раны) и внутренние факторы (нарушение микроциркуляции и обмена веществ) могут отрицательно влиять на этот процесс, и можно наблюдать комбинированные пути остеогенеза: первичный и энхондральный, а в самом неблагоприятном случае — дисгенерацию, т.е. неполное восстановление кости. Гормонально-метаболические на-

рушения — известная причина как возникновения остеопороза, так и неполноценной регенерации кости [17, 18].

В то же время современные хирургические и медикаментозные подходы позволяют обеспечить оптимальные условия для генетически детерминированных процессов репаративной регенерации за счет усиления метаболической активности и создания условий для роста и ремоделирования кости. Клинически это выражается в снижении послеоперационных осложнений и заживлении костного дефекта в кратчайшие сроки. Такое воздействие относится к эпигенетическому уровню, на котором можно как улучшить, так и ухудшить репаративные процессы. В роли эпигенетических факторов, улучшающих репарацию, выступают остеоиндуктивные препараты гормонального и негормонального типа: паратормон, анаболические гормоны, витамины А, Е, D, метилурацил, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) и др. Лучшие положительные результаты были получены при применении в послеоперационном периоде ПТГ и витамина D [15, 19–21].

### Витамин D и костная ткань

Витамин D — стероидный гормон, который является одним из древних и важных факторов, обеспечивающих работу многих систем организма человека: сердечно-сосудистой, мочеполовой, опорно-двигательной, иммунной и др. Несмотря на крайнюю важность выявления дефицита витамина D, особенно при таких заболеваниях, как мочекаменная болезнь, ожирение, сахарный диабет,

остеопороз и т.д. [22–26], до сих пор отсутствует единое мнение в отношении нормативных показателей. Так, в России, согласно рекомендациям НМИЦ эндокринологии, нижней границей нормы считают 30 нг/мл, в то время как большинство экспертов определяют нижнюю границу как 40–60 нг/мл. Этому мнению придерживаются и эксперты канадского общества по изучению витамина D «The Vitamin D Society» (<http://www.vitamindsociety.org/benefits.php>), а некоторые считают оптимальной нижней границу более 65 нг/мл. В [26] выявлена распространенность недостатка витамина D у стоматологических пациентов хирургического профиля: из 46 пациентов у 38 (82,6%) прослеживалась недостаточность витамина D, а у 7 пациентов (15,2%) — дефицит [26]. По данным С.Ю. Калининко и соавт. [27], было выявлено, что уровень витамина D у всех первичных пациентов клиники был низкий и составлял в среднем 22,38 нг/мл у лиц моложе 49 лет и 26,31 — у лиц старше 50 лет (рис. 1) [27]. Дефицит витамина D хорошо известен эндокринологам, но недооценивается другими специалистами, прежде всего стоматологами при проведении реконструктивных операций, что может негативно сказываться на результатах оперативного вмешательства.

Значимость в науке витамин D приобрел в начале XX в. благодаря работам Е. Mellanby, А. Windaus и др., которые были удостоены Нобелевской премии по химии [28]. Открытие витамина D в первую очередь связано с лечением у детей рахита [29]. Витамин D участвует в физиологических процессах костной ткани, а именно поддержания кальций-фосфорного обмена через абсорбцию в кишечнике [1] и генной экспрессии ФНО- $\alpha$ , RANKL

S.Yu. Ivanov<sup>1, 2</sup>, S.Yu. Kalinchenko<sup>1</sup>, N.A. Guseynov<sup>1</sup>, A.A. Muraev<sup>1</sup>,  
A.T. Safi<sup>1</sup>, K.A. Polyakov<sup>1</sup>, A.S. Smikalova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry Named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

## Vitamin D Effects on Guided Bone Regeneration and Osseointegration of Dental Implants (Literature Review)

**Background.** Due to the prevalence of Vitamin D deficiency as well as the frequency of reconstructive surgical interventions followed by dental implantation, the issue arises concerning the effect of Vitamin D on reparative regeneration of bone and osseointegration of dental implants. **The purpose** — using literature data we are conducting an impact assessment of vitamin D on reparative regeneration of bone tissue, in particular, after oral reconstruction surgeries and dental implantation. **Methods.** Retrieval, systematization and analysis of scientific data on application of vitamin D supplementation and its effect on reparative regeneration of jaw bone tissue. **The conclusions.** For the most part, the positive effect exerted on reparative regeneration of jaw bone tissue and osseointegration of dental implants is due to the role of vitamin D in physiological processes evolving in bone tissue, namely maintenance of calcium and phosphate exchange through intestinal absorption and TNF $\alpha$ , RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) and consequently differentiation of precursors to osteoclasts into osteoclasts through VDR stimulation (Vitamin D Receptor) — receptors for further osteogenesis. Also, according to literature data, FGF23 (Fibroblast Growth Factor) protein is a marker of osteoblasts differentiation into osteocytes, it is also known that FGF23 and 1,25(OH)2D3 are genetically related. FGF23 is the main regulator of both phosphate exchange in bones and metabolism of vitamin D and its metabolites. Besides, indirect anti-inflammatory effect has been observed thanks to inhibition of pro-inflammatory cytokine secretion. Taking into account the abovementioned data, of particular relevance is the definition of serum concentration 25(OH)D and development of schemes of vitamin D level pre-surgery correction in patients, who have to undergo oral reconstruction surgeries and dental implantation. Mass spectrometry is a promising diagnostic method for determining the level of vitamin D in a body, as it allows to identify the actual amount of vitamin D free from admixture of other steroid hormones. The introduction of this method into clinical practice will allow to monitor the level of vitamin D in patients, receiving reconstructive and rehabilitative treatment.

**Keywords:** vitamin D, dental implantation, bone regeneration, osseointegration, inflammatory

**For citation:** Ivanov SYu, Kalinchenko SYu, Guseynov NA, Muraev AA, Safi AT, Polyakov KA, Smikalova AS. Vitamin D Effects on Guided Bone Regeneration and Osseointegration of Dental Implants (Literature Review). *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;75(5):552–560. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1376>

**Среднее изменение сывороточного уровня 25(ОН)D3  
в зависимости от ежедневного  
потребления витамина D (ЕД/день)**

**Рекомендованный уровень  
25(ОН)D3: 40–60 нг/мл**

**Что делать:**

1. Анализ крови на 25(ОН)D3
2. Определение рекомендованной дозы витамина D
3. Контрольный анализ крови через 3–6 мес

Используются препараты витамина D3 (холекальциферола).

Перед приемом препарата витамина D3 необходимо проконсультироваться с лечащим врачом.



Ожидаемый уровень > (нг/мл)	20	30	40	50	60	70	
Текущий уровень > (нг/мл)	10	1000	2200	3600	5300	7400	10 100
	15	500	1700	3200	4900	7000	9700
	20		1200	2600	4300	6400	9100
	25		600	2000	3700	5800	8600
	30			1400	3100	5200	7900
	35			800	2500	4600	7300
	40				1700	3800	6500
	45				900	3000	5700
	50					2100	4800
	60						2700

Например, для повышения уровня 25(ОН)D3 с 20 до 40 нг/мл необходимо в среднем ежедневно дополнительно принимать 2600 ЕД витамина D.

**Рис. 1.** Расчет необходимой суточной дозы витамина D в зависимости от его уровня в сыворотке крови для взрослого человека массой тела 68 кг [27]

554

(Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand) и, следовательно, дифференцировку предшественников остеокластов в остеокласты через стимуляцию рецепторов VDR (Vitamin D Reseptor) для дальнейшего остеогенеза [2, 22]. Также по данным литературы [2, 3] белок FGF23 (Fibroblast Growth Factor) является маркером дифференцировки остеобластов в остециты, известно, что существует генетическая связь между FGF23 и 1,25(ОН)2D3 [4]. FGF23 является основным регулятором фосфатного обмена в кости, а также метаболизма витамина D и его метаболитов.

Несмотря на множество исследований в области влияния витамина D на физиологические процессы в костной ткани через его системное применение [30–36], остаются не до конца изученными вопросы локального влияния витамина D на репаративную регенерацию в послеоперационном периоде при реконструктивных операциях в полости рта и дентальной имплантации. Ориентируясь на данный вопрос, был проведен поиск отечественной и зарубежной научной литературы в различных базах данных.

**Влияние витамина D на репаративную регенерацию при реконструктивных операциях**

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании U. Schulze-Späte [21] была проведена экспериментальная работа, в которой проанализирована взаимосвязь между сывороточными значениями 25(ОН)D и процессом остеоинтеграции биоматериала в верхнечелюстном синусе. В эксперименте участвовали 20 пациентов с неотягощенным анамнезом, без вредных привычек, не принимавших лекарственные препараты на регулярной основе. 20 пациентов были разделены случайным образом на две равные группы, в которых первой назначили прием витамина D3 в дозировке 5000 МЕ и кальция в дозе 600 мг, а второй — только кальция в дозировке 600 мг со дня операции и до забора материала каждый день (6–8 мес). Анализ биопсионного материала проводился гистологическим методом. Выяснилось, что значительного влияния на результаты операции не наблюдалось, однако,

несмотря на то что витамин D назначался без учета чувствительности рецепторов витамина D и явно в недостаточной дозе, при гистологическом анализе наблюдалось большое количество остео-кластов вокруг частиц биоматериала у всех пациентов, принимавших витамин D3, что скорее всего связано с локальным действием витамина D3 и его активного метаболита (1α,25(ОН)2D3) на систему RANKL/OPG. Витамин D3 является одним из основных активаторов работы остеокластов, а значит, и процесса ремоделирования кости. Но, несмотря на результаты гистологического анализа, должных доказательств связи между сывороточными значениями витамина D3 и остеоинтеграции не обнаружено, именно поэтому все больше исследователей считают, что стоит направить силы на изучение локального воздействия активных форм витамина D3 [21].

Н.Н. Hong et al. [20] проанализировали влияние препаратов витамина D3 и кальция на остеоинтеграцию костнопластического материала «аллопласт», а также дентальных имплантатов как при местном, так и системном воздействиях. Экспериментальная работа проводилась на челюстях 10 собак, разделенных на две основные группы: с системным введением активной формы витамина D и без введения данного препарата. Также было подразделение на три подгруппы, в которых у 10 собак на челюстях были созданы 4 круглых дефекта слева и справа, в дальнейшем 4 костных дефекта на челюстях справа были заполнены «кальцитриол + аллопласт», 2 — «аллопласт» и остальные 2 остались без заполнения (контрольная группа). В последующих периодах были установлены дентальные имплантаты. Для анализа и сравнения результатов были учтены следующие критерии: вертикальная резорбция кости (ВРК), плотность кости (ПК), новообразование кости (НК), коэффициент стабильности дентальных имплантатов (КСДИ). Подопытные, принимавшие витамин кальцитриол без заполнения костного дефекта, показали значимые различия от подгрупп «кальцитриол + аллопласт» и «аллопласт». Подгруппа «кальцитриол + аллопласт» показала высокие значения НК, ПК, КСДИ и низкое значение ВРК по сравнению с под-

группой «аллопласт». Отсюда следует, что воздействие витамина D на остеоинтеграцию при реконструктивных операциях на альвеолярном гребне и дентальной имплантации может быть как местным, так и системным. Для более глубокого понимания влияния витамина D результаты данной работы требуют дальнейших исследований [20].

### **Влияние витамина D на остеоинтеграцию**

F. Mangano et al. [36] провели ретроспективный анализ 885 клинических случаев, в которых пациентам устанавливались дентальные имплантаты и параллельно проводился скрининг сывороточной концентрации 25(OH)D. Пациенты без отягощенного анамнеза, аллергических реакций и непереносимости лекарственных препаратов, также отсутствовали в анамнезе ранние потери дентальных имплантатов. Цель анализа — выявление пациентов с ранним отторжением дентального имплантата и сопутствующими недостаточности, дефицита, а также нормальными значениями 25(OH)D. Из 1740 дентальных имплантатов — 35 (3,9%) с ранним отторжением. У 27 пациентов с выраженным дефицитом витамина D  $25(OH)D < 10$  нг/мл зарегистрировалось 3 (11,1%) ранних отторжения дентального имплантата, у 448 пациентов с недостаточностью витамина D  $10 > 25(OH)D < 30$  неосновной нг/мл — 20 (4,5%) ранних отторжений дентального имплантата, у 410 пациентов со значениями витамина D  $25(OH)D > 30$  нг/мл — 12 (2,9%) ранних отторжений, дентального имплантата. Если обратить внимание на процентный прирост ранних отторжений становится ясно, что вероятность потери дентального имплантата увеличивается при снижении концентрации 25(OH)D в крови пациента. Данные результаты показывают, что витамин D является неосновной составляющей остеоинтеграции и его недостаточность или дефицит как единственный отягощающий фактор не может повлиять на данный процесс [36].

T. Fretwurst et al. [37] провели экспериментальное исследование, которое было нацелено на изучение связи ранней потери дентального имплантата с дефицитом витамина D в сыворотке крови. В исследовании участвовали два пациента мужского пола 48 и 51 лет. Оба пациента не имели серьезных сопутствующих патологий, аллергоанамнез не был отягощен, лекарственных препаратов на регулярной основе не принимали, вредные привычки отрицали, а также после оперативных вмешательств была проведена адекватная антибактериальная и противовоспалительная терапии. При анализе крови патологических сдвигов значений не было определено. У обоих пациентов был обнаружен дефицит витамина D: пациент 48 лет — 11 ммоль/л, пациент 51 года — 20 ммоль/л. Обоим пациентам установили два дентальных имплантата в области 3.6 и 3.7. Первому пациенту предварительно провели реконструктивную операцию по увеличению объема костной ткани. В послеоперационном периоде у обоих пациентов произошла дезинтеграция и потеря дентальных имплантатов. Через 6 мес после удаления и назначения витамина D была проведена повторная дентальная имплантация в тех же областях. В последующем пациенты не предъявляли жалоб, на контрольных рентгенологических снимках признаков периимплантита не наблюдалось. Данная экспериментальная работа показывает необходимость выявления и лечения дефицита витамина D у стоматологических пациентов при проведении дентальной имплантации [37].

### **Локальное применение витамина D**

Локальное воздействие витамина D активно обсуждается в научной литературе по стоматологии. Длительное лечение, непредсказуемый результат, а также резорбция корней зубов — основные недостатки ортодонтического лечения [38]. В работе M.D. Iosub Ciug et al. [39] применили локально 1,25(OH)2D3 у стоматологических пациентов при ортодонтическом лечении. Выяснилось, что при локальном применении 1,25(OH)2D3 происходит ускорение ортодонтического движения зубов. Также на конусно-лучевой компьютерной томографии показано, что резорбции корней после ортодонтического лечения и локального применения 1,25(OH)2D3 не наблюдалось [39].

Покрытие поверхности дентальных имплантатов различными элементами и тем самым улучшение остеоинтеграции — актуальное направление на сегодняшний день [40, 41]. Покрытие поверхности дентальных имплантатов альфа-токоферолом и 7-дегидрохолестеролом с последующей УФ-активацией продемонстрировано в работе M. Satué et al. [40]. Авторы оценили антиоксидантное действие витамина E и дифференцированный эффект витамина D, а также выявили порог токсичности витамина D по отношению к костной ткани. Поверхность имплантатов была покрыта 7-дегидрохолестеролом в малых и высоких дозах с последующим инкубированием и активацией активных форм витамина D. В дальнейшем исходные дентальные имплантаты были введены кроликам. Основные диагностические критерии изучались в раневой жидкости (ЩФ, лактатдегидрогеназа (ЛДГ)), кости вокруг имплантатов (ПЦР-исследование матричных РНК-маркеров костной ткани), а также брался во внимание торк установленных дентальных имплантатов (исследование торка во время удаления имплантатов). В результате выяснилось, что торка дентальных имплантатов между группой контроля (титан) и двумя группами сравнения (высокий и низкий витамин D) не выявилось. Однако наблюдались различия в токсичности у группы с высокими значениями витамина D на поверхности имплантата, что может неблагоприятно сказаться на остеоинтеграции. В раневой жидкости наблюдалась корреляция между группой с высоким содержанием витамина D на поверхности и значениями ЛДГ, что говорит о высоких темпах гликолиза. В группе с низким содержанием витамина D на поверхности дентальных имплантатов наблюдалась значительная концентрация щелочной фосфатазы в раневой жидкости, что говорит об остеорегенеративной дозировке и стабильном прохождении репаративной регенерации вокруг дентального имплантата. ПЦР в реальном времени оценивала генные маркеры костной резорбции (Trap, CalcR, H+ ATPase, Rankl), костеобразования (Coll-1, Vmp-2, Runx2, Oc), воспаления (Tnf- $\alpha$ , Il-6 and Il-10), а также маркеры метаболизма витамина D (Cyp27a1, VDR). Анализируя результаты ПЦР, авторы пришли к выводу, что покрытие поверхности дентальных имплантатов витаминами D и E с низкими дозировками приводит к снижению воспалительного компонента, а также увеличению костно-дифференцировочного потенциала по сравнению с контрольной группой и группой с высоким содержанием витамина D на поверхности дентальных имплантатов [40].

Ортодонтическое перемещение зубов сопровождается длительным лечением в зависимости от объема работы, также более длительным реабилитационным периодом после него. Чаще всего этот фактор и является основным

при отказе пациента от такого метода лечения. Так, в работе А.И. Linjawi et al. [41] отражены представления пациентов о длительности ортодонтического лечения, а также их готовность применить различные методы по сокращению его длительности. В силу этого проводятся поиски различных методов сокращения длительности ортодонтического перемещения зубов в клинической практике [41]. Еще в 1988 г. М.К. Collins et al. в экспериментальной работе на кошках показал эффективность локальной инъекции 1,25-дигидрохолекальциферола в пародонтальную связку. В результате было выяснено, что у группы кошек с инъекцией зубы сдвинулись на 60% дальше, чем у контрольной группы, в одинаковый промежуток времени [42]. Данная работа сподвигла исследователей на дальнейшее изучение данной методики.

В отечественной литературе описана экспериментальная работа Д.А. Селезнева [43], в которой был проведен сравнительный анализ ортодонтического лечения на фоне локального применения альфакальцидола и без него. Было выяснено, что лечение на фоне локального применения альфакальцидола длилось  $5,7 \pm 0,8$  мес, а в контрольной группе —  $6,9 \pm 0,9$  мес. Стоит отметить, что ортодонтическое перемещение в группе сравнения ( $1,2 \pm 0,3$  мм) превосходит его в контрольной группе ( $0,7 \pm 0,2$  мм) [43].

Работа витамина D при ортодонтическом перемещении зубов заключается во взаимодействии с комплексом остеобласт–остеокласт, а конкретнее — с дифференцировкой предшественников костных клеток на поверхности альвеолярной кости. В фундаментальной работе S. Kale [44] проведен сравнительный анализ применения простогландина E2 и витамина D при ортодонтическом перемещении зубов, также были показаны работа комплекса остеобласт–остеокласт и образование сосудистой составляющей в области пародонтальной связки у перемещаемых зубов. В результате выяснилось, что применение как простогландина E2, так и 1,25-дигидрохолекальциферола ускоряет перемещение зубов, однако в группе 1,25-дигидрохолекальциферола превалировала стабилизация работы комплекса остеобласт–остеокластной перестройки, нежели в группе с простогландином E2 [44].

Отсюда следует, что ортодонтическое лечение на фоне локального применения активной формы витамина D является актуальной тематикой для дальнейших исследований и применения в практике врача стоматолога.

### Витамин D при общесоматической патологии

Остеопороз — отягощающий фактор и относительное противопоказание к дентальной имплантации и реконструктивным операциям на альвеолярном гребне [17, 18]. М.Д. Wagner et al. [46] провели ретроспективное, перекрестное выборочное исследование в котором проанализировали убыль костной ткани вокруг шейки имплантатов у пациентов с сопутствующим остеопорозом. В исследуемую и контрольную группы входили 48 здоровых женщин и женщин с постменопаузальным синдромом. Данным пациентам было установлено 204 имплантата. Критерием анализа являлась убыль пришеечной кости у дентальных имплантатов с медиальной и дистальной сторон. Отмечено положительное влияние витамина D на плотность костной ткани вокруг пришеечной части имплантата у пациентов с остеопорозом и на фоне менопаузы [42]. В обзоре E. Jagelavičienė et al. [47] был проведен анализ ли-

тературы на тему влияния витамина D на пародонтальную патологию. Из накопленных данных был сделан вывод, что пародонтальная патология связана с витамином D в большей степени опосредованно через его дефицит и остеопороз костей челюстей [43].

Сахарный диабет (СД) 2 типа является относительным противопоказанием при дентальной имплантации. Один из ключевых моментов при СД 2 типа — нарушение метаболизма в костной ткани вследствие окислительного стресса [44]. Группой ученых во главе с Y. Xiong [49] было исследовано влияние  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  на площадь остеоинтеграции в комплексе кость–имплантат. Исследование проводилось на мышах с СД 2 типа. Ключевым фактором эксперимента являлось ингибирование белка FOX-01 в остеобластах мышей. FOX-01-белок выступает индуктором радикального окисления, превалирующим при СД 2 типа. При применении препаратов витамина D наблюдалось увеличение площади в комплексе кость–имплантат и костной массы вокруг установленных дентальных имплантатов [45].

Щелочная фосфатаза — один из регуляторов костного метаболизма, являющийся маркером костного ремоделирования в крови при реконструктивных операциях в полости рта и дентальной имплантации [22, 46]. Репаративная регенерация костной ткани подразумевает дифференцировку незрелых клеточных элементов, инициатором которой являются остеокласты. В работе G. Mucuk et al. [51] были показаны дифференцировочный потенциал  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  относительно стволовых клеток одонтобластов пульпы зуба, а также усиление работы щелочной фосфатазы. Стоит отметить, что воздействие  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  было дозированным, т.е. наибольший дифференцировочный потенциал 1,25(OH)2D3 наблюдался при 0,1 мкМ (в сравнении 0,001; 0,01) [47]. Дифференцировочный потенциал  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  также продемонстрирован в работе F.N. Yuan et al. [52], в которой была выявлена корреляция между дефицитом витамина D и пролиферативным потенциалом кератиноцитов, что в очередной раз доказывает важность VDR-рецепторов в регуляции репаративной регенерации [48].

### Влияние витамина D на воспаление и иммунный ответ

Интерлейкины участвуют при воспалительных процессах костной ткани и слизистой оболочки вокруг дентального имплантата [49, 50]. В работе O. Andrukhov et al. [55] была проанализирована связь между сывороточной концентрацией 25(OH)D и работой цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8 на клетках периодонта человека *in vitro*. 25(OH)D ингибирует работу ИЛ-6, ИЛ-8, что играет важную роль как при пародонтитах, так и при периимплантитах [51]. Также Е.А. Мокрова [56] в своей работе подчеркнула значимость недостаточности витамина D как отягощающего фактора хронического пародонтита. После коррекции 25(OH)D наблюдалось улучшение клинической картины у пациентов с хроническим пародонтитом [52]. Связь недостаточности витамина D и проблема заживления костной раны были отмечены G. Oteri et al. [57]. Было проведено сравнение показателей ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α, за 4 дня, в день и на 3-и, 7-е сут после операции, также были учтены клинические симптомы, такие как боль, послеоперационный отек, жалобы. Автор пришел к выводу, что более благоприятное течение воспалительного процесса в послеоперационном периоде у пациентов

с недостаточностью витамина D после удаления зубов мудрости оказалось у пациентов в группе сравнения, принимавших предоперационно 4 дня курс ударной дозы витамина D — 300 000 МЕ [53].

В работе Н. Li et al. [58] в условиях *in vitro* спровоцировал выброс ИЛ-6, тем самым показав работу рецептор-ароматических углеводов (AhR — Arylhydrocarbon receptor), присоединив к эпителиоциту полости рта человека липополисахарид. В итоге выяснилось, что 1,25(OH)2D3 ингибирует липополисахарид, индуцированный ИЛ-6 на эпителиоцитах полости рта и AhR [54].

Говоря о реконструктивной операции в полости рта, нельзя недооценивать гиперреактивный иммунологический ответ со стороны организма на синтетический костный материал. Показано, что витамин D является одним из индукторов неспецифического иммунного ответа, а также регулирует специфический иммунный ответ через подавление пролиферации Т-лимфоцитов, дифференцировки В-лимфоцитов в плазматические клетки, а также секреции ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ФНО- $\alpha$  [43]. Можно предположить, что коррекция сывороточной концентрации в крови 25(OH)D, а также локальное применение при реконструктивных операциях в полости рта и дентальной имплантации позволит снизить процент послеоперационных осложнений через иммуномодулирующий и антибактериальный эффекты.

В экспериментальной работе А. Nokugo et al. [59] на крысах, у которых был спровоцирован бисфосфонатный остеонекроз нижней челюсти, показано влияние адекватного уровня витамина D на костную регенерацию. Результаты свидетельствуют, что у исследуемой группы с бисфосфонатным некрозом и дефицитом витамина D формировались более крупные секвестры, нежели у крыс без дефицита витамина D. Авторы предположили, что это было связано с влиянием витамина D на остеокласты и иммунную систему [55].

### Заключение

Анализ доступной литературы свидетельствует о том, дефицит витамина D ведет не только к остеопорозу, но и к локальному снижению иммунитета, что соответственно проявляется снижением репаративных процессов после реконструктивных операций, а восполнение витамина D оказывает положительное влияние на костную ткань как за счет поддержания минерального баланса, так и через влияние на репаративную регенерацию костной ткани через повышение активности остеокластов и их дифференцировку. Кроме того, витамин D оказывает мощный противовоспалительный эффект через ингибирование провоспалительных цитокинов, что крайне важно в плане послеоперативных осложнений.

Значимость выявления дефицита и коррекции витамина D при репаративных процессах костной ткани и остеоинтеграции дентальных имплантатов в литературе изучена недостаточно не только по причине недооценки важности влияния витамина D на репаративные процессы, но и в связи с тем, что до недавнего времени не были разработаны методы определения витамина D в крови. В настоящее время «золотым стандартом» определения витамина D является метод масс-спектрометрии, однако и в России, и в мире наиболее распространенным и востребованным методом определения витамина D является метод ИФА, который дает завышение результатов в 1,5–2 раза, что приводит как к гиподиагностике, так и неправильному подбору дозы витамина D, что снижает эффективность лечения, ведет к некоторой достоверности данных, с одной стороны, и выступает стимулом для проведения экспериментальных исследований, с другой.

Препараты витамина D, как пероральные, так и внутримышечные, оказывающие системное действие, широко используются в медицине, однако, анализируя литературу, становится ясно, что эффективно и локальное применение витамина D как индуктора репаративной регенерации костной ткани и остеоинтеграции дентального имплантата, поэтому крайне интересно провести экспериментальные исследования по изучению локального воздействия 1,25(OH)2D3 при реконструктивных операциях в полости рта и дентальной имплантации.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Работа проведена на личные средства авторского коллектива.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** Н.А. Гусейнов — сбор литературы, анализ, отбор источников, написание текста обзора; А.А. Мураев — анализ и отбор источников, коррекция структуры и содержания текста обзора, написание выводов; С.Ю. Иванов — критическая оценка текста, добавление оригинальных данных с точки зрения хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии; С.Ю. Калинин — эндокринологическая оценка данных, добавление оригинальных данных по эндокринологии, написание выводов; К.А. Поляков — коррекция текста, добавление данных по остеонекрозу, форматирование текста; А.Т. Сафи — подбор литературы по влиянию гормонов на регенерацию костной ткани; А.З. Смыкалова — сбор статей по влиянию гормонов на костную регенерацию.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Sgambato D, Gimigliano F, De Musis C, et al. Bone alterations in inflammatory bowel diseases. *World J Clin Cases*. 2019;7(15):1908–1925. doi: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v7.i15.1908>
2. John HC St, Bishop KA, Meyer MB, et al. The osteoblast to osteocyte transition: epigenetic changes and response to the vitamin D3 hormone. *Mol Endocrinol*. 2014;28(7):1150–1165. doi: <https://doi.org/10.1210/me.2014-1091>
3. Yamamoto H, Ramos-Molina B, Lick AN, et al. Posttranslational processing of FGF23 in osteocytes during the osteoblast to osteocyte transition. *Bone*. 2016;84:120–130. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.12.055>
4. Blau JE, Collins MT. The PTH-Vitamin D-FGF23 axis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2015;16(2):165–174. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-015-9318-z>
5. Бондаренко Н.А., Бондаренко Т.Н., Виниченко Е.Л., Перова Н.Ю. Диагностика актуального состояния пациента как фактора эффективности дентальной имплантации в критериях качества жизни // *Международный журнал прикладных и фун-*

- дамента́льных исследований. — 2015. — № 3 (4). — С. 508–511. [Bondarenko NA, Bondarenko TN, Vinichenko EL, Perova NYu. Diagnostics of patient’s relevant condition as a factor of dental implantation’s effectiveness in the life quality criteria. *International journal of applied and fundamental research*. 2015;3(4):508–511. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.1075/lplp.19.3.18ahl>
6. Sargolzaie N, Moeintaghavi A, Shojaie H. Comparing the Quality of Life of Patients Requesting Dental Implants before and after Implant. *Open Dent J*. 2017;11(1):485–491. doi: <https://doi.org/10.2174/1874210601711010485>
  7. Мураев А.А. *Инновационная российская система денальных имплантатов: разработка, лабораторные исследования и клиническое внедрение*: дис. ... д-ра мед. наук. — М.; 2019. [Muraev AA. *Innovatsionnaya rossijskaya sistema dental'nyh implantatov: razrabotka, laboratornye issledovaniya i klinicheskoe vnedrenie*. [dissertation] Moscow; 2019. (in Russ.)]
  8. Иванов С.Ю., Мураев А.А., Ямуркова Н.Ф. *Реконструктивная хирургия альвеолярной кости*. — М.: ГОЭТАР, 2016. — 360 с. [Ivanov SYu, Muraev AA, Yamuraeva NF. *Rekonstruktivnaya hirurgiya al'veolyarnoj kosti*. Moscow: GOETAR; 2016. 360 s. (In Russ.)]
  9. Муллоджанов Г.Э., Ашуров Г.Г. К вопросу об определении нуждемости больных в имплантационном лечении окклюзионных дефектов при разнонаправленных межсистемных нарушениях // *Вестник Академии медицинских наук Таджикистана*. — 2017. — Т. 23. — № 3. — С. 69–73. [Mullodzhanov GE, Ashurov GG. To question about determination of the need patient in implant’s treatment of occlusion defects under different direction of between system disorders. *Bulletin of the Academy of Medical Sciences of Tajikistan*. 2017;3(23):69–73 (In Taj.)]
  10. Волков А.В., Антонов Е.Н., Васильев А.В., и др. Влияние противовоспалительных препаратов на регенерацию костной ткани при трансплантации мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток // *Биомедицина*. — 2014. — № 4. — С. 17–24. [Volkov AV, Antonov EN, Vasil'ev AV, et al. Effect of anti-inflammatory drugs on bone regeneration by transplantation of multipotent mesenchymal stromal cells. *Biomedicine*. 2014;4:17–24. (In Russ.)]
  11. Ямуркова Н.Ф. *Оптимизация хирургического лечения при выраженной атрофии альвеолярного отростка верхней челюсти и альвеолярной части нижней челюсти перед денальной имплантацией*: дис. ... д-ра мед. наук. — Н. Новгород, 2015. [Yamuraeva NF. *Optimizatsiya hirurgicheskogo lecheniya pri vyrazhennoj atrofii al'veolyarnogo otrostka verhnej chelyusti i al'veolyarnoj chasti nizhnej chelyusti pered dental'noj implantatsiej*. [dissertation] N. Novgorod; 2015 (In Russ.)]
  12. Pellegrini G, Francetti L, Barbaro B, Del Fabbro M. Novel surfaces and osseointegration in implant dentistry. *J Investig Clin Dent*. 2018;9(4):e12349. doi: <https://doi.org/10.1111/jicd.12349>
  13. Эйзенбраун О.В. *Применение туннельной техники костной пластики у пациентов с атрофией костной ткани челюстей*: дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2018 [Eizenbraun OV. *Primenenie tunnel'noj tekhniki kostnoj plastiki u pacientov s atrofiej kostnoj tkani chelyustej*. [dissertation] Moscow; 2018 (In Russ.)]
  14. Aghaloo T, Pi-Anfruns J, Moshaverinia A, et al. The Effects of Systemic Diseases and Medications on Implant Osseointegration: A Systematic Review. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2019;34:s35–s49. doi: <https://doi.org/10.11607/jomi.19suppl.g3>
  15. Marolt Presen D, Traweger A, Gimona M, Redl H. Mesenchymal Stromal Cell-Based Bone Regeneration Therapies: from Cell Transplantation and Tissue Engineering to Therapeutic Secretomes and Extracellular Vesicles. *Front Bioeng Biotechnol*. 2019;7:352. doi: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00352>
  16. Лаврищева Г.И. О первичном заживлении костных ран // *Архив патологии*. — 1965. — № 3. — С. 37–43. [Lavrivsheva GI. O pervichnom zazhivlenii kostnyh ran. *Arhiv patologii*. 1965;3:37–43. (In Russ.)]
  17. de Medeiros F, Kudo G, Leme BG, et al. Dental implants in patients with osteoporosis: a systematic review with meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2018;47(4):480–491. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2017.05.021>
  18. Козлова М.В., Мкртумян А.М., Базилян Э.А., и др. Оценка эффективности применения денальных имплантатов с кондиционированной поверхностью на основе гидроксида натрия у пациентов с остеопорозом // *Стоматология*. — 2019. — № 3 (98). — С. 46–51. [Kozlova MV, Mkrtyumyan AM, Bazilyan EA, et al. Effect of dental implants with conditioned surface based on sodium hydroxide in patients with osteoporosis. *Stomatology*. 2019;3(98):46–51. (In Russ.)]
  19. Швырков М.Б. Стадийность регенерации кости и основы фармакологической коррекции репаративного остеогенеза нижней челюсти // *Стоматология*. — 2012. — № 91 (1). — С. 9–12. [Shvyrkov MB. Stages of bone regeneration and foundation of pharmacological correction of the mandible reparative osteogenesis. *Stomatology*. 2012;91(1):9–12. (In Russ.)]
  20. Hong NH, Yen TH, Hong A, Chou TA. Association of vitamin D3 with alveolar bone regeneration in dogs. *J Cell Mol Med*. 2015;19(6):1208–1217. doi: <https://doi.org/10.1111/jcmm.12460>
  21. Schulze-Späte U, Dietrich T, Wu C, Wang K, Hasturk H, Dibart S. Systemic vitamin D supplementation and local bone formation after maxillary sinus augmentation — a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical investigation. *Clin Oral Implants Res*. 2016;27(6):701–706. doi: <https://doi.org/10.1111/clr.12641>
  22. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(7):720–755. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.05.011>
  23. Ворслов Л.О., Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., и др. Квартет здоровья — новая концепция современной профилактической и эстетической медицины: витамин D, возможности внутреннего и наружного применения // *Косметика & Медицина*. — 2015. — № 4. — С. 34–43. [Vorslov LO, Tyuzikov IA, Kalinchenko SYu, et al. Kvartet zdorov'ya — novaya koncepciya sovremennoj profilakticheskoj i esteticheskoy mediciny: vitamin D, vozmozhnosti vnutrennego i naruzhnogo primeneniya. *Kosmetika & Medicina*. 2015;4:34–43. (In Russ.)]
  24. Пигарова Е.А. и др. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика: клинические рекомендации. — М., 2015. — 75 с. [Pigarova EA, et al. Deficit vitamin D u vzroslyh: diagnostika, lechenie i profilaktika. Moscow; 2015. 75 p. (In Russ.)]
  25. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Майлян Д.Э. Регуляция Витамина D метаболизма костной ткани // *Медицинский вестник Юга России*. — 2017. — № 1. — С. 12–20. [Majlyan EA, Reznichenko NA, Majlyan DE. Vitamin D regulation of bone metabolism. *Medical Bulletin of the South of Russia*. 2017;(1):12–20 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2017-1-12-20>
  26. Waskiewicz K, Oth O, Kochan N, Evrard L. Risk factors generally neglected in oral surgery and implantology: the high LDL-cholesterol and the insufficient level of Vitamin D. *Rev Med Brux*. 2018;39(2):70–77. doi: <https://doi.org/10.30637/2018.17-075>
  27. Калинин С.Ю., Жиленко М.И., Гусакова Д.А., и др. СКС. Витамин D и репродуктивное здоровье женщин // *Проблемы репродукции*. — 2016. — Т. 22. — № 4. — С. 28–36. [Kalinchenko SYu, Zhilenko MI, Gusakova DA, et al. SKS. Vitamin D and reproductive health of women. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2016;22(4):28–36. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/repro201622428-36>
  28. Wolf G. The discovery of vitamin D: the contribution of Adolf Windaus. *The Journal of Nutrition*. 2004;134(6):1299–1302. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/134.6.1299>

29. Carpenter KJ. A short history of nutritional science: part 3 (1912–1944). *J Nutr.* 2003;133(10):3023–3032. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/133.10.3023>
30. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of Season and Latitude on the Cutaneous Synthesis of Vitamin D3: Exposure to Winter Sunlight in Boston and Edmonton Will Not Promote Vitamin D3 Synthesis in Human Skin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67(2):373–378. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-67-2-373>
31. Kitazawa S, Kajimoto K, Kondo T, Kitazawa R. Vitamin D3 supports osteoclastogenesis via functional vitamin D response element of human RANKL gene promoter. *J Cell Biochem.* 2003;89(4):771–777. doi: <https://doi.org/10.1002/jcb.10567>
32. Wacker M, Holick MF. Vitamin D — effects on skeletal and extraskelletal health and the need for supplementation. *Nutrients.* 2013;5(1):111–148. doi: <https://doi.org/10.3390/nu5010111>
33. Струков В.И. *Гипервитаминоз D и гиперкальциемические состояния. Когда кальций опасен?* монография. — Пенза: ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России, 2014. — 194 с. [Strukov VI. *Gipervitaminoz D i giperkal'ciemicheskie sostoyaniya. Kogda kal'cij opasen?*: monografiya. Penza: GBOU DPO PIUV Minzdrava Rossii; 2014. 194 s. (In Russ.)]
34. Захарова И.Н., Васильева С.В., Дмитриева Ю.А., Мозжухина М.В., Евсеева Е.А. Коррекция недостаточности витамина // *Эффективная фармакология.* — 2014. — № 3. — С. 38–43. [Zaharova IN, Vasil'eva SV, Dmitrieva YuA, Mozzhuhina MV, Evseeva EA. Treatment of vitamin D deficiency. *Effective pharmacology.* 2014;3:38–43. (In Russ.)]
35. Мальцев С., Мансурова Г. Метаболизм витамина D и пути реализации его основных функций // *Практическая медицина.* — 2014. — № 9 (85). — С. 12–18. [Mal'cev S, Mansurova G. Metabolism of vitamin D and means of its main functions' implementation. *Practical medicine.* 2014;9(85):12–18. (In Russ.)]
36. Mangelo F, Ghertasi Oskouei S, Paz A, et al. Low serum vitamin D and early dental implant failure: Is there a connection? A retrospective clinical study on 1740 implants placed in 885 patients. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects.* 2018;12(3):174–182. doi: <https://doi.org/10.15171/joddd.2018.027>
37. Fretwurst T, Grunert S, Woelber JP, et al. Vitamin D deficiency in early implant failure: two case reports. *Int J Implant Dent.* 2016;2(1):4–9. doi: <https://doi.org/10.1186/s40729-016-0056-0>
38. Ketoff S, Sigaux N, Raberin M, Bouletreau P. Dental complications during orthodontic preparation and orthognathic surgery. *Orthod Fr.* 2018;89(2):137–144. doi: <https://doi.org/10.1051/orthodfr/2018010>
39. Iosub Ciur MD, Zetu IN, Haba D, Viennot S, Bourgeois D, Andrian S. Evaluation of the Influence of Local Administration of Vitamin D on the Rate of Orthodontic Tooth Movement. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2016;120(3):694–699.
40. Satué M, Monjo M, Ronold HJ, et al. Titanium implants coated with UV-irradiated vitamin D precursor and vitamin E: *in vivo* performance and coating stability. *Clin Oral Implants Res.* 2017;28(4):424–431. doi: <https://doi.org/10.1111/clr.12815>
41. Linjawi AI, Abushal AM, Al-Zahrani AM, et al. Patients' Perceptions to Reduced Orthodontic Treatment Time in Saudi Arabia. *Patient Prefer Adherence.* 2019;13:1973–1981. doi: <https://doi.org/10.2147/PPA.S222181>
42. Collins MK, Sinclair PM. The local use of vitamin D to increase the rate of orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1988;94(4):278–284. doi: [https://doi.org/10.1016/0889-5406\(88\)90052-2](https://doi.org/10.1016/0889-5406(88)90052-2)
43. Селезнев Д.А. Обоснование местного применения альфа-кальцидола при интрузионном перемещении зубов // *Образовательный вестник «Сознание».* — 2010. — Т. 12. — № 1. — С. 36–37. [Seleznev DA. The efficacy of local administration of alfacalcidol for intrusion tooth movement. *Educational bulletin "Consciousness"*. 2010;12(1):36–37. (In Russ.)]
44. Kale S, Kocadereli I, Atilla P, et al. Comparison of the effects of 1,25 dihydroxycholecalciferol and prostaglandin E2 on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2004;125(5):607–614. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2003.06.002>
45. Barik A, Chakravorty N. Targeted Drug Delivery from Titanium Implants: A Review of Challenges and Approaches. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1251:1–17. doi: [https://doi.org/10.1007/5584\\_2019\\_447](https://doi.org/10.1007/5584_2019_447)
46. Wagner F, Schuder K, Hof M, et al. Does osteoporosis influence the marginal peri-implant bone level in female patients? A cross-sectional study in a matched collective. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2017;19(4):616–623. doi: <https://doi.org/10.1111/cid.12493>
47. Jagelavičienė E, Vaitkevičienė I, Šilingaitė D, et al. The Relationship between Vitamin D and Periodontal Pathology. *Medicina (Kaunas, Lithuania).* 2018;54(3):45. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina54030045>
48. Siervo M, Riley HL, Fernandez BO, et al. Caudwell Xtreme Everest Research Group. Effects of prolonged exposure to hypobaric hypoxia on oxidative stress, inflammation and gluco-insular regulation: the not-so-sweet price for good regulation. *PLoS One.* 2014;9(4):e94915. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094915>
49. Xiong Y, Zhang Y, Guo Y, et al. 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D3 increases implant osseointegration in diabetic mice partly through FoxO1 inactivation in osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;494(3–4):626–633. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.10.024>
50. Панахов Н.А., Махмудов Т.Г. Показатели костного метаболизма у пациентов с дентальными имплантатами // *Стоматология.* — 2019. — Т. 98. — № 6. — С. 56–59. [Panakhov NA, Makhmudov TG. The level of bone metabolism in patients with dental implants. *Stomatology.* 2019;98(4):56–59 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/stomat20199804156>
51. Mucuk G, Sepet E, Erguven M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 stimulates odontoblastic differentiation of human dental pulp-stem cells in vitro. *Connect Tissue Res.* 2017;58(6):531–541. doi: <https://doi.org/10.1080/03008207.2016.1264395>
52. Yuan FN, Valiyaparambil J, Woods MC, et al. Vitamin D signaling regulates oral keratinocyte proliferation *in vitro* and *in vivo*. *Int J Oncol.* 2014;44(5):1625–1633. doi: <https://doi.org/10.3892/ijo.2014.2338>
53. Javed F, Rahman I, Romanos GE. Tobacco-product usage as a risk factor for dental implants. *Periodontology 2000.* 2019;81(1):48–56. doi: <https://doi.org/10.1111/prd.12282>
54. Gürlek Ö, Gümüş P, Nile CJ, et al. Biomarkers and Bacteria Around Implants and Natural Teeth in the Same Individuals. *J Periodontol.* 2017;88(8):752–761. doi: <https://doi.org/10.1902/jop.2017.160751>
55. Andrukhov O, Andrukhova O, Hulan U, et al. Both 25-hydroxyvitamin-D3 and 1,25-dihydroxyvitamin-D3 reduces inflammatory response in human periodontal ligament cells. *PLoS One.* 2014;9(2):e90301. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090301>
56. Мокрова Е.А. Медикаментозная коррекция недостаточности витамина D у пациентов с хроническим пародонтизом как компонент комплексного лечения // *Научный альманах.* — 2015. — № 9 (11). — С. 962–965. [Mokrova EA. Drug correction of vitamin D deficiency in patients with chronic periodontitis by the complex as a component of treatment. *Nauchniy Almanakh.* 2015;9(11): 962–965. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17117/na.2015.09.962>
57. Oteri G, Cicciù M, Peditto M, et al. Does Vitamin D3 Have an Impact on Clinical and Biochemical Parameters Related to Third Molar Surgery. *J Craniofac Surg.* 2016;27(2):469–476. doi: <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000002389>
58. Li H, Li W, Wang Q. 1,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses lipopolysaccharide-induced interleukin-6 production through aryl hydrocarbon receptor/nuclear factor- $\kappa$ B signaling in oral epithelial cells. *BMC Oral Health.* 2019;19(1):236. doi: <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0935-x>
59. Hokugo A, Christensen R, Chung EM, et al. Increased prevalence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with vitamin D deficiency in rats. *J Bone Miner Res.* 2010;25(6):1337–1349. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.23>

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Сафи Айгуль Тахтаровна**, аспирант [*Aigul T. Safi*, PhD Student]; **адрес:** Казахстан, г. Нур-Султан, проспект Туран, 38  
[**address:** 38 Turan str., 010000, Nur-Sultan, Kazakhstan]; **e-mail:** ezhik\_0209@mail.ru,

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4947-1546>

**Иванов Сергей Юрьевич**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Sergey Yu. Ivanov*, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; **e-mail:** syivanov@yandex.ru, **SPIN-код:** 2607-2679,

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5458-0192>

**Калинченко Светлана Юрьевна**, д.м.н., профессор [*Svetlana Yu. Kalinchenko*, MD, PhD, Professor];

**e-mail:** kalinchenko@list.ru, **SPIN-код:** 2886-2617, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4873-667X>

**Мурьев Александр Александрович**, д.м.н., профессор [*Aleksander A. Muraev*, MD, PhD, Professor];

**e-mail:** muraev\_aa@pfur.ru, **SPIN-код:** 1431-5936, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3982-5512>

**Гусейнов Ниджат Айдын оглы**, клинический ординатор [*Nidjat A. Guseynov*, Clinical Resident];

**e-mail:** nid.gus@mail.ru, **SPIN-код:** 9417-7948, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7160-2023>

**Поляков Кирилл Артерович**, к.м.н., доцент [*Kirill A. Polyakov*, MD, PhD, Associate Professor];

**e-mail:** 79067170999@yandex.ru, **SPIN-код:** 2615-7225, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5056-7409>

**Смыкалова Анастасия Сергеевна**, аспирант [*Anastasiya S. Smykalova*, PhD Student];

**e-mail:** Smykaloffa@gmail.com, **SPIN-код:** 5669-1222, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7829-2096>

С.А. Борзенко<sup>1, 2</sup>, Б.Э. Малюгин<sup>1, 2</sup>, М.Ю. Герасимов<sup>1</sup>,  
Д.С. Островский<sup>1</sup>, А.В. Шацких<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова», Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

## Безфидерная культура эпителия слизистой губы человека для тканевой инженерии и регенеративной медицины

**Обоснование.** Культивированный эпителий слизистой щеки (буккальный эпителий, БЭ) используется для создания аутологичных трансплантатов и тканевой инженерии. Альтернативным источником клеток для этих целей может являться слизистая губы, покрытая, как и БЭ, неороговевающим многослойным плоским эпителием, но имеющая некоторые гистологические отличия. **Цель исследования** — охарактеризовать эпителий слизистой губы человека как перспективный источник эпителиальных клеток для аутологичной трансплантации и тканевой инженерии. **Методы.** Цитофлуориметрия соскобов слизистой губы, щеки и десны была выполнена по оригинальному протоколу у 5 здоровых добровольцев для определения уровня десквамации поверхностных клеток и экспрессии цитокератинов (СК) 10 и 13. Слизистая губы от двух пациентов была охарактеризована с помощью рутинной гистологической окраски и флуоресцентной иммуногистохимии на СК 3, 4, 10, 13 и пролиферативный маркер p63. 35 образцов полнослойного лоскута слизистой губы от пациентов были использованы для постановки эксплантной ( $n = 18$ ) и ферментативной ( $n = 17$ ) техник выделения первичной культуры эпителия. Культуральные системы с 1,05 и 0,06 мМ кальция содержали 5% фетальной бычьей сыворотки, 5 мкг/мл инсулина растворимого человеческого, 5 мкг/мл гидрокортизона и 10 нг/мл человеческого эпидермального фактора роста. Стабильные культуры эпителия были окрашены на маркер p63, виментин, белок плотных межклеточных контактов (ZO-1) и СК 10, уровни экспрессии которых были определены программными средствами. **Результаты.** По данным цитофлуориметрии число клеток в соскобах с губы и десны было достоверно ниже, чем со щеки. Число СК13-позитивных клеток по медиане достоверно отличалось для соскобов с десны (6,4%) и со щеки (64,8%,  $p = 0,0089$ ). Достоверных отличий по СК10-позитивным клеткам в соскобах не отмечали. Эпителий слизистой губы толщиной  $72,1 \pm 3,6$  мкм был представлен неороговевающим многослойным плоским, без участков кератинизации и положительно окрашивался на маркеры СК 4 и 13 в отсутствие экспрессии СК 3 и 10. Первичная культура клеток эпителия, полученная путем культивирования эксплантов, была достоверно более результативна ( $p = 0,001$ ) в сравнении с ферментативным способом. Стабильные культуры имели характерную морфологию в обеих культуральных системах. Уровень экспрессии виментина и ядерного транскрипционного фактора p63 в культуральных системах достоверно не отличался. Маркер ZO-1 был в 3,6 раза более выражен при культивировании в среде с 1,05 мМ  $\text{Ca}^{++}$  ( $p = 0,0006$ ). **Заключение.** Культура клеток эпителия слизистой губы может быть получена путем культивирования эксплантов без фидерного слоя. Разработаны этапы контроля качества для культивированных клеток и участка биопсии.

**Ключевые слова:** эпителий слизистой губы, первичная культура клеток, тканевая инженерия, регенеративная медицина

**Для цитирования:** Борзенко С.А., Малюгин Б.Э., Герасимов М.Ю., Островский Д.С., Шацких А.В. Безфидерная культура эпителия слизистой губы человека для тканевой инженерии и регенеративной медицины. Вестник РАМН. 2020;75(5):561–570. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1376>

### Обоснование

Аутологичные культивированные эпителиальные клетки активно используются в регенеративной медицине для реконструкции эпителия в зависимости от гистологического типа. Для участков тканей, строение которых в норме соответствует неороговевающему многослойному эпителию, применяется трансплантат культуры эпителия слизистой щеки (буккальный эпителий, БЭ). Он используется в офтальмологии для реконструкции эпителия роговицы [1], в хирургии и стоматологии при язвах пищевода [2, 3] и полости рта [4], в урологии для лечения стриктур уретры [5, 6] и гипоспадии [7]. Также культивированный БЭ применяется для создания гистоквивалентов тканей [8] и изучения патологических процессов [9, 10].

Как и в любой технологии трансплантации аутологичных культивированных клеток, ключевым является этап получения первичной культуры. Ранее для выделения клеток БЭ предлагалось поэтапно воздействовать ферментами на биопсийный материал, а именно диспазой II — для отделения собственной пластинки слизистой и затем трипсином — для выделения отдельных клеток

эпителия [11]. Далее для стимулирования роста эпителия использовались фидерный слой из мышинных фибробластов [11] и набор специфических добавок [11, 12]. Предлагались базовые культуральные среды с различной концентрацией ионов кальция, как, например, DMEM-F12 (1,05 мМ  $\text{Ca}^{++}$ ) [11] и низкокальциевые (менее 0,1 мМ  $\text{Ca}^{++}$ ) [12]. Однако на современном этапе развития регенеративной медицины при трансляции новых технологий в клинику к клеточным продуктам предъявляется ряд новых требований. Ключевым из них является необходимость создания такого технологического процесса, в котором не будут использоваться компоненты животного происхождения. Следовательно, при переходе от лабораторного этапа к клиническому в такой системе необходимо заменить животную сыворотку на аутологичную, использовать факторы роста, выпущенные по стандарту GMP, не использовать фидерный слой из животных клеток. В дополнение к новым требованиям при производстве среди исследователей отсутствует консенсус относительно числа добавок, необходимых для культивирования эпителия полости рта. Указывается, что в культуральной системе необходимо от 2 до 7 факторов роста. Также оста-

ется открытым вопрос об оптимальной концентрации ионов кальция в среде.

Другие немаловажные аспекты применения клеточных трансплантатов из культивированных клеток — этап контроля качества при их производстве и предварительная характеристика места биопсии. По данным литературы, оба аспекта мало изучены. Так, опубликованы единичные работы по анализу влияния состава трансплантата на клинические исходы, а анализ места биопсии только с недавнего времени предлагается включать в производственную цепочку. Известно несколько работ, посвященных изучению корреляции клинических результатов трансплантации культивированных клеток с экспрессией определенных маркеров. Так, при наблюдении в течение 10 лет за пациентами после пересадки трансплантатов лимбальных эпителиальных стволовых клеток было показано, что анатомический успех (регенерация эпителия роговицы) наблюдался в тех случаях, когда в культуре клеток содержалось более 3% клеток, положительных по пролиферативному маркеру p63 [13]. Для культур эпителия слизистой полости рта подобные корреляции по данным литературы изучены слабо [14].

Для контроля состояния слизистой перед забором ткани для культивирования используются различные методики. В первую очередь возможно выполнение как стандартного гистологического (рутинные окраски), так и иммунофлуоресцентного анализа биоптата. Однако, кроме инвазивности данных процедур, их выполнение сопряжено с высокими временными затратами на подготовку и окраску срезов. В попытке решения данных проблем Y. Kasai et al. было предложено выполнять соскоб поверхностных клеток эпителия полости рта и проводить иммуноблоттинг на цитокератин [15]. Однако как подготовка образцов и реагентов, так и проведение собственн иммуноблоттинга имеют высокую трудоемкость.

Кроме того, данный способ носит качественный характер и не позволяет определять количественное соотношение клеток, экспрессирующих тот или иной маркер.

В большинстве трансляционных исследований, опубликованных ранее, трансплантат аутологичных культивированных клеток создавался на основе клеток БЭ [1, 16]. В нескольких более поздних работах, посвященных реконструкции эпителия роговицы, применялся ауто-трансплантат из клеток эпителия слизистой губы [17, 18], который, как и БЭ, является неороговевающим многослойным плоским [19]. Несмотря на то что для создания трансплантата использовались ферменты и фидерный слой из животных клеток, были отмечены положительные клинические результаты [17, 18]. В этих работах слизистая губы была охарактеризована неполно, хотя из литературы известно, что гистологически она отличается от буккального [20]. При этом с точки зрения простоты выделения биоптата для последующего культивирования слизистая губы технически удобнее.

**Цель исследования** — охарактеризовать эпителий слизистой губы человека как перспективный источник эпителиальных клеток для аутологичной трансплантации и тканевой инженерии.

## Методы

### Проточная цитофлуориметрия соскобов слизистой полости рта

У 5 здоровых добровольцев после подписания информированного согласия были выполнены соскобы стерильными одноразовыми зондами со слизистой щеки, губы и десны. Соскоб выполнялся спустя 2 ч после приема пищи, после трехкратного споласкивания полости рта теплой питьевой водой. Окрашивание получен-

S.A. Borzenok<sup>1,2</sup>, B.E. Malyugin<sup>1,2</sup>, M.Y. Gerasimov<sup>1</sup>, D.S. Ostrovskiy<sup>1</sup>, A.V. Shatskikh<sup>1</sup>

<sup>1</sup> The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> The A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

## Feeder-Free Cell Culture of Labial Oral Mucosal Epithelium for Tissue-Engineering and Regenerative Medicine

**Background.** The cultured cheek mucosa epithelium (buccal epithelium, BE) is used for autologous transplants generation and tissue engineering. An alternative source of cells for these purposes may be the lip mucosa, covered, like BE, with non-keratinized stratified squamous epithelium, but with some histological distinctions. **Aims** — to characterize the human lip mucosa as a promising source of epithelial cells for autologous transplantation and tissue engineering. **Methods.** Scrapings of the lip, cheek, and gum mucosa from five healthy volunteers were analyzed by cytofluorimetry to determine the level of desquamation and cytokeratin (CK) 10 and 13 expression. The lip mucosa of two patients was characterized using routine histological staining and fluorescence immunohistochemistry for CK 3, 4, 10, 13, and p63 marker. 35 samples of full-thickness strips of the patient's lip mucosa were used to set the explant (n = 18) and enzymatic (n = 17) techniques for expansion epithelium. Culture systems with 1.05 and 0.06 mM Calcium contained 5% fetal bovine serum, 5 µg/ml human insulin, 5 µg/ml hydrocortisone, 10 ng/ml human epidermal growth factor. Stable cultures were stained for p63, vimentin, zonula occludens-1 (ZO-1), and CK10. Software tools determined levels of their expression. **Results.** The number of cells in the lip and gum samples was significantly lower than from the cheek. The median number of CK13 positive cells was significantly different for the gum (6.4%) and cheek (64.8%, p = 0.0089). Significant differences for CK10 positive cells were not observed. The epithelium of the lip mucosa was 72.1 ± 3.6 µm thick, relatively flat, and without keratinization sites. Samples were positively stained for CK 4 and 13, in the absence of expression of CK 3 and 10. The primary culture of epithelial cells obtained by explant technique was significantly more effective (p = 0.001) in comparison with the enzymatic method. Stable cultures had a “cobble-stone” morphology in both culture systems. The levels of vimentin and p63 expression in both culture systems was not significantly differ. ZO-1 expression was 3.6-fold higher for 1.05-mM Ca<sup>++</sup> medium (p = 0.0006). **Conclusions.** Epithelium cell culture from the lip mucosa can be obtained by culturing explants without a feeder layer. Quality control steps have been developed for cultured cells and biopsy site.

**Keywords:** mouth mucosa, lip, primary cell culture, tissue engineering, regenerative medicine

**For citation:** Borzenok SA, Malyugin BE, Gerasimov MY, Ostrovskiy DS, Shatskikh AV. Feeder-Free Cell Culture of Labial Oral Mucosal Epithelium for Tissue-Engineering and Regenerative Medicine. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(5):561–570. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1376>

ной суспензии проводили по оригинальному протоколу. Для этого после выполнения соскоба зонд встряхивали при 600 г на микроцентрифуге в пробирке с 2,0 мл буфера (CellWASH, BD, США). Далее суспензию разделяли по пробиркам на четыре равные части, добавляли буфер до 2,0 мл и осаждали при 200 г в течение 5 мин. Полученный осадок окрашивали первичными антителами к цитокератинам (СК) 10 (1:100) и СК 13 (1:20) в течение 30 мин. В контрольную пробирку добавляли только буфер. После инкубации осадок ресуспендировали в 2,0 мл буфера и осаждали при 200 г в течение 5 мин. Затем осадок окрашивали двумя видами вторичных флуоресцирующих антител Alexa Fluor 488 и 594 в соответствии с антигенной принадлежностью первичного (кролик, мышь) в разведении 1:2000 в течение 30 мин в темноте. В контрольную пробирку добавляли оба вторичных антитела. После инкубации осадок ресуспендировали в 2,0 мл буфера и осаждали при 200 г в течение 5 мин. Далее осадок ресуспендировали в 500 мкл буфера и проводили анализ на проточном цитофлуориметре CytoFLEX® (Beckman Coulter, США). Использовали единый протокол регистрации событий для каждого донора по каждому из антител с учетом флуоресценции контролей.

#### Флуоресцентная иммуногистохимия образцов ткани слизистой губы

Образцы слизистой губы были получены у 2 пациентов после подписания информированного согласия. Подлежащую собственную пластику слизистой удаляли микрохирургическим инструментарием до появления белесой прослойки. Затем полученную ткань замораживали в криогеле Neg-50 (Thermo Fisher Scientific, США) и хранили при  $-80^{\circ}\text{C}$ . Криосрезы толщиной 5 мкм выполняли на криотоме HM525 NX (Thermo Fisher Scientific, США) и окрашивали по следующему протоколу. Криосрезы отмывали трехкратно по 5 мин натрий-фосфатным буфером (PBS) (В-60201, «ПанЭко», Россия). Затем проводили пермеабиллизацию 0,3%-м раствором тритона X-100 (X100, Sigma Aldrich, США) в PBS в течение 15 мин. Далее срезы трехкратно отмывали в PBS по 5 мин. Затем добавляли блокирующий раствор (5% козьей сыворотки (GS500EU, BioClot, Великобритания) и 0,1% сапонина (84510, Sigma Aldrich, США) в PBS) и инкубировали в течение 1 ч. Затем на срезы добавляли разведенные в блокирующем растворе первичные антитела (табл. 1) к СК 3 (1:100), 4 (1:100), 10 (1:100), 13 (1:100), ядерному белку p63 (1:300). На контрольные срезы добавляли только блокирующий раствор, и все образцы инкубировали во влажной камере в течение

18 ч при  $+4^{\circ}\text{C}$ . После этого срезы отмывали в PBS трехкратно по 5 мин. Затем на все срезы добавляли вторичные флуоресцентные антитела Alexa Fluor 488 или 594 (1:250), разведенные в блокирующем растворе. Далее срезы инкубировали при  $+4^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч в темноте. После инкубации срезы отмывали трехкратно по 5 мин в PBS. Затем окрашивали ядра красителем Hoechst 33258 (O150, «ПанЭко», Россия) в течение 1 мин. В конце проводили монтаж слайдов под покровное стекло средой для заключения гистологических препаратов (VitroGel, 12-001, BioVitrum). Фотодокументирование иммунофлуоресценции проводили на лазерном сканирующем конфокальном микроскопе Fluoview FV10i (Olympus, Япония).

#### Культивирование клеток эпителия слизистой губы

35 образцов полнослойного лоскута слизистой губы были получены после подписания информированного согласия от пациентов в ходе операций по реконструкции сводов конъюнктивы. Полученная ткань транспортировалась и хранилась в среде для консервации роговицы (среда Борзенка–Мороз) при  $+4^{\circ}\text{C}$  не более 2 ч. Для постановки эксплантной культуры были использованы полоски слизистой от 18 пациентов. Перед посевом слой собственной пластинки слизистой удалялся микрохирургическим инструментарием. Обработанную таким образом ткань разрезали на сегменты размером  $1 \times 1$  мм и укладывали на культуральную поверхность эпителиальной стороной вверх. Для выделения клеток с помощью ферментативной техники необработанная слизистая от 17 пациентов была поэтапно инкубирована в растворах энзимов, следуя известным протоколам. А именно на первом этапе ткань инкубировалась в растворе диспазы II (D4693, Sigma Aldrich, США) с активностью в конечном растворе 2,4 U/мл и 1% коллагеназы II типа (260 U/мг, 17101-015, Gibco, США) в культуральной среде DMEM (D6046, Sigma Aldrich, США) при  $+4^{\circ}\text{C}$  в течение 16 ч. Далее слой эпителия отделялся от подлежащей ткани и инкубировался в 0,25%-м растворе трипсина-ЭДТА (П080, «ПанЭко», Россия) при  $+37^{\circ}\text{C}$  на термощейкере TS-100 (Biosan, Латвия) на 800 об/мин в течение 10 мин. Клетки, полученные после обработки эпителия ферментами, рассевали в концентрации  $5 \times 10^5$  клеток на  $1\text{ см}^2$ . Экспланты или суспензия клеток культивировались в средах DMEM-F12 с 1,05 мМ  $\text{Ca}^{++}$  (D6421, Sigma Aldrich, США) и EpiLife с 0,06 мМ  $\text{Ca}^{++}$  (MEPICPRF500, Gibco, США). Использовались следующие добавки: антибиотик-антимикотик (A5955, Sigma Aldrich, США): 100 U/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина и 0,25 мкг/мл

563

Таблица 1. Список первичных и вторичных антител, использованных для окраски клеток и тканей

Антитело	Каталожный номер	Видовая принадлежность и тип	Характеристика
СК 3	ab68260	Мышиное моноклональное	Неороговевающий роговичный эпителий
СК 4	ab51599	Кроличье моноклональное	Неороговевающий эпителий полости рта
СК 10	ab9026	Мышиное моноклональное	Ороговевающий эпителий
СК 13	ab92551	Кроличье моноклональное	Неороговевающий эпителий полости рта
p63	ab124762	Кроличье моноклональное	Пролиферация
Виментин	ab8978	Мышиное моноклональное	Промежуточные филаменты
ZO-1	ab216880	Кроличье поликлональное	Белок плотных межклеточных контактов
Alexa Fluor 488	ab150077	Козье против кролика	Вторичное антитело с флуоресцентной меткой
Alexa Fluor 594	ab150116	Козье против мыши	Вторичное антитело с флуоресцентной меткой

Примечание. СК — cytokeratin; ZO-1 — Zonula occludens-1. Все антитела производства Abcam, Великобритания.

амфотерицина В; фетальная бычья сыворотка — 5% (SH30109.03, HyClone Laboratories, США); инсулин растворимый человеческий генно-инженерный короткого действия — 5 мкг/мл (Хумулин Регуляр, «Эли Лилли энд Компани», США); гидрокортизон — 5 мкг/мл («Фармак», Украина), человеческий рекомбинантный эпидермальный фактор роста (чЭФР) — 10 нг/мл (ФР-08000, «ПанЭко», Россия). Для культивирования использовали чашки Петри 35 мм (культуральный пластик) (430165, Corning, США) и 4-луночные слайд-флаконы (культуральное стекло) (30104, SPL Life Sciences, Корея). Культивирование проводили при +37 °С, 100%-й влажности и 5%-й концентрации CO<sub>2</sub>. Смену полной культуральной среды осуществляли каждые 2 дня. Окраску клеточ нулевого пассажа проводили при достижении 70–80% кон-флуэнтности. Мониторинг культур осуществляли на фазово-контрастном микроскопе IX81 (Olympus, Япония). Культуры со стабильным ростом клеток эпителия были иммунофенотипированы на этапе первичной культуры.

**Флуоресцентная иммуноцитохимия культивированного эпителия слизистой губы**

Окраску клеточ первичной культуры и первого пассажа проводили в 4- и 8-луночных слайд-флаконах по следующему протоколу. Клетки отмывали трехкратно в PBS по 5 мин. Затем фиксировали в 10%-м нейтральном растворе формалина в течение 10 мин. Далее отмывали трехкратно по 5 мин в PBS. Затем проводили пермеабиллизацию 0,3%-м раствором тритона X-100 в PBS в течение 15 мин. Далее лунки отмывали трехкратно по 5 мин в PBS. Затем добавляли блокирующий раствор (5% фетальной бычьей сыворотки (SH30109.03, HyClone Laboratories) и 0,1% сапонина в PBS) и инкубировали в течение 1 ч. Далее добавляли разведенные в блокирующем растворе первичные антитела. Для окраски первичной культуры в 4-луночных слайд-флаконах использовали разведенные в блокирующем растворе первичные антитела к ядерному белку р63 (1:300), виментину (1:250), белку ZO-1 (1:100), СК 10 (1:100). В контрольные лунки первичные антитела не добавляли, а использовали тот же объем блокирующего раствора. Затем слайд-флаконы инкубировали при +4 °С 18 ч. По завершении инкубации лунки отмывали трехкратно по 5 мин в PBS. Затем во все лунки добавляли вторичные флуоресцентные антитела Alexa Fluor 488 или 594 в соответствии с антигенной принадлежностью первичного (кролик, мышь), разведенные в блокирующем растворе. Далее слайды инкубировали в течение 1 ч в темноте при +4 °С. По завершении инкубации лунки отмывали трехкратно по 5 мин в PBS. Затем окрашивали

ядра красителем Hoechst 33258 в течение 1 мин во всех слайдах. В конце проводили монтаж слайдов под покровное стекло средой для заключения гистологических препаратов. Фотодокументирование иммунофлуоресценции проводили на лазерном сканирующем конфокальном микроскопе Fluoview FV10i. При этом использовали единые параметры лазерного луча для каждого из вторичных антител с учетом флуоресценции контрольных лунок.

**Анализ изображений**

Анализ изображений проводили с помощью свобод-но распространяемых программ для ПК Fiji (ImageJ) и CellProfiler 2.0. Экспрессия маркера р63 рассчитывалась как соотношение числа ядер, окрашенных в зеленый цвет, к ядрам клеток, контрастированным Hoechst 33258. Уровень флуоресценции виментина вычисляли, исключая зону ядра, с помощью программного протокола, стандартизированного по уровню фоновой флуоресценции. Экспрессию белка ZO-1 определяли как длину линейной экспрессии флуоресцентного красителя по отношению к количеству ядер на фотографии.

**Этическая экспертиза**

Проведение исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (от 11 октября 2018 г. № 88.5).

**Статистический анализ**

**Принципы расчета размера выборки.** Размер выборки предварительно не рассчитывался.

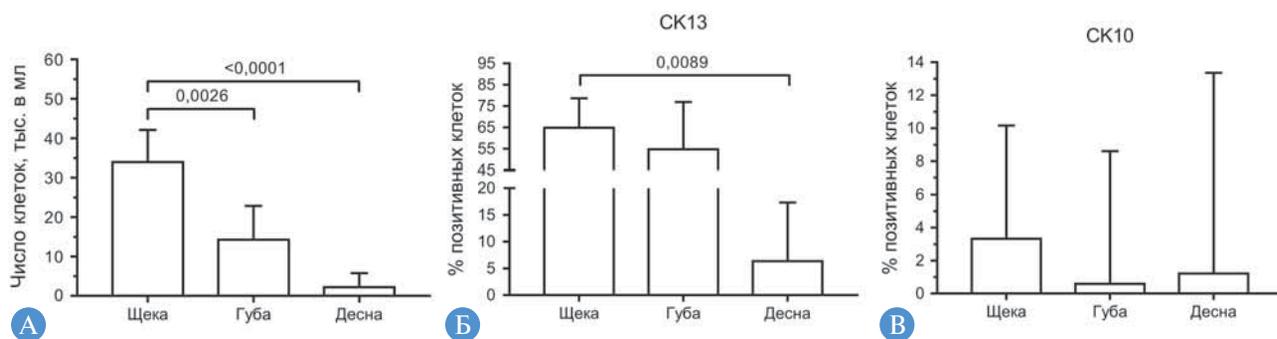
**Методы статистического анализа данных.** Для сбора первичных данных использовался пакет MS Office. Анализ данных и построение графиков проводили в программе GraphPad Prism 7.0 (USA, 2018). Для сравнения нескольких независимых выборок использовался критерий Краскела-Уоллиса. Достоверными признавались различия при  $p \leq 0,05$ .

**Результаты**

**Неинвазивная биопсия эпителия слизистой полости рта**

В ходе анализа соскобов со слизистой щеки, губы и десны частота событий, регистрируемых на цитофлуориметре в зоне соответствия размерам клеток, составила по медиане 52,8%; 28,7% и 11,6% соответственно (рис. 1, А). При этом число клеток в соскобах с губы ( $p = 0,0026$ ) и десны ( $p < 0,0001$ ) было достоверно ниже, чем

564



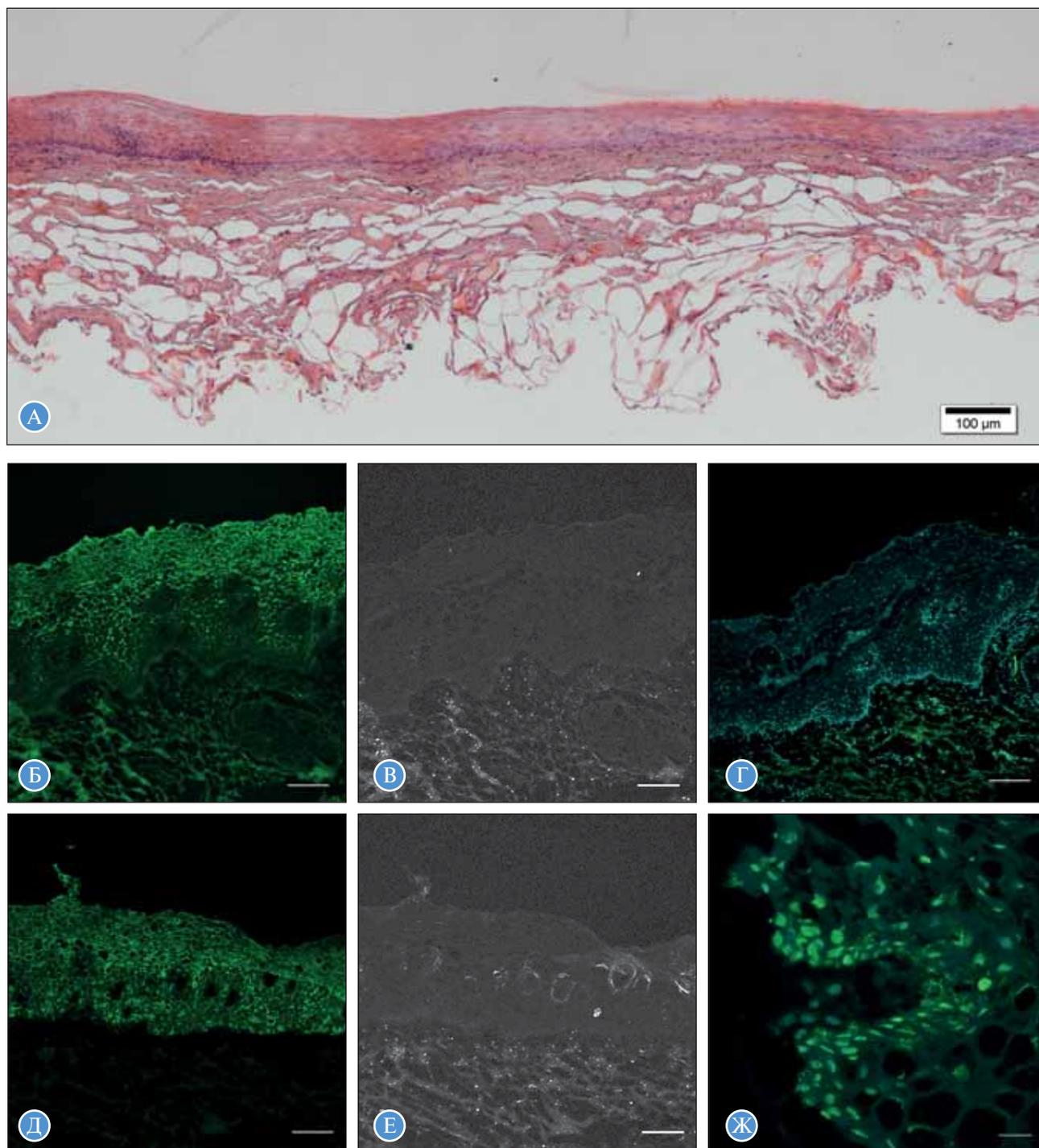
**Рис. 1.** Результаты цитофлуориметрии соскобов из трех зон слизистой полости рта: А — концентрация клеток в образце соскоба, рассчитанная по числу событий в зоне соответствия размерам клеток; Б — относительное количество клеток, экспрессирующих цитокератин 13; В — относительное количество клеток, экспрессирующих цитокератин 10. Данные представлены в виде медианы и 95%-го доверительного интервала. Критерий Краскела–Уоллиса

со щеки. Медианное значение СК13-позитивных клеток достоверно отличалось только в соскобах с десны (6,4%) в сравнении с образцами со щеки (64,8%;  $p = 0,0089$ ) (рис. 1, Б). Достоверных отличий по медианному числу СК10-позитивных клеток в соскобах со щеки (3,3%), губы (0,6%) и десны (1,2%) не отмечали ( $p > 0,05$ ) (рис. 1, В).

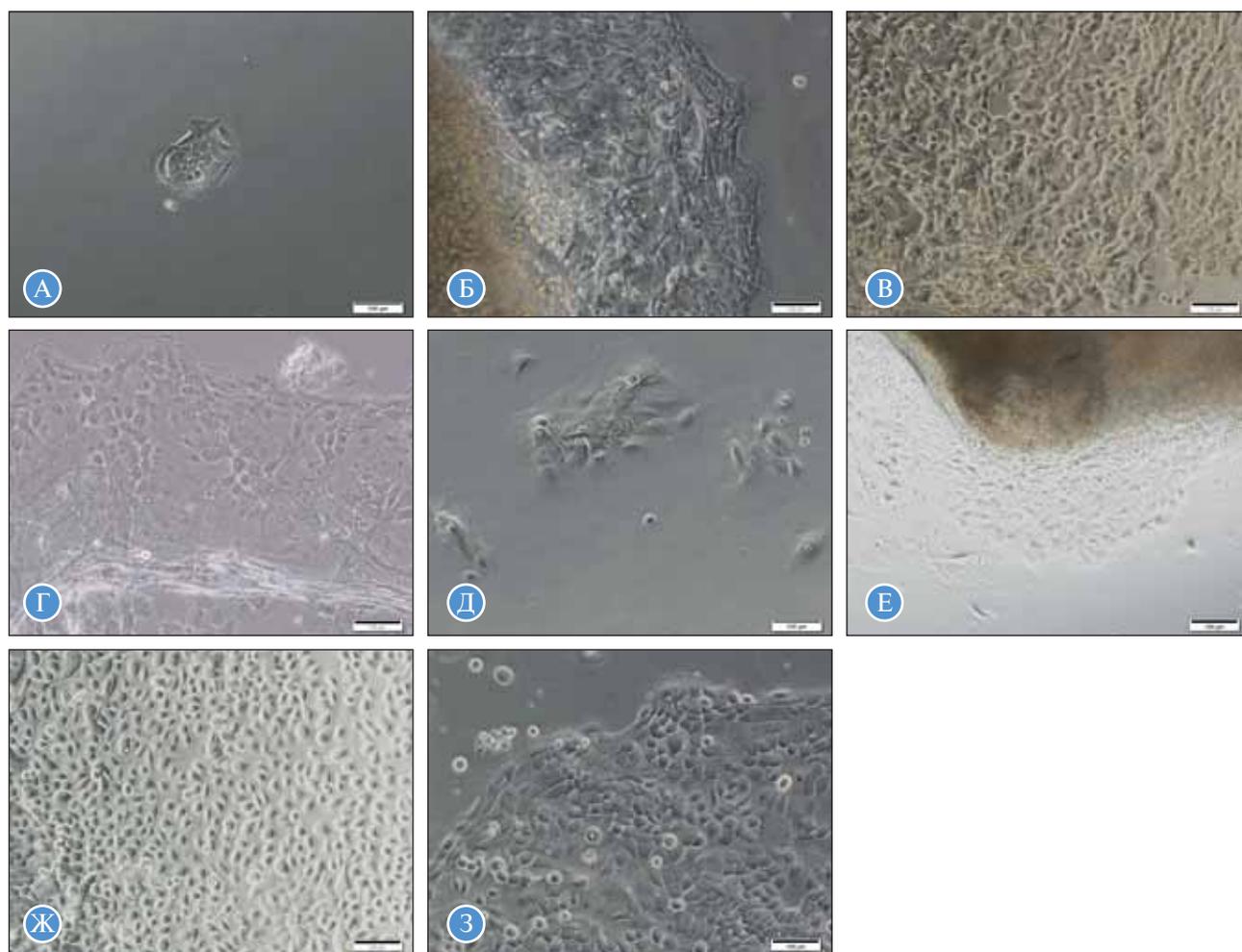
#### **Экспрессия основных маркеров эпителия в ткани слизистой губы**

По данным обзорной гистологии на срезе были представлены слой многослойного плоского эпителия

и подлежащая фиброзная ткань. Участков кератинизации не отмечали. Толщина слоя эпителия составила  $72,1 \pm 3,6$  мкм (среднее  $\pm$  стандартное отклонение). Было отмечено отсутствие выраженных папиллярных инвагинаций в подлежащую ткань (рис. 2, А), в отличие от таковых, свойственных эпителию щеки и слизистой кишечника. При окраске на маркеры, характерные для эпителия слизистой полости рта, в эпителиальном слое была выявлена положительная экспрессия СК 4 и 13 (рис. 2, Б, Д), возрастающая от базальных к наружным слоям. Подлежащая фиброзная ткань име-



**Рис. 2.** Гистологическая характеристика эпителия слизистой губы: поперечный срез (А), окраска гематоксилин-эозин, световая микроскопия; иммунофлуоресцентная окраска поперечного среза слизистой губы на цитokerатины 4 (Б), 3 (В), 13 (Д) и 10 (Е); ядерный транскрипционный фактор р63 (Ж); отрицательный контроль (Alexa Fluor 488, Alexa Fluor 594). Ядра контрастированы Hoechst. Лазерная сканирующая конфокальная микроскопия. Масштабная линейка, мкм: А — 100, Б–Е — 150, Ж — 20



**Рис. 3.** Морфология культуры клеток эпителия губы в культуральных системах: А, Д — колонии клеток после ферментативной обработки биоптата слизистой губы; Б, Е — миграция клеток из экспланта; В, Ж — растущая культура клеток; Г, З — край растущей популяции клеток. Световая фазово-контрастная микроскопия. Масштабная линейка — 100 мкм

566

ла фоновое окрашивание. Экспрессия СК 3 и 10 в слое эпителия отсутствовала во всех образцах (рис. 2, В, Е). В некоторых срезах отмечалась нерегулярная окраска на СК10 вне эпителиального слоя, что было расценено как артефакты (см. рис. 2, Е). На части срезов были выявлены мелкие папиллярные структуры (крипты), в базальном эпителии которых отмечалось окрашивание на ядерный маркер р63 (рис. 2, Ж).

**Первичная культура клеток эпителия слизистой губы**

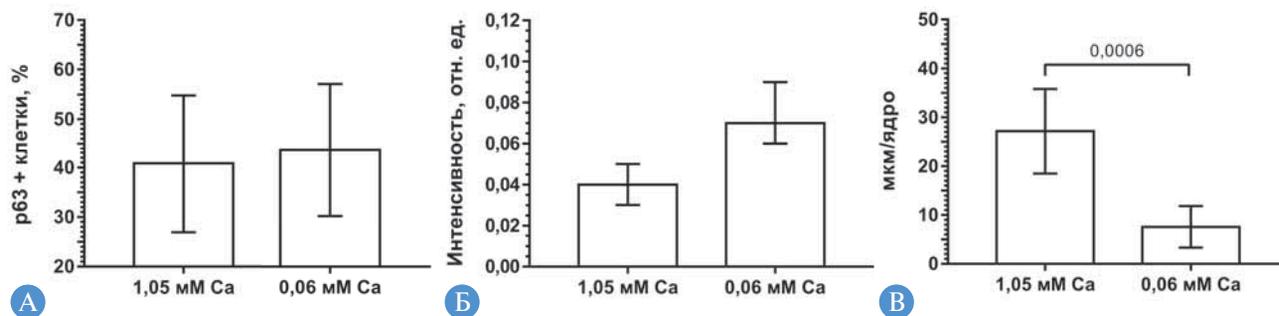
Первичная культура клеток эпителия, полученная с помощью поэтапной ферментативной обработки биоптатов слизистой губы, была успешна только в двух случаях из 17 (11,8%). Прикрепившиеся клетки формировали мелкие колонии, которые не образовывали конфлуэнтного слоя в культуральных средах ни с «высоким» (1,05 мМ), ни с «низким» (0,06 мМ) кальцием (рис. 3). Первичная культура клеток эпителия, полученная методом культивирования эксплантов, была успешна в 14 случаях из 18 (77,8%;  $p = 0,001$ , точный тест Фишера). Клетки начинали мигрировать из эксплантов на 4–6-й день (рис. 3, Б, Е), имели характерную морфологию («бульжная мостовая») и образовывали конфлуэнтный слой в культуральных средах как с «высоким», так и с «низким» кальцием (рис. 3, В, Ж). Также в первые дни отмечали наличие некоторого количество фибро-

бластов, которые элиминировались по мере роста популяции эпителиальных клеток. В культуральной среде с «высоким» кальцием были отмечены следующие культуральные особенности, которые не наблюдались в среде с «низким», а именно обилие дебриса и открепившихся клеток. Также по мере увеличения площади колонии появлялись зоны, свободные от клеток, которые повторно клетками уже не заполнялись. В дополнение в среде с 1,05 мМ  $Ca^{++}$  наблюдали тяжи клеток от экспланта к периферии колонии, а на границе роста в большинстве случаев имелся тяж, который окружал всю колонию и распространялся вместе с ее ростом (рис. 3, Г).

**Экспрессия основных характеристических маркеров эпителия слизистой губы в культуре**

Данные по уровню экспрессии маркеров в клетках первичной культуры были получены только для образцов с активным ростом клеток, а именно для эксплантов, культивированных в слайд-флаконах. Маркер пролиферации р63 экспрессировался в ядре (рис. 4, А и Б, Ж и З) и был обнаружен в  $40,9 \pm 14,0\%$  клеток в среде с 1,05 мМ  $Ca^{++}$  и в  $43,8 \pm 13,4\%$  клеток в среде с 0,06 мМ  $Ca^{++}$  (среднее  $\pm$  стандартное отклонение,  $p = 0,61$ ) (рис. 5, А). Согласно анализу флуоресценции цитоплазмы, уровень экспрессии виментина (рис. 4, Г, К) составил  $0,04 \pm 0,01$  отн.ед. и  $0,07 \pm 0,02$  отн.ед. для клеток, культивированных в средах с 1,05 и 0,06 мМ  $Ca^{++}$





**Рис. 5.** Уровень экспрессии маркеров по данным флуоресцентной иммуноцитохимии в культуральных системах: А — относительное количество клеток, экспрессирующих транскрипционный фактор р63; Б — интенсивность флуоресценции виментина в цитоплазме культивированных клеток; В — экспрессия белка плотных межклеточных контактов (ZO-1). Данные представлены в виде медианы и 95%-го доверительного интервала; *U*-критерий Манна–Уитни

соответственно (среднее ± стандартное отклонение,  $p = 0,10$ ) (рис. 5, Б). Экспрессия белка плотных межклеточных контактов (рис. 4, Д, Л) (маркер ZO-1) для клеток, культивированных в среде с «высоким» кальцием, составила в среднем  $27,2 \pm 8,7$  мкм на ядро. При этом в клетках, культивированных в среде с «низким» кальцием, экспрессия данного маркера составила  $7,6 \pm 4,2$  мкм на ядро (среднее ± стандартное отклонение,  $p = 0,0006$ ) (рис. 5, В). Экспрессия СК 10 была сравнима с контрольными лунками, где использовались только вторичные антитела (рис. 4, В, И).

### Обсуждение

#### Резюме основного результата исследования

В настоящей работе был охарактеризован ранее мало изученный эпителий слизистой губы человека. Представлены оригинальный протокол для неинвазивной биопсии слизистой полости рта, гистологическая структура слизистой губы, способ выделения и культуральная система получения культуры клеток эпителия, а также морфологическая и иммунофенотипическая характеристики клеток. Полученные данные свидетельствуют о том, что, следуя представленным протоколам, из слизистой губы можно получать устойчивую культуру аутологичных клеток эпителия для трансплантации и тканевой инженерии.

#### Обсуждение основного результата исследования

В настоящей работе было продемонстрировано, что из слизистой губы можно получать устойчивую популяцию клеток эпителия на стандартном культуральном пластике, используя эксплантный метод, без фидерную культуральную систему и три специфических фактора роста в составе среды. При этом представленный протокол — наиболее приближенная к современным требованиям производства клеточных продуктов концепция, поскольку: 1) инсулин, гидрокортизон и ЭФР выпускаются с сертификатом GMP; 2) эксплантный метод эффективен без фидерных клеток; 3) ксеногенная сыворотка в культуральной системе может быть замена как на аутологичную, так и на стандартизированную донорскую (для трансплантации клеток пациентам с системными заболеваниями, при которых имеет место иммуноопосредованное воспаление). Полученные в исследовании данные согласуются с другими работами по выделению культуры эпителия полости рта. Так, было показано, что: комбинация инсулина, гидрокортизона и ЭФР обладает наиболее выраженным стимулирующим

эффектом на пролиферацию клеток эпителия [21]; получение эпителия эксплантным методом результативно в отсутствие фидерного слоя из мышинных фибробластов [22]; культивирование эпителия без участия ферментов не менее эффективно, чем при воздействии диспазы II и трипсина [23].

В исследовании было выявлено, что выделение первичной культуры клеток эпителия слизистой губы с помощью ферментов нерезультативно. Нами не было получено ни одной стабильной культуры, которую можно было бы охарактеризовать иммуногистохимически. В противоположность этому эксплантный метод был достоверно более эффективным. Стоит отметить, что на начальных этапах он давал некоторый нестабильный результат, но при переходе к манипулированию слизистой под увеличением микроскопа выход клеток эпителия стал высокоэффективным за счет точного позиционирования кусочка ткани на культуральную поверхность эпителиальной стороной вверх.

В настоящей работе культуральные системы на средах с 1,05 и 0,06 мМ  $Ca^{++}$  не показали достоверных различий по уровням экспрессии транскрипционного фактора р63 и виментина. Дополнительно было отмечено, что в среде с 1,05 мМ  $Ca^{++}$  достоверно преобладают процессы образования плотных межклеточных контактов. Таким образом, имея возможность охарактеризовать культуру клеток эпителия слизистой губы по указанным маркерам, возможно проведение корреляционного анализа при клинических исследованиях в будущем.

В исследовании были учтены недостатки работы по постановке системы анализа места биопсии, для чего был разработан оригинальный протокол цитофлуориметрии соскобов слизистой полости рта. Он позволяет в течение 3 ч получить качественные и количественные данные о поверхностных клетках слизистой полости рта. Было впервые показано, что эпителий на поверхности слизистой губы имеет в 1,8 раза меньше десквамирующих клеток в сравнении с буккальным. Результаты цитофлуориметрии соответствовали результатам иммуногистохимической окраски срезов биоптатов, где было выявлено преобладание свечения СК 13 в поверхностных слоях эпителия.

#### Ограничения исследования

Исследование имеет ограничения в связи с невозможностью выполнения прямого сравнения рецептов сред, содержащих холерный токсин, и культуральных систем с фидерным слоем, так как данные компоненты в период выполнения работы не были доступны в России.

## Заключение

Ранее проведенные исследования по культивированию и трансплантации эпителия полости рта показали клиническую эффективность в реконструкции различных тканей и органов. Для этого в большинстве работ использовали эпителий слизистой щеки, несмотря на то что в полости рта есть и другие участки, подходящие для данной цели. Также в условиях безфидерного культивирования необходимо оптимизировать методы получения первичной культуры клеток. К нерешенным аспектам технологий трансплантации аутологичного культивированного эпителия полости рта относят недостаточную эффективность как технологий культуральных систем без ксеногенных компонентов, так и системы контроля качества культур клеток и участка биопсии, которые необходимы для отслеживания эффективности и безопасности при проведении трансплантации клеточных конструкций.

Описанная в исследовании безфидерная культуральная система представляется наиболее приближенной к современным требованиям, предъявляемым к производству клеточных продуктов. Метод культивирования эксплантов для получения первичной культуры эпителия губы показал достоверно более высокую результативность в сравнении с ферментативным. В предложенной культуральной системе выполнимы этапы контроля качества клеточного продукта по маркерам пролиферации (p63 и виментин), а также места биопсии слизистой полости рта на основе оригинального протокола цитофлуориметрии соскобов. Последний характеризуется меньшими временными и трудовыми затратами и имеет высокую информативность.

По нашему мнению, результаты настоящего исследования имеют высокий потенциал трансляции в клинику для разработки новых протоколов реконструкции тканей в разных областях медицины.

## Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Работа выполнена при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации по программе НИОКРТ, № АААА-А18-118082290065-4.

**Участие авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Выражение признательности.** Авторский коллектив выражает благодарность заведующему отделом реконструктивно-восстановительной и пластической хирургии «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова», д.м.н., профессору Катаеву Михаилу Германовичу и научному сотруднику отдела, к.м.н. Захаровой Марии Андреевне за организацию и выполнение биопсии у пациентов, участвовавших в исследовании.

569

## ЛИТЕРАТУРА

- Oliva J, Bardag-Gorce F, Niihara Y. Clinical Trials of Limbal Stem Cell Deficiency Treated with Oral Mucosal Epithelial Cells. *Int J Mol Sci.* 2020;21(2):411. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21020411>
- Takagi R, Yamato M, Kanai N, et al. Cell sheet technology for regeneration of esophageal mucosa. *World J Gastroenterol.* 2012;18(37):5145–5150. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i37.5145>
- Yamaguchi N, Isomoto H, Kobayashi S, et al. Oral epithelial cell sheets engraftment for esophageal strictures after endoscopic submucosal dissection of squamous cell carcinoma and airplane transportation. *Sci Rep.* 2017;7(1):1–12. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17663-w>
- Amemiya T, Nakamura T, Yamamoto T, et al. Autologous transplantation of oral mucosal epithelial cell sheets cultured on an amniotic membrane substrate for intra-oral mucosal defects. *PLoS One.* 2015;10(4):1–13. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125391>
- Ram-Liebig G, Barbagli G, Heidenreich A, et al. Results of Use of Tissue-Engineered Autologous Oral Mucosa Graft for Urethral Reconstruction: A Multicenter, Prospective, Observational Trial. *EBioMedicine.* 2017;23:185–192. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.08.014>
- De Kemp V, De Graaf P, Fledderus JO, et al. Tissue engineering for human urethral reconstruction: Systematic review of recent literature. *PLoS One.* 2015;10(2):1–14. doi: [10.1371/journal.pone.0118653](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118653)
- Seeberras V, Attico E, Bianchi E, et al. Preclinical study for treatment of hypospadias by advanced therapy medicinal products. *World J Urol.* 2019. doi: <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02864-x>
- Юдинцева Н.М., Нашекина Ю.А., Шевцов М.А., и др. Использование тканеинженерной конструкции, заселенной клетками буккального эпителия, для заместительной уретропластики // *Цитология.* — 2020. — Т. 62. — № 4. — С. 266–277. [Yudintseva NM, Nashchekina YA, Shevtsov MA, et al. Application of the tissue-engineering construction seeded with buccal cells for substitute urethroplasty. *Tsitologiya.* 2020;64(7):266–277. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.31857/S0041377120040082>
- Yadev NP, Murdoch C, Saville SP, Thornhill MH. Evaluation of tissue engineered models of the oral mucosa to investigate oral candidiasis. *Microb Pathog.* 2011;50(6):278–285. doi: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2010.11.009>
- Jennings LR, Colley HE, Ong J, et al. Development and Characterization of In Vitro Human Oral Mucosal Equivalents Derived from Immortalized Oral Keratinocytes. *Tissue Eng Part C Methods.* 2016;22(12):1108–1117. doi: <https://doi.org/10.1089/ten.tec.2016.0310>
- Dobrowolski D, Orzechowska-Wylegala B, Wowra B, et al. Cultivated Oral Mucosa Epithelium in Ocular Surface Reconstruction in Aniridia Patients. *Biomed Res Int.* 2015;2015:1–7. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/281870>
- Nakamura T, Takeda K, Inatomi T, et al. Long-term results of autologous cultivated oral mucosal epithelial transplantation in the scar phase of severe ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol.* 2011;95(7):942–946. doi: <https://doi.org/10.1136/bjo.2010.188714>
- Rama P, Matuska S, Paganoni G, et al. Limbal Stem-Cell Therapy and Long-Term Corneal Regeneration. *N Engl J Med.* 2010;363(2):147–155. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905955>
- Paaske Utheim T, Aass Utheim Ø, Khan Q-E-S, Sehic A. Culture of Oral Mucosal Epithelial Cells for the Purpose of Treating Limbal Stem Cell Deficiency. *J Funct Biomater.* 2016;7(1):5. doi: <https://doi.org/10.3390/jfb7010005>
- Kasai Y, Sugiyama H, Takagi R, et al. Brush biopsy of human oral mucosal epithelial cells as a quality control of the cell source for fabrication of transplantable epithelial cell sheets for regenerative medicine. *Regen Ther.* 2016;4:71–77. doi: <https://doi.org/10.1016/j.reth.2016.02.008>

16. Utheim TP. Concise Review: Transplantation of Cultured Oral Mucosal Epithelial Cells for Treating Limbal Stem Cell Deficiency—Current Status and Future Perspectives. *Stem Cells*. 2015;33(6):1685–1695. doi: <https://doi.org/10.1002/stem.1999>
17. Baradaran-Rafii A, Delfazayebaher S, Aghdami N, et al. Midterm outcomes of penetrating keratoplasty after cultivated oral mucosal epithelial transplantation in chemical burn. *Ocul Surf*. 2017;15(4):789–794. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.08.006>
18. Kim YJ, Lee HJ, Ryu JS, et al. Prospective Clinical Trial of Corneal Reconstruction With Biomaterial-Free Cultured Oral Mucosal Epithelial Cell Sheets. *Cornea*. 2018;37(1):76–83. doi: <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001409>
19. Squier C, Brogden KA. *Human Oral Mucosa: Development, Structure, and Function*. John Wiley & Sons, Inc.; 2011. P. 23.
20. Eroschenko VP. *Di Fiore's atlas of histology with functional correlations. 11th ed.* Lippincott Williams & Wilkins; 2005. P. 235–261.
21. Formanek M, Millesi W, Willheim M, et al. Optimized growth medium for primary culture of human oral keratinocytes. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1996;25(2):157–160. doi: [https://doi.org/10.1016/s0901-5027\(96\)80064-6](https://doi.org/10.1016/s0901-5027(96)80064-6)
22. Murakami D, Yamato M, Nishida K, et al. Fabrication of transplantable human oral mucosal epithelial cell sheets using temperature-responsive culture inserts without feeder layer cells. *J Artif Organs*. 2006;9(3):185–191. doi: <https://doi.org/10.1007/s10047-006-0342-3>
23. Bauer H-K, Flesch D, Walenta S, et al. Primary Mucosal Epithelial Cell Cultivation: A Reliable and Accelerated Isolation. *Tissue Eng Part C Methods*. 2019;25(2):82–92. doi: <https://doi.org/10.1089/ten.tec.2018.0327>

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Герасимов Максим Юрьевич**, врач-окулист [*Maxim Y. Gerasimov*, MD]; адрес: 127486, Москва, Бескудниковский б-р, д. 59а [address: 59a Beskudnikovsky Blv., 127486, Moscow, Russia]; e-mail: [gerasimovmy@mntk.ru](mailto:gerasimovmy@mntk.ru), SPIN-код: 7539-1262, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3433-8352>

**Борзенко Сергей Анатольевич**, д.м.н., профессор [*Sergey A. Borzenok*, MD, PhD, Professor]; e-mail: [mdborzenok@yandex.ru](mailto:mdborzenok@yandex.ru), SPIN-код: 1054-0164, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9160-6240>

**Малюгин Борис Эдуардович**, д.м.н., профессор [*Boris E. Malyugin*, MD, PhD, Professor]; e-mail: [boris.malyugin@gmail.com](mailto:boris.malyugin@gmail.com), SPIN-код: 8906-2787, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5666-3493>

**Островский Дмитрий Сергеевич**, к.б.н. [*Dmitriy S. Ostrovskiy*, PhD in Biology]; e-mail: [dmitriy.ostrovskiy@gmail.com](mailto:dmitriy.ostrovskiy@gmail.com), SPIN-код: 9947-6481, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2817-7102>

**Шацких Анна Викторовна**, к.м.н. [*Anna V. Shatskikh*, MD, PhD]; e-mail: [avsatik07@yandex.ru](mailto:avsatik07@yandex.ru), SPIN-код: 1751-9815, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3437-8162>

## Покровский Валентин Иванович

29 октября 2020 г. не стало лидера отечественной медицины, большого ученого и педагога, поистине великого врача, наставника российских инфекционистов и эпидемиологов, основателя врачебной династии, советника директора по инновации Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора, профессора, академика РАН Валентина Ивановича Покровского.

Жизненный путь Валентина Ивановича насыщен выдающимися достижениями, а его мудрость и энергия вызывают восхищение.

Блестящие научные и организаторские способности академика В.И. Покровского, высокий профессионализм, целеустремленность и трудолюбие на многие годы определили вектор развития отечественной медицинской науки в области эпидемиологии и инфекционных болезней, чем спасли тысячи жизней, в первую очередь детских. Под его руководством подготовлено около 70 докторских и 140 кандидатских диссертаций, опубликовано более 600 научных работ, в том числе 18 монографий. Его научные работы приобрели хрестоматийный характер, их значимость и актуальность не утрачены и в наши дни.

На протяжении 47 лет Валентин Иванович руководил Центральным научно-исследовательским институтом эпидемиологии, приобретшим за эти годы статус ведущего научного учреждения в российской и мировой науке. Этому способствовал созданный Валентином Ивановичем комплексный подход к изучению инфекционных болезней, пред-

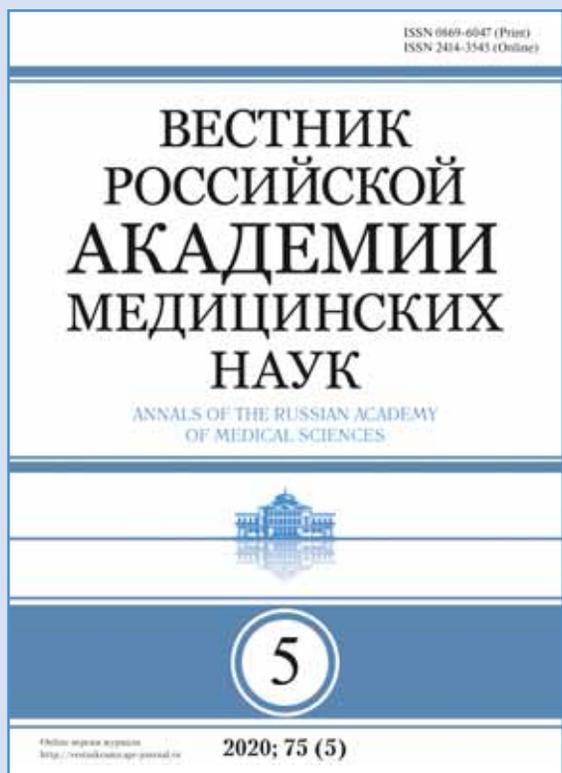
полагающий развитие клиники, эпидемиологии, микробиологии, клинической иммунологии, молекулярных механизмов патогенеза и иммуногенеза, разработку принципиально новых методов диагностики.

В тяжелые для медицинской науки годы Валентин Иванович встал у руля Академии медицинских наук Советского Союза и возглавлял все медицинское академическое сообщество бесценно на протяжении 19 лет. Под его руководством Академия не только сохранила, но и приумножила свой потенциал, был разработан ряд государственных научных программ, реорганизована структура Российской академии медицинских наук (РАМН), созданы региональные центры РАМН в районах Крайнего Севера, Сибири и на юге страны. Развитие фундаментальных исследований в медицине, сохранение и рост золотого фонда отечественных ученых — все это было бы невозможно без такого дипломатичного, увлеченного и болеющего душой за свое дело лидера, как Валентин Иванович!

Вклад В.И. Покровского в развитие отечественной науки и медицины был неоднократно отмечен государственными наградами (орденом Трудового Красного Знамени, орденом Ленина, орденом «За заслуги перед Отечеством» III и II степени), Государственной премией, премией Правительства Российской Федерации, благодарностью Президента Российской Федерации.

Умер великий ученый, гордость и легенда отечественной медицины, выдающийся общественный деятель!

# ВНИМАНИЮ ПОДПИСЧИКОВ!



Научно-практический рецензируемый журнал «Вестник Российской академии медицинских наук» — авторитетное научное издание, издаётся с 1946 года.

Журнал публикует оригинальные научные материалы, результаты завершённых клинических исследований во всех областях медицины и статьи обзорного характера по важнейшим проблемам медицинской науки и практики здравоохранения. Основной целью журнала является консолидация сообщества учёных и практиков, привлечение внимания к наиболее актуальным, перспективным и интересным направлениям медицины, содействие в формировании и развитии наиболее перспективных направлений исследовательской практики, представление информации о научных исследованиях и достижениях, обеспечение обмена мнениями между исследователями из разных регионов.

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук. Индексируется в Elsevier BV Scopus, PubMed, РИНЦ.

## Подписка через агентства:

- **«Роспечать»**  
Подписной индекс 71488  
Оплата по квитанции через отделения Почты России.
- **«Почта России»**  
Подписной индекс П4838  
Оплата по квитанции через отделения Почты России.



## Электронная редакционная подписка

Новый номер журнала — в день выхода его электронной версии.

Стоимость:

- один выпуск — 750 руб.
- одна статья — 450 руб.
- полгода (3 номера) — 2 250 руб.,
- год (6 номеров) — 4 500 руб.

Оплата по квитанции через Сбербанк, online оплата пластиковыми картами VISA и MASTERCARD через платёжную систему Яндекс.Деньги.

По всем возникающим вопросам обращаться  
по электронной почте [sales@spr-journal.ru](mailto:sales@spr-journal.ru)  
Контактное лицо – Вильма Генриховна Саакян

Адрес редакции:  
117335, г. Москва, ул. Вавилова, д. 81, корп. 1.

