

ISSN 0869-6047 (Print)
ISSN 2414-3545 (Online)

ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY
OF MEDICAL SCIENCES



3

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

2021 / том 76 / № 3

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. Свободная цена.

Знаком информационной продукции не маркируется.

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

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

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

Отпечатано ООО «Буки Веди», 117246, г. Москва, проезд Научный, д. 19, этаж 2, ком. 6Д, офис. 202;

тел.: +7 (495) 926-63-96, www.bukivedi.com, info@bukivedi.com.

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

Scientific 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

2021 / 76 (3)

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. Free price. Not marked with content sign.

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

Printed at Buki Vedi Printing House, 19 Nauchny proezd, Moscow, Russia, 117246; tel.: +7 (495) 926-63-96,
www.bukivedi.com, info@bukivedi.com.

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ**

*М.Г. Николаева, В.Ю. Терехина, А.В. Кудинов,
А.П. Момот*

Роль экстраклеточных везикул различного происхождения в развитии преэклампсии

237

*Е.В. Кудрявцева, В.В. Ковалев, И.И. Баранов,
И.В. Угаров*

Прогнозирование развития больших акушерских синдромов на основании мультилокусного генетического анализа: результаты ретроспективного сравнительного когортного исследования

244

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ**

А.В. Асоскова, Д.А. Сычев, А.А. Кубанов

Вопросы безопасности применения метотрексата в терапии псориаза

254

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ**

*А.Д. Макасария, Е.В. Слуханчук, В.О. Бицадзе,
Д.Х. Хизроева, М.В. Третьякова, А.С. Шкода, И. Элалами,
Д. Ди Ренцо, Д. Риццо, Н.В. Пятигорская, А.Г. Солопова,
К.Н. Григорьева, И.А. Накаидзе, Д.В. Митрюк*

Влияние различных видов антикоагулянтной терапии на снижение летальности при COVID-19

268

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ
И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ**

*Ю.Н. Федулаев, И.В. Макарова, Т.В. Пинчук,
Г.А. Чувараян*

Фрагментация QRS-комплексов — перспективы использования в клинической практике

279

*А.Я. Фисун, Ю.В. Лобзин, Д.В. Черкашин, В.В. Тыренко,
К.Н. Ткаченко, В.А. Качнов, Г.Г. Кутелев, И.В. Рудченко,
А.Д. Соболев*

Механизмы поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19

287

*А.С. Рязанов, Е.В. Ших, К.И. Капитонов,
М.В. Макаровская, А.А. Кудрявцев*

Влияние ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина на аортальную ригидность у пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса

298

**OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY:
CURRENT ISSUES**

*M.G. Nikolaeva, V.Yu.Terekhina, A.V. Kudinov,
A.P. Momot*

The Role of Extracellular Vesicles of Various Origins in the Development of Preeclampsia

*E.V. Kudryavtseva, V.V. Kovalev, I.I. Baranov,
I.V. Ugarov*

Predicting the Development of Great Obstetric Syndromes Based on Multilocus Genetic Analysis: Results of a Retrospective Comparative Cohort Study

**DERMATOLOGY AND VENEROLOGY:
CURRENT ISSUES**

A.V. Asoskova, D.A. Sychev, A.A. Kubanov

Methotrexate Safety in Psoriasis: An Overview

235

**INFECTIOUS DISEASES:
CURRENT ISSUES**

*A.D. Makatsariya, E.V. Slukhanchuk, V.O. Bitsadze,
J.Kh. Khizroeva, M.V. Tretyakova, A.S. Shkoda, I. Elalamy,
G. Di Renzo, G. Rizzo, N.V. Pyatigorskaya, A.G. Sopolova,
K.N. Grigoreva, I.A. Nakaidze, D.V. Mityruk*

The Effect of Various Types of Anticoagulant Therapy on the Reduction of Mortality in COVID-19

**CARDIOLOGY AND CARDIOVASCULAR
SURGERY: CURRENT ISSUES**

*Yu.N. Fedulaev, I.V. Makarova, T.V. Pinchuk,
G.A. Chuvarayan*

QRS-Fragmentation: Perspectives for Use in Clinical Practice

*A.Ya. Fisun, Yu.V. Lobzin, D.V. Cherkashin, V.V. Tyrenko,
K.N. Tkachenko, V.A. Kachnov, G.G. Kutelev, I.V. Rudchenko,
A.D. Sobolev*

Mechanisms of Damage to the Cardiovascular System in COVID-19

*A.S. Ryazanov, E.V. Shikh, K.I. Kapitonov,
M.V. Makarovskaya, A.A. Kudryavtsev*

The Effect of Angiotensin Receptor Inhibitors and Nephilysin on Aortic Stiffness in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ НЕВРОЛОГИИ И НЕЙРОХИРУРГИИ

А.В. Иванова, С.А. Смирнихина, А.В. Лавров

Перспективы этиотропного лечения
дисферлинопатий

307

NEUROLOGY AND NEUROSURGERY: CURRENT ISSUES

A.V. Ivanova, S.A. Smirnikhina, A.V. Lavrov

Prospects for the Etiotropic Treatment
of Dysferlinopathy

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

О.И. Кит, И.В. Решетов, М.А. Енгибарян

Инновационный подход к хирургическому лечению
местнораспространенного рака околоносовых пазух
и полости носа

317

ONCOLOGY: CURRENT ISSUES

O.I. Kit, I.V. Reshetov, M.A. Engibaryan

Innovative Approach to Surgical Treatment
for Locally Advanced Cancer of Paranasal Sinus
and Nasal Cavity

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПУЛЬМОНОЛОГИИ

*М.П. Костинов, А.Д. Протасов, А.В. Жестков,
Н.Е. Ястребова, А.М. Костинов, А.Е. Власенко,
В.Б. Полищук, А.М. Костинова, Е.С. Коровкина,
А.А. Рыжов, А.Д. Шмитко*

Исследование безопасности введения 13-валентной
пневмококковой конъюгированной вакцины
и поствакцинальный иммунный ответ
к серотипам *Streptococcus pneumoniae* у взрослых
больных с бронхиальной астмой и хронической
обструктивной болезнью легких

324

PULMONOLOGY: CURRENT ISSUES

*M.P. Kostinov, A.D. Protasov, A.V. Zhestkov,
N.E. Yastrebova, A.M. Kostinov, A.E. Vlasenko,
V.B. Polyshyuk, A.M. Kostinova, E.S. Korovkina,
A.A. Ryzhov, A.D. Shmitko*

A Randomized Safety Study of 13-Valent
Pneumococcal Conjugated Vaccine
and Post-Vaccination Immune Response
to *Streptococcus pneumoniae* Serotypes
in Adult Patients with Bronchial Asthma
and Chronic Obstructive Pulmonary Disease

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Г.А. Галегов, А.В. Пронин

Рецензия: Ф.И. Ершов «История вирусологии
от Д.И. Ивановского до наших дней». —

335

SHORT MESSAGES

Georgiy A. Galegov, Alexander V. Pronin

Review: F.I. Ershov "History of Virology
from D.I. Ivanovsky to the present day"

М.Г. Николаева^{1, 2}, В.Ю. Терехина¹, А.В. Кудинов²,
А.П. Момот^{1, 2}

¹Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Российская Федерация

²Национальный медицинский исследовательский центр гематологии,
Барнаул, Российская Федерация

Роль экстраклеточных везикул различного происхождения в развитии преэклампсии

Преэклампсия — это клинически неблагоприятный исход беременности, определяющий основные показатели материнской и/или перинатальной заболеваемости и смертности. Согласно современным представлениям, центральная роль в развитии преэклампсии принадлежит плаценте, при этом межклеточные и межвезикулярные коммуникации с участием экстраклеточных везикул (extracellular vesicles, EVs) инициируют целый каскад различных биологических эффектов, определяя механизмы онтогенеза гестационного процесса в норме и патологии. Экстраклеточные везикулы (EVs) при преэклампсии вырабатываются как синцитиотрофобластом, так и материнским организмом — клетками кровеносной (тромбоциты, эритроциты, лейкоциты) и сердечно-сосудистой (эндотелий сосудов, гладкомышечная мускулатура) систем. Изменения концентрации этих EVs в плазме крови, могут способствовать реализации преэклампсии, усиливая провоспалительные и прокоагулянтные состояния, свойственные процессу гестации. В настоящем обзоре основное внимание уделяется имеющейся в свободном доступе информации о возможных взаимодействиях между EVs плацентарного и материнского происхождения, а также о влиянии EVs различного происхождения на гемостатический баланс. Понимание вклада EVs в развитие преэклампсии может способствовать углублению знаний о ее патогенезе и определить диагностическую и прогностическую значимость экстраклеточных везикул в качестве биомаркеров.

Ключевые слова: экстраклеточные везикулы, преэклампсия, синцитиотрофобласт, тканевой фактор

Для цитирования: Николаева М.Г., Терехина В.Ю., Кудинов А.В., Момот А.П. Роль экстраклеточных везикул различного происхождения в развитии преэклампсии. Вестник РАМН. 2021;76(3):237–243. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1369>

237

Введение

Качество становления первичной плаценты — залог благоприятного течения беременности. Инвазия, инвазия и плацентация — многоступенчатые этапы взаимодействия аллогенного плодного яйца и гравидарного эндометрия матери, итогом которого является формирование основного провизорного органа — плаценты, обе-

спечивающей адекватное развитие и рост плода. Результативность беременности определяется взаимодействием эндокринной, иммунной систем и системы гемостаза [1]. Важными звеньями сигнальной системы межклеточной коммуникации определены экстраклеточные везикулы (EVs). В составе EVs находятся белки, фосфолипиды и различные типы РНК, которые обеспечивают контакты EVs с клетками-мишенями и передачу им сигнала [2].

M.G. Nikolaeva^{1, 2}, V.Yu. Terekhina¹, A.V. Kudinov², A.P. Momot^{1, 2}

¹Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

²National Medical Research Center for Hematology, Barnaul, Russian Federation

The Role of Extracellular Vesicles of Various Origins in the Development of Preeclampsia

Pre-eclampsia is a clinically unfavorable pregnancy outcome that determines the main indicators of maternal and/or perinatal morbidity and mortality. According to modern concepts, the placenta plays a central role in the development of PE, while intercellular and intervessel communications involving extracellular vesicles (EVs, extracellular vesicles) initiate a cascade of various biological effects, determining the mechanisms of ontogenesis of the gestational process in normal and pathological conditions. Achievements in studies of extracellular vesicles (EVs, extracellular vesicles) are of particular interest both to clinicians and to researchers studying the pathophysiology of gestational complications. Extracellular vesicles (EVs) in preeclampsia are produced both by syncytiotrophoblast and the maternal body - blood cells (platelets, red blood cells, white blood cells) and the cardiovascular (vascular endothelium, smooth muscle) system. Changes in the concentration of these EVs can contribute to the implementation of preeclampsia, enhancing the pro-inflammatory and procoagulant states inherent in the gestation process. This review focuses on freely available information on the possible interactions between placental and maternal EVs. Understanding the contribution of EVs to the development of preeclampsia can help to deepen knowledge about the pathogenesis of this pathology and determine the diagnostic and prognostic significance of extracellular vesicles as biomarkers.

Keywords: extracellular vesicles, preeclampsia, syncytiotrophoblast, tissue factor

For citation: Nikolaeva MG, Terekhina VYu, Kudinov AV, Momot AP. The Role of Extracellular Vesicles of Various Origins in the Development of Preeclampsia. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2021;76(3):237–243. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1369>

Клетки-мишени для EVs определяются селективным выбором молекул адгезии и гликопротеинов, а также степенью экстернализации фосфатидилсерина на их мембране [3]. Передача сигнала, информации с EVs, происходит после ее контакта с клеткой-мишенью, в дальнейшем определяя тот или иной биологический эффект. Наличие EVs показано практически во всех биологических жидкостях — крови, лимфе, моче, слюне, амниотической жидкости, грудном молоке и др. [4]. При этом EVs различного происхождения не только наделены рядом специфических функций, но и в процессе взаимодействия друг с другом могут потенцировать и/или изменять свойственный им биологический эффект [5].

Определение роли EVs в качестве мессенджеров межклеточного взаимодействия при становлении и развитии плаценты представляет возможность раскрытия ранее неизвестных механизмов развития преэклампсии.

Общая характеристика экстраклеточных везикул

Экстраклеточные везикулы (extracellular vesicles, EVs) — это фрагменты субклеточного размера, включая апоптозные тельца, экзосомы, микровезикулы, микрочастицы, эктосомы и другие субпопуляции клеточного происхождения [6]. Все EVs состоят из мембранных белков, фосфолипидов и различных фрагментов геномной ДНК и РНК (мРНК, микро-РНК, vault-РНК и тРНК), которые отражают характеристики клеток происхождения и обеспечивают контакты EVs с клетками-мишенями и передачу им сигнала [3]. Традиционно описываются три основных подтипа EVs: апоптозные тельца, экзосомы и микровезикулы, которые генерируются специальными механизмами биогенеза [6]. Клетки, подвергающиеся апоптозу, высвобождают относительно большие EVs диаметром 0,5–5,0 мкм — апоптозные тельца, которые модулируют воспалительные и иммунные реакции, а также представляют собой активный проводник межклеточной коммуникации от умирающих к живым клеткам [7].

Также клетки могут вырабатывать более гетерогенную популяцию EVs с субмикронным (0,03–0,15 мкм) диаметром, называемых экзосомами, и микровезикулами (диаметром 0,1–5,0 мкм). Внутреннее почкование цитоплазматической мембраны является первым шагом в генерации экзосом, которая затем переходит к формированию эндосом (мультивезикулярных тел (MVBs)) и в конечном итоге — к экзоцитозу путем слияния с цитоплазматической мембраной. Микровезикулы образуются с помощью наружного почкования цитоплазматической мембраны и высвобождаются посредством шеддинга [6, 8].

Однако необходимо отметить, что биохимический состав и биологическая функция различных популяций EVs, происходящих из одной и той же клеточной системы, перекрываются, по крайней мере частично, что не позволяет достичь консенсуса в отношении номенклатуры и классификации везикул [9]. По этим причинам, чтобы избежать путаницы, Международное общество внеклеточных везикул (ISEV) в 2018 г. в рекомендательном документе установило, что, если невозможно определить конкретные маркеры субклеточного происхождения EVs, последние следует классифицировать как малые, если они меньше 100–200 Нм в диаметре, средние — при диаметре 100–200 Нм и большие EVs, если их диаметр больше 200 Нм [8].

Идентифицировано и описано несколько подтипов микровезикул, происходящих из лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов, нейронов и мезенхимальных стволовых клеток, а также из раковых стволовых клеток [6]. Самыми многочисленными и коагуляционно активными являются EVs тромбоцитарного происхождения — они составляют около 70–90% от общего числа микровезикул плазмы крови [10]. Достаточно многочисленны эритроцитарные EVs, но их намного меньше, чем тромбоцитарных или лейкоцитарных. Кроме того, в плазме крови у здорового человека обнаруживаются эндотелиальные микровезикулы, количество которых незначительно [11].

Во время беременности в организме женщины появляются плацентарные EVs — это отделившиеся апикальные части щеточной каймы, продукты ее вакуольной трансформации, которые попадают в омывающую синцитиотрофобласт материнскую кровь. Таким образом, во время физиологической беременности в периферической крови женщин можно обнаружить EVs тромбоцитарного, лейкоцитарного, эндотелиального и плацентарного происхождения [12], роль которых в развитии патологических процессов гестации в современных публикациях мало освещена и неоднозначна.

Роль EVs материнского (тромбоцитарные, лейкоцитарные, эритроцитарные и эндотелиальные) происхождения

Необходимо отметить, что при реализации преэклампсии общая концентрация EVs материнского происхождения, по данным большинства исследований, увеличивается [13–15]. В то же время группа исследователей из Китая (2018 г.) не обнаружила изменений общего уровня EVs материнского происхождения при развитии преэклампсии, при этом указав на увеличение концентрации эндотелиальных EVs и снижение тромбоцитарных EVs в общей структуре [16]. Интересно отметить, что повышение общего уровня EVs материнского происхождения характерно для ранней (плацентарной) преэклампсии [17] и неспецифично для поздней (материнской) преэклампсии [18]. Разнонаправленное изменение уровня различных EVs материнского происхождения при развитии тяжелой преэклампсии представлено в табл. 1.

Большинство исследователей наблюдали снижение тромбоцитарных EVs у женщин с преэклампсией [13, 16, 20, 22] (см. табл. 1). Для объяснения более низких концентраций тромбоцитарных EVs при преэклампсии предложены три различные теории: 1) более низкое количество тромбоцитов при преэклампсии [22], 2) участие тромбоцитарных EVs в генерации тромбина и образовании фибринового сгустка [13, 20] и 3) связывание тромбоцитарных EVs с лейкоцитами [22]. Последняя теория косвенно подтверждена в экспериментальной работе немецких ученых (2016 г.). Исследователями на большом материале показано, что наибольший вклад тромбоцитарных EVs в развитие преэклампсии связан с их участием в активации асептического воспаления в клетках трофобласта, а не посредством системного повышения коагуляционного потенциала [23].

Согласно результатам многочисленных исследований, концентрация EVs лейкоцитарного происхождения увеличивается на протяжении физиологической беременности [13, 14, 16, 20]. Предполагается, что повышение их концентрации в периферической крови направлено

Таблица 1. Показатели уровня EVs материнского происхождения при развитии тяжелой преэклампсии (ПЭ)

EVs	Эпизод реализовавшейся преэклампсии	Ссылка
Всего	Увеличено	F.K. Marques, 2012 [13]; V.A. Mikhailova, 2014 [14]; C. Salomon, 2017 [15]; S. Verma, 2018 [19]
	Нет изменений	Y. Zhang, 2018 [16]
При ранней преэклампсии	Увеличено	T.F. McElrath, 2020 [17]
При поздней преэклампсии	Нет значительных изменений	D. Goswami, 2006 [18]
Эндотелиальные	Увеличено	F.K. Marques, 2012 [13]; Y. Zhang, 2018 [16]; A. Jadli, 2019 [20]
	Нет изменений	E. Campello, 2015 [20]
Тромбоцитарные	Уменьшено	C.A. Lok, 2007 [22]; F.K. Marques, 2012 [13]; E. Campello, 2015 [20]; Y. Zhang, 2018 [16]
Лейкоцитарные	Увеличено	F.K. Marques, 2012 [13]; V.A. Mikhailova, 2014 [14]; E. Campello, 2015 [20]; Y. Zhang, 2018 [16]
Эритроцитарные	Увеличено	F.K. Marques, 2012 [13]; E. Campello, 2015 [20]

на удаление фрагментов депортированного синцитиотрофобласта и регулирование числа плацентарных EVs [14].

Преэклампсия связана с активацией лейкоцитов в периферической крови, что, с одной стороны, способствует увеличению выработки соответствующих EVs, а с другой — приводит к более интенсивному апоптозу клеток трофобласта и росту концентрации EVs плацентарного происхождения [14]. Формирование состояния асептического воспаления в зоне маточно-плацентарного контакта является одним из звеньев патогенеза развития преэклампсии [23]. В настоящее время в составе плацентарных EVs выявлен ряд синтезируемых синцитиотрофобластных соединений, которые не только снижают цитотоксическую активность НК- и Т-клеток, но и оказывают иммуносупрессивное воздействие на материнские лимфоциты, тем самым создавая состояние иммунной привилегии для плода [12]. Характерная для преэклампсии активация плацентарными EVs иммунных клеток, наряду с повышенным содержанием моноцитарных EVs, отражает некомпетентность механизмов иммунологической толерантности [14]. Таким образом, при развитии преэклампсии формируется порочный круг активации моноцитов, гранулоцитов и НК-клеток, а также активации синтеза цитокинов [24], что реализуется системным воспалением, патогномоничным для преэклампсии.

У женщин с ПЭ отмечена более высокая концентрация EVs эндотелиального происхождения по сравнению с нормотензивными беременными (см. табл. 1). Эндотелиальные EVs имеют различные биологические характеристики в зависимости от сигнального стимула их образования. Так, F. Dignat-George et al. (2011) в своей работе представили механизм увеличения высвобождения эндотелиальных EVs как при непосредственной активации медиаторов воспаления (TNF- α), так и при тромбин-ассоциированном увеличении провоспалительных цитокинов [25] — состоянии, характерном для преэклампсии. В 2012 г. L. Petrozella et al. показали наличие корреляционной связи между уровнем EVs эндотелиального происхождения и содержанием маркеров повреждения эндо-

телиа — концентрацией sFlt1, растворимым эндоглином и плацентарным фактором роста (PlGF) у женщин с ПЭ [26]. Таким образом, межклеточная коммуникация, опосредованная EVs эндотелиального происхождения, имеет важное значение для понимания процесса реализации провоспалительных и прокоагулянтных состояний, лежащих в основе преэклампсии.

Повышенные концентрации эритроцитарных EVs [13, 20] при преэклампсии (см. табл. 1) объясняют разрушением эритроцитов и гемолизом [27].

Все вышесказанное не позволяет рассматривать количественные и качественные характеристики EVs материнского происхождения при развитии преэклампсии изолированно, без учета взаимодействия с плацентарными EVs в различные сроки беременности.

Роль EVs плацентарного происхождения

Одним из проявлений преэклампсии является описанный еще в 1893 г. немецким врачом и патологом Кристианом Георгом Шморлем феномен депортации трофобласта, а именно обнаружение многоядерных клеток плацентарного происхождения в легочной ткани женщин, умерших от эклампсии [28]. В последующем фрагменты депортированного синцитиотрофобласта находили в легких у пациенток с физиологическим течением беременности [29]. А в 1964 г. F.A. Ikle показал, что при благоприятной гестации в течение суток в материнский организм попадает около 100 тыс. депортированных многоядерных фрагментов трофобласта размером от 20 до 100 мкм [30]. Как известно, фрагмент депортированного синцитиотрофобласта — это многоядерное образование, покрытое снаружи щеточной каймой и сохраняющее иммунологическую и коагуляционную инертность. По мнению А.П. Милованова (2017), свободные фрагменты трофобласта представляют собой особый вид транспорта плацентарных биопродуктов в капиллярную сеть легких для прямого воздействия на легочной эндоте-

лий и опосредованно — на многие системы беременной с целью формирования гестационной доминанты [31].

Плацентарные EVs имеют принципиальное отличие от фрагментов депортированного синцитиотрофобласта. Это частицы примитивного строения — продукт вакуольной трансформации щеточной каймы размером от 30 до 1000 нм. В противоположность депортированному синцитиотрофобласту, плацентарные EVs легко проходят легочные капилляры, попадают в системный кровоток и взаимодействуют с клетками-мишенями [32, 33].

Известно, что плацента высвобождает EVs в материнский кровоток с ранних сроков беременности, малые EVs определяются в первые 6 нед гестации [34]. С увеличением срока гестации количество EVs плацентарного происхождения в плазме крови нарастает [35]. Также следует подчеркнуть, что отдельные исследования показали наличие плацентарных EVs в образцах околоплодных вод [36].

Развитие преэклампсии сопряжено с увеличением общего количества плацентарных EVs в плазме крови [37], что связывают в том числе с повышенной скоростью апоптоза синцитиотрофобласта при ПЭ (5–6%) по сравнению с нормальной беременностью (2–3%) [38]. Кроме того, показано, что у пациенток с ранним началом преэклампсии количество экзосом из синцитиотрофобласта значимо выше, чем у женщин с поздним началом преэклампсии [39].

Влияние плацентарных EVs на развитие преэклампсии было подтверждено S.Y. Lau et al. в 2013 г. в эксперименте на мышах линии Вистар [40]. Девственным самкам мышей хирургически имплантировали телеметрические устройства для контроля артериального давления и постоянные внутривенные катетеры для введения плацентарных EVs. После периода адаптации мышей спаривали и с 6-го дня беременности до родов ежедневно вводили заявленные микровезикулы. Мыши группы контроля получали инъекции плацебо. Артериальное давление мышей экспериментальной группы было выше, чем в группе контроля, начиная с 3-й нед беременности, что подтверждает гипотезу авторов о том, что плацентарные EVs формируют гипертензивное состояние, характерное для преэклампсии.

Исследования последнего десятилетия представляют результаты, свидетельствующие о различном селективном наборе белков, фосфолипидов и различных типов РНК в плацентарных EVs, определяющих различный вклад в патогенез преэклампсии. Так, еще в 2008 г. L. Zhang et al. при исследовании роли EVs плацентарного происхождения в развитии преэклампсии показали, что для данного осложнения специфично увеличение в периферической крови беременных числа EVs, меченных человеческим лейкоцитарным антигеном-G (HLA-G) фетального происхождения [41]. Годом позже A.F. Orozco et al. (2009) при аналогичном использовании метода проточной цитофлюориметрии получили схожие результаты: развитие поздней преэклампсии в 3-м триместре сопровождалось повышением EVs, меченных HLA-G фетального происхождения. На основании полученных результатов авторы сделали вывод о том, что развитие поздней преэклампсии связано с разрушением подмножества цитотрофобластов, а не с самой плацентой [42]. Мы полагаем, что представленные данные могут быть полезны для улучшения прогнозирования преэклампсии путем проведения неинвазивной пренатальной диагностики.

Результаты исследований S. Vaig et al. (2014) демонстрируют связь раннего начала преэклампсии с повышением концентрации плацентарных EVs с измененным

содержанием липидов и белков относительно женщин с отсутствием гипертензии во время гестации [43]. S. Salomon et al. (2014) в своих работах показали, что степень кислородного градиента на этапе плацентации коррелирует с содержанием белков в составе EVs, в том числе с уровнем металлопротеазы-12 (ММП-12). Исследователями была сформулирована гипотеза, что ММП-12, секретируемая трофобластами, способствует ремоделированию внеклеточного матрикса и адекватной инвазии трофобласта. Повышение концентрации плацентарных EVs в условиях локальной гипоксии приводит к аномальной плацентации [33]. Образцы плаценты пациенток с ПЭ демонстрируют более низкие уровни плацентарных EVs, несущих эндотелиальную синтазу оксида азота (eNOS), и сниженную активность NO по сравнению с контрольными плацентами [44]. В 2019 г. исследователями университета из Оксфорда определено, что развитие преэклампсии сопряжено с повышенным уровнем EVs, экспрессирующих мембраносвязывающую металлопротеазу — нейтральную эндопептидазу (NEP). Как известно, NEP играет значимую роль в гипертензии, сердечной недостаточности и отложении амилоида, которые являются патогномичными для преэклампсии [45].

Хорошо известно, что преэклампсия ассоциируется со значительной активацией тромбоцитов. S. Kohli et al. (2016) показано, что плацентарные EVs индуцируют тромбовоспалительные реакции именно в плаценте. Активированные материнские тромбоциты вызывают активацию NLRP3-инфламмосомы в клетках трофобласта. Активация инфламмосомы в клетках трофобласта запускает фенотип, подобный преэклампсии, характеризующийся недостаточностью плаценты, повышенным артериальным давлением, увеличением в плазме крови уровня sFlt-1 и почечной дисфункцией [23].

Таким образом, выделение специфических плацентарных EVs в периферической крови матери может открыть перспективы для разработки новых ранних биомаркеров основных акушерских патологических состояний, включая преэклампсию.

Взаимодействия между EVs плацентарного и материнского происхождения

Необходимо отметить, что, попадая в системный кровоток, плацентарные EVs влияют на функции материнских клеток, в том числе на популяцию лейкоцитов (нейтрофилы, моноциты, макрофаги, NK-клетки и T-лимфоциты), тромбоцитов и эндотелиальных клеток [46, 47]. B.S. Holder et al. (2015) в эксперименте показали, что плацента реагирует на материнские воспалительные стимулы путем взаимодействия EVs лейкоцитарного происхождения с синцитиотрофобластом. Плацента поглощает макрофагальные EVs путем эндоцитоза, при этом последние индуцируют выработку плацентой провоспалительных цитокинов [48]. С другой стороны, циркулирующие в материнском кровотоке плацентарные EVs связываются с моноцитами и также стимулируют выработку провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL12p70 и IL-18) [49]. Чрезмерная стимуляция иммунокомпетентных клеток, как локально, так и в системном кровотоке, способствует изменению системной воспалительной реакции при ПЭ [48].

Ранее сообщалось, что тромбоциты, выделенные от женщин, у которых развивается поздняя преэклампсия, характеризуются повышенным уровнем поверх-

ностного клеточного маркера активации тромбоцитов CD63 [50]. Позже в исследовании, проведенном D.S. Tannetta et al. (2015), определено, что активация тромбоцитов при преэклампсии обусловлена в том числе воздействием на них плацентарных EVs, что не было зафиксировано у женщин с физиологическим течением беременности. Авторы пришли к выводу, что повышенная активность тромбоцитов в результате воздействия плацентарных EVs в случае развития преэклампсии коррелирует с повышенным риском тромбозомболических осложнений [32].

С другой стороны, экзосомы, выделенные от пациенток с преэклампсией, экспрессируют антиангиогенные факторы sFlt-1 и эндоглин (sEng), которые могут нарушать ангиогенез, снижая пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток *in vitro* [51]. Показано, что EVs из плацентарных образцов, обработанных преэкламптическими сыворотками, значительно повышают экспрессию молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) и цитокинового медиатора амфотерина (high-mobility group protein B1, HMGB1) на эндотелиальных клетках, вызывая активацию эндотелия, сменяющуюся его дисфункцией [52].

Таким образом, EVs плацентарного происхождения — это гетерогенная популяция микровезикул, которая переносит в материнский кровоток широкий спектр плацентарных липидов, белков и микро-РНК. Определение молекулярного состава плацентарных EVs, а также клеток-мишеней их биологической реализации может привести к открытию новых биомаркеров преэклампсии, что, в свою очередь, позволит выработать ранее неизвестные подходы к профилактике данного заболевания.

Влияние EVs на гемостатический баланс во время беременности

Физиологическое течение беременности характеризуется нарастающей во времени гиперкоагуляцией и тромбинообразованием, обусловленными повышением концентрации и активности прокоагулянтных факторов и снижением фибринолитической активности крови [53]. Для всех субпопуляций EVs характерна прокоагулянтная активность, которая зависит главным образом от экспрессии фосфатидилсерина и тканевого фактора (TF) — главного клеточного активатора системы свертывания крови [54]. Основным источником циркулирующего в крови TF, как известно, являются моноциты, клетки эндотелия и продуцируемые ими EVs. В условиях *in vitro* TF отсутствует в EVs тромбоцитарного происхождения [55].

Также доказана экспрессия TF клетками синцитиотрофобласта [56, 57], которая повышается в условиях

гипоксии плаценты, в условиях воспалительной среды и в случае гестационных сосудистых осложнений [58].

Как было представлено ранее, плацентарные EVs в материнском кровотоке стимулируют выработку ФНО- α и других провоспалительных цитокинов, которые, в свою очередь, не только усиливают высвобождение EVs различного происхождения, несущих TF, но и стимулируют экспрессию TF клетками эндотелия пупочной вены [59].

В 2011 г. в Оксфорде было проведено исследование, посвященное роли EVs, продуцируемых синцитиотрофобластом, в активации гемостаза. Установлено, что при добавлении EVs—синцитиотрофобласта в плазму крови в 14 случаях из 16 инициируется генерация тромбина. А учитывая, что при беременности, осложненной преэклампсией, количество EVs—синцитиотрофобласта значительно больше, чем при физиологической беременности, можно предположить, что именно EVs являются маркерами активации свертывания крови [60].

Таким образом, во время гестации межклеточные и межвезикулярные коммуникации с участием EVs инициируют каскад биологических эффектов, которые приводят к состоянию гиперкоагуляции, свойственному преэклампсии.

Заключение

241

Согласно имеющимся данным, EVs играют определяющую роль во взаимосвязи материнских сосудистых клеток (сосудистый эндотелий, циркулирующие лейкоциты и тромбоциты) и плаценты, способствуя прогрессированию нормальной беременности. Понимание участия EVs в развитии преэклампсии может способствовать углублению знаний о патогенезе данной патологии и определить их диагностическую и прогностическую значимость.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена на бюджетные средства организации.

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

Участие авторов. М.Г. Николаева — концепция, аналитическая работа, написание и редактирование текста; В.Ю. Терехина — обработка материала, написание текста; А.В. Кудинов — поиск первоисточников, систематизация материала; А.П. Момот — редактирование текста, одобрение направления рукописи на публикацию. Все авторы внесли значимый вклад в проведение поисково-аналитической работы, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. La Rocca C, Carbone F, Longobardi S, Matarese G. The immunology of pregnancy: regulatory T cells control maternal immune tolerance toward the fetus. *Immunol Lett.* 2014;162(1):41–48. doi: <https://doi.org/10.1016/J.IMLET.2014.06.013>
2. Clemmens H, Lambert DW. Extracellular vesicles: Translational challenges and opportunities. *Biochem Soc Trans.* 2018;46(5):1073–1082. doi: <https://doi.org/10.1042/BST20180112>
3. Pieragostino D, Lanuti P, Cicalini I, et al. Proteomics characterization of extracellular vesicles sorted by flow cytometry reveals a disease-specific molecular cross-talk from cerebrospinal fluid and tears in multiple sclerosis. *J Proteom.* 2019;204:103403. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2019.103403>
4. Grande R, Dovizio M, Marcone S, et al. Platelet-Derived Microparticles from Obese Individuals: Characterization of Number, Size, Proteomics, and Crosstalk With Cancer and Endothelial Cells. *Front Pharmacol.* 2019;10:7. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00007>
5. Jaiswal R, Sedger LM. Intercellular Vesicular Transfer by Exosomes, Microparticles and Oncosomes — Implications for

- Cancer Biology and Treatments. *Front Oncol.* 2019;9:125. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00125>
6. Willms E, Cabañas C, Mäger I, et al. Extracellular Vesicle Heterogeneity: Subpopulations, Isolation Techniques, and Diverse Functions in Cancer Progression. *Front Immunol.* 2018;9:738. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00738>
 7. Kakarla R, Hur J, Kim YJ, et al. Apoptotic cell-derived exosomes: Messages from dying cells. *Exp Mol Med.* 2020;52(1):1–6. doi: <https://doi.org/10.1038/s12276-019-0362-8>
 8. Théry C, Witwer KW, Aikawa E, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): A position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines. *J Extracell Vesicles.* 2018;7:1535750. doi: <https://doi.org/10.1080/20013078.2018.1535750>
 9. Klein-Scory S, Tehrani MM, Eilert-Micus C, et al. New insights in the composition of extracellular vesicles from pancreatic cancer cells: Implications for biomarkers and functions. *Proteome Sci.* 2014;12(1):50. doi: <https://doi.org/10.1186/s12953-014-0050-5>
 10. Кубатиев А.А., Боровая Т.Г., Жуковичская В.Г., и др. Микро-частицы тромбоцитов: образование и свойства // *Патогенез.* — 2017. — Т. 15. — № 2. — С. 4–13. [Kubatiev AA, Borovaya TG, Zhukovitskaya VG, i dr. Mikrochastitsy trombocitov: obrazovanie i svojstva. *Patogeneez.* 2017;15(2):4–13. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25557/GM.2017.2.7296>
 11. Пантелеев М.А., Абаева А.А., Баландина А.Н., и др. Внеклеточные везикулы плазмы крови: состав, происхождение, свойства // *Биологические мембраны.* — 2017. — Т. 34. — № 3. — С. 155–161. [Panteleev MA, Abaeva AA, Balandina AN, i dr. Vnekletochnye vezikuly plazmy krovi: sostav, proiskhozhdenie, svojstva. *Biologicheskie Membrany.* 2017;34(3):155–161. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.7868/S0233475517030069>
 12. Керкешко Г.О., Корневский А.В., Соколов Д.И., Сельков С.А. Роль взаимодействия экстраклеточных микровезикул трофобласта с клетками иммунной системы и эндотелия в патогенезе преэклампсии // *Медицинская иммунология.* — 2018. — Т. 20. — № 4. — С. 485–514. [Kerkeshko GO, Korenevskij AV, Sokolov DI, Sel'kov SA. Rol' vzaimodejstviya ekstrakletocnyh mikrovezikul trofoblata s kletkami immunnoj sistemy i endoteliya v patogeneze preeklampsii. *Medicinskaya Immunologiya.* 2018;20(4):485–514. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-4-485-514>
 13. Marques FK, Campos FM, Filho OA, et al. Circulating microparticles in severe preeclampsia. *Clin Chim Acta.* 2012;24(414):253–258. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.09.023>
 14. Mikhailova VA, Ovchinnikova OM, Zainulina MS, et al. Detection of microparticles of leukocytic origin in the peripheral blood in normal pregnancy and preeclampsia. *Bull Exp Biol Med.* 2014;157(6):751–756. doi: <https://doi.org/10.1007/s10517-014-2659-x>
 15. Salomon C, Guanzon D, Scholz-Romero K, et al. Placental Exosomes as Early Biomarker of Preeclampsia: Potential Role of Exosomal MicroRNAs Across Gestation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:3182–3194. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00672>
 16. Zhang Y, Zhao C, Wei Y, et al. Increased circulating microparticles in women with preeclampsia. *Int J Lab Hematol.* 2018;40(3):352–358. doi: <https://doi.org/10.1111/ijlh.12796>
 17. McElrath TF, Cantonwine DE, Gray KJ, et al. Late first trimester circulating microparticle proteins predict the risk of preeclampsia < 35 weeks and suggest phenotypic differences among affected cases. *Sci Rep.* 2020;10(1):17353. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74078-w>
 18. Goswami D, Tannetta DS, Magee LA, et al. Excess syncytiotrophoblast microparticle shedding is a feature of early-onset pre-eclampsia, but not normotensive intrauterine growth restriction. *Placenta.* 2006;27(1):56–61. doi: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2004.11.007>
 19. Verma S, Pillay P, Naicker T, et al. Placental hypoxia inducible factor-1α & CHOP immuno-histochemical expression relative to maternal circulatory syncytiotrophoblast micro-vesicles in preeclampsic and normotensive pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;220:18–24. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.11.004>
 20. Jadli A, Ghosh K, Damania K, et al. Prediction of preeclampsia using combination of biomarkers at 18–23 weeks of gestation: A nested case-control study. *Pregnancy Hypertens.* 2019;17:20–27. doi: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.04.006>
 21. Campello E, Spiezia L, Radu CM, et al. Circulating microparticles in umbilical cord blood in normal pregnancy and pregnancy with preeclampsia. *Thromb Res.* 2015;136(2):427–431. doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.05.029>
 22. Lok CA, Nieuwland R, Sturk A, et al. Microparticle-associated P-selectin reflects platelet activation in preeclampsia. *Platelets.* 2007;18(1):68–72. doi: <https://doi.org/10.1080/09537100600864285>
 23. Kohli S, Ranjan S, Hoffmann J, et al. Maternal extracellular vesicles and platelets promote preeclampsia via inflammasome activation in trophoblasts. *Blood.* 2016;128(17):2153–2164. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-705434>
 24. Faas MM, de Vos P. Maternal monocytes in pregnancy and preeclampsia in humans and in rats. *J Reprod Immunol.* 2017;119:91–97. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2016.06.009>
 25. Dignat-George F, Boulanger CM. The many faces of endothelial microparticles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31:27–33. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.218123>
 26. Petrozella L, Mahendroo M, Timmons B, et al. Endothelial microparticles and the antiangiogenic state in preeclampsia and the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;20(2):140.e20–6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.06.011>
 27. Perez-Gonzalez R, Gauthier SA, Kumar A, et al. The exosome secretory pathway transports amyloid precursor protein carboxyl-terminal fragments from the cell into the brain extracellular space. *J Biol Chem.* 2012;287(51):43108–43115.
 28. Schmorl G. Pathologisch-anatomischeuntersuchungenuber puerperal-eklampsie (pathological and anatomical examinations of puerperal-eclampsia). Leipzig: FCW Vogel; 1893:106.
 29. Chua S, Wilkins T, Sargent I, Redman C. Trophoblast deportation in pre-eclamptic pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1991;98(10):973–979. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1991.tb15334.x>
 30. Ikle FA. Dissemination of syncytial trophoblastic cells in the maternal blood stream during pregnancy. *Bull Schweiz Akad Med Wiss.* 1964;20:62–72.
 31. Милованов А.П., Волошук И.Н. Депортированный синцитиотрофобласт и плацентарные микрочастицы в организме матери при нормальной беременности и преэклампсии (28 лет спустя) // *Архив патологии.* — 2017. — Т. 79. — № 1. — С. 61–67. [Milovanov AP, Voloshchuk IN. Deportirovannyj sincitiotrofoblast i placentarnye mikrochastitsy v organizme materi pri normal'noj beremennosti i preeklampsii (28 let spustya). *Arhiv Patologii.* 2017;79(1):61–67. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/patol201779161-67>
 32. Tannetta DS, Hunt K, Jones CI, et al. Syncytiotrophoblast extracellular vesicles from preeclampsia placentas differentially affect platelet function. *PLoS One.* 2015;10(11):e0142538. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142538>
 33. Salomon C, Torres MJ, Kobayashi M, et al. A gestational profile of placental exosomes in maternal plasma and their effects on endothelial cell migration. *PLoS One.* 2014;9(6):e98667. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098667>
 34. Morgan TK. Cell- and size-specific analysis of placental extracellular vesicles in maternal plasma and pre-eclampsia. *Transl Res.* 2018;201:40–48. doi: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2018.08.004>
 35. Motta-Mejia C, Kandzija N, Zhang W, et al. Placental Vesicles Carry Active Endothelial Nitric Oxide Synthase and Their Activity is Reduced in Preeclampsia. *Hypertension.* 2017;70:372–381. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09321>
 36. Takov K, He Z, Johnston HE, et al. Small extracellular vesicles secreted from human amniotic fluid mesenchymal stromal cells pos-

- sess cardioprotective and promigratory potential. *Basic Res Cardiol.* 2020;115:26. doi: <https://doi.org/10.1007/s00395-020-0785-3>
37. Collett GP, Redman CW, Sargent IL, Vatish M. Endoplasmic reticulum stress stimulates the release of extracellular vesicles carrying danger-associated molecular pattern (DAMP) molecules. *Oncotarget.* 2018;9(6):6707–6717. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24158>
 38. Leung DN, Smith SC, To KF, et al. Increased placental apoptosis in pregnancies complicated by preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(6):1249–1250. doi: <https://doi.org/10.1067/mob.2001.112906>
 39. Pillay P, Maharaj N, Moodley J, Mackraj I. Placental exosomes and pre-eclampsia: Maternal circulating levels in normal pregnancies and, early and late onset pre-eclamptic pregnancies. *Placenta.* 2016;46:18–25.
 40. Lau SY, Barrett CJ, Guild SJ, Chamley LW. Necrotic trophoblast debris increases blood pressure during pregnancy. *J Reprod Immunol.* 2013;97(2):175–182. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2012.12.005>
 41. Zhang L, Wang Y, Liao AH. Quantitative abnormalities of fetal trophoblast cells in maternal circulation in preeclampsia. *Prenat Diagn.* 2008;28(12):1160–1166. doi: <https://doi.org/10.1002/pd.5521>
 42. Orozco AF, Jorgez CJ, Ramos-Perez WD, et al. Placental release of distinct DNA-associated microparticles into maternal circulation: reflective of gestation time and preeclampsia. *Placenta.* 2009;30(10):891–897. doi: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2009.06.012>
 43. Baig S, Kothandaraman N, Manikandan J, et al. Proteomic analysis of human placental syncytiotrophoblast microvesicles in preeclampsia. *Clin Proteomics.* 2014;11(1):40. doi: <https://doi.org/10.1186/1559-0275-11-40>
 44. Hausvater A, Giannone T, Sandoval Y-HG, Doonan RJ, Antonopoulos CN, Matsoukis IL, Petridou ET, Daskalopoulou SS. The association between preeclampsia and arterial stiffness. *J Hypertens.* 2012;30:17–33. doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834e4b0f>
 45. Gill M, Motta-Mejia C, Kandzija N, et al. Placental Syncytiotrophoblast-Derived Extracellular Vesicles Carry Active NEP (Nephrilysin) and Are Increased in Preeclampsia. *Hypertension.* 2019;73(5):1112–1119. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12707>
 46. Sokolov DI, Ovchinnikova OM, Korenkov DA, et al. Influence of peripheral blood microparticles of pregnant women with preeclampsia on the phenotype of monocytes. *Transl Res.* 2016;170:112–123. doi: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2014.11.009>
 47. Nair S, Salomon C. Extracellular vesicles and their immunomodulatory functions in pregnancy. *Semin Immunopathol.* 2018;40:425–437. doi: <https://doi.org/10.1007/s00281-018-0680-2>
 48. Holder BS, Jones T, Sancho Shimizu V, et al. Macrophage exosomes induce placental inflammatory cytokines: a novel mode of maternal-placental messaging. *Traffic.* 2016;17:168–178. doi: <https://doi.org/10.1111/tra.12352>
 49. Southcombe J, Tannetta D, Redman C, Sargent I. The immunomodulatory role of syncytiotrophoblast microvesicles. *PLoS One.* 2011;6:e20245. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020245>
 50. Janes SL, Goodall AH. Flow cytometric detection of circulating activated platelets and platelet hyper-responsiveness in preeclampsia and pregnancy. *Clin Sci (Lond).* 1994;86(6):731–739. doi: <https://doi.org/10.1042/cs0860731>
 51. Chang X, Yao J, He Q, et al. Exosomes from Women with Preeclampsia Induced Vascular Dysfunction by Delivering sFlt (Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase)-1 and sEng (Soluble Endoglin) to Endothelial Cells. *Hypertension.* 2018;72(6):1381–1390. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11706>
 52. Xiao X, Xiao F, Zhao M, et al. Treating normal early gestation placenta with preeclamptic sera produces extracellular micro and nano vesicles that activate endothelial cells. *J Reprod Immunol.* 2017;120:34–41. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2017.04.004>
 53. Момот А.П. Физиологическая беременность как модель несостоявшегося тромбоза // *Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга.* — 2017. — № 2. — С. 44–52. [Momot AP. Fiziologicheskaya beremennost' kak model' nesostoyavshegoya tromboza. *Akusherstvo i Ginekologiya Sankt-Peterburga.* 2017;2:44–52. (In Russ.)]
 54. Lacroix R, Dignat George F. Microparticles as a circulating source of procoagulant and fibrinolytic activities in the circulation. *Thromb Res.* 2012;129(2):27–29. doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2012.02.025>
 55. Khaspekova SG, Antonova OA, Shustova ON, et al. Activity of Tissue Factor in Microparticles Produced in vitro by Endothelial Cells, Monocytes, Granulocytes, and Platelets. *Biochemistry.* 2016;81(2):114–121. doi: <https://doi.org/10.1134/S000629791602005X>
 56. Vallier L, Cointe S, Lacroix R, et al. Microparticles and fibrinolysis. *Semin Thromb Hemost.* 2017;43:129–134. Epub 2016 Dec 6. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0036-1592301>
 57. Han C, Wang C, Chen Y, et al. Placenta-derived extracellular vesicles induce preeclampsia in mouse models. *Haematologica.* 2020;105(6):1686–1694. doi: <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.226209>
 58. Aharon A, Katzenell S, Tamari T, Brenner B. Microparticles bearing tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in gestational vascular complications. *J Thromb Haemost.* 2009;7(6):1047–1050. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03342.x>
 59. Szotowski B, Antoniak S, Poller W, et al. Procoagulant soluble tissue factor is released from endothelial cells in response to inflammatory cytokines. *Circ Res.* 2005;96:1233–1239. doi: <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000171805.24799.f>
 60. Gardiner C, Tannetta DS, Simms CA, et al. Syncytiotrophoblast microvesicles released from pre-eclampsia placenta exhibit increased tissue factor activity. *PLoS One.* 2011;6(10):e26313. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026313>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Николаева Мария Геннадьевна, д.м.н., доцент [*Mariya G. Nikolaeva*, MD, PhD, Associate Professor];
адрес: 656038, Барнаул, проспект Ленина, д. 40 [address: 40 Lenina Av., 656038, Barnaul, Russia];
e-mail: nikolmg@yandex.ru, SPIN-код: 8295-9290, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9459-5698>

Терехина Василиса Юрьевна [*Vasilisa Yu Terekhina*]; e-mail: vasutka_07@mail.ru,
SPIN-код: 9359-1428, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0695-6145>

Кудинов Алексей Владимирович, кандидат биологических наук [*Alexey V. Kudinov*]; e-mail: kudinovalexej@gmail.com,
SPIN-код: 6231-4604, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0967-6117>

Момот Андрей Павлович, д.м.н., профессор [*Andrey P. Momot*, MD, PhD, Professor]; e-mail: xyzan@yandex.ru,
SPIN-код: 8464-9030, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8413-5484>

Е.В. Кудрявцева¹, В.В. Ковалев¹, И.И. Баранов²,
И.В. Угаров³

¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

² Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии
имени академика В.И. Кулакова, Москва, Российская Федерация

³ ООО «эксДжен Сайбернетикс», Москва, Российская Федерация

Прогнозирование развития больших акушерских синдромов на основании мультилокусные генетического анализа: результаты ретроспективного сравнительного когортного исследования

Обоснование. Большие акушерские синдромы — это патологические состояния, которые напрямую связаны с уровнем материнской, перинатальной и младенческой заболеваемости и смертности. В развитии осложненной беременности явно существует генетический компонент, о чем свидетельствуют многочисленные клинические наблюдения и результаты научных исследований. **Цель исследования** — изучение частотных характеристик встречаемости полиморфных вариантов различных генов и их сочетаний у пациенток, перенесших беременность, осложненную большими акушерскими синдромами, в сравнении с женщинами, беременность у которых протекала без осложнений и благополучно завершилась рождением живого доношенного ребенка. **Методы.** Проведено ретроспективное сравнительное когортное исследование. Молекулярно-генетический анализ выполнен у 391 женщины: 279 женщин, перенесших одну из верифицированных клинических форм, относящихся к большим акушерским синдромам, составили основную группу, а 112 женщин, благополучно доносили беременность, — контрольную. Изучено 37 полиморфизмов в 33 генах (FGB, F2, F5, F7, F13, GPIa, GPIIa, GPVI, PROC, PAII, PLAT, MTHFR, MTHFD, MTRR, MTR, SLC19A1, CBS, NOS3, END1, ACE, ADD1, AGT, CYP11B2, GSTM, GSTT, GSTP1, MnSOD, GPXI, IL1β, TNF-α, ESR1, ESR2, PGR). **Результаты.** Выделены наиболее значимые полиморфизмы среди исследуемых генов и их сочетания, повышающие риск развития больших акушерских синдромов. В основной группе чаще встречались следующие комбинации: ACE Alu I/D ID + AGT A704G GG, AGT A704G GG + MTRR A66G AG, F7 G10976A GG + AGT A704G GG, F7 G10976A GG + F13 G103A GG, F7 G10976A GG + GPIa C807T CC, F7 G10976A GG + MTHFR C677T CC, CYP11B2 G-344A GA + IL1β G+3953A GA, PAII-657 5G/4G 5G4G + IL1β G+3953A AA, PAII-657 5G/4G 4G4G + IL1β G+3953A AA, в контрольной группе — AGT A704G AA + MTRR A66G AG, AGT A704G AG + MTRR A66G AG (различия статистически значимы). Для упрощения применения в практических целях анализа на полиморфизмы в различных генах на основе результатов нашей работы была создана компьютерная программа для оценки риска осложнений беременности GOS RISK. Чувствительность и специфичность способа составили соответственно 70,8 и 78,8%, эффективность — 74,8%. **Заключение.** Подводя итоги выполненного исследования, необходимо отметить, что большие акушерские синдромы во многом генетически детерминированы. Анализ частотного представительства отдельных полиморфных вариантов генов указывает на их определенную роль в формировании обсуждаемой патологии. Создание компьютерных программ, основанных на мультилокусном анализе генома, повышает предсказательную ценность молекулярно-генетических исследований.

Ключевые слова: большие акушерские синдромы, генетическая тромбофилия, преэклампсия, осложнения беременности

Для цитирования: Кудрявцева Е.В., Ковалев В.В., Баранов И.И., Угаров И.В. Прогнозирование развития больших акушерских синдромов на основании мультилокусного генетического анализа: результаты ретроспективного сравнительного когортного исследования. Вестник РАМН. 2021;76(3):244–253. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1513>

Обоснование

В последние годы стало общепринятым утверждение о том, что первая тысяча дней жизни человека, включая внутриутробное развитие, определяет всю его дальнейшую судьбу, имея в виду состояние здоровья, а значит, качество жизни и ее продолжительность. В программной статье R. Romero «Perinatal medicine: The child is a father of a man» [1] подчеркивается, что именно перинатальный период играет ключевую роль в формировании будущего человека, предопределяет состояние его здоровья в течение всей последующей жизни. При этом, по мнению R. Romero, в современной перинатологии мы научились диагностировать различные клинические синдромы, но недостаточно понимаем суть заболевания и патогенетические механизмы, лежащие в их основе [1]. Пред-

ставляется очевидной идея о том, что осложнения беременности в той или иной степени меняют обычный ход вещей, оказывают влияние на состояние плода и имеют долговременные последствия для новорожденного. В последние годы в связи с бурным развитием прикладной генетики эта идея получила новое звучание.

В настоящее время в акушерской практике широко используется термин «большие акушерские синдромы» (great obstetrics syndromes — досл. «великие акушерские синдромы»), что лучше отражает их медицинское и демографическое значение. Эти синдромы ассоциированы с патологическими состояниями при беременности, которые напрямую связаны с уровнем материнской, перинатальной и младенческой заболеваемости и смертности. К большим акушерским синдромам относят преэклампсию, преждевременные роды, внутриутробную задержку

роста плода (ЗВУР) и внутриутробную гибель плода [1, 2]. Объединительный посыл при этих разнообразных по клиническим проявлениям патологических состояний связан с общностью патогенетических механизмов, приводящих к их формированию. Считается, что развитие определенного по клинической симптоматике синдрома зависит от взаимодействия генов и окружающей среды, а также от взаимодействия материнского и фетального генотипов.

Основоположниками современной концепции больших акушерских синдромов по праву считаются G.C. Di Renzo и R. Romero (2009). В колонке редактора журнала *The Journal of Maternal and Fetal Medicine* [2] G.C. Di Renzo заявил, что необходимо по-новому взглянуть на основные акушерские состояния, обуславливающие материнскую и перинатальную заболеваемость и смертность, рассматривая их не как самостоятельные нозологии, а как отдельные синдромы, имеющие общий этиопатогенез. Идея автора заключается в том, что основа этиопатогенеза у этих синдромов общая, но причины, запускающие их возникновение, могут быть совершенно различны [2, 3].

Ближайшая задача исследователей, занимающихся проблемой осложнений беременности, видится в идентификации патофизиологических механизмов, лежащих в основе больших акушерских синдромов, на молекулярном и клеточном уровнях. Только такой подход позволит разработать эффективные скрининговые программы для раннего выявления акушерских проблем, которые клинически проявляются только во II, а чаще в III триместре беременности, когда существенно повлиять на перинатальные исходы уже не представляется возможным [1].

В развитии осложнений беременности явно существует генетический компонент, о чем свидетельствуют отягощенный семейный анамнез у пациенток, имевших данную патологию, многочисленные исследования наследуемости, анализ популяционных баз данных, а также множество клинических наблюдений, результаты научных исследований, метаанализов и систематических обзоров. Но из-за полиэтиологичности больших акушерских синдромов крайне сложно обосновывать значимость отдельных генов в их патогенезе [4]. Например, на сегодняшний день считается, только лишь генов предрасположенности к преэклампсии более 100, при этом генетическая предрасположенность не полностью ответственна за развитие патологии — не меньшее значение имеют и факторы окружающей среды, т.е. эпигенетические воздействия [4, 5].

Уже неоднократно подчеркивалось, что большие акушерские синдромы имеют общие патогенетические механизмы. Основные из них — это нарушения гемостаза, эндотелиальная дисфункция, извращение иммунного ответа (воспаление), эндокринные нарушения и неустойчивость к воздействию неблагоприятных токсических факторов окружающей среды [6, 7]. Все эти процессы генетически детерминированы [5, 8].

Цель исследования — изучение частотных характеристик встречаемости полиморфных вариантов различных генов и их сочетаний у пациенток, перенесших беременность, осложненную большими акушерскими синдромами, в сравнении с женщинами, беременность у которых протекала без осложнений и благополучно завершилась рождением живого доношенного ребенка.

E.V. Kudryavtseva¹, V.V. Kovalev¹, I.I. Baranov², I.V. Ugarov³

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

² National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

³ xGen Cybernetics, LLC, Moscow, Russian Federation

Predicting the Development of Great Obstetric Syndromes Based on Multilocus Genetic Analysis: Results of a Retrospective Comparative Cohort Study

Background. Great obstetric syndromes are pathological conditions, related to the level of maternal, perinatal and infant morbidity and mortality. There is a genetic component in the development of pregnancy complications, as evidenced by numerous clinical observations and research results.

Purpose — to study the frequency characteristics of the occurrence of polymorphic variants of various genes and their combinations in patients who underwent pregnancy complicated by great obstetric syndromes in comparison with women whose pregnancy proceeded without complications and successfully ended with the birth of a live full-term baby. **Methods.** A retrospective comparative cohort study was conducted. Molecular genetic research was carried out in 391 women: 279 women who underwent one of the verified clinical forms related to great obstetric syndromes (main group), 112 women were included in the control group. 37 polymorphisms in 33 genes were studied (FGB, F2, F5, F7, F13, GPIa, GPIIa, GPVI, PROC, PAII, PLAT, MTHFR, MTHFD, MTRR, MTR, SLC19A1, CBS, NOS3, END1, ACE, ADD1, AGT, CYP11B2, GSTM, GSTT, GSTP1, MnSOD, GPXI, IL1β, TNF-α, ESRI, ESR2, PGR). **Results.** The most significant polymorphisms and their combinations were identified.

In the main group, the following combinations were more common: ACE Alu I/D ID + AGT A704G GG, AGT A704G GG + MTRR A66G AG, F7 G10976A GG + AGT A704G GG, F7 G10976A GG + F13 G103A GG, F7 G10976A GG + GPIa C807T CC, F7 G10976A GG + MTHFR C677T CC, CYP11B2 G-344A GA + IL1β G+3953A GA, PAII-657 5G/4G 5G4G + IL1β G+3953A AA, PAII-657 5G/4G 4G4G + IL1β G+3953A AA, in control group — AGT A704G AA + MTRR A66G AG, AGT A704G AG + MTRR A66G AG (the differences are statistically significant). To simplify the practical application of the analysis for genetic polymorphisms, a computer program named GOS RISK was created to assess the risk of pregnancy complications. The sensitivity and specificity were 70.8% and 78.8%, the efficiency of the method — 74.8%. **Conclusion.** Analysis of individual polymorphic variants of genes indicates their role in the discussed pathology. Creation of computer programs based on multilocus genome analysis increases the predictive value of molecular genetic studies.

Keywords: great obstetric syndromes, genetic thrombophilia, preeclampsia, pregnancy complications

For citation: Kudryavtseva EV, Kovalev VV, Baranov II, Ugarov IV. Predicting the Development of Great Obstetric Syndromes Based on Multilocus Genetic Analysis: Results of a Retrospective Comparative Cohort Study. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(3):244–253. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1513>

Методы

Дизайн исследования

На базе кафедры акушерства и гинекологии, трансфузиологии ФГБОУ ВО «УГМУ Минздрава России» проведено ретроспективное сравнительное когортное исследование. Молекулярно-генетическое тестирование было проведено у 391 женщины, которые были родоразрешены в 2018–2020 гг. в Свердловской области. Из них 279 женщин, перенесших одну из верифицированных клинических форм, относящихся к большим акушерским синдромам (преэклампсию, ЗВУР, преждевременные роды или антенатальную гибель плода), составили основную группу (группа 1), а 112 женщин, благополучно доносивших беременность, вошли в контрольную группу (группа 2). Все женщины относились к кавказоидной расе и проживали на территории России.

Критерии соответствия

Критериями включения в исследование явились:

- самопроизвольно наступившая одноплодная беременность в сроке более 22 недель;
- информированное согласие на участие в исследовании;
- полное обследование в соответствии с приказом Минздрава России от 01.11.2012 № 572н.

Критерии не включения:

- женщины в возрасте младше 18 и старше 40 лет;
- беременность, наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий;
- многоплодная беременность;
- тяжелая соматическая патология, являющаяся противопоказанием для вынашивания беременности;
- генитальный инфантилизм;
- врожденные аномалии развития матки;
- онкологические заболевания при данной беременности и в анамнезе;
- наличие у плода летальных и сублетальных пороков развития;
- сахарный диабет (в том числе гестационный) с потребностью в инсулинотерапии;
- отсутствие информации об исходе беременности.

Критерии исключения — отказ пациентки от участия в исследовании.

Условия проведения

Пациентки были родоразрешены в Областном перинатальном центре Свердловской области и в родильном доме ГАУЗ ГКБ № 14 (г. Екатеринбург). Молекулярно-генетическое исследование проводилось в 2018–2020 гг. в лаборатории медико-генетического центра «Геномед» (г. Москва).

Продолжительность исследования

Обработка данных для ретроспективного исследования проводилась в период с февраля по сентябрь 2020 г.

Описание медицинского вмешательства

Исследовано 37 полиморфизмов в 33 генах:

- гены системы гемостаза: *FGB* (rs1800790), *F2* (rs1799963), *F5* (rs6025), *F7* (rs6046), *F13* (rs5985), *GPIa* (rs1126643), *GPIIIa* (rs5918), *GPVI* (rs1613662), *PROC* (rs1799810), *PAI1* (rs1799889), *PLAT* (rs2020918);
- гены фолатного цикла: *MTHFR* (rs1801133, rs1801131), *MTHFD* (rs2236225), *MTRR* (rs1801394), *MTR* (rs1805087), *SLC19A1* (rs1051266), *CBS* (rs5742905);
- гены, ответственные за сосудистый тонус *NOS3* (rs1799983, POL_GF_69), *END1* (rs5370);
- гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ПААС): *ACE* (rs4646994), *ADD1* (rs4961), *AGT* (rs699), *CYP11B2* (rs1799998);
- гены системы детоксикации: *GSTM* (POL_GF_48), *GSTT* (POL_GF_49), *GSTP1* (rs1138272, rs947894);
- гены антиоксидантной системы (АОС): *MnSOD* (rs4880), *GPX1* (rs1050450);
- гены цитокинов: *IL1β* (rs16944, rs1143634), *TNF-a* (rs1800629);
- гены рецепторов половых гормонов: *ESR1* (rs2234693), *ESR2* (rs4986938), *PGR* (rs1042838).

Гены были выбраны на основании данных научной литературы [9–11] и знаний о патогенезе акушерских осложнений [3, 6, 12]. Патогенетическая взаимосвязь перечисленных генов с физиологией беременности схематично представлена на рис. 1.

ДНК выделяли методом фенол-хлороформной экстракции и анализировали при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК. Генотипирование полиморфных маркеров проводили методами ПЦР

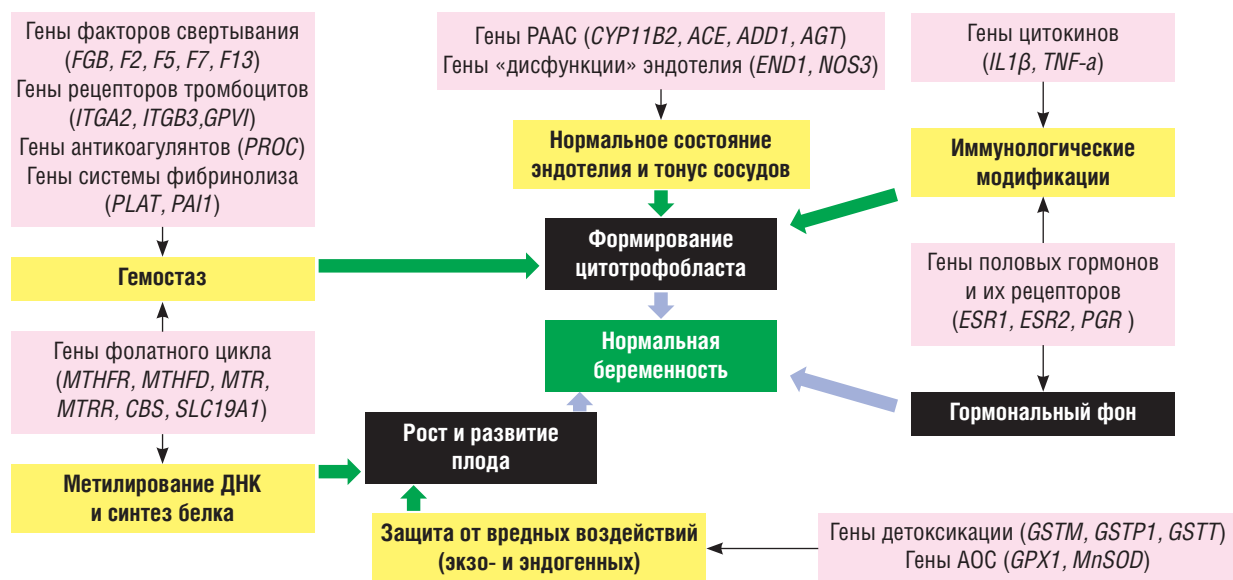


Рис. 1. Генетические сети, ассоциированные с осложнениями беременности

с флуоресцентной детекцией результатов в режиме реального времени и аллель-специфичного ПЦР.

Исходы исследования

Конечной точкой исследования являлось подтверждение значения полиморфных вариантов генов, относящихся к различным генным сетям, и их разнообразных сочетаний в формировании больших акушерских синдромов, определяющих целесообразность мультилокусного генетического анализа в прогнозировании этих осложненных беременностей.

Дополнительные результаты исследования включают оценку эффективности математических алгоритмов, лежащих в основе разработанной нами прогностической модели и оформленной в виде компьютерной программы GOS RISK.

Анализ в подгруппах

Проведенное нами исследование было построено на ретроспективном сравнительном анализе особенностей генома пациенток, перенесших одну из клинически верифицированных нозологических форм патологии, относящихся к группе больших акушерских синдромов. Группу сравнения составили пациентки с благополучно протекавшей беременностью, завершившейся рождением здорового доношенного ребенка. Диагностика больших акушерских синдромов и определение степени их тяжести строились на основе требований, действующих на момент выполнения работы, клинических рекомендаций (протоколов лечения) по отдельным нозологиям.

Методы регистрации исходов

Информация об исходах беременности была получена с помощью анализа первичной медицинской документации (обменно-уведомительных карт беременных, историй родов, историй развития новорожденных). В последующем пациентки, вошедшие в исследуемые выборки, были подвергнуты обследованию на наличие полиморфных вариантов генов.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ, 28.02.2020, протокол заседания № 2.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался и определялся запланированным временем исследования. При имеющемся размере выборки предельная ошибка выборки составляет 4,56% при доверительном уровне 0,95, что свидетельствует о ее количественной репрезентативности.

Методы статистического анализа данных. Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью программ Microsoft Excel (2016) и Statistica for Windows 10.0 (Stat Soft Inc., США). Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное значение и относительную величину в процентах. Частотный анализ номинальных (качественных) признаков проводили с помощью таблиц сопряженности с оценкой значимости по критерию хи-квадрат (χ^2 Пирсона). Для бинарных признаков вычисляли отношение шансов (ОШ) и 95%-й доверительный интервал (ДИ-95%). Критический уровень значимости различий (p), при котором нулевая гипотеза об отсутствии различий отвергалась, устанавливали равным $p < 0,05$.

Тест на соответствие распределения генотипов закону равновесия Харди–Вайнберга в обеих выборках проводили с помощью критерия χ^2 . Уровень значимости $p < 0,05$ свидетельствовал об отклонениях от этого закона. Для учета влияния полиморфных генетических маркеров использовалась общая (аддитивная) модель, которая предполагает, что пенетрантность (ожидаемое значение признака) у гетерозигот лежит между значениями пенетрантности для обеих гомозигот.

Для определения информативности компьютерной программы для оценки риска осложнений беременности рассчитаны показатели чувствительности и специфичности. Зависимость чувствительности и специфичности анализировали при помощи ROC-анализа. По результатам построения ROC-кривой определяли количественную оценку характеристической кривой — AUC (area under ROC curve — площадь под ROC-кривой).

Результаты

Объекты (участники) исследования

Источниками данных служили медицинские карты, истории родов, истории развития новорожденных, амбулаторные карты пациенток. Молекулярно-генетическое исследование было проведено при обращении женщины для преемственной подготовки к последующей беременности, результаты содержались в амбулаторных картах пациенток.

Основные результаты исследования

Для всех исследуемых генов распределение полиморфных генотипов соответствовало закону Харди–Вайнберга, что отражает качественную репрезентативность изучаемой выборки.

Анализ на полиморфизмы в генах тромбофилии применяется в клинической практике врачей акушеров-гинекологов наиболее часто [13–15].

При анализе генов системы гемостаза мы выявили различия по частоте встречаемости полиморфных генотипов лишь для гена XIII фактора свертывания — *F13*. При анализе частот генотипов гена *F13 (G103A)* установлено, что гомозигота *GG* чаще встречалась в основной группе — у 64,2% (179/279) по сравнению с 43,8% (49/112) в контрольной группе ($\chi^2 = 13,69$; $p \leq 0,001$; ОШ = 2,3; 95%-й ДИ: 1,47–3,6), а гетерозиготный вариант *GA* чаще выявлялся в контрольной группе — у 50,9% (57/112) участниц по сравнению с 28,7% (80/279) в основной группе ($\chi^2 = 17,33$; $p \leq 0,001$; ОШ = 0,39; 95%-й ДИ: 0,24–0,61). Предположения о возможном протективном эффекте полиморфного варианта гена *F13* в отношении тромбоэмболических осложнений и невынашивания беременности уже ранее высказывались в научных публикациях [16, 17]. Возможно, полиморфный генотип *F13 G103A* также имеет протективный эффект в отношении больших акушерских синдромов. По частоте встречаемости гомозиготного генотипа *AA* достоверных различий не выявлено: в основной группе он обнаружен у 7,2% (20/279) пациенток, в контрольной — у 5,2% (6/112) ($\chi^2 = 0,42$; $p = 0,517$; ОШ = 1,36; 95%-й ДИ: 0,53–3,49).

Вместе с генами тромбофилии обычно исследуются гены фолатного цикла [10, 18, 19]. В этой системе мы не выявили никаких значимых различий между исследуемыми группами по частоте встречаемости полиморфных вариантов генов *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, *CBS*, несмотря на то, что в ряде научных публикаций продемонстрирова-

на связь данной генной сети с акушерской патологией [20–22]. Единственное статистически значимое различие среди генов фолатного цикла было получено по частоте встречаемости полиморфного гомозиготного генотипа *CC* гена *SLC19A1* (rs1051266): в группе 1 данный вариант был выявлен у 21,9% (61/279) пациенток, а в группе 2 — у 11,6% (13/112) ($\chi^2 = 5,48$; $p = 0,019$; ОШ = 2,13; 95%-й ДИ: 1,11–4,06).

Многие исследователи рассматривают большие акушерские синдромы в качестве классической модели патологии, обусловленной эндотелиальной дисфункцией, которая может быть ассоциирована с полиморфизмами генов, регулирующих сосудистый тонус (*END1*, *NOS3*), а также с работой РААС [5, 12, 23]. Обнаружено, что в контрольной группе чаще встречался полиморфный гетерозиготный генотип *GA* гена *CYP11B2* (rs1799998). В группе 1 он был выявлен у 39,4% (110/279) участниц, а в группе 2 — у 58% (65/112) ($\chi^2 = 4,64$; $p = 0,031$; ОШ = 0,65; 95%-й ДИ: 0,42–0,99). По остальным полиморфным вариантам генов статистически значимых различий не было.

Очень интересной с точки зрения формирования изучаемой патологии представляется сеть так называемых генов детоксикации, отвечающих за элиминацию из организма токсикантов различного происхождения, а также гены антиоксидантной системы.

248

При анализе частоты встречаемости полиморфных генотипов генов второй фазы детоксикации мы получили весьма неожиданные результаты. Мажорные гомозиготные генотипы генов *GSTM* (+/del) и *GSTP1* чаще встречались в основной группе, т.е. у пациенток, у которых беременность имела осложненное течение. В группе 1 генотип +/+ *GSTM1* выявлен у 92,5% (258/279), в группе 2 — у 65,2% (73/112) ($\chi^2 = 45,8$; $p < 0,001$; ОШ = 6,56; 95%-й ДИ: 3,63–11,85). Генотип *CC* гена *GSTP1* встречался соответственно у 82,4% (230/279) и 69,6% (78/112) ($\chi^2 = 7,82$; $p = 0,005$; ОШ = 2,05; 95%-й ДИ: 1,23–3,4). В контрольной же группе значительно чаще, чем в основной, встречалась гомозиготная и гетерозиготная делеция в гене *GSTM*. В группе 1 генотип del/del *GSTM* обнаружен у 7,5% (21/279), в группе 2 — у 28,6% (32/112) ($\chi^2 = 30,2$; $p < 0,001$; ОШ = 0,2; 95%-й ДИ: 0,11–0,37). Генотип +/del *GSTM* встречался только в группе 2, он был выявлен у 6,3% (7/112) женщин ($\chi^2 = 17,7$; $p < 0,001$; ОШ = 0,01; 95%-й ДИ: 0,00–2,77). Гетерозиготный генотип *CT* гена *GSTP1* в группе 1 выявлен у 12,2% (34/279) в группе 2 — у 26,8% (30/112) ($\chi^2 = 12,4$; $p < 0,001$; ОШ = 0,38; 95%-й ДИ: 0,22–0,66). По частоте встречаемости генотипа *TT* *GSTP1* статистически значимых различий не было ($\chi^2 = 0,56$; $p = 0,454$; ОШ = 1,53; 95%-й ДИ: 0,5–4,73). Объяснения выявленному генетическому феномену могут быть даны лишь при комбинированном осмыслении полученных данных. Для генов *MnSOD* и *GPX1* статистически значимых различий по частоте встречаемости полиморфных генотипов не обнаружено.

Одним из наиболее перспективных направлений научного поиска причин возникновения больших акушерских синдромов считается исследование роли генетически детерминированных иммунологических факторов [3, 24]. Очевидно, что иммунная система в той или иной степени всегда участвует в реализации патогенетических механизмов, приводящих к клиническим проявлениям осложненной беременности. В связи с этим мы сочли целесообразным изучить некоторые аспекты формирования иммунологического ответа на гестационную стимуляцию. Выявлены существенные различия частоты встречаемости полиморфизмов гена *IL1β G+3953A*. Мажорный гомо-

зиготный генотип *GG* в группе 1 был установлен у 47,3% (132/279) пациенток, а в группе 2 — у 69,6% (78/112) ($\chi^2 = 16,03$; $p < 0,001$; ОШ = 0,39; 95%-й ДИ: 0,24–0,62). Гетерозиготный генотип *GA* в основной группе был обнаружен у 43,4% (121/279) пациенток, а в контрольной — у 26,8% (30/112) ($\chi^2 = 9,27$; $p = 0,002$; ОШ = 2,09; 95%-й ДИ: 1,29–3,38). Гомозиготный генотип *AA* также в основной группе встречался чаще, чем в контрольной, — соответственно у 9,3% (26/279) и 3,6% (4/112), но различия статистически незначимы ($\chi^2 = 3,73$; $p = 0,053$; ОШ = 2,77; 95%-й ДИ: 0,94–8,14).

В основе благополучного течения беременности лежит всеобъемлющая гормональная регуляция процессов, обеспечивающих все этапы формирования фетоплацентарного комплекса, включая ростовые факторы, ангиогенез, иммуномодуляцию и др. [3]. Реализация тканевого действия гормонов осуществляется через специфические рецепторы, которые, в свою очередь, контролируются специализированными генетическими сетями. Однако статистически значимых различий по частоте встречаемости полиморфных вариантов *ESR1*, *ESR2* и *PGR* между пациентками исследуемых групп нам обнаружить не удалось.

Не вызывает сомнения факт, что каждая человек является носителем практически бесконечного множества сочетаний различных полиморфных вариантов генов, относящихся к разным генным сетям и контролирующим разнообразные фенотипические проявления. Если с указанной точки зрения рассматривать изучаемые нами большие акушерские синдромы, то в русле этих логических построений становится очевидной необходимость исследования сочетаний наиболее значимых полиморфных вариантов генов, относящихся к одной и той же или разным генным сетям. Поэтому следующим этапом нашей научной работы был поиск различий по частоте встречаемости сочетаний различных полиморфных вариантов генов, предположительно имеющих важное значение в генезе больших акушерских синдромов. Наиболее значимые сочетания генотипов, установленные нами в ходе исследования и отобранные в результате компьютерного моделирования, представлены в табл. 1. Как следует из представленного анализа, статистические закономерности встречаемости сочетаний различных полиморфных генотипов у пациенток исследуемых групп были получены по разнообразным генным сетям, включенным в нашу работу.

Дополнительные результаты исследования

Для упрощения применения в практических целях анализа на полиморфизмы в различных генах на основе результатов нашей работы была создана компьютерная программа для оценки риска осложнений беременности — GOS RISK (Great Obstetric Syndromes RISK), на которую получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020615790 (дата государственной регистрации в реестре программ для ЭВМ — 2 июня 2020 г.). Программа обеспечивает ввод и анализ совокупности генотипов, ассоциированных с повышенным риском осложнений беременности. В результате анализа введенных данных программа по заданному алгоритму формирует оценку риска осложнений беременности (повышенный/общепопуляционный). Расчет рисков и реализация прогностической функции экспертной системы обеспечены интеграцией комплекса математических инструментов, таких как метод нейронных сетей, вероятностное программирование и метод продукционных правил и фреймов. Программа снабжена

Таблица 1. Сочетания полиморфных вариантов генов в исследуемых группах

Сочетание полиморфных генотипов	Группа 1 (n=279)		Группа 2 (n=112)		χ^2	p	ОШ (95%-й ДИ)
	абс.	%	абс.	%			
ACE Alu I/D ID + AGT A704G GG	35	12,5	4	3,6	7,17	0,007	3,87 (1,34–11,16)
AGT A704G GG + MTRR A66G AG	38	13,6	4	3,6	8,42	0,004	4,26 (1,48–12,22)
AGT A704G AA + MTRR A66G AG	3	1,1	14	12,5	25,08	0,000	0,08 (0,02–0,27)
AGT A704G AG + MTRR A66G AG	23	8,2	20	17,9	6,77	0,009	0,45 (0,23–0,86)
F7 G10976A GG + AGT A704G GG	59	21,1	5	4,5	16,25	0,000	7,74 (2,23–14,71)
F7 G10976A GG + F13 G103A GG	109	39,1	11	9,8	32,14	0,000	5,89(3,02–11,47)
F7 G10976A GG + GPIa C807T CC	70	25,1	4	3,6	24,12	0,000	9,04 (25,4–3,22)
F7 G10976A GG + MTHFR C677T CC	97	34,8	9	8	38,06	0,000	11,41 (4,5–28,91)
CYP11B2 G-344A GA + IL1 β G+3953A GA	56	20,1	4	3,6	16,74	0,000	6,78 (2,39–19,18)
PAI1-657 5G/4G 5G4G + IL1 β G+3953A AA	53	19	5	4,5	13,34	0,000	5,02 (1,95–12,92)
PAI1-657 5G/4G 4G4G + IL1 β G+3953A AA	38	13,6	2	1,8	12,19	0,001	8,67 (2,06–36,59)

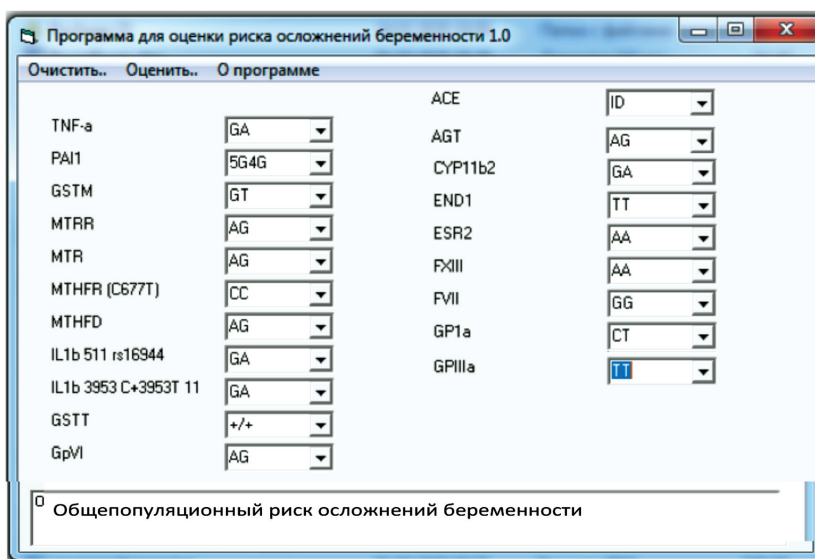


Рис. 2. Интерфейс компьютерной программы GOS RISK

наглядным дружелюбным интерфейсом (рис. 2), обеспечивающим реализацию ее функции.

Программа написана в среде визуального проектирования приложений MS Visual Studio 98, Visual basic 6.0 и создана на основе платформы для разработки диагностических программ xGen IDS (свидетельство о регистрации № 2008611796 от 7 мая 2008 г). Система работает по принципу «черный ящик».

Для того чтобы оценить риск осложненного течения гестации с помощью программы GOS RISK, необходимо провести пациентке молекулярно-генетическое тестирование для определения наличия полиморфизмов в генах TNF-a, PAI1, MTR, MTRR, MTHFR (C677T), MTHFD, IL1 β (2 полиморфизма), GSTT, GSTM, GPVI, GPIa, GPIIa, ACE, AGT, CYP11b2, END1, ESR2, F7, F13. Далее полученные генотипы нужно ввести в программу и нажать клавишу «Оценить». После этого в строке внизу диалогового окна появится определенный уровень риска осложнений беременности — «повышенный» либо «общепопуляционный».

Чувствительность и специфичность классифицирующей модели были оценены при помощи ROC-анализа. По результатам построения ROC-кривой показатель AUC составил $0,836 \pm 0,024$; 95%-й ДИ: 0,8–0,912 при $p = 0,000$, что соответствовало высокому качеству модели для прогнозирования больших акушерских синдромов (рис. 3).

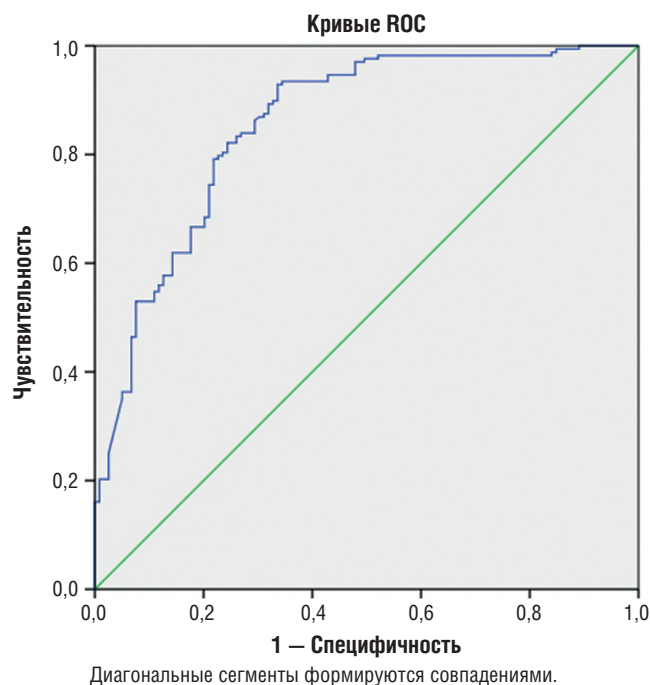


Рис. 3. ROC-кривая модели прогнозирования больших акушерских синдромов с помощью программы GOS RISK

Чувствительность и специфичность, рассчитанные на экзамениционную выборке методом скользящего экзамена, составили соответственно 70,8 и 78,8%, эффективность способа — 74,8%.

Нежелательные явления

При проведении исследования нежелательные явления отсутствовали.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Понимая, что в сферу нашего внимания попала относительно небольшая часть генома наших пациенток, способная оказать влияние на течение беременности, тем не менее мы полагаем возможным ограничиться данной выборкой как наиболее значимой с теоретических и практических позиций. Иными словами, представленный объем исследования генотипа, на наш взгляд, позволяет не только обосновать некоторые патогенетически значимые положения, касающиеся генеза больших акушерских синдромов, но и разработать практические рекомендации по их прогнозированию и, возможно, профилактике.

250 **Обсуждение основного результата исследования**

Поиск молекулярно-генетических предикторов больших акушерских синдромов предполагал подробное изучение полученного материала. Разделяя несколько скептическое отношение к изучению отдельных полиморфизмов генов, мы тем не менее сочли необходимым провести данное исследование, рассматривая его в качестве предварительного этапа изучения сочетаний некоторых полиморфных вариантов.

Справедливости ради необходимо уточнить, что значимых отклонений по большинству генных сетей нами, как и рядом авторов, ранее занимавшихся данной проблемой [25, 26], установлено не было. Однако и те скромные результаты, которых мы достигли, заслуживают обсуждения. В частности, при анализе полиморфных вариантов генов, ассоциированных с регуляцией гемостаза, нами были установлены различия по частоте встречаемости полиморфных генотипов лишь для гена *F13*. Оказалось, что гетерозиготный вариант *GA* гена *F13* значительно чаще встречался в контрольной группе, а мажорный гомозиготный вариант *GG* чаще регистрировался в основной группе. Неизбежно возникает предположение о протективном эффекте полиморфного варианта гена *F13* не только в отношении разного рода и степени тяжести тромбофилических реакций, но и касательно больших акушерских синдромов.

Вопреки сложившемуся мнению о роли нарушений метаболизма фолиевой кислоты в генезе осложнений беременности, нами не были получены значимые различия по большинству изученных нами полиморфных вариантов генов, контролирующих фолатный цикл. Возможное объяснение этому факту мы видим в низкой пенетрантности полиморфизмов этой генной сети, патологический эффект которых реализуется лишь при сочетанном действии с полиморфными вариантами генов в других генных сетях. Единственное статистически значимое различие между пациентками исследуемых групп было установлено по частоте встречаемости гомозиготного генотипа *CC* гена *SLC19A1*. Данный ген, ответственный за синтез транспортера фолатов, играет интегрирующую роль в обеспечении правильности и сбалансированности

фолатного цикла, что в условиях его гомозиготной модификации не может обеспечить его полноценное функционирование, смещает и затрудняет метаболизм фолатов с клинически выраженными последствиями.

Одним из важнейших патогенетических механизмов развития больших акушерских синдромов является повреждение эндотелия сосудов, приводящее к нарушениям перфузии тканей на системном уровне, ишемии органов и систем, повышению проницаемости сосудистой стенки, патологическим изменениям водно-электролитного обмена и развитию полиорганной дисфункции. Однако убедительных доказательств в отношении роли некоторых генетических полиморфизмов, участвующих в регуляции сосудистого тонуса и РААС, в формировании больших акушерских синдромов нами получено не было. В этих генных сетях единственным полиморфным вариантом, показавшим статистически значимые различия между исследуемыми группами, был ген *CYP11B2*, отвечающий за уровень фермента участвующего в метаболизме альдостерона — альдостеронсинтазы. Обнаружено, что в контрольной группе чаще встречается гетерозиготный генотип *GA* гена *CYP11B2*. Этот факт дает основание предположить протективный эффект данного полиморфного варианта.

Образование эндогенных токсинов в результате жизнедеятельности и поступление их в организм из внешней среды — перманентный процесс, сопровождающий любой живой организм в течение всей его жизни. При беременности важность системы детоксикации возрастаеткратно, так как появляется еще один источник поступления эндогенных токсикантов — фетоплацентарный комплекс. Поэтому нагрузка на эту систему существенно возрастает. При анализе частоты встречаемости полиморфных генотипов, имеющих отношение к системе детоксикации, получены неожиданные результаты. Оказалось, что мажорные гомозиготные генотипы генов *GSTM* и *GSTP* чаще встречались в основной группе, т.е. у пациенток с осложненным течением беременности ($p < 0,001$). В контрольной же группе значительно чаще, чем в основной, встречались гомозиготная и гетерозиготная делеция в гене *GSTM* и гетерозиготный генотип *CT* гена *GSTP* ($p < 0,001$). Известно, что «нулевые» генотипы генов детоксикации и сниженная устойчивость организма к токсическим агентам увеличивают риск невынашивания беременности [27]. При этом в случае прогрессирующей беременности наличие «нулевых» вариантов генов детоксикации увеличивает шансы на благоприятный исход беременности. Вероятно, это можно объяснить тем, что в случае снижения устойчивости организма к внешним токсикантам и воздействия неблагоприятного фактора в ранние сроки беременности данная беременность прерывается — происходят самопроизвольный выкидыш или неразвивающаяся беременность. В случае же «нормальной» работы системы детоксикации при воздействии токсикантов выраженного повреждения эмбриона, приводящего к потере беременности, не происходит, но в более поздние сроки влияние неблагоприятного фактора все же проявляется и приводит к осложненному течению беременности.

Гестационная иммуномодуляция — необходимое условие нормального течения беременности. Любые факторы, способные нарушить процесс нормального для беременности перехода иммунных реакций с Th1 (провоспалительного) на Th2 (противовоспалительный) ответ, неизбежно приведут к снижению глубины инвазии цитотрофобласта вследствие противодействия проникно-

вению полуаллогенных объектов. Одной из возможных причин этих нарушений может быть генетическая предрасположенность. Данная гипотеза была нами проверена с помощью молекулярно-генетического тестирования. В результате проведенного исследования установлены существенные различия по полиморфизму *IL1β G+3953A*. Цитокин *IL1β* является одним из ключевых медиаторов провоспалительного иммунного ответа, его продукция находится под генетическим контролем. Установленные нами полиморфные варианты гена *IL1β*, преобладавшие в основной группе, логично вписываются в концепцию нарушений иммуномодуляции при плацентоассоциированной патологии беременности.

Гормональная регуляция гестационного процесса носит всеобъемлющий характер, затрагивая все основные факторы, обеспечивающие нормальное течение беременности. Тем не менее проведенные нами исследования показали, что статистически значимых различий по частоте встречаемости полиморфных вариантов генов, регулирующих уровень рецепторов к стероидным половым гормонам, между пациентками исследуемых групп не выявлено. По-видимому, количественные характеристики генных модификаций рецепторов данных гормонов не имеют существенного значения в генезе больших акушерских синдромов.

Нами было показано, что даже при построении двухлокусных моделей сочетаний полиморфных генотипов между исследуемыми группами выявлены существенные различия. Причем при анализе сочетаний значимыми оказались и некоторые гены, по частоте встречаемости полиморфных генотипов которых не было выявлено значимых различий, когда они анализировались по отдельности (гены *PA11*, *MTRR*, *MTHFR*, *ACE*, *AGT*, *GPIa*). Например, сочетание гетерозиготного генотипа *ACE Alu I/D ID* и полиморфного гомозиготного генотипа *AGT A704G GG* преобладало в группе 1. Причем при анализе данных генов по отдельности достоверных различий между исследуемыми группами получено не было. Вероятно, по отдельности полиморфные варианты в этих генах незначительно изменяют функционирование РААС, а вот при их сочетании потенцируется неблагоприятный эффект, что приводит к существенному увеличению риска осложнений беременности. При анализе сочетаний генотипов генов *PA11* и *IL1β* различия между исследуемыми группами выявлены для двух комбинаций. В группе 1 значительно чаще встречалась комбинация гетерозиготного генотипа *5G4G* в гене *PA11* с полиморфным гомозиготным генотипом *AA* в гене *IL1β*, а также комбинация полиморфных гомозиготных генотипов обоих генов (*PA11 4G4G + IL1β AA*). В гене *PA11* вариант *5G4G* выявлялся даже чаще, чем гомозигота *5G5G*, что позволяет считать его вариантом нормы. Однако при неблагоприятной комбинации даже такой частый полиморфный вариант может играть определенную роль в развитии осложнений беременности. Например, в данном случае можно предположить, что незначительное снижение фибринолиза, к которому может приводить полиморфизм гена *PA11*, не оказывает значимого влияния на течение беременности, однако в сочетании с усилением воспалительных реакций, обусловленных полиморфизмом гена *IL1β*, местные иммунные реакции и функционирование системы гемостаза искажаются более значительно, что может проявляться клинически.

Мы полагаем, что анализ отдельных полиморфных вариантов в генах, косвенно ассоциированных с осложнениями беременности, нецелесообразен и не должен

влиять на тактику практического врача при работе с пациенткой. Использование молекулярно-генетических исследований для анализа риска акушерской патологии в практической деятельности предполагает применение мультилокусных моделей, учитывающих множественные межгенные взаимодействия, а также некоторые средовые влияния. Кроме того, более эффективным нам представляется анализ взаимодействия полиморфных вариантов генов, относящихся к различным генным сетям. Например, А.Д. Макацария и В.О. Бицадзе указывали в своих публикациях на взаимосвязь между тромбофилией и эндотелиальной дисфункцией, синергичную роль воспалительного ответа, а также на патогенетическую взаимосвязь протромботического, провоспалительного и эндокринного статусов при беременности [28, 29].

Ограничения исследования

Результаты исследования можно экстраполировать только на представителей кавказоидной расы. Возможен неравнозначный вклад носительства полиморфных аллелей исследуемых генов в развитие риска больших акушерских синдромов в зависимости от этноса.

Заключение

Таким образом, результаты нашего исследования подтверждают значение генетических факторов в формировании осложнений беременности, относящихся к большим акушерским синдромам. Причем единичные полиморфизмы даже в критически значимых с точки зрения регуляции гестационного процесса генах и генных сетях не оказывают фатального влияния на исход беременности вследствие или их низкой пенетрантности, или дублирования их функции со стороны других генов. Мультилокусный анализ генома пациенток существенно повышает предсказательную ценность молекулярно-генетического тестирования, что не только создает предпосылки для разработки новых эффективных прогностических моделей, но и косвенно демонстрирует значение многообразных генетических девиаций в формировании изучаемой патологии.

Нерешенными проблемами остаются малоизученная роль генетических нарушений у плода в генезе больших акушерских синдромов, а также взаимодействие генетических факторов матери и плода в процессе нормального и осложненного течения беременности. Существуют ограничения, касающиеся мощности находившейся в нашем распоряжении вычислительной техники, способной анализировать практически бесконечное количество сочетаний разнообразных генетических полиморфизмов. Не следует забывать и влияние эпигенетических факторов, что еще более усложняет задачу разработки прогностических моделей.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование и публикация статьи осуществлены за счет бюджетных средств организаций.

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

Участие авторов. Е.В. Кудрявцева — сбор клинических данных, написание текста рукописи, анализ научной

литературы; В.В. Ковалев — составление дизайна исследования, анализ научной литературы; И.В. Баранов — анализ критически важного содержания; И.В. Угаров — статистическая обработка данных. Все авторы внесли равноценный вклад в поисково-аналитическую работу

и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Выражение признательности. Авторы благодарят старшего научного сотрудника ФГБУ НИИ ОММ Т.Б. Третьякову, генерального директора ООО «Геномед» С.А. Коростелева.

ЛИТЕРАТУРА

- Romero R. Prenatal medicine: The child is the father of the man. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22(8):636–639. doi: <https://doi.org/10.1080/14767050902784171>
- Di Renzo GC. The great obstetrical syndromes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22:633–635. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2009.03.021>
- Brosens I, Pijnenborg R, Vervruysse L, Romero R. The “Great obstetrical syndromes” are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(3):193–201. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.08.009>
- Ковалев В.В., Кудрявцева Е.В. Молекулярно-генетические девиации и акушерская патология // *Акушерство и гинекология.* — 2020. — № 1. — С. 26–32. [Kovalev VV, Kudryavtseva EV. Molecular genetic deviations and obstetric pathology. *Obstetrics and Gynecology.* 2020;1:26–32. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18565/aig.2020.1.26-32>
- Цахилова С.Г., Акуленко Л.В., Кузнецов В.М., и др. Генетические предикторы преэклампсии (обзор литературы) // *Проблемы репродукции.* — 2017. — № 1. — С. 110–114. [Tsakhilova SG, Akulenko LV, Kuznetsov VM, et al. Genetic predictors of preeclampsia (a review). *Russian Journal of Human Reproduction.* 2017;23(1):110–114. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/repro2017231110-114>
- Mastrolia SA, Mazor M, Loverro G, et al. Placental vascular pathology and increased thrombin generation as mechanisms of disease in obstetrical syndromes. *Perr J.* 2014;18(2):e653. doi: <https://doi.org/10.7717/peerj.653>
- Mastrolia SA, Mazor M, Holcberg G, et al. The physiologic anticoagulant and anti-inflammatory role of heparins and their utility in the prevention of pregnancy complications. *Thromb Haemost.* 2015;113(6):1236–1246. doi: <https://doi.org/10.1160/TH14-10-0848>
- Strauss JF, Romero R, Gomez-Lopez N, et al. Spontaneous preterm birth: advances toward the discovery of genetic predisposition. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(3):294–314. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.009>
- Акуленко Л.В., Цахилова С.Г., Джансолова А.В., и др. Роль полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы в этиологии и патогенезе преэклампсии // *Проблемы репродукции.* — 2015. — № 1. — С. 8–11. [Akulenko LV, Tsakhilova SG, Dzansolova AV, et al. The role of the renin-angiotensin system in the pathogenesis of preeclampsia. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2015;21(1):8–11. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/repro20152118-11>
- Fang Q, Jiang Y, Liu Z, et al. Systematic review and meta-analysis of the associations between maternal methyltetrahydrofolate reductase polymorphisms and preterm delivery. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018;44(4):663–667. doi: <https://doi.org/10.1111/jog.13566>
- Kamali M, Hantoushadeh S, Borna S, et al. Association between thrombophilic genes polymorphisms and recurrent pregnancy loss susceptibility in the Iranian population: a systematic review and meta-analysis. *Iran Biomed J.* 2017;22(222):78–89. doi: [10.22034/ibj.22.2.78](https://doi.org/10.22034/ibj.22.2.78)
- Fisher SJ. Why is placenta abnormal in preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(40):115–122. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.08.042>
- ACOG American College of Obstetricians and Gynecologists’ Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 197: Inherited Thrombophilias in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018;132(1):e18–e34. doi: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002703>
- Aracic N, Roje D, Jakus IA, et al. The Impact of Inherited Thrombophilia Types and Low Molecular Weight Heparin Treatment on Pregnancy Complications in Women with Previous Adverse Outcome. *Yonsei Med J.* 2016;57(5):1230–1235. doi: <https://doi.org/10.3349/ymj.2016.57.5.1230>
- Макацария А.Д., Хизроева Д.Х., Бицадзе В.О., Акин’шина С.В. Беременность и гомозиготные и сочетанные формы тромбофилии у пациенток с тромботическим и акушерским отягощенным анамнезом // *Тромбоз, гемостаз и реология.* — 2016. — № 67 (S3). — С. 269–270. [Makacariya AD, Hizroeva DH, Bicadze VO, Akin’shina SV. Beremennost’ i gomozigotnye i sochetannye formy trombofilii u pacientok s tromboticheskim i akusherskim otyagoshchennym anamnezom. *Tromboz, gemostaz i reologiya.* 2016;67(S3):269–270 (In Russ.)]
- Dossenbach-Glaninger A, van Trotsenburg M, Oberkanins C, Atamaniuk J. Risk for early pregnancy loss by factor XIII Val-34Leu: the impact of fibrinogen concentration. *J Clin Lab Anal.* 2013;27(6):444–449. doi: <https://doi.org/10.1002/jcla.21626>
- Li J, Wu H, Chen Y, et al. Genetic association between FXIII and β -fibrinogen genes and women with recurrent spontaneous abortion: a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet.* 2015;32(5):817–825. doi: <https://doi.org/10.1007/s10815-015-0471-9>
- Pereza N, Ostojic S, Kapovic M, Peterlin B. Systematic review and meta-analysis of genetic association studies in idiopathic recurrent spontaneous abortion. *Fertil Steril.* 2017;107(1):150–159. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.10.007>
- Wang BJ, Liu MJ, Wang Y, et al. Association between SNPs in genes involved in folate metabolism and preterm birth risk. *Genet Mol Res.* 2015;14(1):850–859. doi: [10.4238/2015](https://doi.org/10.4238/2015)
- de León Bautista MP, Romero-Valdovinos M, Zavaleta-Villa B, et al. Association of Cystathionine β -Synthase Gene Polymorphisms with Preeclampsia. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018;24(suppl9):285S–293S. doi: <https://doi.org/10.1177/1076029618808913>
- Mohanraj PS, Rahat B, Mahajan A, et al. Temporal expression of genes involved in folate metabolism and transport during placental development, preeclampsia and neural tube defects. *Mol Biol Rep.* 2019;46(3):3193–3201. doi: <https://doi.org/10.1007/s11033-019-04776-w>
- Seremak-Mrozikiewicz A, Bogacz A, Bartkowiak-Wieczorek J, et al. The importance of MTHFR, MTR, MTRR and CSE expression levels in Caucasian women with preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;188:113–117. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.03.009>
- Fang Z, Li M, Ma Z, Tu G. Association of endothelin-1 gene polymorphisms with essential hypertension in a Chinese population. *Genet Mol Res.* 2017;16(3). doi: <https://doi.org/10.4238/gmr16037446>
- Langmia IM, Apalasy YD, Omar SZ, Mohamed Z. Impact of IL1B gene polymorphisms and interleukin 1B levels on susceptibility to spontaneous preterm birth. *Pharmacogenet Genomics.* 2016;26(11):505–509. doi: <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000243>
- Giannkou K, Evangelou E, Papatheodorou SI. Genetic and non-genetic risk factors for pre-eclampsia: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(6):720–730. doi: <https://doi.org/10.1002/uog.18959>
- Кудрявцева Е.В., Ковалев В.В., Угаров И.В., и др. Оценка роли некоторых генов-кандидатов в патофизиологии больших акушерских синдромов // *Вестник Уральской медицинской ака-*

- демической науки. — 2019. — № 16 (4). — С. 432–449. [Kudryavtseva EV, Kovalev VV, Ugarov IV, et al. Assessment of the role of some candidate genes in the pathophysiology of great obstetrical syndromes. *Journal of Ural Medical Academic Science*. 2019;16(4):432–449. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2019-16-4-432-449>
27. Кудрявцева Е.В. Роль генов детоксикации в формировании патологии репродуктивной системы // Вестник Уральской медицинской академической науки. — 2013. — № 2. — С. 106–109. [Kudryavtseva EV. The Role of Detoxication Genes in the Formation of the Pathology of Reproductive System. *Journal of Ural Medical Academic Science*. 2013;2:106–109. (In Russ.)]
28. Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х., и др. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности // *Практическая медицина*. — 2012. — № 5 (60). — С. 22–29. [Bitsadze VO, Makatsariya AD, Hizroeva DH, et al. Thrombophilia as a most important link in the pathogenesis of pregnancy complications. *Practical Medicine*. 2012;5(60):22–29. (In Russ.)]
29. Хромьлев А.В., Макацария А.Д. Ожирение, метаболический синдром и тромбофилия // *Акушерство и гинекология*. — 2017. — № 10. — С. 27–33. [Khromylev AV, Makatsaria AD. Obesity, metabolic syndrome, and thrombophilia. *Obstetrics and Gynecology*. 2017;10:27–33. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18565/aig.2017.10.27-33>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Кудрявцева Елена Владимировна, к.м.н., доцент [*Elena V. Kudryavtseva*, MD, PhD, Assistant Professor];
адрес: 620024, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3 [address: 3 Repina str., 620024, Ekaterinburg, Russia];
e-mail: elenavladpopova@yandex.ru, SPIN-код: 7232-3743, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>

Ковалев Владислав Викторович, д.м.н., профессор [*Vladislav V. Kovalev*, MD, PhD, Professor];
e-mail: vvkovalev55@gmail.com, SPIN-код: 2061-0704, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8640-8418>

Баранов Игорь Иванович, д.м.н., профессор [*Igor I. Baranov*, MD, PhD, Professor]; e-mail: i_baranov@oparina4.ru,
SPIN-код: 4224-0437, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9813-2823>

Угаров Игорь Викторович, к.м.н. [*Igor V. Ugarov*, MD, PhD]; e-mail: iugarov@yandex.ru, SPIN-код: 6502-1953,
ORCID 0000-0001-6149-2721

А.В. Асокова¹, Д.А. Сычев¹, А.А. Кубанов²

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация

² Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Российская Федерация

Вопросы безопасности применения метотрексата в терапии псориаза

Метотрексат является высокоэффективным препаратом для системного лечения среднетяжелых и тяжелых форм псориаза, однако токсичность препарата может ограничивать его применение. Токсическое действие метотрексата отмечается в среднем у 28,3% пациентов. Возникновение нежелательных лекарственных реакций в некоторых случаях приводит к необходимости отмены препарата, что может сопровождаться обострением заболевания. В обзоре представлены современные данные литературы по вопросам безопасности терапии метотрексатом: описаны молекулярные механизмы действия препарата и новые данные о его противовоспалительной активности, позволяющие объяснить патогенез ряда нежелательных лекарственных реакций, обсуждаются особенности влияния фармакокинетики и фармакодинамики препарата на его токсическое действие, обобщены результаты исследований структуры и механизмов развития нежелательных лекарственных реакций при терапии метотрексатом, описаны ситуации, в которых необходимо проявлять осторожность при назначении метотрексата, приведены актуальные подходы к мониторингу его токсического действия, представлены терапевтические подходы к уменьшению риска метотрексат-индуцированной токсичности, а также проанализированы возможные пути прогнозирования риска развития нежелательных лекарственных реакций при терапии метотрексатом с учетом фармакогенетического тестирования, позволяющие подойти к терапии псориаза с позиции персонализированной медицины.

254

Ключевые слова: псориаз, псориатический артрит, метотрексат, фармакогенетика, нежелательные лекарственные реакции, токсичность метотрексата, безопасность пациентов

Для цитирования: Асокова А.В., Сычев Д.А., Кубанов А.А. Вопросы безопасности применения метотрексата в терапии псориаза. Вестник РАМН. 2021;76(3):254–267. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1527>

Метотрексат в терапии псориаза

Псориаз — хроническое системное иммуноопосредованное заболевание мультифакториального генеза с доминирующей ролью генетических факторов, которое характеризуется ускоренной пролиферацией эпидермоцитов и нарушением их дифференцировки, иммунными реакциями в дерме и синовиальных оболочках, дисбалансом между про- и противовоспалительными цитокинами и хемокинами, частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата [1]. Псориаз относится к числу наиболее распространенных заболеваний кожи [2]. Согласно данным эпидемиологических ис-

следований, распространенность псориаза в мире колеблется от 0,09 до 11,43% [3]. В Российской Федерации, по данным официальной государственной статистики, распространенность псориаза в 2018 г. составляет 242,4 заболевания на 100 тыс. населения, заболеваемость — 66,5 на 100 тыс. [4].

Псориаз — хроническое рецидивирующее заболевание, и целями терапии псориаза являются получение контроля над течением заболевания и сведение к минимуму нежелательных лекарственных реакций (НЛР) за счет применения препаратов, которые обеспечивают поддержание длительной ремиссии и хорошо переносятся пациентами [5].

A.V. Asokova¹, D.A. Sychev¹, A.A. Kubanov²

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

² State Scientific Centre of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russian Federation

Methotrexate Safety in Psoriasis: An Overview

Methotrexate is a highly efficacious treatment for psoriasis, but the use of methotrexate may be limited by concerns regarding its adverse reactions. On average, 28.3 % of patients with psoriasis treated by methotrexate develop adverse reactions. The occurrence of adverse drug reactions in some cases leads to the therapy discontinuation, which may be accompanied by psoriasis exacerbation. The purpose of this article is to provide an extensive review of the methotrexate efficacy, safety and tolerability as well as provide a comprehensive understanding of methotrexate pharmacokinetics and pharmacodynamics, methotrexate side effects pathogenesis, approaches to methotrexate safety monitoring, situations in which it is necessary to be vigilant when prescribing methotrexate. We also outline current data concerning methotrexate molecular mechanism of action, including new data on its anti-inflammatory activity, that allow us to explain the pathogenesis of a number of adverse drug reactions, as well as discuss possible ways of predicting the methotrexate toxicity, especially focusing on recent advances in the field of pharmacogenetics of methotrexate-induced toxicity and personalized approach to psoriasis treatment.

Keywords: psoriasis, psoriatic arthritis, methotrexate, pharmacogenetics, adverse drug reactions, methotrexate toxicity, patient safety

For citation: Asokova AV, Sychev DA, Kubanov AA. Methotrexate Safety in Psoriasis: An Overview. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2021;76(3):254–267. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1527>

Одним из препаратов выбора для системного лечения среднетяжелых и тяжелых форм псориаза, резистентных к проводимой терапии, — вульгарного псориаза, пустулезного псориаза, псориагической эритродермии, псориагического артрита — является метотрексат [6].

Метотрексат — высокоэффективное лекарственное средство, которое и уже более 50 лет успешно используется для лечения заболеваний кожи [7]. Его эффективность в лечении псориаза была случайной находкой: в 1951 г. ученый Губнер заметил значительный регресс псориагических высыпаний у онкологических пациентов, для лечения которых применялся цитотоксический препарат из группы антиметаболитов аминоптерин — первый антагонист фолиевой кислоты, ингибирующий синтез пуринов и пиримидиновых оснований в клетке, синтезированный в 1940-х годах. Это стало стимулом для разработки его менее токсичного аналога — метотрексата [8]. Впервые метотрексат был применен для лечения псориаза в 1972 г. Препарат был показан пациентам с тяжелыми формами псориаза и псориагического артрита, резистентным к наружной терапии и фототерапии, и показал высокую эффективность при лечении псориагической эритродермии и пустулезного псориаза.

Эффективность метотрексата доказана также для лечения псориагического артрита: при применении препарата наблюдается уменьшение как симптомов периферического артрита [9], так и псориагических высыпаний. При этом для лечения псориагического артрита используется тот же режим дозирования препарата, что и для лечения псориаза [10, 11]. Кроме того, применение метотрексата приводит к значительному уменьшению проявлений псориагической ониходистрофии [12].

Для лечения псориаза и псориагического артрита препарат используется как в качестве монотерапии, так и в сочетании с системными иммунобиологическими препаратами [13]: комбинация препаратов позволяет использовать иммунобиологические препараты и метотрексат в более низких дозировках.

Таким образом, несмотря на появление новых эффективных препаратов для лечения псориаза, метотрексат остается актуальным средством для лечения различных форм псориаза как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими методами [14].

В настоящее время метотрексат применяется также для лечения других дерматологических заболеваний, к которым относятся васкулиты, буллезные дерматозы и лимфолифферативные заболевания [15].

При лечении псориаза метотрексат назначают один раз в неделю перорально или парентерально. Начальная доза препарата составляет 7,5–10 мг в неделю и при необходимости может быть увеличена до 30 мг в неделю. Парентеральное введение метотрексата, преимущественно в виде подкожных инъекций, наиболее предпочтительно ввиду лучшей клинической эффективности и переносимости [16].

Положительная динамика со стороны кожного патологического процесса отмечается спустя несколько недель после начала терапии, а стабильное улучшение наступает, как правило, после 2–3 мес терапии. При достижении терапевтического эффекта возможна поддерживающая терапия в минимальной эффективной дозе [1].

Поскольку пациенты с псориазом часто вынуждены применять метотрексат в течение длительного времени, изучение вопросов безопасности терапии является весьма актуальной задачей.

Фармакокинетика метотрексата

При пероральном применении метотрексат абсорбируется в проксимальном отделе тощей кишки за счет протон-сопряженного переносчика фолатов PCFT, кодируемого геном *SLC46A1*. Достаточно высокая (64–90%) биодоступность метотрексата зависит от индивидуальных особенностей пациента и функционирования белков — переносчиков метотрексата, осуществляющих его всасывание. Результаты некоторых исследований [17] показали более высокую биодоступность метотрексата при внутрикожном введении по сравнению с пероральным. При пероральном применении биодоступность метотрексата может снижаться с увеличением дозы препарата и демонстрировать эффект плато при применении дозировки препарата выше 15 мг в неделю. Более низкая биодоступность метотрексата при пероральном применении может быть объяснена вариабельностью уровня всасывания препарата в кишечнике, а также эффектом «первого прохождения» — пресистемного метаболизма, проявляющегося в инактивации лекарственного средства в кишечнике до его попадания в системный кровоток. Кроме того, показано, что при парентеральном введении препарата концентрация препарата повышается линейно и дозозависимо, а также не наблюдается эффекта плато [17]. Биодоступность метотрексата напрямую связана с эффективностью терапии: в основе антифолатного действия препарата лежит связь метотрексата и его активного метаболита с ферментом дегидрофолатредуктазой, однако эта связь является обратимой, и для ее поддержания необходимо присутствие большого количества молекул метотрексата. В случае низкой биодоступности препарата (например, при пероральном применении) связь может быть нарушена, активность дегидрофолатредуктазы восстановлена и эффективность метотрексата — недостаточной [18].

Около 50% молекул метотрексата связываются с белками плазмы крови [19]. В связи с этим на эффективность и безопасность терапии может повлиять прием препаратов, для которых характерен такой же вид транспорта, в частности салицилатов, тетрациклина, фенитоина, оральных контрацептивов [20]. Этот факт следует учитывать при прогнозировании токсичности метотрексата: при одновременном назначении с препаратами, снижающими почечную экскрецию метотрексата, концентрация метотрексата в плазме повышается, что может привести к повышению риска возникновения НЛР [21].

В желудочно-кишечном тракте метотрексат абсорбируется путем активного транспорта при помощи восстановленного переносчика фолатов (RFC) и протон-сопряженного переносчика фолатов PCFT, которые расположены на апикальной мембране энтероцитов [22]. Биодоступность метотрексата также зависит от переносчиков семейства ABC, которые транспортируют молекулы метотрексата из энтероцитов в просвет желудочно-кишечного тракта и в кровь [23].

При применении метотрексата вместе с приемом пищи не было обнаружено существенных изменений в биодоступности препарата, однако биодоступность метотрексата может снижаться у пациентов с мальабсорбцией, а также при наличии генетических полиморфизмов в генах, кодирующих белки — переносчики метотрексата [24].

Метаболизм метотрексата

Установлены три основные пути метаболизма метотрексата: менее 5% метаболизируется бактериями кишечника под воздействием 4-амино-4-дезоксид-N-метилптероевой кислоты, менее 10% трансформируется в 7-гидроксиметотрексат и большая часть молекул метотрексата и 7-гидроксиметотрексат полимеризуются в полиглутаматную форму [25].

В клетке метотрексат с помощью фермента фолилполиглутаматредуктазы переходит в полиглутаматную форму за счет добавления семи глутаматных остатков. При этом с увеличением числа включенных в молекулу остатков глутаминовой кислоты ингибирующая способность полиглутаматной формы метотрексата возрастает многократно. Выведение метотрексата осуществляется переносчиками семейства ABC (преимущественно ABCС1-5, ABCG-2) [26]. Поскольку переносчики семейства ABC обладают способностью выводить из клетки только молекулы, имеющие в своем составе не более трех глутаматных остатков, полиглутаматная форма задерживается в клетке. Именно внутриклеточное накопление полиглутаматов метотрексата дает возможность назначать препарат 1 раз в неделю, несмотря на его относительно короткий период полувыведения, который в среднем составляет 4,5–10 ч [27].

Процесс добавления глутаматных остатков уравновешивается за счет гидролиза концевых остатков полиглутаматов при помощи фермента гамма-глутамилгидролазы (GGH), также известной как фолилполиглутаматгидролаза (FPGH) [27]. Таким образом обеспечивается возможность выведения полиглутаматов из клетки, и концентрация молекул метотрексата и его полиглутаматной формы в клетке остается относительно постоянной. При этом высокий уровень GGH ассоциирован с клеточной резистентностью к метотрексату [28].

Экскреция метотрексата

Значительная часть молекул метотрексата выводит почками за счет клубочковой фильтрации при участии транспортера органических анионов-3 (OAT3) [29], а также подвергается канальцевой секреции и реабсорбции. Роль клубочковой фильтрации в метаболизме метотрексата существенна: при почечной недостаточности клиренс метотрексата может снижаться с 84,6 до 2,8 мл/мин/м². Часть молекул метотрексата (от 10 до 30%) экскретируется в желчь и реабсорбируется в кишечнике в процессе энтерогепатической рециркуляции [23].

Процесс выведения молекул метотрексата обеспечивается белками — переносчиками клеток почечных канальцев, печени и энтероцитов: его интенсивность зависит от функционирования этих белков.

Наличие мутаций в генах, кодирующих белки — переносчики метотрексата, ответственные за его всасывание, распределение и выведение из организма, и изменение функций этих белков напрямую сказываются на проявлении эффектов препарата, что может выражаться в изменении как его эффективности, так и безопасности. В связи с этим фармакогенетические исследования весьма перспективны для прогнозирования ответа на терапию метотрексатом.

Цитотоксическое и противовоспалительное действие метотрексата при псориазе

Многие годы считалось, что основой действия метотрексата при псориазе является его цитотоксический и антифолатный эффект. Однако результаты недавних исследований позволили установить, что основное действие метотрексата осуществляется за счет его активного метаболита — полиглутаматной формы, а расширение знаний о полиглутаматной форме метотрексата дало возможность выявить новые механизмы действия препарата.

Полиглутаматная форма метотрексата ингибирует ряд ключевых ферментов, задействованных во внутриклеточном метаболизме фолатов:

- дигидрофолатредуктазу (DHFR), которая является коферментом, играет роль переносчика одноуглеродных групп во многих ферментативных реакциях и необходима для восстановления дигидрофолиевой кислоты до тетрагидрофолиевой кислоты;
- метилентетрагидрофолатредуктазу (MTHFR), метаболизирующую гомоцистеин в метионин, который необходим в организме для реакций метилирования, включая метилирование ДНК и белков;
- тимидилатсинтетазу (TYMS), участвующую в биосинтезе пиримидинов, а также аминоклидазол-карбоксамил-рибонуклеозид-трансформилазу (AICAR-трансформилазы), участвующую в биосинтезе пуринов.

Таким образом реализуется цитостатическое действие метотрексата: нарушается синтез пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов (предшественников ДНК и РНК), необходимых для клеточной пролиферации [30]. Метотрексат истощает внутриклеточные запасы активированного фолата, тем самым нарушая репликацию клеток, что приводит к уменьшению пролиферации клеток эпидермиса.

Метотрексат оказывает действие только в S-фазе клеточного цикла, что определяет его активность в отношении тканей с высокой скоростью пролиферации клеток. Этот антипролиферативный эффект метотрексата применяется при лечении онкологических заболеваний высокими дозами препарата. Кроме того, установлено, что цитотоксическому действию метотрексата подвержены и клеточные линии макрофагов и лимфоидных клеток. Так, было доказано, что низкие дозы метотрексата снижают пролиферацию Т-лимфоцитов [31]. В частности, L. Genestier et al. доказали, что метотрексат ингибирует антиген-опосредованную пролиферацию Т-клеток за счет индукции апоптоза [32]. Однако нарушение пролиферации Т-лимфоцитов было полностью обратимо при назначении тимидина или фолиевой кислоты. Тот факт, что назначение фолиевой кислоты не сказывается на эффективности терапии метотрексатом, позволяет предположить иные механизмы действия препарата [33].

Одним из ферментов — мишеней активного метаболита метотрексата является AICAR-трансформилаза. Ингибирование этого фермента приводит к реализации недавно описанного механизма действия метотрексата — противовоспалительного. Ингибирование AICAR-трансформилазы приводит не только к нарушению синтеза пуринов и метилирования ДНК, но и к увеличению содержания в клетке аминоклидазол-карбоксамил-рибонуклеозидов, что ведет к росту внутри- и внеклеточного количества аденозина, обладающего выраженным эндогенным противовоспалительным действием [34].

Аденозин высвобождается в межклеточное пространство и уменьшает окислительный взрыв нейтрофилов

и моноцитов, снижает хемотаксис лейкоцитов и подавляет секрецию медиаторов воспаления и провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-10, ИЛ-12, ИФН- γ) и активность моноцитов, макрофагов и Т-лимфоцитов [15].

Кроме того, аденозин снижает экспрессию молекул адгезии, а именно L-селектина, V2-интегрина и CD11b, тем самым уменьшая хемотаксис и адгезию полиморфно-ядерных лейкоцитов. Рецепторы аденозина были обнаружены в клетках эндотелия, которые могут считаться одними из мишеней действия аденозина.

Интересно отметить, что кофеин является неселективным антагонистом аденозиновых рецепторов, и на крысиных моделях было доказано, что кофеин снижает эффект метотрексата [35]. G. Neshet et al. подтвердили гипотезу и выявили аналогичную закономерность у пациентов, принимающих метотрексат [36]. Однако этот вопрос все еще остается спорным, так как результаты других исследований не подтвердили влияние кофеина на эффективность и безопасность терапии метотрексатом [37].

Механизм противовоспалительного действия метотрексата является более комплексным и не ограничивается аденозин-опосредованным эффектом. Установлено, что метотрексат также подавляет иммунные реакции, обусловленные активацией c5a-компонента системы комплемента и лейкотриен-V4-опосредованное интраэпидермальное накопление нейтрофильных гранулоцитов [38]. J. Meerhansan et al. в недавнем исследовании установили, что метотрексат способен существенно снижать уровень ИЛ-22-цитокина, способствующего пролиферации кератиноцитов и поддержанию воспалительных процессов в дерме при псориазе [39]. Еще одним недавно описанным механизмом действия метотрексата при псориазе является подавление рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом (PPAR)-активируемых лигандами ядерных транскрипционных факторов из семейства гормональных рецепторов, вовлеченных в патогенез воспалительных реакций при псориазе: метотрексат снижает уровень мРНК активированного рецептора PPAR β / δ [40].

Выявлено, что метотрексат оказывает влияние на несколько сигнальных путей, регулирующих экспрессию генов при участии транскрипционных факторов. В работах, выполненных на мышиных моделях, а также в исследованиях, проведенных с участием пациентов с ревматоидным артритом, было установлено, что метотрексат снижает уровни ФНО- α , ИЛ-1 β , молекул адгезии (E-селектина и VCAM-1) [41].

Согласно данным новейших исследований [42], метотрексат является блокатором Jak-STAT-сигнального пути, опосредующего активацию иммунокомпетентных клеток и передачу сигнала от целого ряда провоспалительных цитокинов и интерлейкинов: ИЛ-6, ИЛ-15, ИЛ-21, ИЛ-23, ИЛ-2, ИФН γ , ИЛ-12, играющих существенную роль в патогенезе псориаза.

Кроме того, так как предполагается, что, несмотря на то что JAK-STAT-сигнальный путь не вовлечен в реализацию действия провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 α / β , ИЛ-17 и некоторых других), играющих фундаментальную роль в иммунопатогенезе псориаза, их регуляция и биологические эффекты [43] могут напрямую или опосредованно быть связаны с JAK-STAT-путем как на молекулярном, так и на клеточном уровнях. Доказано, что метотрексат подавляет фосфорилирование JAK1, JAK2, STAT1 и STAT5 [42]. Также установлено, что низкие дозы метотрексата сни-

жают уровень фосфорилированной формы STAT5. Важно отметить, что ингибирующий эффект метотрексата на JAK-STAT-сигнальный путь не обусловлен его влиянием на метаболизм фолатов: даже в присутствии фолиевой кислоты подавление фосфорилирования STAT5 не было обратимым. Предполагается, что метотрексат оказывает ингибирующее действие только на патологическую гиперактивацию JAK-STAT-сигнального пути при аутоиммунных воспалительных процессах [42, 44] и не влияет на физиологическое функционирование пути в отсутствие патологии.

Одним из возможных механизмов действия метотрексата является его влияние на окислительно-восстановительные процессы [45]: было установлено, что низкие дозы метотрексата могут индуцировать апоптоз Т-клеток за счет высвобождения активных форм кислорода и активации Jun-амино-терминальной киназы (JNK-киназы), которые играют роль не только в гибели клеток, но и в процессах выработки цитокинов и клеточной пролиферации [45]. В исследованиях *in vitro* на Т-клеточных линиях Jurkat [46] был выявлен метотрексат-индуцированный апоптоз, который обусловлен увеличенной продукцией активных форм кислорода.

Исследования, проведенные на человеческих клеточных линиях, показали, что метотрексат стимулирует продукцию активных форм кислорода, что приводит к активации митоген-активированной протеинкиназы (MAP-киназы), JNK-киназы и JNK-опосредованной индукции белка p53, ингибирующего активацию транскрипционного фактора NF- κ B, играющего существенную роль в развитии и поддержании аутоиммунного воспаления и пролиферации клеток. Метотрексат-индуцированная активация JNK-киназы приводит к увеличению экспрессии генов белков апоптоза, регулирующих аутовоспалительные процессы [46].

Несмотря на то что точные механизмы влияния метотрексата на внутриклеточные сигнальные пути до конца не изучены, такое действие препарата может стать ключом к пониманию противовоспалительного действия низких доз метотрексата при лечении псориаза.

Нежелательные лекарственные реакции при терапии метотрексатом

Метотрексат зарекомендовал себя как высокоэффективное лекарственное средство, однако у половины пациентов на фоне лечения возникают НЛР: в среднем 28,3% пациентов отмечают развитие НЛР [47]; у 10–30% пациентов токсическое действие метотрексата приводит к необходимости отмены препарата [48]. В исследовании A. Levin et al. было установлено, что 75% пациентов с псориазом вынуждены прекратить терапию в течение 143 дней лечения вследствие возникновения НЛР [49]. Именно токсическое действие препарата, а не недостаточная его эффективность у большинства пациентов является основным фактором, ограничивающим его применение.

В основе патогенеза большинства НЛР метотрексата лежит его цитотоксическое влияние на быстроделяющиеся клетки организма, в первую очередь клетки костного мозга, эпителия желудочно-кишечного тракта и гепатоциты. Однако более глубокое изучение молекулярного механизма действия метотрексата и его новых свойств, в частности его противовоспалительной активности, позволило объяснить патогенез ряда НЛР этого препарата.

Токсичность метотрексата со стороны желудочно-кишечного тракта

Наиболее частыми НЛР метотрексата являются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: у 18,2% пациентов отмечаются тошнота и рвота; у 11,1% обнаруживаются изъязвления слизистой оболочки полости рта и другие мукозиты (гингивиты, язвенные стоматиты, энтериты); у 7,5% отмечают возникновение абдоминальных болей; у 6,6% пациентов — функциональных расстройств кишечника [47]. НЛР со стороны желудочно-кишечного тракта значительно сказываются на качестве жизни пациентов, что в 13–28% случаев приводит к вынужденному прерыванию лечения [51].

Основной механизм развития НЛР при терапии метотрексатом — угнетение метаболизма фолатов в тканях с высокой пролиферацией клеток, имеющих высокую потребность в пуринах, тимидине и метионине. Поскольку эпителий желудочно-кишечного тракта характеризуется высокой скоростью обновления клеточной популяции, дефицит фолатов является основным механизмом в развитии этой группы НЛР [52].

Однако тот факт, что парентеральное назначение метотрексата существенно снижает риск НЛР со стороны желудочно-кишечного тракта, позволяет предположить наличие других механизмов, определяющих токсичность препарата. Существует гипотеза о влиянии высокого уровня гомоцистеина в плазме на возникновение этой группы НЛР [50].

На частоту развития НЛР со стороны желудочно-кишечного тракта могут влиять генетические особенности пациента, а именно наличие полиморфизмов в генах, кодирующих белки — переносчики метотрексата. Согласно данным фармакогенетических исследований, у пациентов, которые имеют мутации в генах, кодирующих белки SLC19A1 и SLC01B1 (*SLC19A1 rs7499 GG/GA + SLC19A1 rs1051266 GG/GA + SLC19A1 rs2838956 AA/GA + SLC01B1 rs4149056 TT/CT*), риск возникновения НЛР со стороны желудочно-кишечного тракта возрастает в 9,5 раза по сравнению с пациентами, не являющимися носителями этих полиморфизмов [53].

Гепатотоксическое действие метотрексата

Гепатотоксичность метотрексата — одна из самых значимых НЛР препарата [54]. Гепатотоксическое действие метотрексата проявляется в основном двумя группами НЛР: повышением уровня печеночных ферментов и развитием структурных изменений печени (гепатозом, фиброзом, циррозом) [55].

Повышение уровня печеночных ферментов наблюдается в среднем у 10% всех пациентов, принимающих метотрексат [47]. Ранее были опубликованы работы, определявшие риск развития фиброза печени у 25–50% пациентов, однако, согласно данным современных исследований, частота встречаемости таких структурных изменений на фоне приема метотрексата составляет от 0 до 4% [56, 57]. Фиброз печени развивается, как правило, при длительном приеме метотрексата: такие структурные изменения печени наблюдаются у 25% пациентов, принимающих метотрексат более 5 лет [56].

Механизм гепатотоксического действия метотрексата был изучен в работах многих исследователей.

При исследовании биоптатов печени у пациентов с ревматоидным артритом, получавших терапию мето-

трексатом, были обнаружены накопление в клетках полиглутаматных форм метотрексата и дефицит фолатов, что может свидетельствовать о том, что гепатотоксичность метотрексата ассоциирована с истощением фолатов за счет действия полиглутаматных форм препарата [25].

Считается, что синтез полиаминов, накопление аденозина и дезоксиаденозина, нарушение метаболизма гомоцистеина и пуринов также играют роль в формировании гепатотоксического действия метотрексата [52].

Поскольку наиболее вероятными причинами повышения уровней ферментов печени являются накопление в клетках печени полиглутаматных форм препарата и дефицит фолатов, назначение фолиевой в течение 24–48 ч после приема препарата в дозировке не менее 5 мг в неделю снижает риск этих НЛР [55].

Согласно результатам исследований на мышинных моделях, причина метотрексат-индуцированного фиброза печени — стимуляция синтеза коллагена под влиянием накопления аденозина: аденозин связывает аденозиновые A2-рецепторы на жирозапасающих звездчатых клетках печени (клетках Ито), которые потенциально фиброгенны и стимулируют выработку коллагена [58]. В этом исследовании указывалось, что у мышей с дефектом аденозиновых A2-рецепторов не развивались структурные изменения печени [58]. Интересно отметить, что алкоголь вызывает фиброз печени по аналогичному аденозин-опосредованному механизму.

Стеатоз развивается в результате нарушения метаболизма гомоцистеина (синтеза метионина из гомоцистеина): его избыток запускает процесс накопления липидов клетками печени посредством нарушения функции эндоплазматического ретикула («стресс» эндоплазматического ретикула), а также оказывает активирующее влияние на жирозапасающие звездчатые клетки печени и провоспалительные цитокины [59].

Метотрексат запускает процесс перекисного окисления липидов, что приводит к синтезу активных форм кислорода и повреждению клеток печени: в исследовании на крысиных моделях было показано, что в клетках печени активируется перекисное окисление липидов и снижается уровень антиоксидантных ферментов [60].

Для прогнозирования риска метотрексат-индуцированной гепатотоксичности необходимо принимать во внимание возможные факторы риска таких НЛР.

Имеются сообщения о том, что поражения печени на фоне лечения метотрексатом чаще наблюдаются у больных псориазом, чем у пациентов с ревматоидным артритом [61].

Риск развития неалкогольного жирового гепатоза выше у пациентов с ожирением, сахарным диабетом и гиперлипидемией, и, соответственно, у этих пациентов выше риск гепатотоксичности метотрексата. Кроме того, важно понимать, что неалкогольный жировой гепатоз является частой коморбидностью псориаза и применение метотрексата может усугубить его течение или спровоцировать его начало у пациентов, изначально предрасположенных к заболеванию [62].

Другие факторы риска повышенной гепатотоксичности метотрексата — стойкое повышение уровня аминотрансфераз, употребление алкоголя, хронические заболевания печени (в частности, гепатиты В и С), прием гепатотоксических препаратов или воздействие на организм гепатотоксических веществ в анамнезе, наследственная предрасположенность к генетически детерминированным заболеваниям печени (например, болезнь Вильсона—Коновалова), дефицит альфа-1-антитрипсина, гемохроматоз [55].

Были выявлены фармакогенетические предикторы высокого риска гепатотоксичности. При наличии у пациента полиморфизма rs34743033 в гене, кодирующем тимидилатсинтазу (фермент фолатного цикла, один из терапевтических мишеней метотрексата), риск гепатотоксичности метотрексата возрастает в 15 раз [63]. Повышенный риск гепатотоксичности также отмечался чаще у носителей аллеля 80A гена, кодирующего белок SLC19A1 [63].

Мониторирование состояния печени при терапии метотрексатом

Для прогнозирования гепатотоксичности метотрексата перед началом терапии необходимы проведение общего анализа крови, определение уровня печеночных ферментов, серологические исследования для выявления биомаркеров гепатитов В и С, а также исключения других факторов риска повышенной гепатотоксичности, в том числе генетических. Поскольку препарат выводится почками и нарушение их функции может повысить риск гепатотоксичности, необходимо оценить уровни креатинина и мочевины. Пациенты с хроническими заболеваниями печени, гиперлипидемией, сахарным диабетом, ожирением, принимавшие гепатотоксичные препараты, злоупотребляющие алкоголем, наиболее подвержены гепатотоксическому действию метотрексата, и их состояние требует более тщательного мониторинга [48].

В первые годы применения метотрексата в дерматологической практике с целью мониторинга НЛР со стороны печени перед назначением препарата пациентам проводили биопсию печени. В 1988 г. после одобрения применения метотрексата для лечения ревматоидного артрита Американским институтом ревматологии было рекомендовано отказаться от такого метода контроля безопасности метотрексата. Эти рекомендации были применены и при лечении пациентов с псориазом. Кроме того, многолетние наблюдения за больными, принимающими метотрексат длительно (более 20 лет), позволили исключить необходимость биопсии печени как скринингового метода для контроля безопасности терапии [64].

В настоящее время на первых этапах терапии считается достаточным регулярный контроль уровня аминотрансфераз в качестве раннего и надежного маркера поражения печени. В случае наличия факторов риска гепатотоксичности или отклонений в результатах биохимических показателей функций печени рекомендуется проведение дополнительных специфических исследований, позволяющих оценить состояние печени. К ним относятся серологические функциональные тесты и эластографические исследования. Серологические тесты базируются на определении риска фиброза на основании общих и специфических биохимических показателей, таких как уровень аминотрансфераз, альфа-2-макроглобулина, гаптоглобина, аполипротеина А1, билирубина, гамма-глутамилтранспептидазы и другие лабораторные показатели (количество тромбоцитов), а также индивидуальных данных пациента (возраст, вес, пол и др.) [1, 65]. Некоторые мировые дерматологические сообщества предлагают использовать в качестве маркера фиброза печени аминотерминальный пептид проколлагена III типа [67]. Считается, что прогностические показатели таких тестов сравнимы с биопсией печени [68].

В случае существенных отклонений уровней аминотрансфераз и высокого риска фиброза печени по данным

неинвазивных методов диагностики повреждений печени рассматривается вопрос о проведении более точных исследований для оценки эластичности печени, в частности контролируемой импульсной УЗ-контролируемой эластографии [65] или эластографии под МРТ-контролем (для пациентов с индексом массы тела > 40 кг/м²).

Также проведение этих тестов и исследований рекомендуется при достижении кумулятивной дозы препарата 3,5–4,0 г, поскольку риск гепатотоксичности возрастает у пациентов, получающих длительную терапию метотрексатом. При этом для пациентов, имеющих факторы риска гепатотоксичности, некоторые мировые сообщества [66, 68] рекомендуют проводить эти исследования при достижении кумулятивной дозы в 1,0–1,5 г.

Только при невозможности исключить поражения печени по результатам этих неинвазивных исследований рекомендуется решить вопрос о проведении биопсии печени. Важно отметить, что это решение принимается лишь после консультации гастроэнтеролога или гепатолога для исключения рисков самой процедуры [66].

Подобный подход и доступность неинвазивных методов диагностики риска фиброза печени позволяют существенно сократить риски, обусловленные частым проведением биопсий в качестве скринингового метода исследования [65].

Рекомендуется определять уровни трансаминаз 1 раз в неделю в течение первого месяца применения метотрексата и каждые две недели — в течение второго и третьего. После четвертого месяца терапии в случае отсутствия НЛР частоту проведения анализов крови можно снизить до 1 раза в 2–3 месяца [1]. Важно отметить, что при отсутствии отрицательной динамики со стороны биохимических показателей функции печени дополнительные специфические исследования для выявления фиброза печени показаны не чаще одного раза в год, поскольку фиброз печени представляет собой длительно формирующийся процесс [65].

Гематологические нарушения при терапии метотрексатом

У некоторых пациентов возникают гематологические нарушения, такие как миелосупрессия, проявляющаяся в виде макроцитарной анемии, лейкопении, лимфопении, тромбоцитопении, гипогаммаглобулинемии и панцитопении. Частота развития лейкопении составляет в среднем 3,4% [47]. У 2% пациентов лейкопения становится причиной отмены препарата. Ретроспективное исследование 157 пациентов с псориазом, получавших метотрексат в дозе 15 мг в неделю, наблюдение за которыми было проведено, показало, что гематологические НЛР выявлялись в 10–20% случаев [69]. Установлено, что в основе механизма метотрексат-индуцированной тромбоцитопении лежит высвобождение свободных радикалов кислорода, активирующих c-Jun-NH2-концевые протеинкиназы (JNK), которые задействованы в инициации апоптоза тромбоцитов [70].

Особенную осторожность врачу следует проявлять в отношении пациентов, имеющих факторы риска гематологической токсичности метотрексата: людей пожилого возраста, с почечной недостаточностью, гипогаммаглобулинемией, нарушающих режим приема препарата или фолиевой кислоты, употребляющих алкоголь. У пациентов, имеющих факторы риска, при применении низких доз метотрексата (7,5 мг в неделю) были описаны

случаи панцитопении и тромбоцитопении даже после единичной инъекции [71].

Мониторирование состояния системы кровотока при терапии метотрексатом

Пациентам без факторов риска рекомендуется мониторинг показателей крови 1 раз в неделю в течение первого месяца применения метотрексата и каждые две недели — в течение второго и третьего месяцев. После четвертого месяца терапии в случае отсутствия НЛР частоту проведения анализов крови возможно снизить до 1 раза в 2–3 месяца [1]. Следует учитывать, что спустя 4–6 нед после увеличения дозировки метотрексата возрастает риск гематологических НЛР, и в этот период необходимо тщательно отслеживать состояние пациента.

Поскольку нарушение функционирования почек является одним из самых серьезных факторов, предрасполагающих к развитию НЛР, рекомендуется определять скорость клубочковой фильтрации у пациентов пожилого возраста и с пониженной массой тела, даже если показатели креатинина и азота мочевины в крови нормальные. В случае если у пациента имеется нарушение функционирования почек, каждому последующему приему метотрексата и увеличению его дозировки должно предшествовать получение результатов анализов, не выявляющих отрицательной динамики.

Токсическое действие метотрексата на дыхательную систему

У пациентов, принимающих метотрексат, повышается риск развития интерстициальной пневмонии, пневмоцистной пневмонии и фиброза легких [55]. У 6,6% (0,2–17) пациентов выявляются синуситы, у 6,4% (2,2–7,5) наблюдается кашель, у 0,8% (0–3,9) развивается пневмония [47]. Проявления легочной токсичности наблюдались при лечении пациентов как низкими, так и высокими дозами препарата, что свидетельствует о том, что механизм развития токсического действия не обусловлен влиянием метотрексата только на обмен фолатов [72].

Предполагаемыми и изучаемыми механизмами легочной токсичности метотрексата являются реакции гиперчувствительности, прямое цитотоксическое влияние метотрексата на легочную ткань, активация каскада реакций митоген-активируемых протеинкиназ (MAP-киназ), иммуносупрессия, а также нарушение экспрессии цитокинов, вызывающее воспалительный ответ в ткани легких и разрушение легочной ткани [73]. Бронхоальвеолярный лаваж и гистологическое исследование легочной ткани подтверждают, что в основе патогенеза поражения легких лежит реакция гиперчувствительности [74]. Повреждение эпителия альвеол и проявления фиброза позволяют предположить прямой цитотоксический механизм влияния метотрексата [75].

Нефротоксическое действие метотрексата

Токсическое влияние метотрексата на функцию почек является частой НЛР при применении препарата в высоких дозах, однако в редких случаях метотрексат способен

вызывать поражение почек, приводящее к почечной недостаточности, даже при использовании в низких дозах.

Предполагаются различные механизмы нефротоксичности низких доз метотрексата. Установлено, что метотрексат может вызывать отек и некроз клеток почечных канальцев, обуславливая необратимое повреждение ткани почки [76]. Препарат выводится преимущественно почками, и метотрексат, и его основной метаболит 17-гидроксиметотрексат, являясь относительно нерастворимыми в кислой среде мочи, могут оказывать прямое токсическое действие на эпителий почечных канальцев или преципитировать в просвете почечных канальцев, вызывая внутриканальцевую обструкцию. Эти процессы приводят к уменьшению скорости клубочковой фильтрации. Стоит отметить, что поражение почек по такому механизму более характерно для терапии высокими дозами метотрексата, однако подобный механизм был описан и при длительной терапии низкими дозами препарата [77].

Метотрексат вызывает поражение клеток почечных клубочков и почечных канальцев за счет повышения оксидативного стресса, роль которого выявлена в патогенезе хронической болезни почек. Этот механизм токсического действия метотрексата предположен в исследовании на крысиной модели: при длительном применении низких доз метотрексата было выявлено повышение маркеров оксидативного стресса — 4-гидроксиноненаля и малонового альдегида [78].

Еще одним предполагаемым механизмом метотрексат-индуцированной нефротоксичности является снижение скорости кровотока в тканях почек и, как следствие, нарушение функции выведения воды и солей почками за счет повышения концентрации аденозина в плазме крови и межклеточной жидкости и последующей активации A1-аденозиновых рецепторов [79].

Влияние метотрексата на иммунный ответ организма

Метотрексат влияет на иммунный ответ организма и повышает риск развития оппортунистических инфекций. Развитие тяжело протекающих инфекционных заболеваний наблюдается в среднем у 1,5% пациентов, пневмонии — у 0,8% [47]. При лечении метотрексатом были описаны случаи пневмоцистной пневмонии, атипичного актиномикоза, аспергиллеза, криптококкоза, листериозного менингита и герпес-вирусных инфекций, реакции туберкулеза, обострения хронического гепатита, и некоторые исследователи предполагают, что развитие этих НЛР ассоциировано с приемом метотрексата [80].

Установлено, что еженедельный прием низких доз метотрексата способен оказывать влияние на активность Т-клеток [32], однако существует предположение, что повышенный риск возникновения инфекционных заболеваний может быть вызван дисбалансом иммунной системы вследствие хронического воспаления, обусловленного основным заболеванием, или наличием сопутствующих патологий и коморбидностей псориаза.

Токсическое влияние метотрексата на репродуктивную систему

Применение метотрексата запрещено у беременных женщин, а также у женщин, планирующих бе-

ременность, и их партнеров ввиду тератогенности препарата.

Пороки развития плода наблюдались при приеме метотрексата на всех гестационных сроках, однако наиболее выраженный тератогенный эффект метотрексат имеет при применении в течение первых 6–8 нед беременности [81]. Установлено, что для предотвращения риска тератогенности беременность необходимо отложить, как минимум, на один овуляторный цикл после применения метотрексата женщиной [66]. Считается, что беременность необходимо отложить, как минимум, на три месяца после применения метотрексата мужчиной. Такой срок обусловлен длительностью среднего цикла сперматогенеза, который составляет 74 дня [65].

Применение метотрексата запрещено также у кормящих женщин, поскольку этот препарат обнаруживается в грудном молоке и может вызвать НЛР у ребенка.

В литературе также описана олигоспермия — негативное влияние метотрексата на сперматогенез [82].

Влияние метотрексата на развитие злокачественных новообразований

Применение метотрексата является фактором риска развития плоскоклеточного рака кожи [83]. Установлено, что длительная терапия метотрексатом ассоциирована с развитием Эпштейн–Барр-вирус-ассоциированных лимфолифферативных заболеваний, которые спонтанно регрессируют после отмены метотрексата [84]. Кроме того, по результатам исследования степени повышения риска возникновения злокачественных новообразований установлено, что у пациентов с ревматоидным артритом, получавших терапию метотрексатом, вероятность онкологических заболеваний повышается на 50% по сравнению с общей популяцией, при этом риск возникновения неходжкинских лимфом возрастает пятикратно, а меланомы и рака легких — троекратно.

Токсическое действие метотрексата на кожу

У пациентов, принимающих метотрексат, описаны НЛР в виде мукозитов, изъязвления псориазических высыпаний, гиперпигментации, алопеции, токсического эпидермального некролиза, нодулеза и развития анафилактических реакций [85].

Одним из НЛР препарата со стороны кожи является метотрексат-индуцированный нодулез. Предполагается, что в основе механизма формирования этих гигантских клеток лежит влияние метотрексата на увеличение синтеза аденозина и его взаимодействия с А1-аденозиновыми рецепторами: нодулез оказался обратимым при применении антагонистов А1-аденозиновых рецепторов [86]. При терапии метотрексатом было подтверждено и изучено на моделях *in vitro* формирование подкожных узелков — скоплений многоядерных гигантских клеток, в составе которых обнаруживаются преимущественно мононуклеары (лимфоциты, плазмодциты, макрофаги) [87].

Причиной метотрексат-индуцированной алопеции предположительно является дефицит фолатов, при использовании низких дозировок метотрексата возникающий редко и разрешающийся самостоятельно спустя несколько месяцев после прекращения терапии.

Нейротоксичность метотрексата

В начале терапии метотрексатом у некоторых пациентов наблюдаются головные боли, головокружение, слабость и эмоциональная лабильность [88].

Одним из предполагаемых механизмов метотрексат-индуцированной нейротоксичности является влияние повышенного высвобождения аденозина и его накопления в центральной нервной системе (ЦНС). Роль аденозина в качестве нейротрансмиттера и нейромодулятора в ЦНС подтверждена экспериментально: его повышенное накопление ассоциировано с возникновением головных болей, тошноты и сонливости. Аденозин обладает ингибирующим действием в ЦНС: связываясь с аденозиновыми А1-рецепторами в периферикальной области гипоталамуса, аденозин может регулировать процессы пробуждения и засыпания, что может объяснять слабость и сонливость, которую некоторые пациенты испытывают после приема метотрексата [89]. У детей, получавших высокие дозы метотрексата, его нейротоксическое действие проявлялось в выраженной сонливости и коматозном состоянии, которые были обратимы при терапии теофиллином — неселективным антагонистом аденозиновых рецепторов. Такие исследования подтверждают аденозиновый механизм метотрексат-индуцированной нейротоксичности [90].

Нейротоксическое действие метотрексата также может быть обусловлено эксайтотоксической гибелью нейронов, которую способны вызывать метаболиты гомоцистеина: гомоцистеиновая и цистеинсульфовые кислоты [91]. Еще одним возможным механизмом может быть нарушение метаболизма биоптерина, приводящее к снижению синтеза моноаминовых нейромедиаторов [92].

Токсическое влияние метотрексата на костную систему

В редких случаях прием низких доз метотрексата вызывает остеопатию — боли в костях, переломы длинных трубчатых костей, остеопороз. Синдром метотрексат-индуцированной остеопатии впервые был описан как стресс-перелом костей нижних конечностей, диффузная боль в костях и остеопороз у детей с острым лимфобластным лейкозом, получавших длительную терапию низкими дозами метотрексата. В настоящее время описано несколько случаев метотрексат-индуцированных остеопатий у пациентов с ревматоидным артритом и псориазом, однако токсичность метотрексата на костную систему — минеральную плотность костей и активность остеобластов — не была доказана в более масштабных исследованиях [93]. В исследовании на крысиных моделях было установлено, что длительный прием низких доз метотрексата вызывает выраженную остеопению за счет снижения активности остеобластов и повышения активности остеокластов [94].

Настороженность в отношении токсичности препарата

Необходимо принимать во внимание, что в некоторых случаях применение даже единичной дозы метотрексата может привести к серьезным и комплексным НЛР. Так, был описан случай развития у пациента 48 лет тяжелой

панцитопении и нефропатии после единичной инъекции препарата в дозе 15 мг [95].

Риск фатальных НЛР при терапии метотрексатом велик: смертность, ассоциированная с приемом препарата, составляет 1,2 на 100 тыс. пациентов в год [96].

Токсические действия метотрексата на систему кровообращения, дыхательную систему и печень наиболее жизнеугрожающи. Комитет по безопасности лекарственных препаратов Великобритании проанализировал 164 смерти пациентов, предположительно ассоциированные с приемом метотрексата. Из них 41% смертей был ассоциирован с миелосупрессией, 18% — с токсичностью со стороны дыхательной системы и 3% — с поражением печени на фоне приема метотрексата [97]. Таким образом, необходимы тщательное выявление факторов риска повышенной токсичности метотрексата и комплексное мониторирование состояния пациента в отношении этих групп НЛР.

Гепатологические и гематологические НЛР метотрексата могут манифестировать в виде слабости, тошноты, стоматитов, обмороков у пациентов. Следует внимательно относиться к подобным симптомам, развивающимся во время терапии метотрексатом.

Тщательное мониторирование состояния пациента позволит снизить риск развития НЛР.

Противопоказания к применению метотрексата

Основанием для противопоказаний назначения метотрексата, как правило, является его органотоксичность. Применение метотрексата запрещено пациентам с выраженной лейкопенией, анемией или тромбоцитопенией, беременным и кормящим женщинам, пациентам с алкоголизмом, иммунодефицитными состояниями, а также с непереносимостью метотрексата.

С осторожностью необходимо назначать препарат пациентам с гепатитами, циррозом печени и другими заболеваниями, сопровождающимися нарушением функции печени, ввиду его потенциального гепатотоксического действия. У таких пациентов необходимо осуществлять тщательное мониторирование показателей печени.

Несмотря на отсутствие однозначных данных относительно полного или частичного запрета на употребление алкоголя в период терапии метотрексатом, алкоголизм в анамнезе и алкоголь-индуцированные заболевания печени являются относительными противопоказаниями к назначению препарата. Применение метотрексата может быть ограничено приемом других препаратов, имеющих токсическое влияние на печень. К ним относятся: нестероидные противовоспалительные препараты (салицилаты, напроксен, ибупрофен, индометацин, фенилбутазон), некоторые антибиотики (триметроприм, сульфаметоксазол, сульфониламиды, пенициллин, миноциклин, ципрофлоксацин), а также барбитураты, колхицин, дипиридамол, этанол, фенитоин, сульфонилмочевина, фуросемид и тиазидные диуретики [98].

Поскольку препарат выводится преимущественно почками (около 85%), метотрексат следует назначать с осторожностью пациентам с нарушением функции почек. При нарушении почечной экскреции метотрексата концентрация препарата в плазме крови повышается и, соответственно, возрастает риск проявления его токсического действия.

В связи с этим применение метотрексата может быть опасно у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин [99].

Пристальное внимание следует уделять состоянию пациентов с иммуносупрессией и хроническими инфекциями, склонными к обострению в результате иммуносупрессивного действия метотрексата. При обострении инфекционного процесса необходимо временно отменить препарат.

Ограничениями к применению метотрексата также являются ожирение (индекс массы тела > 30), сахарный диабет, недавно проведенная вакцинация (особенно с использованием живых вакцин).

Перед назначением метотрексата необходимо оценить, способен ли пациент выполнять все предписания ответственно, поскольку успешность терапии и безопасность пациента во многом зависят от тщательного подбора режима дозирования и длительности терапии, а также от регулярного обследования для выявления потенциально возможных НЛР. В последние годы многие дерматологические сообщества обращают внимание на проблему неправильного дозирования метотрексата ввиду невнимательности пациента и приема препарата не ежедневно, а ежедневно [100].

Частую потенциальный положительный эффект терапии может превышать возможные риски для пациента, имеющего заболевания или состояния, ограничивающие применение метотрексата. Терапевтические решения должны приниматься врачом индивидуально относительно каждого пациента на основании оценки соотношения риска и пользы.

Терапевтические подходы к уменьшению риска нежелательных лекарственных реакций метотрексата

Для снижения риска метотрексат-индуцированной токсичности, обусловленной дефицитом фолатов, рекомендовано применение 5–10 мг фолиевой кислоты ежедневно в течение 24–48 ч после инъекции метотрексата [1]. Современные клинические рекомендации мировых сообществ сходятся во мнении относительно того, что пациенты, принимающие более высокие дозы метотрексата, должны получать более высокие дозы фолиевой кислоты, однако в настоящее время недостаточно доказательств для определения оптимальной дозы фолиевой кислоты для каждого пациента индивидуально.

Установлено, что при парентеральном приеме метотрексата снижается выраженность его токсического действия. Считается, что применение метотрексата в вечерние часы перед сном лучше переносится пациентами. Кроме того, некоторые исследователи отмечали лучшую переносимость метотрексата при приеме препарата в течение 36 ч (1/3 дозы каждые 12 ч) [66].

Перспективные направления прогнозирования токсичности метотрексата: фармакогенетический подход

Прогнозирование токсического действия метотрексата является актуальной задачей. На ответ на терапию метотрексатом могут влиять режим дозирования препарата, комплаентность пациента, возраст, пол, индекс массы тела, этническая принадлежность пациента, тяжесть тече-

ния псориаза, наличие сопутствующих заболеваний, употребление алкоголя, курение, а также межлекарственные взаимодействия. Однако в последнее время большое внимание уделяется роли генетических факторов в индивидуальной переносимости терапии псориаза метотрексатом [101]. Установлено, что около половины «неблагоприятных» ответов человеческого организма на лекарственное средство определяется генетическими особенностями пациентов.

Приблизиться к пониманию причин вариабельности ответа на терапию позволяет изучение индивидуальных особенностей фармакологического действия метотрексата у разных пациентов. В этом большие возможности предоставляет современная фармакогенетика — наука, изучающая влияние генетических факторов на фармакологический ответ на терапию [102]. Эти генетические факторы, как правило, представляют собой полиморфные участки генов, кодирующих белки, участвующие в осуществлении различных фармакокинетических и фармакодинамических процессов [103]. Ген считается полиморфным, если в популяции выявляется несколько его аллельных вариантов, носительство которых ассоциировано с изменением активности кодируемых им белков по сравнению с функционированием белков у носителей наиболее распространенными в популяции «нормальными» аллелями дикого типа [104]. Установлено, что наличие значимых полиморфизмов генов, кодирующих белки, участвующие в процессах фармакокинетики и фармакодинамики различных препаратов на 15–30%, определяют индивидуальные особенности ответа на фармакотерапию [105]. Фармакогенетические исследования выявляют ассоциации тех или иных полиморфизмов генов, вовлеченных в процессы транспорта и метаболизма препаратов, с вариабельностью ответов на терапию.

По данным современных исследований для прогнозирования риска метотрексат-индуцированной токсичности также необходимо учитывать влияние генетических особенностей пациента, определяющих индивидуальную специфику фармакокинетики и фармакодинамики препарата. Фармакогенетические исследования позволяют установить, каким образом индивидуальные особенности генотипа пациентов оказывают влияние на безопасность лечения метотрексатом.

Выявление полиморфизмов, влияющих на токсичность низких доз метотрексата, изучается в терапии пациентов с псориазом и ревматоидным артритом, при этом большее количество клинически значимых для безопасности терапии полиморфизмов изучено у пациентов с ревматоидным артритом. Выявленные ассоциации полиморфизмов генов, кодирующих белки, вовлеченные в процесс фармакокинетики и фармакодинамики метотрексата, с безопасностью терапии ревматоидным артритом нельзя экстраполировать на пациентов с псориазом, несмотря на одинаковые дозировки препарата: результаты метаанализа безопасности терапии пациентов с псориазом и ревматоидным артритом показали, что даже при применении одинаковой дозировки метотрексата у пациентов с псориазом гепатотоксическое влияние препарата отмечается в 2,0–2,5 раза чаще. Выявленные ассоциации хоть и не позволяют применить те же закономерности для оптимизации безопасности терапии псориаза, но все же наводят на мысль о подобных взаимосвязях полиморфизмов с токсичностью терапии, требуя проведения подобных исследований на выборке пациентов

с псориазом. Выявление значимых полиморфизмов генов позволит использовать их в качестве биомаркеров — предикторов переносимости терапии метотрексатом и подойти к назначению терапии с точки зрения персонализированной медицины.

Заключение

Высокая эффективность метотрексата и возможность долговременной терапии позволяют считать метотрексат одним из препаратов выбора при лечении тяжелых форм псориаза, однако его токсическое действие зачастую ограничивает его применение. Несмотря на то что, как правило, НЛР метотрексата не представляют серьезной угрозы здоровью пациентов и снижение дозы метотрексата приводит к их устранению, в некоторых случаях тяжелые проявления токсического действия препарата возникают непредсказуемо. Эти факты объясняют необходимость тщательного мониторинга состояния пациента и выявления потенциальных факторов риска токсичности препарата со стороны разных органов и функциональных систем. В настоящее время не существует единого алгоритма, способного предсказать индивидуальный ответ пациента на терапию, даже с учетом того, что установлен ряд факторов, способных влиять на безопасность терапии метотрексатом. Современные исследования указывают на значимую роль в индивидуальном ответе на лечение метотрексатом генетических особенностей пациента, а именно наличия полиморфизмов генов, кодирующих белки — переносчики метотрексата и определяющих индивидуальные особенности его фармакокинетики. Фармакогенетические исследования позволяют выявить клинически значимые генетические полиморфизмы, способные оказывать влияние на безопасность лечения метотрексатом, и прогнозировать ответ на терапию и тяжесть токсических явлений при лечении метотрексатом. В связи с этим выявление фармакогенетических предикторов токсичности метотрексата у больных псориазом позволит установить связь безопасности препарата с его фармакогенетическими особенностями и разработать клиничко-лабораторный подход к персонализированному выбору фармакотерапии псориаза, позволяющий прогнозировать ответ на терапию и тяжесть токсических явлений при лечении метотрексатом.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена в рамках подготовки диссертационной работы и не имела финансирования.

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

Участие авторов. Д.А. Сычев — концепция обзора, разработка дизайна исследования, одобрение окончательной версии статьи; А.А. Кубанов — концепция обзора, разработка дизайна исследования, одобрение окончательной версии статьи; А.В. Асоскова — анализ литературы, написание текста статьи. Все авторы внесли существенный вклад в поисково-аналитическую работу и написание статьи, прочли и одобрили направление рукописи на публикацию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. *Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем.* — 5-е изд., перераб. и доп. — М.: Деловой экспресс, 2016. — 768 с. [Russian society dermatovenereologists and cosmetologists. *Federal clinical guidelines. Dermatovenereology 2015: Skin diseases. Sexually transmitted infections.* 5th ed., Rev. and add. Moscow. Business Express, 2016; 768 p. (In Russ.)]
2. Parisi R, Iskandar I, Kontopantelis E, et al. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modeling study. *BMJ.* 2020;1590. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1590>
3. Global report on psoriasis [WHO Library]. I. World Health Organization. 2016. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204417/9789241565189_eng.pdf;sequence=1 (accessed: 25.02.2021).
4. Рубрикатор клинических рекомендаций. [Rubrikator klinicheskikh rekomendacij.] Available at: http://cr.rosminzdrav.ru/#/schema/866#doc_g (accessed: 25.02.2021).
5. Lebowitz MA. Clinician's paradigm in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(1):59–S69. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.04.031>
6. Чикин В.В., Знаменская Л.Ф., Минеева А.А. Патогенетические аспекты лечения больных псориазом // *Вестник дерматологии и венерологии.* — 2014. — №. 5. — С. 86–90. [Chikin VV, Znamenskaya LF, Mineeva AA. Pathogenic aspects of treatment of psoriatic patients. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2014;5:86–90. (In Russ.)]
7. Edmudson W. Treatment of Psoriasis with Folic Acid Antagonists. *Arch Dermatol.* 1958;78(2):200. doi: <https://doi.org/10.1001/archderm.1958.01560080060010>
8. Weinstein G. Methotrexate for psoriasis. A new therapeutic schedule. *Arch Dermatol.* 1971;103(1):33–38. doi: <https://doi.org/10.1001/archderm.103.1.33>
9. Black R, O'Brien W, Van Scott E, et al. Methotrexate Therapy in Psoriatic Arthritis. *J Am Med Assoc.* 1964;189(10). doi: <https://doi.org/10.1001/ama.1964.03070100037007>
10. Zachariae H, Zachariae E. Methotrexate treatment of psoriatic arthritis. *Acta Derm Venereol.* 1987;67:270–273.
11. Kragballe K, Zachariae E, Zachariae H. Methotrexate in psoriatic arthritis: a retrospective study. *Acta Derm Venereol.* 1983;63:165–167.
12. Nyfors A. Benefits and adverse drug experiences during longterm methotrexate treatment of 248 psoriatics. *Danish Medical Bulletin.* 1978;25:208–11.
13. Gottlieb A, Langley R, Strober B, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the addition of methotrexate to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2012;167(3):649–657. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.11015.x>
14. Yélamos O, Puig L. Systemic methotrexate for the treatment of psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11(5):553–563. doi: <https://doi.org/10.1586/1744666x.2015.1026894>
15. Shen S, O'Brien T, Yap LM, et al. The use of methotrexate in dermatology: a review. *Australas J Dermatol.* 2012;53(1):1–18. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1440-0960.2011.00839.x>
16. Menting S, Dekker P, Limpens J, et al. Methotrexate Dosing Regimen for Plaque-type Psoriasis: A Systematic Review of the Use of Test-dose, Start-dose, Dosing Scheme, Dose Adjustments, Maximum Dose and Folic Acid Supplementation. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(1):23–28. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-2081>
17. Schiff M, Jaffe J, Freundlich B. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(8):1549–1551. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205228>
18. Бакулев А.Л. Метотрексат: к вопросу об эффективности и безопасности применения препарата у больных псориазом // *Вестник дерматологии и венерологии.* — 2017. — № 1. — С. 38–45. [Bakulev AL. Methotrexate: Revisited efficiency and safety of drug administration in psoriasis patients. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2017;1:38–45 (In Russ.)]
19. Paxton JW. Protein binding of methotrexate in sera from normal human beings: effect of drug concentration, pH, temperature, and storage. *Journal of Pharmacological Methods.* 1981;5:203–213. doi: [https://doi.org/10.1016/0160-5402\(81\)90088-7](https://doi.org/10.1016/0160-5402(81)90088-7)
20. Tracy T, Worster T, Bradley J, et al. Methotrexate disposition following concomitant administration of ketoprofen, piroxicam and flurbiprofen in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol.* 1994;37(5):453–456. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1994.tb05713.x>
21. Yélamos O, Català A, Vilarrasa E, et al. Acute Severe Methotrexate Toxicity in Patients with Psoriasis: A Case Series and Discussion. *Dermatology.* 2014;229(4):306–309. doi: <https://doi.org/10.1159/000366501>
22. Whetstone JR, Gifford AJ, Witt T, et al. Single nucleotide polymorphisms in the human reduced folate carrier: characterization of a high-frequency G/A variant at position 80 and transport properties of the His(27) and Arg(27) carriers. *Clin Cancer Res.* 2001;7:3416–3422.
23. Inoue K, Yuasa H. Molecular Basis for Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Methotrexate in Rheumatoid Arthritis Therapy. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2014;29(1):12–19. doi: <https://doi.org/10.2133/dmpk.dmpk-13-rv-119>
24. Ando Y, Shimada H, Matsumoto N, et al. Role of Methotrexate Polyglutamation and Reduced Folate Carrier 1 (RFC1) Gene Polymorphisms in Clinical Assessment Indexes. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2013;28(5):442–445. doi: <https://doi.org/10.2133/dmpk.dmpk-12-rg-128>
25. Kremer J, Galivan J, Streckfuss A, Kamen B. Methotrexate metabolism analysis in blood and liver of rheumatoid arthritis patients: Association with hepatic folate deficiency and formation of polyglutamates. *Arthritis Rheum.* 1986;29(7):832–835. doi: <https://doi.org/10.1002/art.1780290703>
26. Hider S, Bruce I, Thomson W. The pharmacogenetics of methotrexate. *Rheumatology.* 2007;46(10):1520–1524. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem147>
27. Brown P, Pratt A, Isaacs J. Mechanism of action of methotrexate in rheumatoid arthritis, and the search for biomarkers. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(12):731–742. doi: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.175>
28. Murakami T, Mori N. Involvement of Multiple Transporter-mediated Transports in Mizoribine and Methotrexate Pharmacokinetics. *Pharmaceuticals.* 2012;5(8):802–836. doi: <https://doi.org/10.3390/ph5080802>
29. Van Wert A, Sweet D. Impaired Clearance of Methotrexate in Organic Anion Transporter 3 (Slc22a8) Knockout Mice: A Gender Specific Impact of Reduced Foliates. *Pharm Res.* 2007;25(2):453–462. doi: <https://doi.org/10.1007/s11095-007-9407-0>
30. Chan E, Cronstein B. Methotrexate — how does it really work? *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(3):175–178. doi: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2010.5>
31. Fairbanks L, Rükemann K, Qiu Y, et al. Methotrexate inhibits the first committed step of purine biosynthesis in mitogen-stimulated human T-lymphocytes: a metabolic basis for efficacy in rheumatoid arthritis? *Biochem J.* 1999;342(1):143–152. doi: <https://doi.org/10.1042/bj3420143>
32. Genestier L, Paillot R, Fournel S, Ferraro C, et al. Immunosuppressive properties of methotrexate: apoptosis and clonal deletion of

- activated peripheral T cells. *J Clin Invest.* 1998;102(2):322–328. doi: <https://doi.org/10.1172/jci2676>
33. Prey S, Paul C. Effect of folic or folinic acid supplementation on methotrexate-associated safety and efficacy in inflammatory disease: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2009;160(3):622–628. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08876.x>
 34. Montesinos MC, Desai A, Cronstein B. Suppression of inflammation by low-dose methotrexate is mediated by adenosine A2A receptor but not A3 receptor activation in thioglycolate-induced peritonitis. *Arthritis Res.* 2006;8(2):R53. doi: <https://doi.org/10.1186/ar1914>
 35. Montesinos M, Yap J, Desai A, Posadas I, et al. Reversal of the antiinflammatory effects of methotrexate by the nonselective adenosine receptor antagonists theophylline and caffeine: Evidence that the antiinflammatory effects of methotrexate are mediated via multiple adenosine receptors in rat adjuvant arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43(3):656–663. doi: [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200003\)43:3<656::aid-anr23>3.0.co;2-h](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200003)43:3<656::aid-anr23>3.0.co;2-h)
 36. Neshet G, Mates M, Zevin S. Effect of caffeine consumption on efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(2):571–572. doi: <https://doi.org/10.1002/art.10766>
 37. Benito-Garcia E, Heller JE, Chibnik LB, et al. Dietary caffeine intake does not affect methotrexate efficacy in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2006;33(7):1275–1281.
 38. Cronstein B, Naime D, Ostad E. The antiinflammatory mechanism of methotrexate. Increased adenosine release at inflamed sites diminishes leukocyte accumulation in an in vivo model of inflammation. *J Clin Invest.* 1993;92(6):2675–2682. doi: <https://doi.org/10.1172/jci116884>
 39. Meephansan J, Ruchusatsawat K, Sindhupak W, et al. Effect of methotrexate on serum levels of IL-22 in patients with psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2011;21(4):501–504. doi: <https://doi.org/10.1684/ejd.2011.1335>
 40. El Eishi N, Hegazy R, AbouZeid O, Shaker O. Peroxisome Proliferator Receptor (PPAR) β/δ in psoriatic patients before and after two conventional therapeutic modalities: methotrexate and PUVA. *Eur J Dermatol.* 2011;21(5):691–695. doi: <https://doi.org/10.1684/ejd.2011.1422>
 41. Neurath MF, Hildner K, Becker C, et al. Methotrexate specifically modulates cytokine production by T cells and macrophages in murine collagen-induced arthritis (CIA): a mechanism for methotrexate-mediated immunosuppression. *Clin Exp Immunol.* 1999;115(1):42–55. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.1999.00753.x>
 42. Thomas S, Fisher K, Snowden J, Danson S, Brown S, Zeidler M. Methotrexate Is a JAK/STAT Pathway Inhibitor. *PLoS One.* 2015;10(7):e0130078. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130078>
 43. Насонов Е.Л., Лила А.М. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы // *Научно-практическая ревматология.* — 2019. — Т. 57. — № 1. [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immune-inflammatory rheumatic diseases: new opportunities and prospects. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija.* 2019;58. (In Russ.)]
 44. Thomas S, Fisher K, Brown S, Snowden J, Danson S, Zeidler M. Methotrexate Is a Suppressor of JAK/STAT Pathway Activation Which Inhibits JAK2V617F Induced Signalling. *Blood.* 2014;124(21):4577–4577. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.v124.21.4577.4577>
 45. Herman S, Zurgil N, Deutsch M. Low dose methotrexate induces apoptosis with reactive oxygen species involvement in T lymphocytic cell lines to a greater extent than in monocytic lines. *Inflamm Res.* 2005;54(7):273–280. doi: <https://doi.org/10.1007/s00011-005-1355-8>
 46. Spurlock C, Gass H, Bryant C, et al. Methotrexate-mediated inhibition of nuclear factor κ B activation by distinct pathways in T cells and fibroblast-like synoviocytes. *Rheumatology.* 2014;54(1):178–187. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu279>
 47. West J, Ogston S, Foerster J. Safety and Efficacy of Methotrexate in Psoriasis: A Meta-Analysis of Published Trials. *PLoS One.* 2016;11(5):e0153740. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153740>
 48. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(s2):1–70. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03389.x>
 49. Levin AA, Gottlieb AB, Au SC. A comparison of psoriasis drug failure rates and reasons for discontinuation in biologics vs conventional systemic therapies. *J Drugs Dermatol.* 2014;13(7):848–853.
 50. Tsukada T, Nakano T, Miyata T, Sasaki S. Life-Threatening Gastrointestinal Mucosal Necrosis during Methotrexate Treatment for Rheumatoid Arthritis. *Case Rep Gastroenterol.* 2013;7(3):470–475. doi: <https://doi.org/10.1159/000356817>
 51. Yazici Y. Long term safety of methotrexate in routine clinical care: discontinuation is unusual and rarely the result of laboratory abnormalities. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(2):207–211. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.2004.023408>
 52. Van Ede A, Laan R, Blom H, et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis: An update with focus on mechanisms involved in toxicity. *Semin Arthritis Rheum.* 1998;27(5):277–292. doi: [https://doi.org/10.1016/s0049-0172\(98\)80049-8](https://doi.org/10.1016/s0049-0172(98)80049-8)
 53. Lima A, Bernardes M, Azevedo R, et al. SLC19A1, SLC46A1 and SLC01B1 Polymorphisms as Predictors of Methotrexate-Related Toxicity in Portuguese Rheumatoid Arthritis Patients. *Toxicol Sci.* 2014;142(1):196–209. doi: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfu162>
 54. Bedoui Y, Guillot X, Sélambarom J, et al. Methotrexate an Old Drug with New Tricks. *Int J Mol Sci.* 2019;20(20):5023. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20205023>
 55. Conway R, Carey J. Risk of liver disease in methotrexate treated patients. *World J Hepatol.* 2017;9(26):1092. doi: <https://doi.org/10.4254/wjh.v9.i26.1092>
 56. Themido R, Loureiro M, Pecegueiro M, et al. Methotrexate hepatotoxicity in psoriatic patients submitted to long-term therapy. *Acta Derm Venereol (Stockh).* 1992;72:361–364.
 57. Saporito F, Menter M. Methotrexate and psoriasis in the era of new biologic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50(2):301–309. doi: [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(03\)00803-x](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(03)00803-x)
 58. Chan E, Montesinos M, Fernandez P, et al. Adenosine A2A receptors play a role in the pathogenesis of hepatic cirrhosis. *Br J Pharmacol.* 2006;148(8):1144–1155. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706812>
 59. Ortega-Alonso A, Andrade R. Chronic liver injury induced by drugs and toxins. *J Dig Dis.* 2018;19(9):514–521. doi: <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12612>
 60. Vardi N, Parlakpınar H, Cetin A, Erdogan A, Cetin Ozturk I. Protective Effect of β -Carotene on Methotrexate-Induced Oxidative Liver Damage. *Toxicol Pathol.* 2010;38(4):592–597. doi: <https://doi.org/10.1177/0192623310367806>
 61. Hassan W. Methotrexate and liver toxicity: role of surveillance liver biopsy. Conflict between guidelines for rheumatologists and dermatologists. *Ann Rheum Dis.* 1996;55(5):273–275. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.55.5.273>
 62. Langman G, Hall P, Todd G. Role of non-alcoholic steatohepatitis in methotrexate-induced liver injury. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001;16(12):1395–1401. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2001.02644.x>
 63. Campalani E, Arenas M, Marinaki A, et al. Polymorphisms in Folate, Pyrimidine, and Purine Metabolism Are Associated with Efficacy and Toxicity of Methotrexate in Psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2007;127(8):1860–1867. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700808>
 64. Каневская М.З., Гурская С.В. Метотрексат в лечении ревматических заболеваний // *Современная ревматология.* — 2013. — № 4. [Kanevskaja MZ, Gurskaja SV. Methotrexate in the treatment of rheumatic disease. *Sovremennaja revmatologija.* 2013;4 (In Russ.)]
 65. Menter A, Cordoro K.M, Davis D.M.R, et al. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(3):574.
 66. Negrei C, Boda D. The Role of Methotrexate in Psoriatic Therapy in the Age of Biologic and Biosimilar Medication: Therapeutic Ben-

- efits versus Toxicology Emergencies. *An Interdisciplinary Approach to Psoriasis*. 2017. doi: <https://doi.org/10.5772/67793>
67. Chalmers R, Kirby B, Smith A, et al. Replacement of routine liver biopsy by procollagen III aminopeptide for monitoring patients with psoriasis receiving long-term methotrexate: a multicentre audit and health economic analysis. *Br J Dermatol*. 2005;152(3):444–450. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.06422.x>
 68. Thomas J, Aithal G. Monitoring Liver Function during Methotrexate Therapy for Psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2005;6(6):357–363. doi: <https://doi.org/10.2165/00128071-200506060-00003>
 69. Dooren-Greebe R, Kuijpers A, Mulder J, et al. Methotrexate revisited: effects of long-term treatment in psoriasis. *Br J Dermatol*. 1994;130(2):204–210. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1994.tb02901.x>
 70. Paul M, Hemshekhar M, Thushara R, et al. Methotrexate Promotes Platelet Apoptosis via JNK-Mediated Mitochondrial Damage: Alleviation by N-Acetylcysteine and N-Acetylcysteine Amide. *PLoS One*. 2015;10(6):e0127558. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127558>
 71. Singh A, Choudhary R, Chhabra N, et al. Pancytopenia Following Single Dose Methotrexate in Psoriasis: A Rare And Potentially Lethal Manifestation. *Curr Drug Saf*. 2020;15. doi: <https://doi.org/10.2174/1574886315666201026125149>
 72. Olsen E. The pharmacology of methotrexate. *J Am Acad Dermatol*. 1991;25(2):306–318. doi: [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(91\)70199-c](https://doi.org/10.1016/0190-9622(91)70199-c)
 73. Kim Y, Song M, Ryu J. Inflammation in methotrexate-induced pulmonary toxicity occurs via the p38 MAPK pathway. *Toxicology*. 2009;256(3):183–190. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2008.11.016>
 74. Lateef O, Shakoor N, Balk R. Methotrexate pulmonary toxicity. *Expert Opin Drug Saf*. 2005;4(4):723–730. doi: <https://doi.org/10.1517/14740338.4.4.723>
 75. Ohbayashi M, Suzuki M, Yashiro Y, et al. Induction of pulmonary fibrosis by methotrexate treatment in mice lung in vivo and in vitro. *J Toxicol Sci*. 2010;35(5):653–661. doi: <https://doi.org/10.2131/jts.35.653>
 76. Grönroos M, Chen M, Jahnukainen T, Capitanio A, Aizman R, Celsi G. Methotrexate induces cell swelling and necrosis in renal tubular cells. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;46(5):624–629. doi: <https://doi.org/10.1002/pbc.20471>
 77. Abelson H, Fosburg M, Beardsley G, et al. Methotrexate-induced renal impairment: clinical studies and rescue from systemic toxicity with high-dose leucovorin and thymidine. *J Clin Oncol*. 1983;1(3):208–216. doi: <https://doi.org/10.1200/jco.1983.1.3.208>
 78. Li X, Abe E, Yamakawa Y. Effect of Administration Duration of Low Dose Methotrexate on Development of Acute Kidney Injury in Rats. *J Kidney*. 2016;2(3). doi: <https://doi.org/10.4172/2472-1220.1000130>
 79. Cronstein B. The mechanism of action of methotrexate. *Rheum Dis Clin North Am*. 1997;23(4):739–755. doi: [https://doi.org/10.1016/s0889-857x\(05\)70358-6](https://doi.org/10.1016/s0889-857x(05)70358-6)
 80. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2007;46(7):1157–1160. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem076>
 81. Lloyd M. The effects of methotrexate on pregnancy, fertility and lactation. *QJM*. 1999;92(10):551–563. doi: <https://doi.org/10.1093/qjmed/92.10.551>
 82. Buckley L, Bullaboy C, Leichtman L, Marquez M. Multiple congenital anomalies associated with weekly low-dose methotrexate treatment of the mother. *Arthritis Rheum*. 1997;40(5):971–973. doi: <https://doi.org/10.1002/art.1780400527>
 83. Stern R, Laird N. The carcinogenic risk of treatments for severe psoriasis. *Cancer*. 1994;73(11):2759–2764. doi: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19940601\)73:11<2759::aid-cncr2820731118>3.0.co;2-c](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19940601)73:11<2759::aid-cncr2820731118>3.0.co;2-c)
 84. Kamel O, van de Rijn M, LeBrun D, et al. Lymphoid neoplasms in patients with rheumatoid arthritis and dermatomyositis: Frequency of Epstein-Barr virus and other features associated with immunosuppression. *Hum Pathol*. 1994;25(7):638–643. doi: [https://doi.org/10.1016/0046-8177\(94\)90295-x](https://doi.org/10.1016/0046-8177(94)90295-x)
 85. Kalantzis A, Marshman Z, Falconer D, et al. Oral effects of low-dose methotrexate treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005;100(1):52–62. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2004.08.020>
 86. Merrill J, Shen C, Schreiber D, et al. Adenosine A1 receptor promotion of multinucleated giant cell formation by human monocytes. A mechanism for methotrexate-induced nodulosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1997;40(7):1308–1315. doi: <https://doi.org/10.1002/art.1780400716>
 87. Motegi S, Ishikawa O. Methotrexate-induced Accelerated Nodulosis in a Patient with Rheumatoid Arthritis and Scleroderma. *Acta Derm Venereol*. 2014;94(3):357–358. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-1720>
 88. Wollina U, Ständer K, Barta U. Toxicity of Methotrexate Treatment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis — Short- and Long-Term Toxicity in 104 Patients. *Clin Rheumatol*. 2001;20(6):406–410. doi: <https://doi.org/10.1007/s100670170004>
 89. Thakkar M, Engemann S, Walsh K, Sahota P. Adenosine and the homeostatic control of sleep: Effects of A1 receptor blockade in the perifornical lateral hypothalamus on sleep-wakefulness. *Neuroscience*. 2008;153(4):875–880. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.01.017>
 90. Bernini J, Fort D, Griener J, et al. Aminophylline for methotrexate-induced neurotoxicity. *Lancet*. 1995;345(8949):544–547. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)90464-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)90464-6)
 91. Quinn C, Griener J, Bottiglieri T, Hyland K, Farrow A, Kamen B. Elevation of homocysteine and excitatory amino acid neurotransmitters in the CSF of children who receive methotrexate for the treatment of cancer. *J Clin Oncol*. 1997;15(8):2800–2806. doi: <https://doi.org/10.1200/jco.1997.15.8.2800>
 92. Millot F, Dhondt J, Mazingue F, Mechinaud F, Ingrand P, Guilhot F. Changes of Cerebral Biopterin and Biogenic Amine Metabolism in Leukemic Children Receiving 5 g/m² Intravenous Methotrexate. *Pediatr Res*. 1995;37(2):151–154. doi: <https://doi.org/10.1203/00006450-199502000-00004>
 93. Patel S. Effect of low dose weekly methotrexate on bone mineral density and bone turnover. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(2):186–187. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.62.2.186>
 94. May K, West S, Mcdermott M, Huffer W. The Effect of Low-Dose Methotrexate on Bone Metabolism and Histomorphometry in Rats. *Arthritis Rheum*. 1994;37(2):201–206. doi: <https://doi.org/10.1002/art.1780370208>
 95. Uz B. Single Low-Dose Methotrexate-Induced Fatal Pancytopenia: Case Report and Review of the Literature. *Biomed J Sci Tech Res*. 2019;15(5). doi: <https://doi.org/10.26717/bjstr.2019.15.002763>
 96. Lucas J, Ntuen E, Pearce D, et al. Methotrexate: Understanding the risk in psoriasis patients. *J Dermatol Treat*. 2009;20(5):311–313. doi: <https://doi.org/10.1080/09546630902877931>
 97. MacDonald A, Burden AD. Noninvasive monitoring for methotrexate hepatotoxicity. *Br J Dermatol*. 2005;152(3):405–408. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.06605.x>
 98. Menter A, Korman N, Elmets C, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(3):451–485. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.03.027>
 99. Saag K, Teng G, Patkar N, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59(6):762–784. doi: <https://doi.org/10.1002/art.23721>
 100. Improving compliance with oral methotrexate guidelines. The National Patient Safety Agency. London; 2007.
 101. Sutherland A, Power R, Rahman P, O’Rielly D. Pharmacogenetics and pharmacogenomics in psoriasis treatment: current challenges and

- future prospects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016;12(8):923–935. doi: <https://doi.org/10.1080/17425255.2016.1194394>
102. Котловский М.Ю., Покровский А.А., Котловская О.С., и др. Ген SLCO1B1 в аспекте фармакогенетики // *Сибирское медицинское обозрение.* — 2015. — № 1 (91). — С. 5–15. [Kotlovskiy MY, Pokrovskiy AA, Kotlovskaya OS, et al. SLCO1B1 Gene in the aspect of pharmacogenetics. *Sibirskoye meditsinskoye obozreniye.* 2015;1(91):5–15. (In Russ.)]
103. Сычев Д.А. Рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в клинической практике // *Качественная клиническая практика.* — 2011. — № 1. — С. 3–10. [Sychev D.A. Rekomendatsii po primeneniyu farmakogeneticheskogo testirovaniya v klinicheskoy praktike. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2011;1:3–10. (In Russ.)]
104. Hider S. Will pharmacogenetics allow better prediction of methotrexate toxicity and efficacy in patients with RA? *Ann Rheum Dis.* 2003;62(6):591–591. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.62.6.591>
105. Eichelbaum M, Ingelman-Sundberg M, Evans W. Pharmacogenomics and Individualized Drug Therapy. *Annu Rev Med.* 2006;57(1):119–137. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.med.56.082103.104724>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Асокова Анастасия Валерьевна, аспирант [*Anastasiya V. Asokova*, PhD student]; адрес: 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1 [address: 2/1 b.1 Barrikadnaya str., 125993, Moscow, Russia]; e-mail: stasya.asokova@mail.ru, SPIN-код: 5530-9490, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2228-8442>

Сычев Дмитрий Алексеевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Dmitry A. Sychev*, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: dmitrysychevmapo@gmail.com, SPIN-код: 4525-7556, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

Кубанов Алексей Алексеевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Alexey A. Kubanov*, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: alex@cnikvi.ru, SPIN-код: 8771-4990, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>

А.Д. Макацария¹, Е.В. Слуханчук^{1, 2}, В.О. Бицадзе¹,
Д.Х. Хизроева¹, М.В. Третьякова¹, А.С. Шкода³,
И. Элалами^{1, 4}, Д. Ди Ренцо^{1, 5}, Д. Риццо^{1, 6},
Н.В. Пятигорская¹, А.Г. Солопова¹, К.Н. Григорьева¹, И.А. Накаидзе¹, Д.В. Митрюк⁷

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

² Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Российская Федерация

³ Городская клиническая больница № 67 им. Л.А. Ворохобова, Москва, Российская Федерация

⁴ Медицинский университет Сорбонна, Университетский госпиталь Тенон, Париж, Франция

⁵ Центр пренатальной и репродуктивной медицины Университета Перуджи, Перуджи, Италия

⁶ Отделение матери и плода Римского университета Тор Вергата, Рим, Италия

⁷ Государственный медицинский и фармацевтический университет им. Николае Тестемицану, Кишинев, Молдова

Влияние различных видов антикоагулянтной терапии на снижение летальности при COVID-19

Коронавирусная инфекция 2019 (COVID-19) — вирусная инфекция, при тяжелом течении приводящая к развитию цитокинового шторма, системного воспалительного ответа, коагулопатии. В отличие от других сепсис-ассоциированных состояний диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), ковид-ассоциированная коагулопатия реализуется преимущественно в тромбозы. Исследователи во всем мире в настоящее время разрабатывают адекватные подходы к диагностике, мониторингу и антикоагулянтной терапии для безопасного и эффективного ведения пациентов с тяжелыми формами COVID-19. Необходимость разработки лабораторного мониторинга обусловлена тем, что у 20% пациентов имеются выраженные изменения показателей гемостаза, при этом у пациентов с тяжелой формой заболевания они присутствуют в 100% случаев. При летальных исходах COVID-19 отмечается выраженное повышение концентрации D-димера и продуктов деградации фибриногена. Таким образом, степень выраженности нарушений гемостаза имеет важное прогностическое значение. Антикоагулянтная терапия внесена в перечень всех рекомендаций как эффективное средство снижения летальности от COVID-19. По-прежнему открытым остаются вопросы рекомендуемых групп и доз антикоагулянтных препаратов. Подход к выбору антикоагулянта должен быть основан не только на факторах риска, особенностях течения заболевания, анамнеза, а также на пожеланиях пациента при длительной терапии на постгоспитальном этапе.

Ключевые слова: антикоагулянты, COVID-19, тромбозы, низкомолекулярные гепарины, прямые оральные антикоагулянты

Для цитирования: Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Третьякова М.В., Шкода А.С., Элалами И., Ди Ренцо Д., Риццо Д., Пятигорская Н.В., Солопова А.Г., Григорьева К.Н., Накаидзе И.А., Митрюк Д.В. Влияние различных видов антикоагулянтной терапии на снижение летальности при COVID-19. *Вестник РАМН*. 2021;76(3):268–278. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1551>

Введение

Коронавирусная инфекция COVID-19 — инфекционное заболевание с широкой палитрой вариантов клинического течения — от бессимптомных форм до внезапной смерти. В процессе изучения течения заболевания учеными по всему миру была выявлена коагулопатия как одно из звеньев патологического процесса, особенно у пациентов с тяжелыми формами [1]. Анализ показал, что 20% пациентов имеют тяжелые нарушения гемостаза, у пациентов с тяжелой формой заболевания нарушения гемостаза присутствуют в 100%. Степень выраженности нарушений гемостаза имеет важное прогностическое значение [1]. Было показано также, что при летальных случаях COVID-19 в лабораторных показателях пациентов отмечалось выраженное повышение концентрации D-димера и продуктов деградации фибриногена [2]. Таким образом, вопросы лабораторного мониторинга и адекватной тромбопрофилактики крайне важны в отношении развития тромботических осложнений в процессе терапии COVID-19.

Эпидемиология тромбозов при COVID-19

В ранних исследованиях из Китая, Нидерландов, Франции и Италии была получена информация о высокой частоте венозных тромбозомболических осложнений у госпитализированных пациентов с COVID-19. При системном анализе 20 исследований А. Di Minno et al. продемонстрировали большой разброс частоты выявленного тромбоза (от 3,3 до 100%) [3]. Наибольшая частота выявлена в одном исследовании, основанном на данных аутопсии (100%-я тромбозомболия легочной артерии (ТЭЛА)) [4], в другом эта частота составила 58% [5]. В девяти исследованиях пациенты были обследованы с использованием ультразвуковой оценки вен ног или компьютерной томографии легочных артерий, при этом частота диагностированных тромбозов составила от 15 до 85%. В 10 исследованиях оценивалась частота тромбозов глубоких вен на фоне тромбопрофилактики, при этом она составила от 8–69%. В 11 исследованиях, оценивающих частоту венозных тромбозов у реанимационных пациентов, она достигала 85%.

Одной из основных причин смерти тяжелых пациентов с COVID-19 является тромбоз. Фатальный тромбоз у ряда пациентов представлен ТЭЛА. D. Wichman et al. у 7 из 12 пациентов, умерших от COVID-19, выявили предшествующий недиагностированный тромбоз глубоких вен, в четырех случаях ответственный за развитие ТЭЛА [5]. Poissy et al. из Франции констатировали наличие ТЭЛА у 22 (21%) из 107 последовательно поступивших пациентов в отделение реанимации. Этот показатель в 3 раза превышает частоту ТЭЛА среди госпитализированных пациентов годом ранее (6,1%) [6].

Диффузные повреждения альвеол сопровождаются микротромбозом легких. Диффузный микротромбоз легких был выявлен швейцарскими учеными S. Lax et al. при проведении 11 аутопсий пациентов, умерших от COVID-19 [4].

Имеются данные о развитии при COVID-19 и артериальных тромбозов, инсультов и инфарктов. При этом наиболее часто отмечался именно цереброваскулярный тромбоз [7]. Кроме того, в литературе описаны атипичные венозные и артериальные тромбозы: тромбоз венозных синусов [8], мезентериальный артериальный и венозный тромбозы [9], тромбоз аортальных графтов [10].

Патогенез тромбозов при COVID-19 и лабораторные характеристики

COVID-19 сопутствует протромботическое состояние, сопряженное с высоким уровнем летальности среди госпитализированных пациентов. SARS-CoV-2 использует рецептор к АПФ2 (ангиотензин-превращающий фер-

мент 2) для транспорта внутрь клеток различных органов (пневмоциты альвеолярного эпителия, эпителий почечных канальцев, гепатоциты, энтероциты, кардиомиоциты), а также в эндотелий.

Сама вирусная инфекция и вызванный ею каскад реакций приводят к развитию:

- модуляции иммунного ответа;
- активации провоспалительных цитокинов, приводя к развитию эндотелиальной дисфункции и апоптозу [11];
- ДВС-синдрома;
- тромботической микроангиопатии;
- полиорганной дисфункции.

Результатом эндотелиальной дисфункции является развитие вазоконстрикции, воспаления и гиперкоагуляционного состояния. Протромботическое состояние пациентов, клинически проявляемое как артериальными, так и венозными тромбозами, оценивается рядом гемостазиологических показателей, основным из которых является D-димер. Высокие показатели концентрации D-димера коррелируют с повышенной летальностью [12–14].

Несмотря на то что этот процесс не уникален для вируса SARS-CoV-2, системные коагулопатии, наблюдаемые у пациентов с тяжелой инфекцией COVID-19, имеют характерные признаки, такие как повышение концентрации D-димера, особенно у тяжелых пациентов, и корреляция этого показателя с частотой летальных исходов. При этом отмечаются умеренное удлинение протромбинового времени, активированного частичного тромбопластического времени (АЧТВ) и снижение количества тромбоцитов, которые не могут служить предикторами тяжести состояния [15].

A.D. Makatsariya¹, E.V. Slukhanchuk^{1, 2}, V.O. Bitsadze¹, J.Kh. Khizroeva¹,
M.V. Tretyakova¹, A.S. Shkoda³, I. Elalamy^{1, 4}, G. Di Renzo^{1, 5}, G. Rizzo^{1, 6}, N.V. Pyatigorskaya¹,
A.G. Solopova¹, K.N. Grigoreva¹, I.A. Nakaidze¹, D.V. Mitryuk⁷

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

³ L.A. Vorokhobov City Clinical Hospital No. 67, Moscow, Russian Federation

⁴ Department of Thrombosis Center, Tenon University Hospital, Medicine Sorbonne University, Paris, France

⁵ Center for Prenatal and Reproductive Medicine, University of Perugia, Perugia, Italy

⁶ Maternal Fetal Medicine Department of Ospedale Cristo Re Roma,
University of Roma Tor Vergata, Rome, Italy

⁷ State Medical and Pharmaceutical University named after Nicolae Testemitanu, Chisinau, Moldova

The Effect of Various Types of Anticoagulant Therapy on the Reduction of Mortality in COVID-19

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a viral infection that, in severe course, leads to the development of a cytokine storm, systemic inflammatory response and coagulopathy. Unlike other sepsis-associated disseminated intravascular coagulopathy, COVID-19 induced coagulopathy is realized mainly in thrombosis. Researchers around the world are currently developing adequate diagnostic, monitoring and anticoagulant therapy approaches to safely and effectively manage patients with severe COVID-19. The need to develop laboratory monitoring is due to the fact that 20% of patients have changes in hemostasis indicators, while in patients with a severe form of the disease, they are present in 100% of cases. In case of deaths from COVID-19, there is an increase in the concentration of D-dimer and fibrinogen degradation products. Thus, the severity of hemostasis disorders has an important prognostic value. Anticoagulant therapy is included in the list of all recommendations as an effective means of reducing mortality from COVID-19. The questions of the recommended groups and doses of anticoagulant drugs are still open. The approach to the choice of an anticoagulant should be based not only on risk factors, characteristics of the course of the disease, anamnesis, but also on the wishes of the patient during long-term therapy at the post-hospital stage.

Keywords: anticoagulants, COVID-19, thrombosis, low-molecular-weight heparin, direct-acting oral anticoagulants

For citation: Makatsariya AD, Slukhanchuk EV, Bitsadze VO, Khizroeva JKh, Tretyakova MV, Shkoda AS, Elalamy I, Di Renzo G, Rizzo G, Pyatigorskaya NV, Solopova AG, Grigoreva KN, Nakaidze IA, Mitryuk DV. The Effect of Various Types of Anticoagulant Therapy on the Reduction of Mortality in COVID-19. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(3):268–278. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1551>

У пациентов с COVID-19 отмечается выраженное повышение концентрации фибриногена и продуктов его деградации [2]. Наряду с фибриногеном повышаются и другие провоспалительные маркеры, такие как прокальцитонин [16], С-реактивный белок и ферритин [16]. Концентрация фактора Виллебранда (ФВ) также растет, в некоторых случаях значительно [17]. Снижение концентрации ADAMTS13, отмечаемое у некоторых больных, связывают с развитием тромботической микроангиопатии [18]. Помимо вышеуказанных изменений, определяется активация комплемента как альтернативного, так и лектинового путей [19].

При взаимодействии SARS-CoV-2 с Toll-подобным рецептором происходит массивный выброс провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли, колониестимулирующего фактора гранулоцитов, интерферона, моноцитарного хемоаттрактантного белка 1, интерлейкина (IL) 1–6, фактора эндотелиальной адгезии, макрофагального воспалительного белка 1α [20]. Во всех случаях тяжелого течения COVID-19 отмечается цитокиновый шторм, приводящий к выраженной активации клеток эндотелия и прогрессированию тромбовоспалительного процесса.

В исследовании, проведенном С. Magro et al., было показано, что у пациентов с COVID-19 и тяжелой дыхательной недостаточностью имелись признаки системного прокоагулянтного состояния, такие как сетчатое ливедо — дерматологический симптом генерализованного микротромбоза, а также выраженное повышение концентрации D-димера. Гистологические и иммуногистохимические исследования кожи и легких выявили микрососудистые повреждения и тромбозы на фоне активации альтернативного (AP) и лектинового (LP) путей активации комплемента. Была выявлена совместная локализация SARS-CoV-2-специфических гликопротеинов с компонентами комплемента в легких и коже. Таким образом, исследование С. Magro et al. продемонстрировало, что у тяжелых пациентов с COVID-19 возникала катастрофическая комплемент-зависимая тромботическая микроангиопатия с длительной активацией AP и LP. При гистологическом исследовании были выявлены отложения комплексов комплемента C5b-9, C4d и MASP2 в микрососудах легких и кожи [19]. За формированием комплексов комплемента следовали процессы активации системы гемостаза с формированием фибриновых тромбов [21]. Процесс активации эндотелия сопровождается выбросом большого количества мультимеров ФВ, обладающих высокой тромбогенностью. Также за активацией эндотелия следует активация гемостаза, опосредованная тканевым фактором, постепенно развиваются коагулопатия, нарушения процессов фибринолиза и, как следствие, тяжелая полиорганная недостаточность на фоне ДВС-синдрома. Гистологические находки сочетались с нетипичной клинической картиной острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Тяжесть состояния пациентов объяснялась больше патологическими изменениями в капиллярах альвеол, тромботическим микрососудистым повреждением и в меньшей степени — вирусными цитопатическими или фибропролиферативными изменениями.

Повреждение эндотелия и активация системы комплемента при COVID-19 сопровождаются привлечением в очаг нейтрофилов. Гранулоцитопоз в костном мозге активируется инфекционными агентами, а также определенными цитокинами, после чего нейтрофилы поступают в кровь. Исследования показали, что нейтрофилия в тка-

нях легких у пациентов с COVID-19 сочетается с плохим прогнозом течения заболевания, сама по себе усиливая процессы активации комплемента [22]. После попадания в очаг нейтрофилы проходят процесс активации с участием микроокружения. Далее происходит дегрануляция с выделением содержимого гранул и фагоцитоз патогенов [23]. Нейтрофильные внеклеточные ловушки (NETs) представляют собой сети из внутриклеточной ДНК и внутриклеточных гранул, содержащих гистоны, которые нейтрофилы выбрасывают при активации (нетозе). Ранее считалось, что формирование NETs является финальным событием жизни нейтрофилов, позднее оказалось, что некоторые нейтрофилы сохраняются, становятся безядерными и вызывают дальнейшее повреждение тканей. Сети хроматина в NETs разрушают альвеолярно-капиллярный барьер, повреждают эндотелий, нарушают целостность сосуда и способствуют кровоизлиянию [24]. Внеклеточные ловушки становятся каркасом для адгезии тромбоцитов и построения тромбов, они способствуют расщеплению ингибитора тканевого фактора и стимуляции Ха-фактора. NETs, вырабатываемые в огромном количестве в условиях новой вирусной инфекции, способствуют повреждению эндотелия, активации тромбоцитов, развитию альвеолита и множеству других процессов, которые в итоге запускают внутрисосудистое свертывание. Формирование NETs и регуляция их выработки представляют собой патогенетический механизм развития таких тромботических аутоиммунных состояний, как антифосфолипидный синдром, гепарин-индуцированные тромбоцитопения/тромбоз, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, еще раз подтверждая важнейшую роль нейтрофилов в иммунотромбозе [25].

Активация системы свертывания крови — основное событие, приводящее к коагулопатии потребления и внутрисосудистому свертыванию в микроциркуляторном русле. Массивные отложения фибрина в ответ на внедрение инфекции являются следствием не только внутрисосудистого свертывания крови, но и гипофибринолиза в результате как потребления естественных антикоагулянтов, так и наличия предрасполагающих скрытых или явных дефектов системы гемостаза, сопутствующих заболеваний и пр. Нарушения микроциркуляции приводят к затрудненной перфузии органов и формированию полиорганной недостаточности при прогрессировании нарушений в системе гемостаза. ДВС-синдром — неотъемлемая часть патогенеза шоковых состояний, в первую очередь септического шока [26].

Активация эндотелия сопровождается выбросом большого количества мультимеров ФВ, обладающих высокой тромбогенностью. Мультимеры ФВ имеют огромный потенциал связывания с тромбоцитами, высокотромбогенны и подвергаются ферментному разрушению на более мелкие фрагменты с меньшей тромбогенностью до попадания в кровотоки. Резка мультимеров происходит при участии ADAMTS13-протеаз (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif member 13) из семейства металлопротеиназ. Этот процесс активируют тромбоциты и фактор VIII [27]. Избыток мультимеров ФВ не только характерен для первичных тромботических микроангиопатий, но и является важным прогностическим маркером тяжелых воспалительных процессов [28].

Как показали исследования, развитию тромботических осложнений у пациентов с COVID-19 способствует и появление антифосфолипидных антител. Циркуляция антифосфолипидных антител, характерная для антифосфолипидного синдрома, возможна также на фоне по-

вреждения эндотелия при тяжелом течении вирусной инфекции. Антифосфолипидные антитела влияют на все звенья системы гемостаза, смещая равновесие в сторону прокоагулянтного потенциала. Их влияние распространяется на функцию естественных антикоагулянтов, регуляцию фибринолиза, первичный и вторичный гемостаз, защитные свойства эндотелия. Антифосфолипидные антитела обладают также и нетромбогенными эффектами, такими как индукция апоптоза, нарушение баланса Th1/Th2, активация и отложение комплексов комплемента, активация нейтрофилов, моноцитов, гиперпродукция TNF-альфа, хемокинов и т.д. [29].

Антифосфолипидные антитела могут приводить к функциональному дефициту ADAMTS-13, являясь нейтрализующими антителами. Приобретенный дефицит ADAMTS-13 на фоне массивной циркуляции антифосфолипидных антител приводит к развитию угрожающих жизни тромбозов и полиорганной недостаточности.

Модели оценки факторов риска тромбоза у пациентов с COVID-19

Для оценки риска тромбоза у пациентов с COVID-19 могут быть использованы шкалы оценки риска. Так, например, при оценке рисков по шкалам Geneva [30] и PADUA [31] все пациенты с COVID-19 будут отнесены к группе высокого риска, требующей начала тромбопрофилактики. При использовании шкалы IMPROVEDD [32] пациентами высокого риска будут являться только реанимационные больные. Повышают степень риска пациентов дополнительные факторы, такие как возраст старше 60 лет (Geneva, IMPROVE и IMPROVEDD) или индекса массы тела (ИМТ) более 30 кг/м² (Geneva, PADUA). В опубликованном консенсусе по оценке риска тромбозов у пациентов с COVID-19 было предложено использовать шкалы PADUA и IMPROVE [33] для оценки риска развития тромбозов у пациентов с легкой и средней тяжести течением заболевания. Всех госпитализированных пациентов следует относить к группе высокого риска [34] (табл. 1).

Эффект от использования антикоагулянтов при COVID-19

Частота тромбоэмболических осложнений среди реанимационных больных с COVID-19 достигает 69% [36–38]. Антикоагулянтная терапия внесена в перечень всех

рекомендаций как потенциально эффективное средство снижения летальности от COVID-19.

Однако по-прежнему обсуждаются рекомендуемые дозы, а также группы антикоагулянтных препаратов: необходимы ли терапевтические дозы или достаточно тромбопрофилактики; возможно ли использование пероральных антикоагулянтов или необходимы парентеральные формы.

Ранние исследования в области COVID-19 The Shanghai Clinical Treatment Expert Group уже показали эффективность использования антикоагулянтов в лечении тяжелых пациентов [39]. В исследовании J. Llitjos не было выявлено разницы в клинической эффективности применения профилактических (1 летальный случай из 8 пациентов) и лечебных (2 летальных случая из 18 пациентов) доз антикоагулянтов, однако ввиду небольшого количества участников результаты нельзя считать информативными [38]. Результаты исследования J. Thachil свидетельствуют о необходимости подбора терапевтических доз антикоагулянтов на основании показателей D-димера [40]. Частота развития осложнений в виде кровотечений одинакова у пациентов, использующих как терапевтические, так и профилактические дозы антикоагулянтов [41].

Гепарины

Нефракционированные гепарины. Гепарин, получаемый на фармакологических производствах преимущественно путем экстракции из животных тканей (слизистой свиньи), содержит смесь молекул гепарина с различным молекулярным весом и носит название «нефракционированный гепарин» (НФГ). НФГ и низкомолекулярные гепарины (НМГ) — эноксапарин натрия, надропарин кальция, дальтепарин натрия являются наиболее часто применяемыми парентеральными антикоагулянтами [42].

Гепарин относится к классу гликозаминогликанов (ГАГ). ГАГ — группа полисахаридов, состоящих из повторяющихся дисахаридных последовательностей. К этой группе относятся также и такие вещества, как гепаран сульфат (ГС), хондроитин сульфат и др.

Антикоагулянтный эффект гепарина основан на взаимодействии между плазменным ингибитором сериновых протеиназ антитромбином (АТ) и тромбином или фактором ха (FXa). Взаимодействуя с АТ, гепарин также способен подавлять факторы VIIa, IXa, XIa и каликреин. Связываясь в определенном участке с АТ, гепарин облегчает взаимодействие его с тромбином или FXa. Этот участок называется пентасахаридной последовательностью. Кроме того, АТ сам претерпевает конформаци-

271

Таблица 1. Сравнительная характеристика шкал оценки риска тромбозов для пациентов с COVID-19 [35]

Geneva [30]	Padua [31]	IMPROVE [33]	IMPROVEDD [32]
Гиперкоагуляция — 2 балла	Ограничение подвижности (3 дня) — 3 балла	Иммобилизация более 1 дня — 1 балл	Иммобилизация более 1 дня — 1 балл
Дыхательная недостаточность — 2 балла	Сердечная/легочная недостаточность — 1 балл	Пребывание в общей или кардиореанимации — 1 балл	Пребывание в общей или кардиореанимации — 1 балл
Острая инфекция — 2 балла	Острая инфекция или ревматологические нарушения — 1 балл		D-димер более 2 норм
Иммобилизация (активность менее 30 мин в день) — 1 балл			
Сумма баллов — 7	Сумма баллов — 5	Сумма баллов — 2	Сумма баллов — 2 + D-димер
Высокий риск ≥ 3	Высокий риск ≥ 4	Низкий риск 0–2 балла	Высокий риск

онные изменения после связывания с гепарином. Эти изменения в 2 раза повышают его сродство к тромбину и в 100 раз — к FXa [43]. Противотромботический эффект гепарина также обусловлен неантикоагулянтными свойствами: усилением выделения ингибитора пути тканевого фактора (TFPI); влиянием на фибринолитическую активность; связыванием с хемокинами и цитокинами; активацией факторов роста.

Гепарин — успешно используемый с 1980-х годов антикоагулянт, обладающий известными и обратимыми побочными эффектами. Наличие эффективного антидота делает использование гепарина безопасным.

Гликозаминогликаны находятся в большинстве клеток млекопитающих, и именно они используются *Sarogaviridae* для проникновения внутрь клетки и связывания спайк-белка с целями гепарансульфата в протеогликанах. Ранее уже было показано, что гепарин ингибирует SARS-ассоциированное проникновение в клетку коронавируса штамма HRS1 путем замещения поверхностных протеогликанов [44].

В недавнем исследовании продемонстрировано, что гепарин способен подавлять инвазию SARS-CoV-2 дозозависимо в концентрациях 6,25–200 мг/мл⁻¹. Это дает возможность рассматривать гепарин как важный препарат в области профилактики, а также по-новому взглянуть на данный вид макромолекул в связи с их противовирусным действием [45].

Гепарин препятствует проникновению в клетку SARS-CoV-2 через АПФ-рецепторы, блокируя спайк-белок вируса [46].

Продолжаются исследования в области противовоспалительных эффектов гепаринов. Как предполагает F. Belen-Arak, гепарин оказывает непосредственное воздействие на вирус, блокируя протеазы хозяина [47]. Гепарины также могут препятствовать нарастанию выраженности цитокинового шторма, который имеет место при COVID-19 [48]. Имеются также данные о том, что активация X-фактора способствует прогрессированию воспалительных реакций [49].

Противовоспалительные механизмы действия гепарина и его производных можно условно разделить на две группы: взаимодействие с растворимыми лигандами плазмы (хемокинами, цитокинами, белками комплекса) и взаимодействие с рецепторами и молекулами на поверхности клеток. Способствуя подавлению активации тромбина антитромбином, гепарин оказывает влияние и на мишени тромбина, такие как активированный рецептор протеазы-1 (protease activated receptor-1, PAR-1). PAR-рецепторы являются участниками провоспалительного ответа. Таким образом, гепарин подавляет воспалительный ответ одновременно с антикоагуляцией.

Гепарин оказывает влияние на все этапы миграции и экстравазации лейкоцитов. Противовоспалительные эффекты гепарина осуществляются через блокаду селектина, подавление генерации тромбина и брадикинина, связывание провоспалительных цитокинов [50].

Для мониторинга гепаринотерапии стандартно используется показатель АЧТВ. Однако у пациентов с COVID-19 значительное влияние на этот показатель могут оказывать высокие концентрации фактора VIII и фибриногена, а также присутствие волчаночного антикоагулянта [51]. Таким образом, к мониторингу дозы гепарина имеет смысл добавлять оценку анти-Xa-активности [52].

Низкомолекулярные гепарины. С целью снижения риска кровотечения при использовании НФГ путем фраг-

ментации химическим и ферментативным путями были созданы новые гепарины — низкомолекулярные (НМГ). В настоящее время существует много видов НМГ, различных производителей и созданных разными методами, что обуславливает отличия в биологической активности этих препаратов. Изменение структуры молекулы гепарина, уменьшение молекулярной массы почти в 3 раза повлекли и изменения в фармакокинетике и фармакодинамике. НМГ имеют ряд преимуществ перед НФГ, обладая большей биодоступностью, лучшим расчетом дозы, а также меньшим количеством побочных реакций. Для НМГ характерны больший период полужизни, меньшая степень связывания с белками, меньшее сродство к ФВ, превалирование почечного клиренса над клеточным, меньшая длительность связывания с клетками эндотелия (и соответственно в 2–4 раза более длительная циркуляция в плазме крови).

Большинство проведенных исследований, касающихся противотромботической профилактики и терапии у пациентов с COVID-19, оценивали эффективность НМГ. Было показано, что антикоагулянтная терапия обладает не только прямым антитромботическим эффектом, но и противовирусным, так как гепарин нарушает связывание вируса с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 [42]. У пациентов со значительным повышением уровня D-димера (более чем в 6 раз выше верхней границы нормы) было обнаружено снижение смертности при использовании гепарина примерно на 20% (32,8 против 52,4%) [39, 53].

Заметное повышение уровня D-димера может быть связано с интенсивным воспалением, стимулирующим фибринолиз в легких [54].

На основе модели иммунотромбоза, которая имеет двунаправленную связь между иммунной системой и выработкой тромбина, блокирование тромбина гепарином может ослабить воспалительную реакцию [55]. J. Li et al. в своем метаанализе пришли к выводу, что лечение НМГ в течение первых 7 дней от начала развития ОРДС снижает риск 7-дневной смертности на 48% и риск 28-дневной смертности — на 37%, а также значительно улучшает соотношение PaO₂/FiO₂ (особенно выражен этот эффект был в подгруппе, получающей высокие дозы НМГ ≥ 5000 единиц в день) [56]. Гепарин эффективен при сердечной недостаточности, развитии микрососудистых нарушений, так как ишемия субэндокардиального слоя приводит к потере его естественных антикоагулянтных свойств [57].

Использование гепарина уменьшает воспаление миокарда, что особенно важно у пациентов с SARS-CoV-2, так как у них высок риск инсульта и острого коронарного синдрома [58–60]. N. Tang et al. представили работу, в которую было включено 449 пациентов с тяжелой формой COVID-19, из них 99 (22%) получали гепарин (в основном НМГ) в профилактических дозах. Уровень смертности на 28-й день был одинаков у всех пациентов вне зависимости от приема гепарина. Несмотря на это, если к пациентам применить шкалу сепсис-индуцированной коагулопатии, можно сделать вывод, что антикоагулянтная терапия НМГ была ассоциирована с лучшим прогнозом (40,0 против 64,2%, *p* = 0,029) [39, 53].

Таким образом, гепаринотерапия значительно улучшает прогноз у тяжелых пациентов с присоединившейся коагулопатией. НМГ обладает противовоспалительным эффектом, что важно в условиях терапии COVID-19 при резком повышении концентрации провоспалительных цитокинов.

По сравнению с НФГ, НМГ имеют неоспоримые преимущества у пациентов с COVID-19, а именно: их однократное в сутки введение, в связи с этим снижение количества контактов с пациентом и риска заражения персонала COVID-19; более предсказуемая фармакокинетика в связи с меньшим связыванием с белками плазмы, особенно белками острой фазы; меньший риск развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении. В отличие от пероральных форм гепарины можно использовать у крайне тяжелых пациентов.

Новые оральные антикоагулянты

До конца не ясно, все ли препараты, обладающие анти-Ха-активностью, оказывают противовоспалительное действие. По данным некоторых исследований, ривароксабан подавляет течение воспалительных реакций и апоптоз [61]. Согласно другому исследованию, аписабан также снижает выраженность воспалительных реакций и улучшает выживаемость среди тяжелых пациентов с COVID-19 наряду с гепаринами [62].

Использование оральных антикоагулянтов целесообразно благодаря их меньшей зависимости от функции почек, меньшим рискам развития кровотечения и передачи инфекции в связи с непродолжительным контактом с медперсоналом по сравнению с использованием парентеральных препаратов. Однако большинство новых оральных антикоагулянтов (НОАК), в отличие от НМГ, обладают нежелательным взаимодействием с другими лекарственными веществами, например с противовирусными средствами, через влияние на Р-гликопротеин и микросомальный фермент СУР3А4 (табл. 2).

По сравнению с НФГ НОАК, такие как аписабан, высокоэффективны, не нуждаются в лабораторном мониторинге, обладают меньшей вариабельностью фармакодинамики и фармакокинетики [64–66].

Исследования показали, что аписабан также обладает противовоспалительными свойствами, как гепарин и НМГ, прежде всего за счет подавления продукции супероксида [64, 67]. В недавно проведенном исследовании было показано, что аписабан — безопасное и эффективное лекарственное средство, выступающее альтернативой гепаринам в лечении тяжелых пациентов с COVID-19 [68].

Фондапаринукс

Фондапаринукс представляет собой непрямого ингибитора фактора Ха для подкожного введения. Препарат используется в качестве профилактики венозных тромбозов [69]. В отличие от прямых оральных антикоагулянтов, он не вступает во взаимодействие с противовирусными препаратами, а значит, может быть кандидатом в препараты выбора у нетяжелых госпитализированных пациентов с COVID-19.

Сулодексид

Сулодексид — сульфатированный полисахаридный комплекс, который получают из слизистой тонкой кишки свиней. Он состоит из гликозаминогикана (80%) и дерматансульфата (20%). Препарат обладает биологической доступностью как при парентеральном, так и пероральном приеме. При пероральном приеме сулодексид обуславливает минимальный риск развития кровотечений, а также сохраняет ряд важных эффектов на структуру и функцию клеток эндотелия и внеклеточный матрикс. К этим эффектам относят предотвращение повреждения и восстановление целостности сосудистой стенки, препятствие химическому, токсическому и метаболическому повреждению эндотелия, регуляцию взаимодействий эндотелия с клетками крови, подавление воспалительной и пролиферативной реакции микрососудов [70]. При пероральном приеме биодоступность препарата составляет 40%. Он значительно снижает концентрацию фибриногена и PAI-I (ингибитор активатора плазминогена-1), обладает эффектами антитромбина, безопасен при использовании у пациентов с почечной недостаточностью. Метаанализ показал, что использование сулодексида в сравнении с плацебо приводит к снижению смертности, частоты развития инфаркта миокарда и тромбоза глубоких вен без увеличения рисков кровотечения [63]. A. Gonzalez-Ochoa et al. показали, что при использовании сулодексида у пациентов с COVID-19 реже возникает необходимость госпитализации в стационар и кислородной поддержки, однако значительного влияния на показатель смертности выявлено не было [71].

Аспирин

Иммунные нарушения и гиперкоагуляция — патофизиологические звенья вирусного сепсиса при COVID-19.

Таблица 2. Лекарственные взаимодействия НОАК [63]

Базовая терапия при COVID-19	Антагонисты витамина К	Дабигатран	Аписабан	Ривароксабан	Эдоксабан
Глюкокортикоиды	Незначительное потенцирование	—	—	—	—
Лопивавир/ритонавир	Индукция СУРС29. Снижение эффекта	Подавление Р-гликопротеина. Потенцирование эффекта	Подавление СУР3А4 и Р-гликопротеина, снижение дозы на 50%	Подавление СУР3А4 и Р-гликопротеина. Совместно не используются	Подавление Р-гликопротеина. Совместно не используются
Толицизумаб	—	—	Повышение экспрессии СУР3А4	—	—
Рибавирин	? Снижение абсорбции, снижение эффекта	—	—	—	—
Азитромицин	? Механизм потенцирования эффекта	Подавление Р-гликопротеина, незначительное потенцирование эффекта	—	—	Подавление Р-гликопротеина, снижение дозы до 30 мг

Тромбоциты являются одними из участников патогенеза сепсиса и тромбоза, а значит, и возможными мишенями в терапии осложнений [72, 73]. Помимо участия в реакциях тромбоза и гемостаза, тромбоциты обладают иммуномодуляторной активностью, включая про- и противовоспалительный ответ, например, при микробной инвазии. Взаимодействия тромбоцитов с нейтрофилами способствуют выделению цитокинов, активации эндотелия, формированию нейтрофильных внеклеточных ловушек и др. [74]. Противовоспалительный эффект обеспечивается подавлением тромбоцитами макрофаг-зависимых реакций воспаления [75].

Аспирин подробно изучался у пациентов с ОРДС. Была доказана его эффективность в отношении острого повреждения легких как у реанимационных больных, так и на догоспитальном этапе [76, 77].

Международные рекомендации по выбору антикоагулянтов при COVID-19

Международной ассоциацией по тромбозу и гемостазу (ISTH) было рекомендовано использование противотромботической профилактики у всех госпитализированных с COVID-19. Исключение составили пациенты с активным кровотечением и тромбоцитопенией [78].

К пациентам низкой степени риска тромботических осложнений с COVID-19 относят пациентов без известных факторов риска тромбозов, D-димер у которых повышен менее чем в 3 раза от нормы. У пациентов с нормальной массой тела рекомендовано использование препарата выбора — НМГ, например эноксапарина, в дозе 40 мг в сутки подкожно ежедневно. Для пациентов с ожирением, индекс массы тела (ИМТ) которых более 40, необходимо корректировать дозу [79]. При наличии у пациента почечной недостаточности доза НМГ должна снижаться (например, эноксапарин 30 мг подкожно ежедневно) либо следует использовать НФГ. При выраженных либо нестабильных нарушениях функции почек предпочтение следует отдавать подкожному введению НФГ. Для пациентов с ожирением и почечной недостаточностью возможно использовать повышенные дозы НФГ (например, подкожно каждые 8 ч по 75 тыс. Ед.) [80]. При стандартных дозах НМГ контроль анти-Ха-активности не проводится, однако он необходим у пациентов с ожирением. При этом оптимальным значением анти-Ха-активности является 0,2–0,5 Ед/мл при заборе крови через 4 ч после подкожного введения препарата [81]. В случаях когда у пациентов с почечной недостаточностью использование НФГ невозможно, методом выбора служит фондапаринукс — 2,5 мг подкожно ежедневно.

В группу со средней степенью риска следует отнести пациентов с более чем трехкратным повышением концентрации D-димера, рассчитанным средним уровнем риска по шкалам Каприни, IMPROVE и PADUA. Все пациенты с тяжелым течением COVID-19 в отсутствие других факторов риска должны быть отнесены, как минимум, к этой группе [82]. У пациентов со средним риском тромбоэмболических осложнений рекомендуется использовать повышенные дозы НМГ (например, эноксапарин — 40 мг подкожно каждые 12 ч для пациентов с ИМТ менее 40 или 0,5 мг/кг подкожно ежедневно у пациентов с ожирением) [83]. У пациентов с почечной недостаточностью показано назначение НФГ в высоких дозах.

К группе высокого риска тромботических осложнений относят пациентов не только с наличием факторов риска, но и с повышением концентрации D-димера в 6 раз и более, а также с внезапным снижением сатурации, появлением необходимости в искусственной вентиляции легких (в отсутствие явных причин, например радиологических признаков увеличения площади поражения легких), присоединением органной недостаточности [84]. В случае высокого риска тромботических осложнений при тяжелом течении COVID-19 необходимо назначение терапевтических доз НМГ, таких как эноксапарин — 1 мг/кг подкожно каждые 12 ч для пациентов с клиренсом креатинина выше 30 мл/мин или ежедневно при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин внутривенно подобранную дозу НФГ. На фоне использования НФГ по возможности необходимо оценивать анти-Ха-активность, так как на фоне COVID-19 АЧТВ у пациентов исходно повышен [85]. У пациентов с ожирением показано использование эноксапарина в дозе 1 мг/кг подкожно каждые 12 ч при клиренсе креатинина выше 30 мл/мин с оценкой анти-Ха-активности (оптимально 0,6–1,0 Ед/мл) [42]. При одновременном повышенном риске кровотечения предпочтение отдается НФГ, так как он обладает меньшим временем полужизни и имеет легко обратимый эффект. Внутривенное введение НФГ имеет преимущества у пациентов, которые планируют инвазивные процедуры, у пациентов в крайне тяжелом состоянии, у которых высок риск развития почечной недостаточности, а также у пациентов, находящихся на диализе. При наличии противопоказаний к использованию гепарина возможно применение фондапаринукса, подобранного строго по весу пациента [86]. У тяжелых пациентов с почечной недостаточностью при наличии противопоказаний к гепарину оправдано назначение внутривенно аргатробана [87] (табл 3.).

Важная тема — использование пациентами антикоагулянтов после выписки из стационара. Следует еще раз остановиться на необходимости тщательной оцен-

Таблица 3. Сравнительная оценка основных используемых антикоагулянтов у пациентов с COVID-19

Осложнения	НМГ	НФГ	НОАК
Пути и кратность приема	Однократно подкожно	Дважды в сутки подкожно	Однократно перорально
Риск ГИТ	Низкий	Высокий	Отсутствует
Предсказуемая фармакокинетика	+	– У тяжелых пациентов	+
Использование у крайне тяжелых больных	+	+	–
Взаимодействие с противовирусными препаратами	Нет	Нет	Есть
Противовоспалительный эффект	+	+	?

Примечание. НМГ — низкомолекулярный гепарин; НФГ — нефракционированный гепарин; НОАК — новые оральные антикоагулянты; ГИТ — гепарин-индуцированная тромбоцитопения.

ки дополнительных маркеров риска тромбоза, таких как предполагаемый длительный период иммобилизации или ограниченная физическая активность во время карантина, лабораторные показатели (D-димер, С-реактивный белок, ферритин, лактат дегидрогеназа). В домашних условиях профилактика может продолжаться в виде использования как НМГ, так и НОАК, особенно при нежелании пациента использовать парентеральные формы препаратов. Длительность проведения профилактики в домашних условиях оценивается индивидуально, принимая во внимание риски кровотечений.

Заключение

С момента возникновения пандемии новой коронавирусной инфекции до настоящего времени продолжают множественные исследования, касающиеся изучения как самого вируса, так и различных звеньев патогенеза заболевания, возможностей коррекции состояния и снижения летальности от COVID-19. Уже не требует доказательств тот факт, что все госпитализированные с COVID-19 пациенты находятся в зоне высокого риска развития тромботических осложнений и нуждаются в антикоагулянтах. С целью персонализации рисков развития тромбозов у пациентов с COVID-19 разработаны шкалы оценки, которые необходимо использовать не только у госпитализированных пациентов, но и при проведении терапии в амбулаторных условиях с учетом дополнительных факторов риска. Выбор антикоагулянта проводится как на основании выявленных

факторов риска и других особенностей течения заболевания и анамнеза, а также с учетом пожеланий пациента о длительной терапии на постгоспитальном этапе в случаях, когда это допустимо.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта РФФИ № 20-04-60274.

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

Участие авторов. А.Д. Макария — анализ и экспертная оценка информации статьи; Е.В. Слуханчук — системное изложение проблемы, систематизация и финальное редактирование обзора; В.О. Бицадзе — системное изложение проблемы; Д.Х. Хизроева — системное изложение проблемы; М.В. Третьякова — поиск публикаций по теме статьи; А.С. Шкода — поиск публикаций по теме статьи; И. Элалами — анализ и экспертная оценка информации статьи; Д. Ди Ренцо — анализ и экспертная оценка информации статьи; Д. Риццо — анализ и экспертная оценка информации статьи; Н.В. Пятигорская — написание текста рукописи; А.Г. Солопова — системное изложение проблемы; К.Н. Григорьева — написание текста рукописи; И.А. Накаидзе — написание текста рукописи; Д.В. Митрюк — написание текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию рукописи до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–513. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844–847. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
- Di Minno A, Ambrosino P, Calcaterra I, Di Minno MND (eds). *Maintaining Hemostasis and Preventing Thrombosis in COVID-19. Part I: COVID-19 and Venous Thromboembolism: A Meta-analysis of Literature Studies. Seminars in thrombosis and hemostasis*. Thieme Medical Publishers; 2020.
- Lax SF, Skok K, Zechner P, et al. Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome: results from a prospective, single-center, clinicopathologic case series. *Ann Intern Med*. 2020;173(5):350–361. doi: <https://doi.org/10.7326/M20-2566>
- Wichmann D, Sperhake J-P, Lütgehetmann M, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2020;173(4):268–277. doi: <https://doi.org/10.7326/M20-2003>
- Poissy J, Goutay J, Caplan M, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: awareness of an increased prevalence. *Circulation*. 2020;142(2):184–186. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430>
- Rey JR, Caro-Codón J, Pineda DP, et al. Arterial thrombotic complications in hospitalized patients with COVID-19. *Revista Espanola de Cardiologia (English ed.)*. 2020;73(9):769. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rec.2020.05.008>
- Hughes C, Nichols T, Pike M, Subbe C, Elghenzai S. Cerebral venous sinus thrombosis as a presentation of COVID-19. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2020;7(5):001691. doi: https://doi.org/10.12890/2020_001691
- Vulliamy P, Jacob S, Davenport RA. Acute aorto-iliac and mesenteric arterial thromboses as presenting features of COVID-19. *Brit J Haematol*. 2020;189(6):1053–1054. doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.16760>
- Giacomelli E, Dorigo W, Fargion A, et al. Acute thrombosis of an aortic prosthetic graft in a patient with severe COVID-19 — related pneumonia. *Ann Vasc Surg*. 2020;66:8–10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2020.04.040>
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417–1418. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
- Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(8):1995–2002. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14888>
- Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020;191:9–14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.024>
- Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1089–1098. doi: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>
- Liao D, Zhou F, Luo L, et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Haematology*. 2020;7(9):e671–e678. doi: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30217-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30217-9)
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a

- retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
17. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1089–1098. doi: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>
 18. Huisman A, Beun R, Sikma M, et al. Involvement of ADAMTS13 and von Willebrand factor in thromboembolic events in patients infected with SARS-CoV-2. *Int J Lab Hematol*. 2020;42(5):e211–e212. doi: <https://doi.org/10.1111/ijlh.13244>
 19. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res*. 2020;220:1–13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007>
 20. Hui DSC, Zumla A. Severe acute respiratory syndrome: historical, epidemiologic, and clinical features. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33(4):869–889. doi: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2019.07.001>
 21. Chaturvedi S, Braunstein EM, Yuan X, et al. Complement activity and complement regulatory gene mutations are associated with thrombosis in APS and CAPS. *Blood*. 2020;135(4):239–251. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2019003863>
 22. Yen Y-T, Liao F, Hsiao C-H, et al. Modeling the early events of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection in vitro. *J Virol*. 2006;80(6):2684–2693. doi: <https://doi.org/10.1128/JVI.80.6.2684-2693.2006>
 23. Nicolás-Ávila JÁ, Adrover JM, Hidalgo A. Neutrophils in homeostasis, immunity, and cancer. *Immunity*. 2017;46(1):15–28. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.12.012>
 24. Kobasa D, Jones SM, Shinya K, et al. Aberrant innate immune response in lethal infection of macaques with the 1918 influenza virus. *Nature*. 2007;445(7125):319–323. doi: <https://doi.org/10.1038/nature05495>
 25. Kambas K, Mitroulis I, Ritis K. The emerging role of neutrophils in thrombosis — the journey of TF through NETs. *Front Immunol*. 2012;3:385. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00385>
 26. Levi M, ten Cate H, van der Poll T, van Deventer SJ. Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in sepsis. *JAMA*. 1993;270(8):975–979.
 27. Cao W, Krishnaswamy S, Camire RM, et al. Factor VIII accelerates proteolytic cleavage of von Willebrand factor by ADAMTS13. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(21):7416–7421. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0801735105>
 28. Hyun J, Kim HK, Kim J-E, et al. Correlation between plasma activity of ADAMTS-13 and coagulopathy, and prognosis in disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res*. 2009;124(1):75–79.
 29. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):e38. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007575>
 30. Chopard P, Spirk D, Bounameaux H. Identifying acutely ill medical patients requiring thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost*. 2006;4(4):915–916. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01818.x>
 31. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost*. 2010;8(11):2450–2457. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x>
 32. Gibson CM, Spyropoulos AC, Cohen AT, et al. The IMPROVEDD VTE risk score: incorporation of D-Dimer into the IMPROVE score to improve venous thromboembolism risk stratification. *TH Open*. 2017;1(1):e56–e65. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1603929>
 33. Rosenberg D, Eichorn A, Alarcon M, et al. External validation of the risk assessment model of the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism (IMPROVE) for medical patients in a tertiary health system. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(6):e001152. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001152>
 34. Zhai Z, Li C, Chen Y, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism associated with coronavirus disease 2019 infection: a consensus statement before guidelines. *Thromb Haemost*. 2020;120(6):937. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710019>
 35. Schulman S, Hu Y, Konstantinides S. Venous Thromboembolism in COVID-19. *Thromb Haemost*. 2020;120(12):1642–1653. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1718532>
 36. Klok FA, Kruip M, Van Der Meer N, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. *Thromb Res*. 2020;191:148–150. doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.041>
 37. Klok F, Kruip M, Van der Meer N, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191:145–147. doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
 38. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1743–1746. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14869>
 39. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1094–1099. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14817>
 40. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1020–1022. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14821>
 41. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(1):122–124. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.001>
 42. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2):e24S–e43S. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.11-2291>
 43. Quinsey NS, Whisstock JC, Le Bonniec B, et al. Molecular determinants of the mechanism underlying acceleration of the interaction between antithrombin and factor Xa by heparin pentasaccharide. *J Biol Chem*. 2002;277(18):15971–15978. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M108131200>
 44. Vicenzi E, Canducci F, Pinna D, et al. Coronaviridae and SARS-associated coronavirus strain HSR1. *Emerging Infectious Diseases*. 2004;10(3):413–418. doi: <https://doi.org/10.3201/eid1003.030683>
 45. Mycroft-West CJ, Su D, Pagani I, et al. Heparin inhibits cellular invasion by SARS-CoV-2: structural dependence of the interaction of the surface protein (spike) S1 receptor binding domain with heparin. *bioRxiv*. 2020:2020.04.28.066761. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.28.066761>
 46. Liu J, Li J, Arnold K, et al. Using heparin molecules to manage COVID-2019. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(4):518–523. doi: <https://doi.org/10.1002/rth2.12353>
 47. Belen-Apak FB, Sarialioglu F. The old but new: Can unfractionated heparin and low molecular weight heparins inhibit proteolytic activation and cellular internalization of SARS-CoV2 by inhibition of host cell proteases? *Med Hypotheses*. 2020:109743. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109743>
 48. Allen KS, Sawheny E, Kinasewitz GT. Anticoagulant modulation of inflammation in severe sepsis. *World J Crit Care Med*. 2015;4(2):105–115. doi: <https://doi.org/10.5492/wjccm.v4.i2.105>
 49. Papadaki S, Tselepis AD. Nonhemostatic activities of factor Xa: are there pleiotropic effects of anti-FXa direct oral anticoagulants? *Angiology*. 2019;70(10):896–907. doi: <https://doi.org/10.1177/0003319719840861>
 50. Belen-Apak F, Sarialioglu F. The old but new: Can unfractionated heparin and low molecular weight heparins inhibit proteolytic activation and cellular internalization of SARS-CoV2 by inhibi-

- tion of host cell proteases? *Med Hypotheses*. 2020;142:109743. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109743>
51. Bowles L, Platten S, Yartey N. Lupus anticoagulant and abnormal coagulation tests in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(3):288–290. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2013656>
 52. Vandiver JW, Vondracek TG. Antifactor Xa levels versus activated partial thromboplastin time for monitoring unfractionated heparin. *Pharmacotherapy*. 2012;32(6):546–558. doi: <https://doi.org/10.1002/j.1875-9114.2011.01049.x>
 53. Iba T, Di Nisio M, Levy JH, et al. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open*. 2017;7(9):e017046. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017046>
 54. Idell S. Coagulation, fibrinolysis, and fibrin deposition in acute lung injury. *Critical Care Medicine*. 2003;31(4):S213–S20. doi: <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000057846.21303.AB>
 55. Gaertner F, Massberg S. Blood coagulation in immunothrombosis — At the frontline of intravascular immunity. *Seminars in Immunology*. 2016;28(6):561–569. doi: <https://doi.org/10.1016/j.smim.2016.10.010>
 56. Li J, Li Y, Yang B, et al. Low-molecular-weight heparin treatment for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med*. 2018;11(2):414–422.
 57. Pennathur S, Heinecke JW. Oxidative stress and endothelial dysfunction in vascular disease. *Curr Diab Rep*. 2007;7(4):257–264. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-007-0041-3>
 58. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(20):e60. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009787>
 59. Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A, et al. ST-segment elevation in patients with Covid-19 — a case series. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2478–2480. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009020>
 60. Bellosta R, Luzzani L, Natalini G, et al. Acute limb ischemia in patients with COVID-19 pneumonia. *J Vasc Surg*. 2020;72(6):1864–1872. doi: <https://doi.org/10.1016%2Fj.jvs.2020.04.483>
 61. Al-Harbi NO, Imam F, Alharbi MM, et al. Role of rivaroxaban in sunitinib-induced renal injuries via inhibition of oxidative stress-induced apoptosis and inflammation through the tissue necrosis factor- α induced nuclear factor- κ B signaling pathway in rats. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(2):361–370. doi: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02123-6>
 62. Billett H, Reyes Gil M, Szymanski J, et al. Anticoagulation in COVID-19: Effect of Enoxaparin, Heparin and Apixaban on Mortality. *Heparin and Apixaban on Mortality*. 2020. doi: <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3679919>
 63. Bikkeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(23):2950–2973. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>
 64. Ishibashi Y, Matsui T, Yamagishi S-I. Apixaban exerts anti-inflammatory effects in mesangial cells by blocking thrombin/protease-activated receptor-1 system. *Thromb Res*. 2014;134(6):1365–1367.
 65. Gavioli EM, Sikorska G, Man A, et al. Current perspectives of anticoagulation in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020;76(2):146–150. doi: <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000861>
 66. Smith K, Krajewski KC, Krajewski Jr MP. Practical considerations in prevention and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *Am J Health Sys Pharm*. 2020;77(21):1739–1745.
 67. Young E. The anti-inflammatory effects of heparin and related compounds. *Thromb Res*. 2008;122(6):743–752. doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2006.10.026>
 68. Wenzler E, Engineer MH, Yaqoob M, Benken ST. Safety and Efficacy of Apixaban For Therapeutic Anticoagulation in Critically Ill ICU Patients with Severe COVID-19 Respiratory Disease. *TH Open*. 2020;4(4):e376–e382. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1720962>
 69. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2006;332(7537):325–329. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.38733.466748.7C>
 70. Coccheri S, Mannello F. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment. *Drug Design, Development and Therapy*. 2014;8:49–65. doi: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S6762>
 71. Gonzalez-Ochoa AJ, Raffetto J, Zavala N, et al. Sulodexide in the treatment of patients with early stages of COVID-19. *Randomised Controlled Trial*. 2020;121(7):944–954. doi: <https://doi.org/10.1055/a-1414-5216>
 72. Li H, Liu L, Zhang D, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet*. 2020;395(10235):1517–1520. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30920-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30920-X)
 73. De Stoppelaar SF, van't Veer C, van der Poll T. The role of platelets in sepsis. *Thromb Haemost*. 2014;112(10):666–677. doi: <https://doi.org/10.1160/TH14-02-0126>
 74. Koupenova M, Corkrey HA, Vitseva O, et al. The role of platelets in mediating a response to human influenza infection. *Nat Commun*. 2019;10(1):1780. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09607-x>
 75. Xiang B, Zhang G, Guo L, et al. Platelets protect from septic shock by inhibiting macrophage-dependent inflammation via the cyclooxygenase 1 signalling pathway. *Nat Commun*. 2013;4(1):1–12. doi: <https://doi.org/10.1038/ncomms3657>
 76. Wang L, Li H, Gu X, et al. Effect of antiplatelet therapy on acute respiratory distress syndrome and mortality in critically ill patients: a meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(5):e0154754. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154754>
 77. Panka BA, de Grooth H-J, Spoelstra-de Man A, et al. Prevention or treatment of ARDS with aspirin: a review of preclinical models and meta-analysis of clinical studies. *Shock*. 2017;47(1):13–21. doi: <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000745>
 78. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, et al. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(8):1859–1865. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14929>
 79. Lalama JT, Feeney ME, Vandiver JW, et al. Assessing an enoxaparin dosing protocol in morbidly obese patients. *J Thromb Thrombolysis*. 2015;39(4):516–521. doi: <https://doi.org/10.1007/s11239-014-1117-y>
 80. Mason SW, Barber A, Jones E, et al. Safety and Efficacy of High-Dose Unfractionated Heparin Versus High-Dose Enoxaparin for Venous Thromboembolism Prevention in Morbidly Obese Hospitalized Patients. *Am J Med*. 2020;133(6):e249–e259. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.12.003>
 81. Rondina MT, Wheeler M, Rodgers GM, et al. Weight-based dosing of enoxaparin for VTE prophylaxis in morbidly obese, medically-III patients. *Thromb Res*. 2010;125(3):220–223. doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2009.02.003>
 82. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020;135(23):2033–2240. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2020006000>
 83. Ludwig KP, Simons HJ, Mone M, Barton RG, Kimball EJ. Implementation of an enoxaparin protocol for venous thromboembolism prophylaxis in obese surgical intensive care unit patients. *Annals of Pharmacotherapy*. 2011;45(11):1356–1362. doi: <https://doi.org/10.1345/aph.1Q313>
 84. Cui S, Chen S, Li X, et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1421–1424. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14830>

85. Barnes GD, Burnett A, Allen A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(1):72–81. doi: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02138-z>
86. Efirid LE, Kockler DR. Fondaparinux for thromboembolic treatment and prophylaxis of heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Pharmacother*. 2006;40(7–8):1383–1387. doi: <https://doi.org/10.1345/aph.1G738>
87. Linkins L-A, Dans AL, Moores LK, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2):e495S–e530S. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.11-2303>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Слуханчук Екатерина Викторовна, к.м.н., доцент [*Ekaterina V. Slukhanchuk*, MD, PhD, Assistant Professor]; адрес: 119991, Москва, Абрикосовский пер., д. 2 [address: 2 Abrikosovskii per., 119991, Moscow, Russia]; e-mail: beloborodova@rambler.ru, SPIN-код: 7423-8944, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7441-2778>

Макацария Александр Давидович, д.м.н., академик РАН [*Alexander D. Makatsariya*, MD, PhD, Academician of the RAS]; e-mail: gemostasis@mail.ru, SPIN-код: 7538-2966, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>

Бицадзе Виктория Омаровна, д.м.н., профессор [*Victoria O. Bitsadze*, MD, PhD, Professor]; e-mail: vikabits@mail.ru, SPIN-код: 5930-0859, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>

Хизроева Джамия Хизриевна, д.м.н., профессор [*Jamilya H. Khizroeva*, MD, PhD, Professor]; e-mail: jamatotu@gmail.com, SPIN-код: 8225-4976, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>

Третьякова Мария Владимировна, к.м.н., доцент [*Maria V. Tretyakova*, MD, PhD, Assistant Professor]; e-mail: tretyakova777@yandex.ru, SPIN-код: 1463-0065, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3628-0804>

Шкода Андрей Сергеевич, д.м.н. [*Andrei S. Shkoda*, MD, PhD]; e-mail: a.shkoda@67gkb.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9783-1796>

Элалами Исмаил, д.м.н., профессор [*Elalamy Ismail*, MD, PhD, Professor]; e-mail: ismail.elalami@aphp.fr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9576-1368>

Ди Ренцо Жанкарло, д.м.н., профессор [*Gian Carlo Di Renzo*, PhD, MD, Professor]; e-mail: giancarlo.direnzo@unipg.it, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0293-6385>

Риццо Джузеппе, д.м.н., профессор [*Giuseppe Rizzo*, MD, PhD, Professor]; e-mail: giuseppe.rizzo@uniroma2.it, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5525-4353>

Пятигорская Наталья Валерьевна, д.фарм.н., профессор [*Natalia V. Pyatigorskaya*, PhD in Pharmacology, Professor]; e-mail: osipova-mma@list.ru, SPIN-код: 8128-1725, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4901-4625>

Солопова Антонина Григорьевна, д.м.н., профессор [*Antonina G. Solopova*, MD, PhD, Professor]; e-mail: antoninasolopova@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7456-2386>

Григорьева Кристина Николаевна, ординатор [*Kristina N. Grigoreva*, Intern]. e-mail: grigkristik96@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7756-8935>

Накаидзе Инга Александровна, аспирант [*Inga A. Nakaidze*, PhD Student]; e-mail: ingulia21@yandex.ru

Митрюк Диана Викторовна, ассистент [*Diana V. Mitryuk*, Assistant], e-mail: diana.mitriuc@gmail.com

Ю.Н. Федулаев¹, И.В. Макарова¹, Т.В. Пинчук¹,
Г.А. Чувараян^{1, 2}

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова,
Москва, Российская Федерация

² Городская клиническая больница № 13, Москва, Российская Федерация

Фрагментация QRS-комплексов — перспективы использования в клинической практике

Представлен первый русскоязычный обзор основных публикаций, посвященных возможностям и перспективам оценки нового ЭКГ-параметра — фрагментации QRS-комплексов (fQRS) — у пациентов с различными формами ишемической болезни сердца. Приводятся диагностические критерии fQRS, освещаются результаты сравнительного и корреляционного анализа fQRS с ключевыми электрокардиографическими (патологические зубцы Q), эхокардиографическими и ангиографическими параметрами, подчеркивается негативное прогностическое значение показателя при стабильной ишемической болезни сердца и в случае развития острого инфаркта миокарда. Наличие fQRS в целом ассоциируется с осложненным течением ИБС, высоким риском развития жизнеугрожающих аритмий, повторных сердечно-сосудистых катастроф, ростом общей и сердечно-сосудистой смертности как в краткосрочной перспективе, так и в отдаленном периоде. Авторы считают необходимым обратить внимание на перспективность внедрения метода оценки fQRS в реальную клиническую практику. Определение показателя проводится на основании стандартной ЭКГ, что не требует дополнительных материальных ресурсов и оборудования и в то же время позволяет улучшить неинвазивную диагностику и стратификацию риска у пациентов с атеросклеротическим поражением коронарных артерий на амбулаторном и стационарном этапах.

Ключевые слова: электрокардиография, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, прогноз

Для цитирования: Федулаев Ю.Н., Макарова И.В., Пинчук Т.В., Чувараян Г.А. Фрагментация QRS-комплексов — перспективы использования в клинической практике. Вестник РАМН. 2021;76(3):279–286. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1478>

279

Введение

В 1893 г. В. Эйнтховеном был предложен термин «электрокардиограмма» для описания электрической активности сердца. Спустя несколько лет исследователю впервые удалось зарегистрировать привычную нам PQRST-электрокардиограмму (ЭКГ), а также передать полученную запись на расстояние [1]. По прошествии более 100 лет ЭКГ покоя остается неотъемлемой частью обследования больного кардиологического профиля и наиболее распространенным диагностическим методом в кардиологии [2]. В частности, регистрация ЭКГ рекомендуется всем лицам, обратившимся за медицинской помощью по пово-

ду боли в грудной клетке (класс рекомендаций I, уровень доказательности C) [3]. В то же время вне ангинозного приступа наиболее специфичными ЭКГ-признаками ишемической болезни сердца (ИБС) остаются патологические зубцы Q — следствие перенесенного инфаркта миокарда [4]. На ЭКГ покоя также могут быть выявлены изменения конечной части желудочкового комплекса (в том числе в рамках безболевого ишемии миокарда) и нарушения проводимости различной выраженности и локализации, однако указанные ЭКГ-находки не позволяют однозначно судить о наличии ИБС [3, 5].

Сегодня наравне с традиционными ЭКГ-паттернами предлагаются новые критерии выявления электрической

Yu.N. Fedulaev¹, I.V. Makarova¹, T.V. Pinchuk¹, G.A. Chuvarayan^{1, 2}

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² City Clinical Hospital No. 13, Moscow, Russian Federation

QRS-Fragmentation: Perspectives for Use in Clinical Practice

The current article provides a detail review of foreign publications, discussing the opportunities and the benefits of evaluation of the QRS-fragmentation (fQRS) — a new electrocardiographic (ECG) parameter in patients with coronary artery disease (CAD). Diagnostic criteria for narrow and wide QRS-complexes are defined. Main results of the comparative and correlation analysis, evaluating fQRS and electrocardiographic (pathologic Q-waves), echocardiographic (left ventricular ejection fraction), angiographic settings are described. There is a discussion of the prognostic role of fQRS in stable CAD as well as in patients presented with acute myocardial infarction. fQRS is an available ECG-marker of local myocardial fibrosis. It seems to be a useful negative predictor in individuals with CAD, indicating an increased risk of life-threatening ventricular arrhythmias and recurrent cardiac events. The presence of fragmented QRS-complexes is associated with an increased in-hospital and long term (overall as well as cardiovascular) mortality. Routine evaluation of fQRS in standard ECG leads does not require additional resources, and will contribute to an improvement in diagnostics and risk stratification of stable CAD as well as myocardial infarction. Assessment of fQRS can be included in noninvasive diagnostic algorithm concerning CAD.

Keywords: electrocardiography, coronary disease, myocardial infarction, prognosis

For citation: Fedulaev YuN, Makarova IV, Pinchuk TV, Chuvarayan GA. QRS-Fragmentation: Perspectives for Use in Clinical Practice. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2021;76(3):279–286. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1478>

Таблица 1. Диагностические критерии фрагментированных QRS-комплексов

Критерий	Комплекс	
	Узкий	Широкий
Ширина комплексов базового ритма, мс	< 120	≥ 120
Количество зубрин зубца R	≥ 1	> 2
Количество зубрин зубца S	≥ 1	> 2
Количество зубцов R'	≥ 1	> 2

неоднородности миокарда, одним из которых выступает фрагментация QRS-комплексов (fQRS) [6–8]. Авторы статьи полагают, что использование данного критерия (как на амбулаторном, так и на стационарном этапах) будет способствовать улучшению диагностики и стратификации риска при ИБС, не требуя дополнительных материальных и временных ресурсов.

В нашей работе проанализированы данные основных зарубежных публикаций и обзоров, посвященных перспективам оценки фрагментации в условиях реальной кардиологической практики. Поиск информации проводился по базе данных PubMed (период — с 1970 по март 2020 г.) по следующим ключевым словам: fragmented QRS, QRS-fragmentation.

относящихся к одной из стенок ЛЖ (передней, боковой, нижней) [8, 11]. Диагностические критерии fQRS представлены в табл. 1 и на рис. 1. Рисунки 2, 3 иллюстрируют возможности определения fQRS по данным ЭКГ покоя.

FQRS и патологические зубцы Q: о новых возможностях ЭКГ-диагностики постинфарктного кардиосклероза

FQRS в ≥ 2 стандартных ЭКГ-отведениях свидетельствует о локальном замедлении процессов деполяризации и, как и патологические зубцы Q, представляется одним из маркеров ранее перенесенного инфаркта [12–17]. Чувствительность, специфичность и прогностическая ценность отрицательного результата в неинвазивной диагностике рубцовых изменений миокарда составляют соответственно 86, 89 и 93% при изолированном определении fQRS и соответственно 91, 90 и 94% при совместном использовании fQRS и патологических зубцов Q, что было подтверждено результатами однофотонной эмиссионной компьютерной томографии 479 больных с ИБС [13]. При наличии уширенных (> 120 мс) QRS-комплексов показатели были сопоставимы и оказались равными соответственно 87, 93 и 88% [16].

Сопоставив ЭКГ-картину с данными однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и коронарографии 79 пациентов с хронической окклюзией в одном из крупных сосудистых бассейнов, Н. Bonakdar et al. подтвердили высокую чувствительность, специфичность и отрицательную прогностическую ценность fQRS (соответственно 89,4; 87,5 и 84,8%) в выявлении локальных рубцовых изменений [18].

В то же время стоит обратить внимание на данные, опубликованные D.D. Wang et al. Опираясь на результаты однофотонной эмиссионной компьютерной томографии 460 больных, авторы указывали на низкую чувствительность fQRS в диагностике постинфарктного кардиосклероза как в качестве изолированного маркера, так и в сочетании с патологическими зубцами Q (соответственно 31,7 и 1,7%) [19]. В другой работе было отмечено отсутствие статистически значимой корреляции между fQRS и объемом рубцовой ткани, рассчитанным при помощи позитронно-эмиссионной томографии, у пациентов с ишемической кардиомиопатией [20].

Терминология, диагностические критерии

FQRS, описанная как RSR' в ≥ 1 ЭКГ-отведении, соответствующем боковой стенке левого желудочка (ЛЖ), была впервые оценена в 1970-е годы у 18 пациентов кардиологического стационара, имевших клинические и/или рентгенологические признаки аневризмы ЛЖ. Результаты постмортальной морфологической диагностики указывали на наличие значимого атеросклероза в системе передней межжелудочковой артерии и подтверждали предполагаемый диагноз в 11 из 12 случаев [9]. Спустя 20 лет P. Vargiale et al. обратили внимание на наличие уширенных, расщепленных QRS-комплексов (не вписывающихся в ЭКГ-критерии блокады правой и/или левой ножки пучка Гиса) у 26 пациентов с коронарным анамнезом, подтвержденным данными визуализирующих методов диагностики [10]. Для описания подобных деформированных комплексов в стандартных ЭКГ-отведениях было предложено использовать термин «фрагментация QRS-комплексов».

О наличии fQRS могут свидетельствовать следующие паттерны: RSR' с ≥ 1 зубцом R', а также ≥ 1 зубрина зубца R или S на ЭКГ покоя (за исключением случаев, удовлетворяющих критериям блокады правой или левой ножки пучка Гиса). В случае если длительность QRS-комплекса составляет ≥ 120 мс (полные внутрижелудочковые блокады, желудочковая экстрасистолия), необходимо зарегистрировать > 2 зубцов R' или > 2 зубрин зубца R или S в ≥ 2 последовательных отведениях,

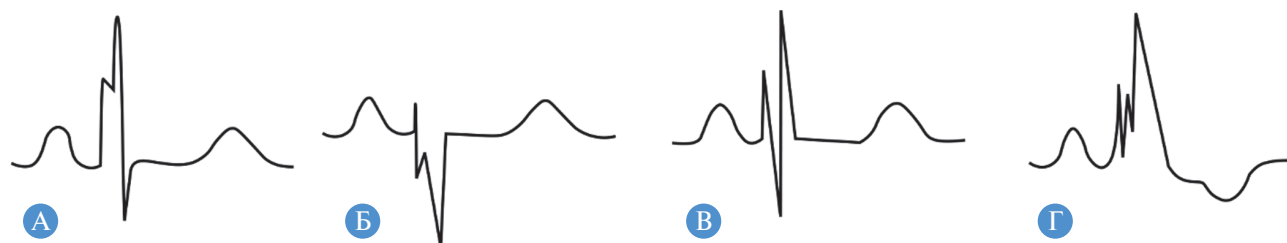


Рис. 1. Варианты фрагментированных узких (А–В) и широких (Г) QRS-комплексов

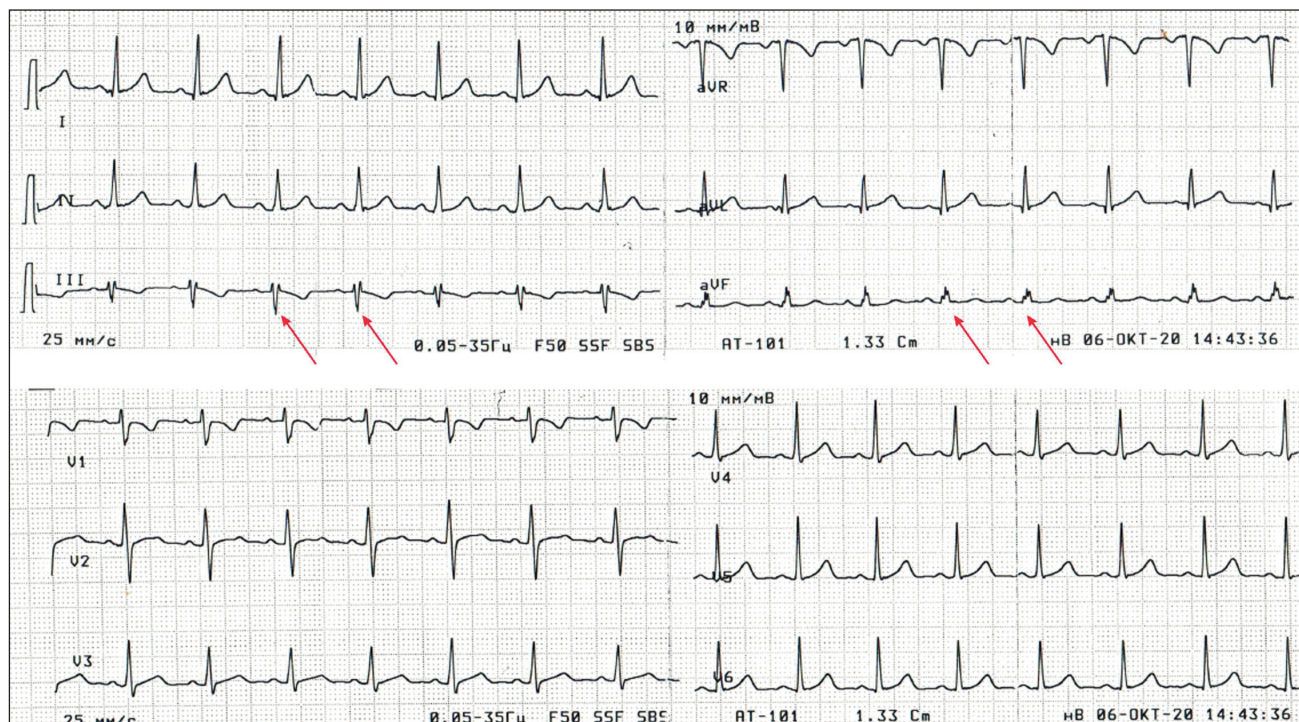


Рис. 2. Фрагментация QRS-комплексов по нижней стенке левого желудочка (комплексы QRS типа RSR' в III стандартном отведении, расщепленные зубцы R — в отведении aVF)

281

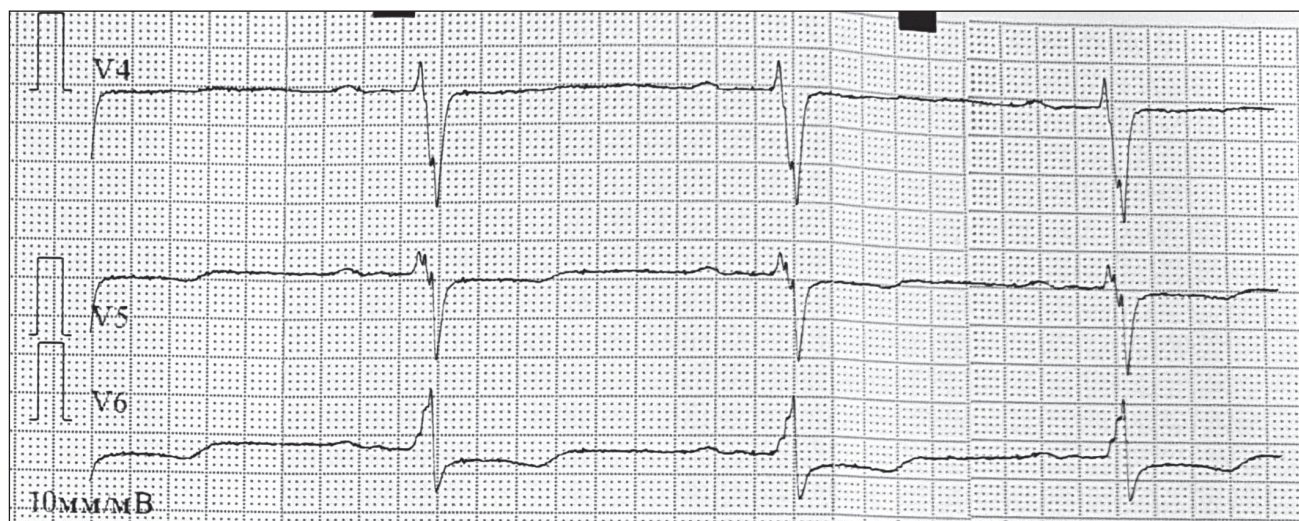


Рис. 3. Фрагментированные QRS-комплексы в грудных отведениях у пациента с многососудистым поражением коронарных артерий: V4 — зубурина зубца S; V5–6 — расщепление зубцов R; скорость записи — 50 мм/с

Следует отметить, что исследования D. Wang и M. Das, продемонстрировавшие столь существенные различия в отношении диагностической значимости fQRS, имели сопоставимые исходные характеристики: количество участников, критерий включения (коронарный анамнез или подозрение на ИБС), основной диагностический метод (однофотонная эмиссионная компьютерная томография), а также одинаковые критерии диагностики fQRS (см. табл. 1) [13, 19]. Вместе с тем, на наш взгляд, важным ограничением данных работ является отсутствие ангиографических данных и сведений о ревазуляризации, что, вероятно, могло бы объяснить полученные различия.

Перспективность использования fQRS в диагностике стабильной ИБС подтверждается результатами, опубликованными E. Tusun et al. Авторы отмечают, что исполь-

зование показателя позволяет увеличить положительную предсказательную ценность результатов нагрузочного ЭКГ-тестирования с 53,7 до 85,1%. Более того, наличие fQRS ассоциируется с почти трехкратным увеличением шансов выраженного коронарного атеросклероза, подтвержденного результатами коронароангиографии (ОШ = 2,84; $p < 0,001$) [21].

В другом исследовании fQRS рассматривалась в качестве независимого предиктора ишемии миокарда у пациентов с пограничными стенозами коронарных сосудов (ОШ = 7,2; 95%-й ДИ: 4,2–12,4; $p < 0,001$) [22]. H. Yilmaz et al. обратили внимание на более частую встречаемость fQRS у пациентов с феноменом замедления коронарного кровотока (coronary slow flow), характеризующимся замедленной эвакуацией контраста в отсутствие стенозирующего коронарного атеросклероза ($p = 0,005$), однако

значимой корреляции между вышеуказанными параметрами выявить не удалось [23]. Впрочем, диагностическое значение fQRS у данной категории пациентов остается неясным и, на наш взгляд, требует дальнейшего изучения.

FQRS — предиктор неблагоприятного течения ИБС

Результаты небольшого (998 участников) одноцентрового ретроспективного исследования продемонстрировали возможность использования fQRS в качестве одного из предикторов осложненного течения ИБС. В основной группе (fQRS в ≥ 2 смежных ЭКГ-отведениях) была выявлена более высокая смертность от всех причин (34,1 против 25,9%; $p = 0,01$), а также сердечно-сосудистая смертность (19,7 против 13,4%; $p = 0,02$) в сравнении с контрольной группой, при этом fQRS оказалась независимым фактором риска крупных сердечно-сосудистых событий, наравне с фракцией выброса и результатами ОФЭКТ [14].

В другом исследовании fQRS оказалась ассоциирована с многососудистым поражением коронарных сосудов (ОШ = 3,7; 95%-й ДИ: 1,4–10,1; $p = 0,011$) и снижением глобальной циркулярной деформации миокарда (ОШ = 1,2; 95%-й ДИ: 1,1–1,3; $p = 0,03$) — еще одним негативным предиктором течения ИБС у пациентов с инфарктом в анамнезе [24, 25].

F. Allattar et al. обратили внимание на наличие статистически значимой взаимосвязи между fQRS и величиной фракции выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ, $p = 0,002$) в ретроспективном исследовании, где были проанализированы данные 339 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В группе с распространенной (≥ 2 локализации) fQRS регистрировались более низкие значения ФВ ЛЖ в сравнении с группой без fQRS ($p < 0,05$). Однако, на наш взгляд, существенным ограничением вышеуказанной работы является включение участников с ХСН различной этиологии (ИБС, артериальная гипертензия, токсическая кардиомиопатия), что не позволяет объяснить полученные различия исключительно распространенностью рубцовых изменений миокарда [26].

K. Torigoe et al. провели ретроспективный анализ частоты неблагоприятных исходов — госпитализаций, смертей от сердечно-сосудистых причин, в том числе внезапных, — в отдаленные (> 6 мес) сроки после инфаркта миокарда. Период наблюдения составил $6,4 \pm 2,9$ года. В регрессионной модели Кокса количество отведений с fQRS (ОР = 1,33; 95%-й ДИ: 1,11–1,60; $p = 0,002$) и возраст (ОР = 1,09; 95%-й ДИ: 1,04–1,14; $p < 0,001$) оказались независимыми предикторами наступления конечных точек, при этом fQRS в ≥ 3 отведениях представлялась ключевым показателем, свидетельствующим в пользу неблагоприятного отдаленного прогноза [27].

По данным метаанализа, включившего 16 обсервационных исследований (3997 пациентов с ИБС), вероятность развития переднего инфаркта повышалась более чем в 2 раза при наличии fQRS (ОШ = 2,4; 95%-й ДИ: 1,1–5,5; $p = 0,03$). В свою очередь, частота развития крупных сердечно-сосудистых катастроф и смертность оказались значимо выше в группе с fQRS в сравнении с группой без fQRS (соответственно ОШ = 3,2; $p < 0,00001$ и ОШ = 2,2; $p < 0,00001$) [28].

В целом следует отметить, что представленные результаты внушают оптимизм в отношении целесообразности определения fQRS у больных с верифицированной

и в особенности с подозреваемой ИБС, однако сохраняется необходимость в проведении крупных проспективных рандомизированных клинических исследований по данной теме.

Диагностическая роль fQRS у пациентов с острым инфарктом миокарда

Большинство изученных нами публикаций посвящено оценке fQRS у пациентов с нестабильной ИБС. В первую очередь обращают на себя внимание различия в частоте встречаемости данного показателя при разных вариантах острого коронарного синдрома. Так, fQRS была выявлена у 51% пациентов с острым инфарктом миокарда и лишь у 4% — с нестабильной стенокардией. Чувствительность в диагностике острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST составила 55%, специфичность — 96% [29].

В ретроспективном исследовании, включавшем 209 больных с острым инфарктом миокарда, fQRS была зарегистрирована в 54% случаев и ассоциировалась с более низкими значениями ФВ ЛЖ, а также с большей распространенностью инфарктной и перинфарктной зон, определенных по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастным усилением гадолинием, различия были статистически значимы ($p < 0,05$) [30].

Основными индикаторами успешной реперфузионной терапии считаются: уменьшение интенсивности болевого синдрома, возврат сегмента ST на изолинию, возникновение реперфузионных аритмий. В то же время чувствительность и специфичность данных критериев ограничены. С учетом вышесказанного F.H. Erdem et al. предложили использовать fQRS в качестве одного из дополнительных критериев неэффективности тромболитика, что было подтверждено данными коронарографии (TIMI 0–2), выполненной спустя $2,1 \pm 1,8$ дня с момента постановки диагноза острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. Авторы указывали на наличие умеренной корреляции между fQRS и оценкой кровотока по TIMI ($r = -0,347$; $p < 0,001$). Сравнимые группы (с и без fQRS) существенно различались не только по ангиографическим, но и по эхокардиографическим характеристикам, обнаруживая более низкие значения ФВ ЛЖ у пациентов с fQRS ($p = 0,02$) [31]. В то же время, проанализировав результаты холтеровского мониторирования ЭКГ у пациентов с полной реваскуляризацией миокарда (TIMI 3), A.M. Daszyk et al. обратили внимание на отсутствие значимых различий между лицами с и без fQRS в отношении частоты регистрации основных нарушений ритма и проводимости [32].

Оценка ранних и отдаленных исходов при инфаркте миокарда

В одной из работ была обозначена возможность использования fQRS, определенной к концу 2-х сут инфаркта миокарда, в качестве независимого предиктора крупных сердечно-сосудистых событий — повторного инфаркта, реваскуляризации, смерти от сердечно-сосудистых причин — у 85 пациентов, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству (ОР = 7,2; 95%-й ДИ: 3,2–20,1; $p = 0,006$). Период наблюдения составил $6,6 \pm 2,3$ мес [6].

Результаты шести небольших исследований, опубликованных за последние 10 лет, также свидетельствуют

о негативном прогностическом значении fQRS у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с или без подъема сегмента ST, по прошествии 1–1,5 года [33–39]. Впрочем, по мнению ряда авторов, определение fQRS может оказаться полезным не только для прогнозирования отдаленных исходов, но и для стратификации риска неблагоприятных событий в раннем постинфарктном периоде (на стационарном этапе) [7, 33, 36, 40–43]. Дополнительно следует отметить, что fQRS ассоциировалась с повышением внутрибольничной смертности только при наличии инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST [40]. По данным Z. Tanriverdi et al. [44], fQRS наравне с еще одним ЭКГ-феноменом — искажением конечной части QRS-комплекса помогает своевременно идентифицировать осложненное течение инфаркта. У пациентов с fQRS выявлялись более низкие значения ФВ ЛЖ, более высокие уровни тропонина, отмечался более медленный возврат сегмента ST на изолинию, чаще встречались проксимальные и множественные поражения коронарных сосудов (в сравнении с пациентами без fQRS, $p < 0,001$). Авторы обращают внимание на наличие прямой умеренной взаимосвязи между количеством отведений с fQRS и числом сосудов с выраженным атеросклеротическим поражением ($r = 0,50$; $p < 0,001$) и обратной взаимосвязи между распространенностью

fQRS и величиной ФВ ЛЖ ($r = -0,63$; $p < 0,001$). Показатели внутрибольничной смертности оказались выше в группе с fQRS (14,3 против 4,5% в группе без fQRS, $p = 0,006$) [44].

В работе, опубликованной G. Pietrasik et al., fQRS сама по себе не являлась маркером неблагоприятного прогноза, однако ее регистрация в подгруппе с регрессировавшими в постинфарктном периоде патологическими зубцами Q указывала на повышенный риск повторных сердечно-сосудистых катастроф (скорректированное ОР = 2,7; $p = 0,004$). В вышеупомянутой подгруппе fQRS представляется единственным фактором, свидетельствующим в пользу ранее перенесенного инфаркта миокарда [45].

Основные работы, посвященные прогностической роли fQRS у пациентов с острым инфарктом миокарда, представлены в табл. 2.

Таким образом, в большинстве рассмотренных публикаций fQRS представлялась неблагоприятным предиктором как в раннем, так и в отдаленном постинфарктном периоде, что, на наш взгляд, позволяет рекомендовать использование данного показателя для идентификации больных высокого риска, требующих более активной тактики ведения. В первую очередь речь идет о случаях острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.

Таблица 2. Прогностическая роль фрагментации у пациентов с острым инфарктом миокарда (данные литературы)

Авторы	Характеристика исследования	Количество участников	Диагноз	Период наблюдения	Конечные точки
M.K. Das et al.	Ретроспективное	896	ИМпST, ИМбпST, НС	34 ± 16 мес	Смертность от всех причин (ОР = 1,7; 95%-й ДИ: 1,9–2,4; $p = 0,003$)
H. Ari et al.	Проспективное	85	ИМпST после ЧКВ	6,6 ± 2,3 мес	Крупные сердечно-сосудистые события — повторный ИМ, реваскуляризация, смерть от сердечно-сосудистых причин (ОР = 7,2; 95%-й ДИ: 3,2–20,1; $p = 0,006$; Se = 77%; Sp = 67%; AUC = 0,71 (0,57–0,86); $p = 0,01$)
O. Akgul et al.	Проспективное	414	ИМпST		Смертность от всех причин в течение 1 года (ОР = 5,2; 95%-й ДИ: 1,4–19,2; $p = 0,01$); внутрибольничная смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ОШ = 24,4; 95%-й ДИ: 4,0–149,9; $p < 0,001$)
A. Bekler et al.	Ретроспективное	149	ИМбпST	18 (13–24) мес	Смерть от сердечно-сосудистых причин (ОР = 2,77; 95%-й ДИ: 1,02–7,50; $p = 0,044$)
E. Bozbeyoğlu et al.	Проспективное	433	ИМбпST	≥ 1 года	Внутрибольничная, 30-дневная смертность ($p > 0,05$); смертность в течение 12 мес (15,2% vs. 5,4%; $p = 0,006$)
R. Guo et al.	Ретроспективное	179	ИМбпST	10, 2 ± 2,6 мес	Смерть от сердечно-сосудистых причин (17,0% vs. 5,5%; $p = 0,011$); крупные сердечно-сосудистые события — НС, повторный ИМ, реваскуляризация (43,4% vs. 30,1%; $p = 0,03$)
B. Redfors et al.	Проспективное	421	Передний ИМпST после ЧКВ	1 год	Композитная конечная точка (реваскуляризация, повторный ИМ, смерть от сердечно-сосудистых причин) в течение 1 года (скорректированное ОР = 0,3; 95%-й ДИ: 1,1–4,9; $p = 0,036$)

Окончание табл. 2

Авторы	Характеристика исследования	Количество участников	Диагноз	Период наблюдения	Конечные точки
N. Uslu et al.	Ретроспективное	542	ИМпСТ после ЧКВ	566,1 ± 160,2 дня (в группе с fQRS), 563,7 ± 168,7 дня (в группе без fQRS)	Смертность от всех причин (13,1% vs. 6,9%; $p = 0,022$); ОШ = 1,9; 95%-й ДИ: 1,0–3,3; $p = 0,036$); сердечно-сосудистая смертность (11,8% vs. 6,2%; $p = 0,028$); внутрибольничная сердечно-сосудистая смертность (5,2% vs. 2,1%; $p = 0,05$)
T. Attachaipanich et al.	Ретроспективное	452	ИМпСТ	Период госпитализации	Жизнеугрожающие нарушения ритма (ОШ = 4,2; 95%-й ДИ: 1,7–10,4; $p = 0,002$)
Q.H. Sheng et al.	Ретроспективное	300	ИМпСТ, ИМбпСТ	15,1 ± 0,8 дня	Внутрибольничная смертность (ОШ = 1,8; 95%-й ДИ: 1,0–3,3; $p = 0,048$), в том числе у пациентов с ИМпСТ (ОШ = 2,4; 95%-й ДИ: 1,0–5,7; $p = 0,006$), у пациентов с ИМбпСТ ($p > 0,05$)
B. Stavileci et al.	Ретроспективное	296	ИМпСТ	Период госпитализации	Композитная конечная точка: внутрибольничная смертность, гемодинамическая и электрическая нестабильность (ОШ = 2,5; 95%-й ДИ: 1,0–6,2; $p = 0,05$)
E. Yildirim et al.	Проспективное	355	ИМпСТ после ЧКВ	Период госпитализации	Крупные сердечно-сосудистые события — ЖТ, ФЖ, кардиогенный шок, остановка сердца (25,3% vs. 7,6%; $p = 0,001$); внутрибольничная смертность (6,5% vs. 0%; $p = 0,003$)
Q. Zhao et al.	Ретроспективное	216	ИМпСТ после ЧКВ	Период госпитализации	Сердечно-сосудистая смертность ($p > 0,05$); композиционная конечная точка — сердечно-сосудистая смертность, рецидив ИМ, реваскуляризация, желудочковые нарушения ритма, АВ-блокады, прогрессирование СН, ОНМК (50,8% vs. 30,0%; $p = 0,003$)
Z. Tanriverdi et al.	Ретроспективное	248	ИМпСТ	Период госпитализации	Внутрибольничная смертность (14,3% vs. 4,5%; $p = 0,006$)
G. Pietrasik et al.	Проспективное	350	Q-образующий ИМ	686 ± 280 дня	Крупные сердечно-сосудистые события — ИМ, НС, смерть от сердечно-сосудистых причин (ОР = 0,9; 95%-й ДИ: 0,5–1,6; $p > 0,05$); скорректированное ОР = 2,7; 95%-й ДИ: 1,4–5,2; $p = 0,004$ — в подгруппе с регрессом патологических зубцов Q

Примечание. В указанных исследованиях пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия fQRS. ИМпСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; ИМбпСТ — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST; НС — нестабильная стенокардия; ИМ — инфаркт миокарда; ОР — отношение рисков; 95%-й ДИ — 95%-й доверительный интервал; Se — чувствительность; Sp — специфичность; AUC — площадь под кривой; ЖТ — желудочковая тахикардия; ФЖ — фибрилляция желудочков; СН — сердечная недостаточность; ОНМК — острое мозговое нарушение кровообращения.

Заключение

Фрагментация QRS-комплексов представляется доступным и перспективным инструментом в неинвазивной диагностике локальных рубцовых изменений миокарда у больных с ИБС. Ее наличие ассоциируется

с осложненным течением заболевания, высоким риском развития жизнеугрожающих аритмий, повторных (в том числе фатальных) сердечно-сосудистых катастроф, ростом общей и сердечно-сосудистой смертности. Использование фрагментации в рутинной клинической практике позволит улучшить диагностику и стратификацию

риска у пациентов с атеросклеротическим поражением коронарных артерий.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена за счет бюджетных средств организаций.

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

Участие авторов. Ю.Н. Федулаев — главный исследователь, разработка дизайна статьи, критический анализ результатов; И.В. Макарова — поисково-аналитическая работа, написание статьи (резюме, введение, терминология, разделы по стабильной ИБС), перевод, оформление статьи согласно требованиям журнала; Т.В. Пинчук — поисково-аналитическая работа, написание статьи (разделы по инфаркту миокарда); Г.А. Чувараян — поисково-аналитическая работа, перевод. Все авторы прочли и одобрили направление рукописи на публикацию и разделяют ответственность за изложенные данные.

ЛИТЕРАТУРА

- Baldassarre A, Mucci N, Padovan M, et al. The Role of Electrocardiography in Occupational Medicine, from Einthoven's Invention to the Digital Era of Wearable Devices. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(14):4975. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph17144975>
- Reichlin T, Abächerli R, Twerenbold R, et al. Advanced ECG in 2016: is there more than just a tracing? *Swiss Med Wkly*. 2016;146:w14303. doi: <https://doi.org/10.4414/smww.2016.14303>
- Knuuti J, Wijns W, Achenbach S, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407–477. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
- Стабильная ишемическая болезнь сердца: клинические рекомендации. Минздрав России, 2020. [Stabil'naja ishemicheskaja bolezn' serdca: Klinicheskie rekomendacii. Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii, 2020. (In Russ.)] Available from: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_IBS.pdf
- Мангушева М.М., Маянская С.Д., Исакова Г.Г. К вопросу о трудностях ЭКГ диагностики инфаркта миокарда // *Практическая медицина*. — 2019. — Т. 17. — № 2. — С. 15–20. [Mangusheva MM, Majanskaja SD, Ishakova GG. The question of the difficulties of ECG diagnosis of myocardial infarction. *Practical Medicine*. 2019;17(2):15–20. (In Russ.)] doi: [10.32000/2072-1757-2019-2-15-20](https://doi.org/10.32000/2072-1757-2019-2-15-20)
- Ari H, Cetinkaya S, Ari S, et al. The prognostic significance of a fragmented QRS complex after primary percutaneous coronary intervention. *Heart Vessels*. 2012;27(1):20–28. doi: <https://doi.org/10.1007/s00380-011-0121-9>
- Attachaipanich T, Krittayaphong R. Fragmented QRS as a predictor of in-hospital life-threatening arrhythmic complications in ST-elevation myocardial infarction patients. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2019;24(1):e12593. doi: <https://doi.org/10.1111/anec.12593>
- Das MK, Saha C, El Masry H, et al. Fragmented QRS on a 12-lead ECG: A predictor of mortality and cardiac events in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm*. 2007;4:1385–1392. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2007.06.024>
- El-Sherif N. The rsR' pattern in left surface leads in ventricular aneurysm. *Heart*. 1970;32:440–448. doi: <https://doi.org/10.1136/hrt.32.4.440>
- Varriale P, Chryssos BE. The RSR' complex not related to right bundle branch block: Diagnostic value as a sign of myocardial infarction scar. *Am Heart J*. 1992;123(2):369–376. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(92\)90648-F](https://doi.org/10.1016/0002-8703(92)90648-F)
- Das MK, Suradi H, Maskoun W, et al. Fragmented wide QRS on a 12-lead ECG: a sign of myocardial scar and poor prognosis. *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology*. 2008;1(4):258–268. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.107.763284>
- Dabbagh Kakhki VR, Ayati N, Zakavi SR, et al. Comparison between fragmented QRS versus Q wave in myocardial scar detection using myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Kardiol Pol*. 2015;73:437–444. doi: <https://doi.org/10.5603/KP.a2014.0242>
- Das MK, Khan B, Jacob S, et al. Significance of a fragmented QRS complex versus a Q wave in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2006;113(21):2495–2501. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595892>
- Das MK, Saha C, El Masry H, et al. Fragmented QRS on a 12-lead ECG: A predictor of mortality and cardiac events in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm*. 2007;4:1385–1392. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2007.06.024>
- Illescas-González E, Araiza-Garayordobil D, Sierra Lara JD, et al. QRS-fragmentation: Case report and review of the literature. *Arch Cardiol Mex*. 2018;88(2):124–128. doi: <https://doi.org/10.1016/j.acmx.2016.12.008>
- Jain R, Singh R, Yamini S, Das MK. Fragmented ECG as a Risk Marker in Cardiovascular Diseases. *Current Cardiology Reviews*. 2014;10(3):277–286. doi: <https://doi.org/10.2174/1573403x10666140514103451>
- Supreeth RN, Francis J. Fragmented QRS — Its significance. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal*. 2020;20(1):27–32. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ipej.2019.12.005>
- Bonakdar H, Moladoust H, Kheirkhah J, et al. Significance of a fragmented QRS complex in patients with chronic total occlusion of coronary artery without prior myocardial infarction. *Anatol J Cardiol*. 2016;16(2):106–112. doi: <https://doi.org/10.5152/akd.2015.5887>
- Wang DD, Buerkel DM, Corbett JR, Gurm HS. Fragmented QRS complex has poor sensitivity in detecting myocardial scar. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2010;4(15):308–314. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1542-474X.2010.00385.x>
- Carey MG, Luisi AJ, Baldwa S, et al. The Selvester QRS Score is more accurate than Q waves and fragmented QRS complexes using the Mason-Likar configuration in estimating infarct volume in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Electrocardiol*. 2010;(43):318–325. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2010.02.011>
- Tusun E, Ilter A, Besli F, et al. Fragmented QRS Is Associated with Improved Predictive Value of Exercise Treadmill Testing in Patients with Intermediate Pretest Likelihood of Significant Coronary Artery Disease. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2016;2(21):196–201. doi: <https://doi.org/10.1111/anec.12289>
- Korkmaz A, Yildiz A, Demir M, et al. The relationship between fragmented QRS and functional significance of coronary lesions. *J Electrocardiol*. 2017;3(50):282–286. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2017.01.005>
- Yilmaz H, Gungor B, Kemaloglu T, et al. The presence of fragmented QRS on 12-lead ECG in patients with coronary slow flow. *Kardiol Pol*. 2014;72(1):14–19. doi: <https://doi.org/10.5603/KP.2013.0181>
- Hung CL, Verma A, Uno H, Shin SH, et al. Longitudinal and circumferential strain rate, left ventricular remodeling, and prognosis after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(22):1812–1822. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.07.018>
- Yan GH, Wang M, Yiu KH, et al. Subclinical left ventricular dysfunction revealed by circumferential 2D strain imaging in patients with coronary artery disease and fragmented QRS complex. *Heart Rhythm*. 2012;9(6):928–935. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.01.007>
- Allatar F, Imran N, Shamoof F. Fragmented QRS and ejection fraction in heart failure patients admitted to the hospital. *IJC Heart and Vasculature*. 2015;9:11–14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2015.07.003>

27. Torigoe K, Tamura A, Kawano Y, et al. The number of leads with fragmented QRS is independently associated with cardiac death or hospitalization for heart failure in patients with prior myocardial infarction. *J Cardiol.* 2012;1(59):36–41. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2011.09.003>
28. Xu Y, Qiu Z, Xu Y, et al. The role of fQRS in coronary artery disease. A meta-analysis of observational studies. *Herz.* 2015;40(Suppl1):8–15. doi: <https://doi.org/10.1007/s00059-014-4155-5>
29. Das MK, Michael MA, Suradi H, et al. Usefulness of fragmented QRS on a 12-lead electrocardiogram in acute coronary syndrome for predicting mortality. *Am J Cardiol.* 2009;104(12):1631–1637. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.07.046>
30. Lorgis L, Cochet A, Chevallier O, et al. Relationship between fragmented QRS and no-reflow, infarct size, and peri-infarct zone assessed using cardiac magnetic resonance in patients with myocardial infarction. *Can J Cardiol.* 2014;2(30):204–210. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2013.11.026>
31. Hizal Erdem F, Tavil Y, Yazici H, et al. Association of fragmented QRS complex with myocardial reperfusion in acute ST-elevated myocardial infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2013;18(1):69–74. doi: <https://doi.org/10.1111/anec.12011>
32. Daszyk AM, Zygmund K, Mitreęa KA, et al. Fragmentation of the QRS complex in patients with acute coronary syndrome treated invasively. *Kardiologia Pol.* 2016;7(74):644–649. doi: <https://doi.org/10.5603/KP.a2015.0251>
33. Akgul O, Uyarel H, Pusuroglu H, et al. Predictive value of a fragmented QRS complex in patients undergoing primary angioplasty for ST elevation myocardial infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2015;20(3):263–272. doi: <https://doi.org/10.1111/anec.12179>
34. Bekler A, Gazi E, Erbaę G, et al. ST yükselmesiz miyokart enfarktüsülü hastalarda başvuruđaki 12-derivasyonlu elektrokardiyografide fragmente QRS varlięi ile uzun dönem mortalite arasındaki iliři [Relationship between presence of fragmented QRS on 12-lead electrocardiogram on admission and long-term mortality in patients with non-ST elevated myocardial infarction. (In Turkish)]. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2014;42(8):726–732. doi: <https://doi.org/10.5543/tkda.2014.79438>
35. Bozbeyoęlu E, Yıldırım Türk Ö, Yazıcı S, et al. Fragmented QRS on Admission Electrocardiography Predicts Long-Term Mortality in Patients with Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2016;21(4):352–357. doi: <https://doi.org/10.1111/anec.12314>
36. Güngör B, Özcan KS, Karataş MB, et al. Prognostic Value of QRS Fragmentation in Patients with Acute Myocardial Infarction: A Meta-Analysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2016;21(6):604–612. doi: <https://doi.org/10.1111/anec.12357>
37. Guo R, Zhang J, Li Y, et al. Prognostic significance of fragmented QRS in patients with non-ST elevation myocardial infarction: results of a 1-year, single-center follow-up. *Herz.* 2012;37(7):789–795. doi: <https://doi.org/10.1007/s00059-012-3603-3>
38. Redfors B, Kosmidou I, Crowley A, et al. Prognostic significance of QRS fragmentation and correlation with infarct size in patients with anterior ST-segment elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention: Insights from the INFUSE-AMI trial. *Int J Cardiol.* 2018;253:20–24. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.10.051>
39. Uslu N, Gul M, Cakmak HA, et al. The assessment of relationship between fragmented QRS complex and left ventricular wall motion score index in patients with ST elevation myocardial infarction who underwent primary percutaneous coronary intervention. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2015;20(2):148–157. doi: <https://doi.org/10.1111/anec.12180>
40. Sheng QH, Hsu CC, Li JP, et al. Correlation between fragmented QRS and the short-term prognosis of patients with acute myocardial infarction. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2014;15(1):67–74. doi: <https://doi.org/10.1631/jzus.B1300091>
41. Stavileci B, Cimci M, Ikitimur B, et al. Significance and usefulness of narrow fragmented QRS complex on 12-lead electrocardiogram in acute ST-segment elevation myocardial infarction for prediction of early mortality and morbidity. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2014;19(4):338–344. doi: <https://doi.org/10.1111/anec.12133>
42. Yildirim E, Karaçimen D, Özcan KS, et al. The relationship between fragmentation on electrocardiography and in-hospital prognosis of patients with acute myocardial infarction. *Med Sci Monit.* 2014;20:913–919. doi: <https://doi.org/10.12659/MSM.890201>
43. Zhao Q, Zhang R, Hou J, Yu B. Relationship between Fragmented QRS and NT-proBNP in Patients with ST Elevation Myocardial Infarction Who Underwent Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Acta Cardiol Sin.* 2018;34(1):13–22. doi: [https://doi.org/10.6515/ACS.201801_34\(1\).20170903A](https://doi.org/10.6515/ACS.201801_34(1).20170903A)
44. Tanrıverdi Z, Dursun H, Simsek MA, et al. The Predictive Value of Fragmented QRS and QRS Distortion for High-Risk Patients with STEMI and for the Reperfusion Success. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2015;20(6):578–585. doi: <https://doi.org/10.1111/anec.12265>
45. Pietrasik G, Goldenberg I, Zdzienicka J, et al. Prognostic significance of fragmented QRS complex for predicting the risk of recurrent cardiac events in patients with Q-wave myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2007;100(4):583–586. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.03.063>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Макарова Ирина Владимировна, ассистент [Irina V. Makarova, MD]; адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1 [address: 1 Ostrovitianov str., 117997, Moscow, Russia]; e-mail: irina-makarova93@mail.ru, SPIN-код: 3525-1775, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5127-1300>

Федулаев Юрий Николаевич, д.м.н., профессор [Yuri N. Fedulaev, MD, PhD, Professor]; e-mail: kuwert@yandex.ru, SPIN-код: 2764-7250, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4040-2971>

Пинчук Татьяна Витальевна, к.м.н., доцент [Tatiana V. Pinchuk, MD, PhD, Assistant Professor]; e-mail: doktor2000@inbox.ru, SPIN-код: 1940-2017, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7877-4407>

Чувараян Григорий Асватурович, к.м.н., доцент [Grigoriy A. Chuvarayan, MD, PhD, Assistant Professor]; e-mail: grigoriy.chuvarayan@gmail.com, SPIN-код: 1333-2511, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4503-6280>

А.Я. Фисун¹, Ю.В. Лобзин², Д.В. Черкашин³,
В.В. Тыренко³, К.Н. Ткаченко³, В.А. Качнов³,
Г.Г. Кутелев³, И.В. Рудченко¹, А.Д. Соболев³

¹ Военный инновационный технополис «ЭРА», Анапа, Российская Федерация

² Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Механизмы поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19

Обзорная статья посвящена анализу литературы о различных механизмах поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19. В статье коротко изложены эпидемиология и актуальность проблемы COVID-19, описаны особенности клинической картины поражения сердечной мышцы при COVID-19. Подробно рассмотрены патофизиология, морфология и патогенетические механизмы вовлечения миокарда при поражении SARS-CoV-2. Авторами представлена схема различных механизмов поражения миокарда при COVID-19, которая включает в себя опосредованное поражение сердечной мышцы через ангиотензинпревращающий фермент 2, поражение миокарда, обусловленное гипоксемией, микрососудистое поражение сердца, а также синдром системного воспалительного ответа. Изложена подробная схема инфицирования кардиомиоцитов с вовлечением цитокинов, что в конечном итоге приводит к ремоделированию миокарда и дилатационной кардиомиопатии. Рассмотрены патофизиологические основы развития внезапной сердечной смерти при COVID-19, которые включают в себя механизмы возникновения жизнеугрожающих аритмий, острый коронарный синдром и сердечную недостаточность. Авторами проанализированы научные исследования токсического воздействия медикаментозного лечения COVID-19 на сердечную мышцу, в частности, противовирусные, антибактериальные, противомалярийные средства. Оценены их потенциальная польза и вред, а также вероятность развития сердечно-сосудистых событий, в частности внезапной сердечной смерти.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, АПФ-2, миокардит, воспаление, цитокиновый шторм, миокардиальная дисфункция, внезапная сердечная смерть

Для цитирования: Фисун А.Я., Лобзин Ю.В., Черкашин Д.В., Тыренко В.В., Ткаченко К.Н., Качнов В.А., Кутелев Г.Г., Рудченко И.В., Соболев А.Д. Механизмы поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19. Вестник РАМН. 2021;76(3):287–297. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1474>

287

Введение

В связи с широким распространением COVID-19 Всемирная организация здравоохранения объявила о глобальной пандемии [1]. По состоянию на 13 мая 2021 г. в мире число заболевших COVID-19 составляет 160 653 971 человек, из них в России — 4 857 303, общемировая леталь-

ность достигает 3%, а в некоторых странах она составляет свыше 10% [2]. Поскольку распространение инфекции приобрело характер пандемии с достаточно высокими показателями летальности и при этом до настоящего времени отсутствует эффективная этиологическая терапия COVID-19, весь мир осуществляет тотальный контроль недопущения дальнейшего распространения инфекции.

А.Я. Фисун¹, Ю.В. Лобзин², Д.В. Черкашин³, В.В. Тыренко³, К.Н. Ткаченко³,
В.А. Качнов³, Г.Г. Кутелев³, И.В. Рудченко¹, А.Д. Соболев³

¹ Military Innovative Technopolis “ERA”, Anapa, Russian Federation

² Children’s Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russian Federation

³ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russian Federation

Mechanisms of Damage to the Cardiovascular System in COVID-19

The review article is devoted to the analysis of the literature on the various mechanisms of damage to the cardiovascular system in COVID-19. The article briefly outlines the epidemiology and urgency of the COVID-19 problem, describes the features of the clinical picture of heart muscle damage in COVID-19. The pathophysiology, morphology and pathogenetic mechanisms of myocardial involvement in cases of SARS-CoV-2 lesion are considered in detail. The authors present a diagram of various mechanisms of myocardial damage in COVID-19, which includes mediated damage to the heart muscle through angiotensin-converting enzyme 2, myocardial damage caused by hypoxemia, microvascular heart damage, and systemic inflammatory response syndrome. A detailed scheme of cardiomyocyte infection with the involvement of cytokines, which ultimately leads to myocardial remodeling and dilated cardiomyopathy, is presented. The pathophysiological foundations of the development of sudden cardiac death in COVID-19, which include the mechanisms of life-threatening arrhythmias, acute coronary syndrome, and heart failure, are considered. The authors analyzed scientific studies of the toxic effects of COVID-19 drug treatment on the heart muscle, in particular, antiviral, antibacterial, antimalarial agents. Their potential benefits and harms, as well as the likelihood of developing cardiovascular events, in particular sudden cardiac death, were assessed.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, ACE-2, myocarditis, inflammation, cytokine storm, myocardial dysfunction, sudden cardiac death

For citation: Fisinin AY, Lobzin YuV, Cherkashin DV, Tyrenko VV, Tkachenko KN, Kachnov VA, Kutelev GG, Rudchenko IV, Sobolev AD. Mechanisms of Damage to the Cardiovascular System in COVID-19. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2021;76(3):287–297. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1474>

Следовательно, изучение патогенеза COVID-19 представляется весьма актуальным для всего медицинского сообщества.

Несмотря на то что в клинической картине заболевания преобладают признаки острого респираторного вирусного заболевания, такие как лихорадка, кашель, повышенная утомляемость, общая слабость, проведенный к настоящему времени анализ показывает, что наиболее часто при данной инфекции отмечается поражение дыхательной и сердечно-сосудистой систем [3]. Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) имеют худший прогноз течения инфекционного процесса с увеличением смертности в 5–10 раз [4]. Помимо этого, у пациентов с инфекцией COVID-19 при отсутствии ССЗ также могут развиваться сердечно-сосудистые осложнения, такие как сердечная недостаточность, миокардит, перикардит, васкулит и сердечные аритмии [5]. Это подтверждается тем фактом, что у 8–28% пациентов с COVID-19 отмечается повышение уровня тропонина и мозгового натрийуретического пептида (BNP) как маркеров повреждения сердечной мышцы [6, 7].

Также китайскими исследователями было отмечено, что у пациентов с поражением сердечно-сосудистой системы, вызванным SARS-CoV-2, более высок риск смерти [8]. Учитывая короткую длительность пандемии, медицинское сообщество не располагает данными об отдаленных последствиях влияния новой коронавирусной инфекции.

Таким образом, изучение механизмов поражения сердечно-сосудистой системы, обусловленных SARS-CoV-2, является весьма актуальной проблемой, понимание которой сможет способствовать назначению эффективного патогенетического лечения и тем самым снизить смертность у таких больных.

Патофизиология, морфология и патогенез поражения миокарда при SARS-CoV-2

В исследовании арабских ученых показано, что коронавирус, вызвавший ближневосточный респираторный синдром (MERS-CoV), может вызвать острый миокардит и сердечную недостаточность [9]. SARS-CoV-2 и MERS-CoV имеют сходную патогенность, и повреждение миокарда, вызванное этими вирусами, несомненно, увеличивает сложность лечения таких пациентов. Повреждение миокарда, связанное с SARS-CoV-2, произошло у 5 из пер-

вых 41 пациента с диагнозом COVID-19 в Ухани, что в основном проявлялось в повышении высокочувствительных уровней сердечного тропонина I [8]. Также было выявлено, что 4 из 5 пациентов с повреждением миокарда были переведены в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), что указывает на высокую значимость поражения сердечной мышцы при COVID-19. В другом исследовании [10] было показано, что из 138 пациентов 36 с тяжелым течением SARS-CoV-2 проходили лечение в ОРИТ. Кардиоспецифические ферменты (КФК-МВ и тропонин I) были значительно и статистически значимо ($p < 0,005$) выше у больных в палате ОРИТ. Эти данные свидетельствуют о том, что у пациентов с тяжелым течением SARS-CoV-2 часто возникают осложнения, связанные с острым повреждением миокарда. Кроме того, Национальная комиссия здравоохранения Китая сообщила, что среди подтвержденных случаев SARS-CoV-2 были пациенты с симптомами поражения сердечно-сосудистой системы: сердцебиение, дискомфорт в грудной клетке и др. При этом симптомы инфекционного заболевания, а также поражения органов дыхания отсутствовали.

В другом исследовании сообщается, что SARS-CoV может вызвать нестабильность коронарной бляшки и привести к острому коронарному синдрому (ОКС) [11]. У пациентов с COVID-19 повышение уровня интерлейкина-6 и D-димера указывало на усиление системного воспаления и реакции коагуляции [12], оба из которых связаны с нестабильностью бляшек, возникновением ОКС и его осложнений. Среди умерших от COVID-19, о которых доложила Национальная комиссия здравоохранения Китая, у 11,8% больных без сердечно-сосудистой патологии отмечалось повреждение сердечной мышцы с повышением тропонина I, а также имели место фатальные аритмии. Вероятнее всего, поражение миокарда у таких пациентов обусловлено системным воспалительным ответом и нарушениями в функционировании иммунной системы при прогрессировании заболевания. Предполагается, что в механизме острого повреждения миокарда, вызванного SARS-CoV-2, одну из ключевых ролей играет АПФ-2, который экспрессируется не только в легких, но и в сердечно-сосудистой системе, в частности в сердце. На рис. 1 схематично отображены пути воздействия на сердечно-сосудистую систему SARS-CoV-2 при проникновении в организм инфицированного.

Другие предполагаемые механизмы повреждения миокарда включают: цитокиновый шторм [13]; тяжелую гипоксемию, обусловленную респираторной дисфункци-

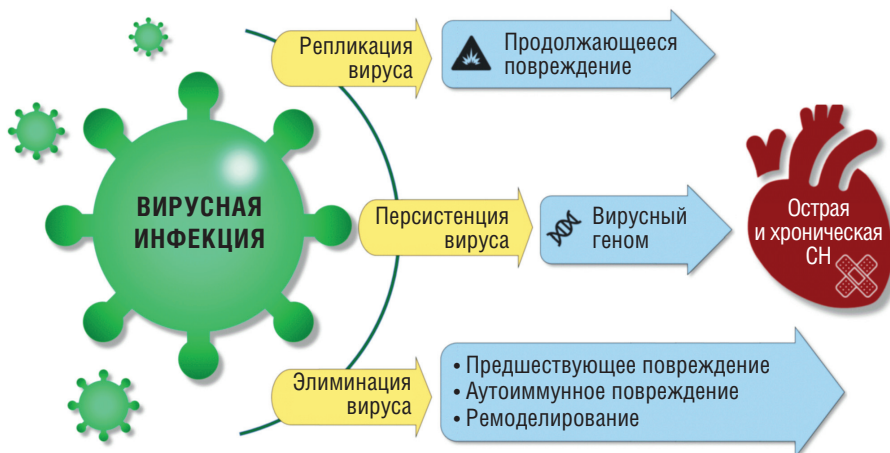


Рис. 1. Схема путей воздействия на сердечно-сосудистую систему SARS-CoV-2 при проникновении в организм инфицированного



Рис. 2. Возможная схема различных механизмов поражения миокарда при SARS-CoV-2

ей [14]; микрососудистое повреждение сердца, приводящее к развитию коронарного тромбоза, ангиоспазму [15]; эндотелиит сосудов сердца [16]. На рис. 2 приведена возможная патофизиологическая схема механизмов острого поражения миокарда при SARS-CoV-2.

Ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ-2) представляет собой мембраносвязанную экзопептидазу, которая играет жизненно важную роль в сердечно-сосудистой и иммунной системах. АПФ-2 участвует в работе сердца, а также способствует развитию артериальной гипертензии и сахарного диабета [17]. Английскими и американскими учеными доказано, что АПФ-2 имеет сходство с S-гликопротеинами некоторых коронавирусов, в частности SARS-CoV-2. Патологический процесс SARS-CoV-2 начинается со связывания spike-белка вируса с АПФ-2, который высоко экспрессируется в сердце и легочной ткани [18, 19]. SARS-CoV-2 в основном поражает эпителиальные клетки альвеол, что приводит к острым респираторным заболеваниям, в частности к пневмонии, нередко приводящей к острому респираторному дистресс-синдрому.

Выраженная тяжесть острой респираторной симптоматики отмечена у пациентов с ССЗ, что может быть связано с повышенной секрецией АПФ-2 у этих пациентов по сравнению со здоровыми лицами. Экспериментальные исследования предполагают, что медикаментозная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы способна увеличить экспрессию АПФ-2. Помимо блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, физические упражнения и статины также увеличивают экспрессию АПФ-2 [14]. Влияние блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на АПФ-2 не изучалось широко, но ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина могут улучшить прогноз ОРДС [20]. Вопрос о том, должны ли пациенты с COVID-19 и артериальной гипертензией, принимающие ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина, переходить на другое антигипертензивное лекарственное средство, остается спорным. Достаточно подробно роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при SARS-CoV-2 описана военными-медицинскими специалистами Санкт-Петербурга [21].

SARS-CoV-2 может непосредственно инфицировать кардиомиоциты через рецепторы АПФ-2, в результа-

те чего возникает воспаление и повреждение миокарда. Такой механизм повреждения миокарда при вирусных инфекциях хорошо показан на моделях животных и при аутопсии сердца [22, 23]. Однако до сих пор остается спорным вопрос о возможности проникновения вируса непосредственно в сердечную мышцу или поражение миокарда происходит за счет опосредованного иммунного ответа, а данных патологоанатомических исследований у умерших от COVID-19 недостаточно. В то же время исследования сердец у умерших пациентов от атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV, показали, что примерно у 35% (7 из 20) выявляется наличие вируса непосредственно в миокарде [23].

В патологоанатомических заключениях умерших от COVID-19 описана лимфоцитарная инфильтрация миокарда и интерстициальными мононуклеарами [24, 25]. Также были зафиксированы низкокодифференцированное воспаление миокарда и вирусная инфильтрация непосредственно в ткани миокарда [26].

Данные аутопсий у больных, умерших в результате COVID-19, свидетельствуют о наличии воспалительных инфильтратов, состоящих из макрофагов и в меньшей степени из CD4+ Т-клеток [27, 28]. Данные мононуклеарные инфильтраты ассоциированы с областями некроза кардиомиоцитов, что по Далласским критериям определяет наличие миокардита [29, 30]. Однако в то же время не получено убедительных данных, свидетельствующих о наличии SARS-CoV-2 в ткани миокарда, и до сих пор остается неясным, в какой степени повреждение сердца связано с прямой вирусной инфекцией по сравнению с непрямой системной токсичностью [31].

Таким образом, миокардит является одной из потенциальных причин острого повреждения миокарда у пациентов с COVID-19, хотя литературных данных о случаях, подтвержденных с помощью визуализирующих методов исследований, недостаточно. Однако по имеющимся данным МРТ сердца описано изолированное повреждение миокарда без респираторных симптомов в виде бивентрикулярного миокардиального интерстициального отека [5, 32]. Также в литературе есть описание COVID-19-ассоциированного фульминантного миокардита [33]. Поскольку многим пациентам не выполняются МРТ сердца и/или биопсия миокарда, истинная частота развития миокардита остается неизвестной.

В журнале Европейского общества кардиологов был опубликован клинический случай COVID-19-ассоциированного миокардита с перикардитом в виде выпота в полость перикарда и последующей тампонадой сердца [34].

Понимание механизмов входа в клетки SARS-CoV-2 облегчит разработку эффективных лекарственных средств, которые могут быть нацелены на этот критический этап жизненного цикла вируса. Мембрана клетки-хозяина необходима для предотвращения инфекции, действуя как барьер между вирусной частицей и внутриклеточным сайтом репликации вируса [35]. Хотя это не гарантия успешного заражения, связывание и прохождение вируса через барьер клеточной мембраны являются критическим этапом в жизненном цикле вируса [36], особенно для коронавируса. Попадание коронавируса в клетку — это динамический, многоэтапный каскадный процесс. Эти вирусы получают доступ к клеткам-мишеням путем связывания с рецепторами клеточной поверхности с последующим слиянием мембран, опосредованным многофункциональным гибридным белком [37, 38]. Хотя существуют доказательства участия клеточных эндоцитарных путей в проникновении вирусов в клетки-хозяева, точные механизмы проникновения многих вирусов, включая коронавирусы, еще предстоит полностью охарактеризовать [39]. Идентификация рецепторов клетки-хозяина, механизма структурного связывания и пути переноса вируса будет способствовать разработке лекарственных агентов против SARS-CoV-2. На рис. 3 изображена возможная схема инфицирования миокарда при SARS-CoV-2.

Тяжелой формой системного воспалительного ответа является цитокиновый шторм, несущий потенциальную угрозу фатального состояния для пациента. Развитие цитокинового шторма характеризуется резкой пролиферацией и гиперактивностью Т-клеток, макрофагов, натуральных киллеров и, как следствие, гиперпродукцией более 100 воспалительных цитокинов и хемокинов [40].

Выработка значительного количества медиаторов воспаления вновь приводит к гиперактивации и повышенной выработке иммунных клеток, и возникает неконтролируемая положительная обратная связь между этими процессами [41]. Порочный круг приводит к разрушению тканей очага воспаления, в случае с SARS-CoV-2 это, как правило альвеолы легких, итогом является ОРДС. Также это состояние распространяется и на соседние ткани, в частности на миокард. Воспалительная реакция может влиять на сократительную функцию миокарда путем прямого его повреждения или через опосредованное гипоксией повреждение миокарда [42]. В конечном итоге цитокиновый шторм приобретает системный характер и приводит к полиорганной недостаточности [40].

Ко всему прочему, SARS-CoV-2 проникает в эндотелиальные клетки и перициты, что также приводит к воспалению и полиорганной недостаточности. Инфицирование эндотелиальных клеток или перицитов имеет особое значение, поскольку это может привести к серьезной микро- и макрососудистой дисфункции. Кроме того, гиперреактивность иммунитета может потенциально дестабилизировать атеросклеротические бляшки в коронарном русле и объяснить развитие ОКК [43]. Различные патогенетические механизмы поражения сердца при COVID-19 изображены на рис. 4.

Аритмия считается одним из клинических проявлений COVID-19. Обсервационное исследование клинических характеристик 137 пациентов с COVID-19 в провинции Хубэй (Китай) показало, что учащенное сердцебиение наблюдалось у 7,3% [44]. Более того, D. Wang et al. сообщили, что аритмия была причиной перевода в ОРИТ 44,4% пациентов с COVID-19 [10].

Большое количество пациентов с COVID-19 умирают в результате внезапной остановки сердца, которая развивается в результате или непосредственного поражения сердца, или развития системной воспалительной реакции, или тяжелой гипоксии и полиорганной недостаточ-

290

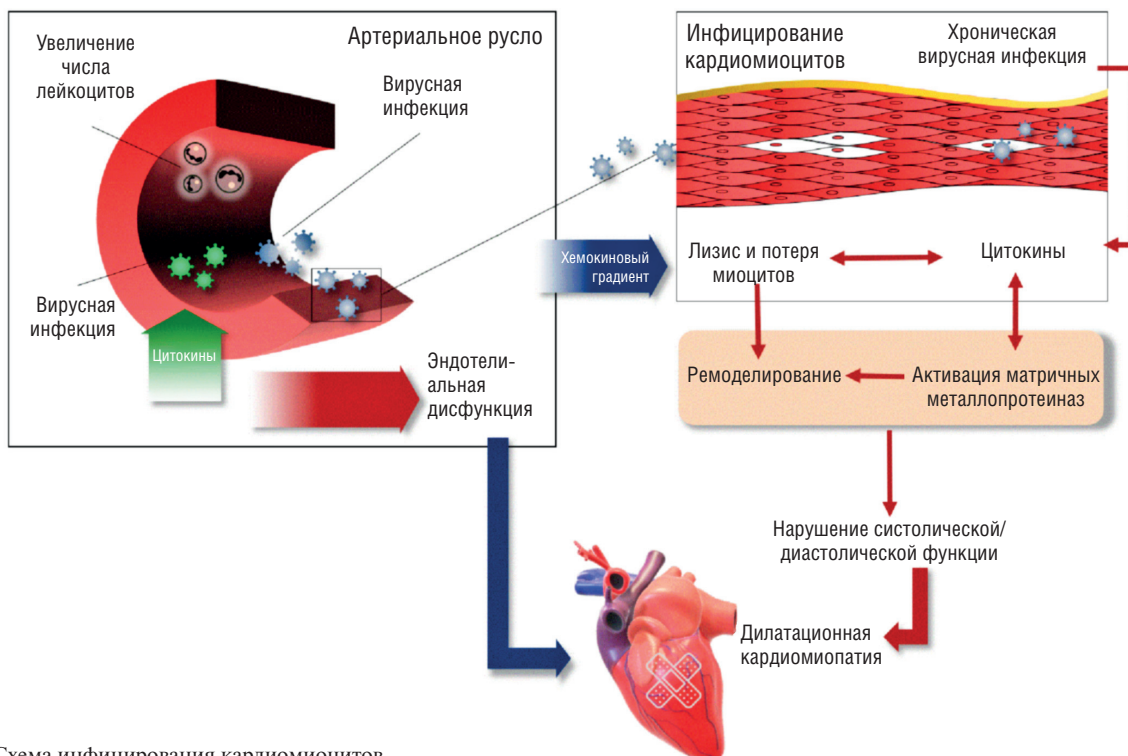


Рис. 3. Схема инфицирования кардиомиоцитов

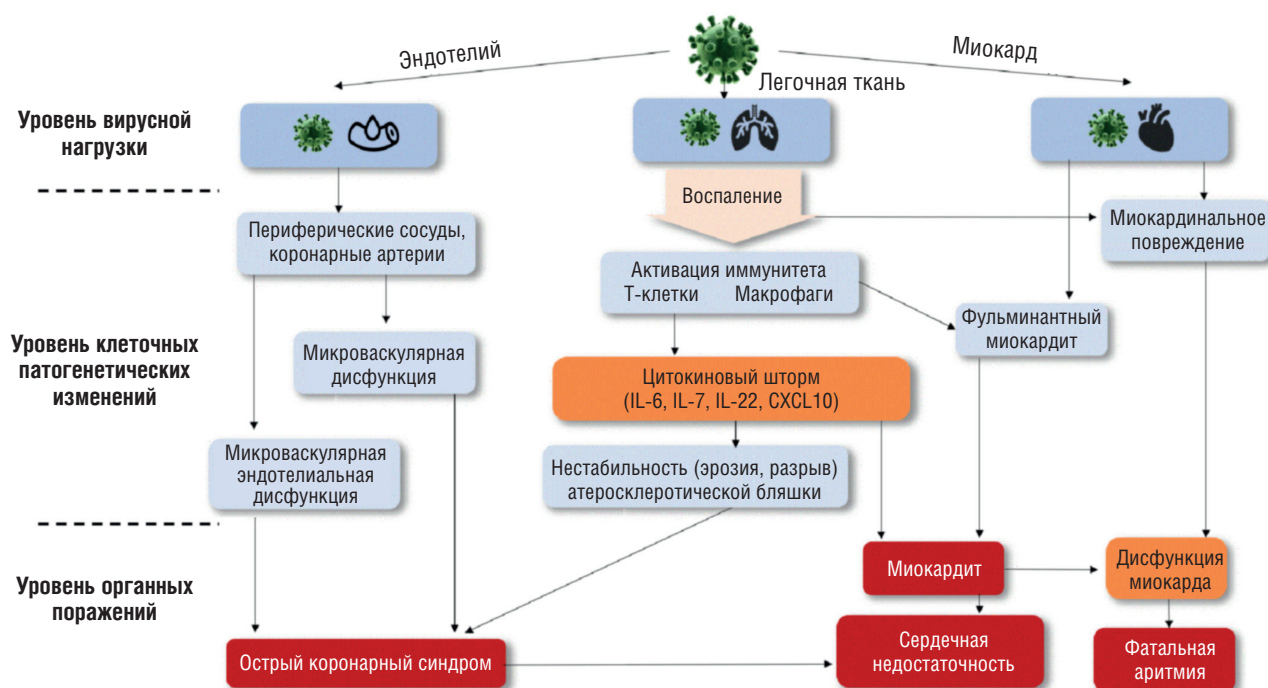


Рис. 4. Внезапная сердечная смерть и фатальные аритмии при инфицировании SARS-CoV-2

ности, но более вероятно, что за счет взаимодействия этих трех процессов [4, 31].

В патогенезе возникновения желудочковых нарушений сердечного ритма и внезапной сердечной смерти стоит выделить несколько возможных механизмов, таких как:

- прямое инфицирование миокарда вирусом SARS-CoV-2 с развитием миокардита;
- опосредованное миокардинальное повреждение за счет развития гипоксемической дыхательной недостаточности;
- избыточный иммунный ответ на наличие в организме вируса SARS-CoV-2, который приводит к повышенному уровню циркулирующих цитокинов (например, интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли-альфа и т.д.), непосредственно повреждающих кардиомиоциты [31, 45]. Стоит также отметить, что IL-6, помимо прямого кардиотоксического эффекта, может увеличивать потенциал действия желудочков через модуляцию экспрессии/функции сердечных ионных каналов [46];
- избыточная активация симпатической нервной системы на фоне течения инфекции и, как следствие, повышение вероятности развития жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма и внезапной сердечной смерти [47];
- ингибирование цитохрома P450, который участвует в метаболизме целого ряда лекарственных препаратов, применяющихся в лечении COVID-19 и вызывающих удлинение интервала QT [47].

Показано, что, хотя воспалительный процесс и начинается в месте первоначального проникновения вируса (в легких), системная воспалительная реакция и избыточный иммунный ответ оказывают воздействие и на другие органы, включая сердце. Эта концепция подтверждается тем, что биомаркеры повреждения сердца и электрокардиографические изменения коррелируют с повышением воспалительных маркеров (IL-6, IL-2, IL-7, фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α), ИФН (интерферон)- γ , MIP (macrophage inflammatory protein)-1 α , G-CSF (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор), СРБ

(С-реактивный белок), прокальцитонин и ферритин) [10, 49, 50]. Данный факт подтверждает опосредованное повреждение миокарда на фоне течения новой коронавирусной инфекции [31].

Вторым по важности фактором развития жизнеугрожающих аритмий, которые могут привести к возникновению внезапной сердечной смерти, является применение лекарственных препаратов для лечения COVID-19, удлиняющих интервал QT. В связи с этим пристальное внимание ученых различных стран посвящено данной проблеме.

Согласно данным временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версия 10 от 08.02.2021), в Российской Федерации в качестве этиотропной терапии в лечении коронавирусной инфекции возможно использование таких препаратов, как фавипиравир, ремдесивир, умифеновир, гидроксихлорохин, интерферон-альфа [50]. Однако, помимо вышеописанных лекарств, до недавнего времени активно использовались препараты, влияющие на работу сердечной мышцы, в частности хлорохин, мефлохин, лопинавир+ритонавир, азитромицин (в сочетании с гидроксихлорохином).

Полный перечень лекарственных препаратов, влияющих на длительность интервала QT, содержится на сайте CredibleMeds [52]. Исходя из мирового опыта наиболее опасными в развитии ВСС являются гидроксихлорохин, хлорохин, азитромицин, лопинавир+ритонавир, причем у первых трех препаратов риск удлинения интервала QT описывается как известный, а у лопинавир+ритонавир — как возможный.

Так, L. Jankelson et al. выделили общие факторы (врожденный синдром удлиненного интервала QT, женский пол, использование одновременно нескольких препаратов, влияющих на интервал QT) и факторы, обусловленные течением заболевания (гипокалиемия, гипомagneмия, сепсис, миокардинальное повреждение, ишемия и хроническая сердечная недостаточность, поражение почек, брадикардия и недавно выполненная кардиоверсия по причине мерцательной аритмии) [53].

J. Giudicessi et al. предложили классифицировать факторы риска возникновения жизнеугрожающих аритмий на модифицируемые и немодифицируемые [46]. К модифицируемым факторам риска относятся: электролитные нарушения (гипокальциемия — менее 4,65 мг/дл, гипонатриемия — менее 3,4 ммоль/л, гипомагниемия — менее 1,7 мг/дл), одновременное использование нескольких препаратов, удлиняющих интервал QT; к немодифицируемым — ОКС, анорексия, брадикардия менее 45 ударов в минуту, сердечная недостаточность с фракцией выброса менее 40%, наличие врожденного синдрома удлиненного интервала QT, диализ, сахарный диабет 1 и 2 типов, гипертрофическая кардиомиопатия, гипогликемия, феохромоцитомы, наличие в анамнезе остановки сердца, синкопальное состояние в течение предшествующих 24 ч, субарахноидальное кровоизлияние, ОНМК, травма головы в течение предшествующих 7 дней, наличие в анамнезе признаков удлинения интервала QT, внезапная остановка сердца, возраст более 65 лет и женский пол.

Специалисты клиники Мауо приводят данные о том, что, несмотря на достаточно низкий риск развития внезапной сердечной смерти у каждого конкретного человека, в условиях пандемии COVID-19 абсолютное число, подверженное возможности развития внезапной сердечной смерти на фоне применения хлорохина и гидроксихлорохина, составит около 10 тыс. на 1 млн заболевших. И данная цифра может вырасти в случае применения данных лекарственных препаратов в профилактических целях [46]. Исходя из анализа факторов риска логично предположить, что комбинированное применение лекарственных препаратов, направленных на элиминацию SARS-CoV-2 из организма, может потенцировать и вероятность развития побочных эффектов.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что риск развития жизнеугрожающих аритмий и, как следствие, внезапной сердечной смерти у пациентов с новой коронавирусной инфекцией несколько выше, чем в общей популяции.

Роль протромботических механизмов, вирусной гематоксичности и гипоксии в патогенезе поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19

Еще одним из серьезных осложнений у пациентов с COVID-19 является тромбоз, несмотря на то, что в настоящее время рутинная тромбопрофилактика — стандарт лечения [55]. COVID-19-ассоциированная коагулопатия характеризуется сильно повышенным уровнем D-димера в плазме и гиперкоагуляционным профилем, выявляемым при тромбозластографии, при нормальном или слегка повышенном количестве тромбоцитов [56].

Хотя механизм протромботического состояния при COVID-19 остается неясным, повышение маркеров активации коагуляции указывает на плохой прогноз [48]. В связи с этим шведскими учеными [57] было сделано предположение, что система комплемента участвует в патогенезе COVID-19 путем усиления системного воспаления и повреждения тканей, а также усиливает протромботическое состояние [58].

Была исследована роль лектина, связывающего мазнозу (ЛСМ), являющегося рецептором опознавания паттерна в системе врожденного иммунитета, который инициирует лектиновый путь активации комплемента, связываясь с коронавирусами [59], и, как предполага-

ется, участвует в защите хозяина во время инфекции COVID-19. Было показано, что больные с тромбоемболией легочной артерии (ТЭЛА) имели значительно более высокие уровни ЛСМ по сравнению с пациентами без тромбоемболических осложнений. Кроме того, была найдена взаимосвязь между уровнями ЛСМ и лабораторными маркерами коагуляционной активности. Выявленная сильная корреляционная связь между ЛСМ и уровнем D-димера в плазме подтверждает клиническую ассоциацию с ТЭЛА. ЛСМ также значительно коррелирует с активированным частичным тромбопластиновым временем, но не с протромбиновым временем или протромбиновым фрагментом 1+2. Данное наблюдение не доказало роль ЛСМ в тромбозе. Тем не менее доклинические данные указывают на то, что ЛСМ является ключевым протромботическим фактором. Как терапевтическая цель, данный белок в настоящее время проходит клинические испытания [60], это может явиться альтернативной стратегией антитромботических препаратов при лечении COVID-19.

Воздействие нового коронавируса на организм человека схоже с влиянием ряда токсичных веществ. Согласно теории зарубежных исследователей, вирус вызывает разрушение гемоглобина и вытеснение из него положительно заряженных атомов железа. При тяжелом течении COVID-19 характерно поражение нескольких систем организма человека, прежде всего сердечно-сосудистой. Причем скорость развития патологических процессов крайне велика — из удовлетворительного в критическое состояние больной может перейти буквально в течение нескольких часов.

По гипотезе исследователей из Сычуаньского университета науки и техники и Университета Ибин (Китай), коронавирус обладает гематоксическим действием [61]. В качестве природы гематоксичности вируса SARS-CoV-2 рассматривается теория воздействия вируса на клетки иммунной системы, в ответ на которое вырабатываемые макрофагами антитела и сформированный пул вирусных неструктурных белков (orf1ab, ORF10, ORF3a, ORF8) вызывают гемолиз, при этом из порфиринового ядра β-цепи молекул гемоглобина вытесняется атом двухвалентного железа. В условиях массивного внутрисосудистого гемолиза формируется недостаточность системы связывания, транспорта и утилизации ионов железа (Fe²⁺) [62]. Окисление железа гемоглобина сопровождается образованием супероксидного анион-радикала [Fe²⁺ + O₂ → Fe³⁺ + O₂⁻].

Избыток ионов Fe²⁺ оказывает прямое повреждающее действие на эндотелий капилляров с развитием «капиллярной утечки». Также доказано прямое отрицательное инотропное действие железа на миокард и его ингибирующее действие на тромбин, что приводит к снижению сердечного выброса и развитию коагулопатии [63].

Свободный гемоглобин, как и ионы железа, усоряет разложение гидроперекисей с образованием свободных радикалов, которые активируют новые цепи окисления. Свободный гемоглобин в этом отношении в 100 раз активнее ионов железа. Внутрисосудистый гемолиз эритроцитов является одним из ведущих пусковых моментов в развитии синдрома токсической коагулопатии [64].

Таким образом, феномен «вирусной гематоксичности SARS-CoV-2» отчасти способен объяснить атипичность клинического течения при COVID-19 и трудности лечения при использовании стандартных протоколов. Во-первых, повреждение эндотелия может быть вызвано активацией свободно-радикальных процессов двухвалентным железом. Во-вторых, низкая сатурация крови при относительно хорошем состоянии больных

и отсутствии типичных проявлений ОРДС объясняется гемическим компонентом гипоксии (нарушение кислородтранспортной функции гемоглобина) и нарушением вентиляционно-перфузионного отношения легких вследствие поражения легочных сосудов. В-третьих, в ряде случаев ухудшение состояния больных после перевода на ИВЛ может быть спровоцировано резкой активацией свободно-радикального окисления в легких, индуцированного свободным железом (в случае истощения запасов железосвязывающих белков плазмы). В-четвертых, внутрисосудистый гемолиз, ацидоз и повреждение эндотелиоцитов активными формами кислорода, вероятно, могут являться причиной инициации ДВС-синдрома при COVID-19 [65].

Еще одной гипотезой развития гипоксии при COVID-19 являются результаты исследователей из Массачусетской больницы в Бостоне, которые обнаружили, что существует связь между высоким риском смерти от COVID-19 и шириной распределения эритроцитов по объему (RDW) — параметром, характеризующим различие в размерах красных кровяных клеток [67]. Среди пациентов, у которых на момент госпитализации RDW превышал нормальные значения (более 14,5%), летальность составляла 31%, среди тех, чьи показатели оставались в пределах нормы, — 11%. Дальнейшие исследования показали, что превышение нормальных значений RDW коррелирует и с другими факторами риска, такими как возраст, пол и сопутствующие заболевания. Кроме того, среди пациентов, у которых уровень RDW повышался во время пребывания в стационаре, смертность также была выше, чем у тех, чьи показатели оставались нормальными.

Особенности течения COVID-19 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

При пандемии COVID-19 особую группу риска составляют пациенты с ССЗ. Новая коронавирусная инфекция может приводить:

- к дестабилизации (декомпенсации) имеющихся хронических заболеваний;
- специфическому острому поражению сердечно-сосудистой системы в результате непосредственного действия цитокинов, особенно в случае тяжелого течения COVID-19;
- высокому риску неблагоприятных исходов у больных с ССЗ;
- повреждению сердечно-сосудистой системы с развитием отдаленных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов без ССЗ;
- ассоциированному с противовирусной терапией поражению сердца при лечении COVID-19, что обуславливает мониторинг риска кардиотоксичности при использовании противовирусных препаратов.

В настоящий момент известно, что ССЗ и диабет присутствовали примерно у 7% людей с подтвержденным COVID-19, а у 22% с тяжелым течением данного заболевания происходит поражение сердечно-сосудистой системы. Также известно, что наличие только ССЗ не ассоциировано с более высоким риском заражения коронавирусом, однако ассоциировано с более высоким риском осложнений при присоединении инфекции. Пожилые пациенты с сопутствующими состояниями чаще инфицируются SARS-CoV-2, в особенности при наличии

артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца (ИБС) и сахарного диабета [52].

Примерно у 20% пациентов, госпитализированных с COVID-19, обнаружены признаки повреждения сердечной мышцы — патологии, которая может быть дополнительным фактором риска смерти.

Пациенты с хронической ИБС составляют группу риска тяжелого течения COVID-19 и смерти, а также обострения ранее стабильного течения ИБС вследствие разрыва атеросклеротической бляшки при вирус-индуцированном воспалении. В исследовании, проведенном в Китае, сердечная недостаточность наблюдалась у 23% пациентов, госпитализированных с COVID-19, и встречалась чаще у умерших пациентов по сравнению с выжившими (51,9 против 11,7%). В США в ОПИТ клинически выраженную сердечную недостаточность имели 42% пациентов, госпитализированных с COVID-19, у 67% в дальнейшем появилась потребность в вазопрессорной поддержке, у 72% в среднем через 1,5 дня от госпитализации — потребность в ИВЛ [52]. Прокоагулянтный эффект воспаления может сопровождаться риском тромботических осложнений (например, тромбоза стентов).

Кардиотоксичность препаратов, применяемых для лечения COVID-19

293

Помимо описанных выше патофизиологических механизмов, на смертность от ССЗ оказывают значимое влияние препараты, применяемые для лечения COVID-19.

Пандемия COVID-19 представляет собой уникальную ситуацию, в которой из-за хаотической срочности для обеспечения лучшего результата пациентам назначались лекарственные средства, обычно используемые при совершенно разных патологиях, на основе скудных данных, из-за недостаточных исследований и с ограниченными знаниями потенциальных последствий для безопасности [46]. Пандемия подтолкнула мировую систему здравоохранения к кризису, и медицинское сообщество во всем мире продолжает искать безопасные и эффективные варианты лечения COVID-19 [67].

Хотя не существует убедительных доказательств их пользы, для лечения COVID-19 в мире продолжается использование гидроксихлорохина или хлорохина, часто вместе с макролидами второго поколения [68]. Поскольку исследования *in vitro* и предварительный клинический отчет предполагают эффективность хлорохина при пневмонии, связанной с COVID-19, интерес к этому старому противомаларийному препарату растет [69].

Хотя в целом данные препараты безопасны при использовании по официально утвержденным показаниям, риск и польза от этих препаратов при COVID-19 оцениваются плохо. Многонациональное обсервационное мировое исследование госпитализированных пациентов с COVID-19 показало, что использование режима, содержащего гидроксихлорохин или хлорохин (с макролидом или без него), было связано не с доказательствами пользы, а с повышением риска желудочковой аритмии и смерти больных в стационаре. В этом исследовании рекомендуется не использовать эти схемы лечения, если не получены срочные подтверждающие результаты рандомизированных клинических испытаний [70, 71]. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США предупредило, что данные препараты следует использовать только в стационарах или для клинических испытаний, потому что они связаны

с высоким риском возникновения нарушений сердечного ритма [72]. Большая часть доказательств в пользу использования любого из противомаларийных препаратов против COVID-19 получена в результате небольшого исследования во Франции [71]. Европейское агентство по лекарственным средствам предостерегло от широкого использования гидроксихлорохина или хлорохина для лечения COVID-19 и подчеркнуло, что по данным целевой группы по пандемии COVID-19 оба препарата вызывают проблемы с сердечным ритмом из-за нарушения электрической активности. Это может приводить к высокой смертности, если лекарство принимать в высоких дозах или в сочетании с другими лекарствами, такими как азитромицин, которые оказывают аналогичное воздействие на сердце.

Первое рандомизированное контролируемое клиническое исследование хлорохина и гидроксихлорохина в Бразилии, Испании и Мозамбике также пришло к выводу, что эти препараты небезопасны при использовании в высоких дозах для лечения пациентов с тяжелыми симптомами COVID-19 [73]. Это клиническое исследование было преждевременно прекращено, поскольку более высокая доза хлорохиндифосфата в течение 10 дней была связана с более токсическими эффектами и летальностью. В исследовании не рекомендовалось назначать более высокие дозы хлорохина для пациентов в критическом состоянии с COVID-19 из-за его потенциальной опасности, особенно при одновременном применении азитромицина и осельтамивира [74].

В конце концов Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) временно прекратила любые клинические испытания хлорохина и гидроксихлорохина для лечения пациентов с COVID-19 после результата исследования, опубликованного в *The Lancet* [70], в котором сообщается, что эти препараты приносят гораздо больше вреда, чем пользы, поскольку пациенты, получавшие гидроксихлорохин, умирали чаще, чем другие пациенты, инфицированные коронавирусом.

В другом исследовании была оценена безопасность комбинаций лекарственных препаратов, используемых для лечения COVID-19 [75], методом сбора токсикогенных данных, чтобы понять профиль безопасности двух выбранных стратегий лечения COVID-19: ритонавир/лопинавир и хлорохин/гидроксихлорохин + азитромицин. Использовались доступные базы данных, предсказавшие молекулярные механизмы побочных реакций. Было установлено, что выбранные комбинации лекарственных препаратов взаимодействуют с генами (фактор некроза опухолей, интерлейкин-6, β -хемокин и интерлейкин-1 β), являющимися потенциальными терапевтическими мишенями при COVID-19. Однако в то время как ритонавир/лопинавир увеличивал их экспрессию, хлорохин/гидроксихлорохин + азитромицин снижал их активность, что подтверждалось противовоспалительными характеристиками второй комбинации лекарств. Полученные результаты подчеркнули развитие сердечно-сосудистых событий или иммунных реакций как наивысший риск для инфицированных SARS-CoV-2 пациентов, получавших антиретровирусные препараты (лопинавир/ритонавир) или комбинацию хлорохин/гидроксихлорохин + азитромицин. Согласно результатам исследования, использование этих препаратов может привести к серьезным осложнениям, особенно у пациентов с такими сопутствующими заболеваниями, как дислипидемия, нестабильные сердечно-сосудистые или воспалительные заболевания. Кроме того, обнаружены гены-концен-

траторы в обоих анализах были прямо или косвенно связаны с ишемией мозга или миокарда, реперфузионным повреждением и различными респираторными проблемами. Хотя клиническая практика свидетельствует о пользе предложенных вариантов лечения у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, результаты данного исследования требуют особой осторожности при назначении их пациентам с хроническими заболеваниями.

Заключение

Сердечно-сосудистая система является не только входными воротами, но и полем, на котором развиваются основные осложнения, обуславливающие тяжесть течения новой коронавирусной инфекции. Множество механизмов способствует повреждению миокарда и сосудов при COVID-19. Индивидуально или в сочетании друг с другом они включают дыхательную недостаточность, вызванную гипоксией, цитокиновый шторм, прямую вирусную инфильтрацию и последующую гибель кардиомиоцитов, а также эндотелиальную, микроваскулярную и миокардиальную дисфункции, развитие тромбозов. Данное повреждение миокарда на фоне течения новой коронавирусной инфекции может приводить к совершенно различным клиническим манифестациям поражения сердечно-сосудистой системы — начиная от дисфункции миокарда, миокардита, сердечной недостаточности, нарушений сердечного ритма и проводимости, ОКС и заканчивая такими грозными проявлениями, как фатальные аритмии и внезапная сердечная смерть.

По мере того как эта новая пандемия продолжает разворачиваться, становятся очевидными различные кардиальные проявления болезни. Существует необходимость в дальнейших исследованиях, чтобы лучше понять спектр сердечно-сосудистых проявлений заболевания. Врачи-клиницисты должны знать о миокардиальном и сосудистом повреждении и решать эту проблему в самом начале, чтобы нивелировать тяжелое течение заболевания и вовремя купировать жизнеугрожающие осложнения.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена за счет бюджетных средств организаций.

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

Участие авторов. А.Я. Фисун — формулирование структуры написания статьи, идеи; Ю.В. Лобзин — формулирование введения и актуальности проблемы; Д.В. Черкашин — анализ источников литературы, стилистическая правка статьи; В.В. Тыренко — анализ источников литературы, стилистическая правка статьи; К.Н. Ткаченко — анализ источников литературы, написание статьи; В.А. Качнов — анализ источников литературы по проблеме внезапной сердечной смерти при COVID-19, написание статьи, редактирование текста; Г.Г. Кутелев — анализ источников литературы, написание статьи; И.В. Рудченко — анализ источников литературы, написание статьи, редактирование текста; А.Д. Соболев — анализ источников литературы, написание и графическое оформление статьи. Все авторы внесли равноценный вклад в поисково-аналитическую работу и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

- Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed*. 2020;91(1):157–160. doi: <https://doi.org/10.23750/abm.v91i1.9397>
- COVID-19 Map. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Accessed October 13, 2020. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
- Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):831–840. doi: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286>
- Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation*. 2020;142(1):68–78. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.0475491>
- Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):819–824. doi: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096>
- Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802–810. doi: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>
- Chapman AR, Bularga A, Mills NL. High-Sensitivity Cardiac Troponin Can Be an Ally in the Fight Against COVID-19. *Circulation*. 2020;141(22):1733–1735. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047008>
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Alhobgani T. Acute myocarditis associated with novel Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Ann Saudi Med*. 2016;36(1):78–80. doi: <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2016.78>
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- Tsui K-L, Leung T-C, Yam LY-C, et al. Coronary plaque instability in severe acute respiratory syndrome. *Int J Cardiol*. 2005;99(3):471–472. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2003.11.052>
- Liu Y, Li J, Feng Y. Critical care response to a hospital outbreak of the 2019-nCoV infection in Shenzhen, China. *Crit Care*. 2020;24(1):56. doi: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2786-x>
- Zhou Y, Fu B, Zheng X, et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev*. 2020;7(6):998–1002. doi: <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa041>
- South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2020;318(5):H1084–H1090. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00217.2020>
- Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1116–1120. doi: <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0188>
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417–1418. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
- Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res*. 2000;87(5):E1-9. doi: <https://doi.org/10.1161/01.res.87.5.e1>
- Ou X, Liu Y, Lei X, et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun*. 2020;11(1):1620. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15562-9>
- Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020;367(6483):1260–1263. doi: <https://doi.org/10.1126/science.abb2507>
- Kim J, Choi SM, Lee J, et al. Effect of Renin-Angiotensin System Blockage in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: A Retrospective Case Control Study. *Korean J Crit Care Med*. 2017;32(2):154–163. doi: <https://doi.org/10.4266/kjccm.2016.00976>
- Фисун А.Я., Черкашин Д.В., Тыренко В.В., и др. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы во взаимодействии с коронавирусом SARS-CoV-2 и в развитии стратегий профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // *Артериальная гипертензия*. — 2020. — Т. 26. — № 3. — С. 248–262. [Fisun AY, Cherkashin DV, Tyrenko VV, et al. Role of renin-angiotensin-aldosterone system in the interaction with coronavirus SARS-CoV-2 and in the development of strategies for prevention and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). *Arterial Hypertension*. 2020;26(3):248–262. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-3-248-262>
- Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA*. 2003;289(21):2801–2809. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.289.21.JOC30885>
- Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest*. 2009;39(7):618–625. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x>
- Zhang P, Zhu L, Cai J, et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers with Mortality Among Patients with Hypertension Hospitalized With COVID-19. *Circ Res*. 2020;126(12):1671–1681. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317134>
- Sala S, Peretto G, Gramegna M, et al. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *Eur Heart J*. Published online April 8, 2020. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa286>
- Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(5):911–915. doi: <https://doi.org/10.1002/ehfj.1828>
- Yao XH, Li TY, He ZC, et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020;49(5):411–417. doi: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193>
- Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420–422. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
- Aretz HT. Myocarditis: the Dallas criteria. *Hum Pathol*. 1987;18(6):619–624. doi: [https://doi.org/10.1016/s0046-8177\(87\)80363-5](https://doi.org/10.1016/s0046-8177(87)80363-5)
- Fung G, Luo H, Qiu Y, Yang D, McManus B. Myocarditis. *Circ Res*. 2016;118(3):496–514. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306573>
- Akhmerov A, Marbán E. COVID-19 and the Heart. *Circ Res*. 2020;126(10):1443–1455. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317055>
- Kim I-C, Kim JY, Kim HA, Han S. COVID-19-related myocarditis in a 21-year-old female patient. *Eur Heart J*. Published online April 13, 2020. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa288>
- Wei X, Fang Y, Hu H. Glucocorticoid and immunoglobulin to treat viral fulminant myocarditis. *Eur Heart J*. 2020;41(22):2122. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa357>
- Hua A, O’Gallagher K, Sado D, Byrne J. Life-threatening cardiac tamponade complicating myo-pericarditis in COVID-19. *Eur Heart J*. 2020;41(22):2130. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa253>

35. Laureti M, Narayanan D, Rodriguez-Andres J, et al. Flavivirus Receptors: Diversity, Identity, and Cell Entry. *Front Immunol.* 2018;9:2180. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02180>
36. Mazzon M, Marsh M. Targeting viral entry as a strategy for broad-spectrum antivirals. *F1000Res.* 2019;8. doi: <https://doi.org/10.12688/f1000research.19694.1>
37. Millet JK, Whittaker GR. Host cell entry of Middle East respiratory syndrome coronavirus after two-step, furin-mediated activation of the spike protein. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111(42):15214–15219. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1407087111>
38. White JM, Delos SE, Brecher M, Schornberg K. Structures and mechanisms of viral membrane fusion proteins: multiple variations on a common theme. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2008;43(3):189–219. doi: <https://doi.org/10.1080/10409230802058320>
39. Thorley JA, McKeating JA, Rappoport JZ. Mechanisms of viral entry: sneaking in the front door. *Protoplasma.* 2010;244(1–4):15–24. doi: <https://doi.org/10.1007/s00709-010-0152-6>
40. Sun X, Wang T, Cai D, et al. Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020;53:38–42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.04.002>
41. Behrens EM, Koretzky GA. Review: Cytokine Storm Syndrome: Looking Toward the Precision Medicine Era. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(6):1135–1143. doi: <https://doi.org/10.1002/art.40071>
42. Chau VQ, Oliveros E, Mahmood K, et al. The Imperfect Cytokine Storm. *JACC Case Rep.* 2020;2(9):1315–1320. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.04.001>
43. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. Accessed October 13, 2020. Available from: <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>
44. Liu K, Fang Y-Y, Deng Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(9):1025–1031. doi: <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000744>
45. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(18):2352–2371. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>
46. Giudicessi JR, Roden DM, Wilde AAM, Ackerman MJ. Genetic susceptibility for COVID-19 — associated sudden cardiac death in African Americans. *Heart Rhythm.* 2020;17(9):1487–1492. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.04.045>
47. Lazzzerini PE, Boutjdir M, Capecchi PL. COVID-19, Arrhythmic Risk, and Inflammation: Mind the Gap! *Circulation.* 2020;142(1):7–9. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047293>
48. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
49. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033–1034. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
50. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (версия 10 от 08.02.2021)» [Электронный ресурс]. Available from: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/Временные_МР_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf
51. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19 [Электронный ресурс]. Available from: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/3801> (дата обращения: 13.10.2020).
52. CredibleMeds: Home. Accessed October 13, 2020. Available from: <https://www.crediblemeds.org/>
53. Jankelson L, Karam G, Becker ML, et al. QT prolongation, torsades de pointes, and sudden death with short courses of chloroquine or hydroxychloroquine as used in COVID-19: A systematic review. *Heart Rhythm.* 2020;17(9):1472–1479. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.008>
54. Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, Ackerman MJ. Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc-Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for Coronavirus Disease 19 (COVID-19). *Mayo Clin Proc.* 2020;95(6):1213–1221. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.03.024>
55. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood.* 2020;136(4):489–500. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2020006520>
56. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, et al. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure. *Thromb Haemost.* 2020;120(6):998–1000. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710018>
57. Eriksson O, Hultström M, Persson B, et al. Mannose-Binding Lectin is Associated with Thrombosis and Coagulopathy in Critically Ill COVID-19 Patients. *Thromb Haemost.* Published online September 1, 2020. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1715835>
58. Cugno M, Meroni PL, Gualtierotti R, et al. Complement activation in patients with COVID-19: A novel therapeutic target. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):215–217. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.006>
59. Ip WKE, Chan KH, Law HKW, et al. Mannose-binding lectin in severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J Infect Dis.* 2005;191(10):1697–1704. doi: <https://doi.org/10.1086/429631>
60. Mastellos DC, Ricklin D, Lambris JD. Clinical promise of next-generation complement therapeutics. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18(9):707–729. doi: <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0031-6>
61. Wenzhong L, Hualan L. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. Published online July 13, 2020. doi: <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173.v9>
62. Орлов Ю.П. Патогенетическая значимость нарушенного обмена железа при критических состояниях: автореф. ... д-ра мед. наук. — Омск, 2009. — 43 с. [Orlov YuP. *Patogeneticheskaya znachimost' narushennogo obmena zheleza pri kriticheskikh sostoyaniyah*: avtoref. ... d-ra med. nauk. Omsk; 2009. 43 p. (In Russ.)]
63. Хоффман Р.С., Хауланд М., Нельсон Л. Экстренная медицинская помощь при отравлениях: пер. с англ. — М.: Практика, 2010. — 1440 с. [Hoffman RS, Howland M, Nelson L. *Emergency medical care for poisoning*. Moscow: Praktika; 2010. 1440 p.]
64. Медицинская токсикология: Национальное руководство / под ред. Е.А. Лужников. — М.: ГЕОТАР-Медиа, 2014. — 928 с. [*Medicinskaya toksikologiya: Nacional'noe rukovodstvo* / pod red. E.A. Luzhnikov. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 928 p. (In Russ.)]
65. Лодягин А.Н. Батоцыренов Б.В., Шикалова И.А., Вознюк И.А. Ацидоз и токсический гемолиз — цели патогенетического лечения полиорганной патологии при COVID-19 // *Вестник восстановительной медицины*. — 2020. — Т. 97. — № 3. — С. 25–30. [Lodyagin AN, Batotsyrenov BV, Shikalova IA, Voznyuk IA. Acidosis and toxic hemolysis — goals of pathogenetic treatment of polyorgan pathology in Covid-19. *Bulletin of Rehabilitation Medicine.* 2020;97(3):25–30. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-97-3-25-30>
66. Foy BH, Carlson JCT, Reinertsen E, et al. Association of Red Blood Cell Distribution WIDTH with Mortality Risk in Hospitalized Adults with SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Netw Open.* 2020;3(9). doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.22058>
67. Rubin EJ, Harrington DP, Hogan JW, Gatsonis C, Baden LR, Hamel MB. The Urgency of Care during the Covid-19 Pandemic — Learning as We Go. *N Engl J Med.* Published online May 7, 2020. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMe2015903>

68. McCreary EK, Pogue JM. Coronavirus Disease 2019 Treatment: A Review of Early and Emerging Options. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(4). doi: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa105>
69. Smit C, Peeters MYM, van den Anker JN, Knibbe CAJ. Chloroquine for SARS-CoV-2: Implications of Its Unique Pharmacokinetic and Safety Properties. *Clin Pharmacokinet.* 2020;59(6):659–669. doi: <https://doi.org/10.1007/s40262-020-00891-1>
70. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet.* Published online May 22, 2020. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6)
71. Jaffe S. Regulators split on antimalarials for COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10231):1179. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30817-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30817-5)
72. fda.gov [Internet]. FDA cautions against use of hydroxychloroquine or chloroquine for COVID-19 outside of the hospital setting or a clinical trial due to risk of heart rhythm problems. *FDA.* Published online June 26, 2020. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxy-chloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or> (accessed: 13.10.2020).
73. Ektorp E. Death threats after a trial on chloroquine for COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(6):661. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30383-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30383-2)
74. COVID-19 Scientific and Public Health Policy Update — 28 April 2020. Africa CDC. Accessed October 13, 2020. Available from: <https://africacdc.org/download/covid-19-scientific-and-public-health-policy-update-28-april-2020/>
75. Baralić K, Jorgovanović D, Živančević K, et al. Safety assessment of drug combinations used in COVID-19 treatment: in silico toxicogenomic data-mining approach. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 2020;406:115237. doi: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2020.115237>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Черкашин Дмитрий Викторович, д.м.н., профессор [*Dmitry V. Cherkashin*, MD, PhD, Professor]; адрес: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6 [address: 6 Ak. Lebedeva str., 194044, St. Petersburg, Russia]; e-mail: cherkashin_dmitr@mail.ru, SPIN-код: 2781-9507, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1363-6860>

Фисун Александр Яковлевич, д.м.н., профессор [*Alexandr Ya. Fisun*, MD, PhD, Professor]; e-mail: era_1@mail.ru, SPIN-код: 9692-8019

Лобзин Юрий Владимирович, д.м.н., профессор, академик РАН [*Yuriy V. Lobzin*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: niidi@niidi.ru, SPIN-код: 1172-3156, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6934-2223>

Тыренко Вадим Витальевич, д.м.н., профессор [*Vadim V. Tyrenko*, MD, PhD, Professor]; e-mail: vadim_tyrenko@mail.ru, SPIN-код: 3022-5038, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0470-1109>

Ткаченко Константин Николаевич, к.м.н. [*Konstantin N. Tkachenko*, MD, PhD]; e-mail: constantt@rambler.ru, SPIN-код: 7098-4783, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3432-0278>

Качнов Василий Александрович, к.м.н. [*Vasily A. Kachnov*, MD, PhD]; e-mail: kvasa@mail.ru, SPIN-код: 2084-0290, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6601-5366>

Кутелев Геннадий Геннадьевич, к.м.н. [*Gennadiy G. Kutelev*, MD, PhD]; e-mail: kutelev@mail.ru, SPIN-код: 5139-8511, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6489-9938>

Рудченко Игнат Валерьевич, к.м.н. [*Ignat V. Rudchenko*, MD, PhD]; e-mail: ignatrudchenko@mail.ru, SPIN-код: 8918-5849, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7737-3604>

Соболев Алексей Дмитриевич [*Alexey D. Sobolev*, MD]; e-mail: sobolevmeda@rambler.ru, SPIN-код: 3831-6584, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8085-5425>

А.С. Рязанов¹, Е.В. Ших¹, К.И. Капитонов²,
М.В. Макаровская², А.А. Кудрявцев¹

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

² Клинико-диагностический центр № 4, Москва, Российская Федерация

Влияние ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина на аортальную ригидность у пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса

298

Обоснование. По сравнению с эналаприлом сакубитрил/валсартан снижает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и количество госпитализаций при сердечной недостаточности у пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса. Эти преимущества могут быть связаны с влиянием на гемодинамику и ремоделирование сердца. **Цель исследования** — определить, какое влияние оказывает сакубитрил/валсартан на ригидность аорты и ремоделирование сердца по сравнению с эналаприлом при сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса. **Методы.** В данном длительном исследовании в амбулаторно-поликлинических условиях 100 пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса получали сакубитрил/валсартан или эналаприл. Первичной конечной точкой было изменение артериального импеданса (характеристики ригидности аорты) в течение 12-месячного наблюдения. Вторичные конечные точки включали изменения N-терминального мозгового натрийуретического пептида (NT-проBNP), фракции выброса, индекса объема левого предсердия, индекса E/e', индексов конечного систолического и конечного диастолического объемов левого желудочка, индекса левожелудочково-артериального сопряжения (Ea/Ees). **Результаты.** В течение 12 мес наблюдения у 100 пациентов выявлены существенные различия между группами в отношении изменений артериального импеданса, который снизился с 224,0 до 207,9 дин × с/см⁵ в группе сакубитрил/валсартана и увеличился с 213,5 до 214,1 дин × с/см⁵ в группе эналаприла (разница между группами: −9,3 дин × с/см⁵; 95%-й ДИ: от −16,9 до 12,8 дин × с/см⁵; p = 0,69). Также наблюдались межгрупповые различия в изменении фракции выброса левого желудочка и индекса Ea/Ees. Уровень NT-проBNP, индекс конечного диастолического и систолического объемов левого желудочка, индекс объема левого предсердия, индекс E/e' были снижены в группе сакубитрил/валсартана. **Заключение.** Лечение сакубитрил/валсартаном по сравнению с эналаприлом привело к значительному снижению ригидности аорты при сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса.

Ключевые слова: антагонисты ангиотензиновых рецепторов, сердечная недостаточность, аортальная ригидность, неприлизин

Для цитирования: Рязанов А.С., Ших Е.В., Капитонов К.И., Макаровская М.В., Кудрявцев А.А. Влияние ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина на аортальную ригидность у пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса. Вестник РАМН. 2021;76(3):298–306. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1526>

Обоснование

Лечение сердечной недостаточности (СН) — одна из главных задач здравоохранения. Это обусловлено ее большой распространенностью, высокой частотой повторных госпитализаций, коморбидной патологией, смертностью, снижением качества жизни пациентов [1, 2]. Распространенность СН составляет более 10% у лиц старше 70 лет. В России распространенность СН — 7–10% и доля пациентов с тяжелой хронической СН возрастает [3–5].

Доказана эффективность ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина, бета-адреноблокаторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов. Они до недавнего времени составляли основу лечения пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса [6, 7]. По данным исследования PARADIGM-HF (проспективного сравнения сакубитрил/валсартана с ингибитором ангиотензин-превращающего фермента эналаприлом для определения влияния на общую смертность и заболеваемость при сердечной недостаточности) [8], использование нового комплекса валсартана с ингиби-

тором неприлизина сакубитрилом снижало такие риски. Преимущества сакубитрил/валсартана были очевидны уже на ранних стадиях после рандомизации [8, 9], улучшалось качество жизни, лечение хорошо переносилось и было безопасным. В связи с полученными результатами рекомендации по лечению пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса были обновлены в 2016 г.: сакубитрил/валсартан был одобрен для лечения таких пациентов как в ряде европейских стран и в США, так и в Российской Федерации [1, 10–12].

Механизмы, ответственные за преимущества сакубитрил/валсартана перед ингибированием иАПФ, разнообразны. Ингибирование неприлизина повышает циркулирующие в крови уровни биологически активных натрийуретических пептидов и других вазоактивных пептидов, которые могут оказывать благоприятное сосудорасширяющее, антифибротическое действие и препятствовать гипертрофии. При артериальной гипертензии ингибирование неприлизина снижает центральный импеданс аорты — ключевой фактор, определяющий нагрузку на желудочки и сердечную деятельность в целом [13]. Быстрое снижение N-терминального мозгового на-

триуретического пропептида (NT-проBNP) и биомаркеров метаболизма коллагена при лечении сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса сакубитрил/валсартаном согласуется с прямым влиянием ингибирования неприлизина на напряжение стенки желудочков и сердечно-сосудистую структуру и функцию в целом [14]. Можно предположить, что ингибирование неприлизина одновременно с блокадой рецепторов к ангиотензину II может противодействовать прогрессирующей артериальной ригидности и более эффективно снижать центральное давление в аорте по сравнению с иАПФ.

В настоящем исследовании были представлены основные результаты по изучению влияния сакубитрила/валсартана по сравнению с эналаприлом на ригидность аорты и ремоделирование сердца у пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса.

Методы

Дизайн исследования

Выполнено одноцентровое, контролируемое, проспективное, нерандомизированное амбулаторное исследование.

Критерии соответствия

Критериями включения были:

- возраст 50 лет и старше;
- наличие артериальной гипертензии в анамнезе;
- хроническая сердечная недостаточность с фракцией выброса левого желудочка от 35 до < 40%;
- наличие симптомов II или III класса Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА);
- значение систолического артериального давления более 105 мм рт. ст. на фоне антигипертензивной терапии или ≥ 140 мм рт. ст. в случае, если пациент не находился на гипертензивной терапии.

Критерии исключения следующие:

- текущее или предшествующее лечение сакубитрил/валсартаном;
- персистирующая или постоянная фибрилляция предсердий при скрининге, наличие ангионевротического отека в анамнезе;
- наличие сахарного диабета в анамнезе;
- ДАД ≥ 100 мм рт. ст. при скрининге;
- рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²;
- уровень калия > 5,2 ммоль/л при скрининге;
- документированная или нелеченая желудочковая аритмия с синкопальными эпизодами в течение 3 мес;
- острый коронарный синдром, инсульт, транзиторная ишемическая атака в анамнезе;
- наличие гемодинамически значимого стеноза/регургитации аортального или митрального клапана (кроме регургитации митрального клапана, обусловленной дилатацией ЛЖ).

Условия проведения

Исследование проводилось на базе ГБУЗ «Клинико-диагностический центр» № 4 Департамента здравоохранения г. Москвы.

Продолжительность исследования

Исследование проводилось с декабря 2018 по декабрь 2019 г. включительно.

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: 51 человек принимал сакубитрил/валсартан (начальная

A.S. Ryazanov¹, E.V. Shikh¹, K.I. Kapitonov², M.V. Makarovskaya², A.A. Kudryavtsev¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² Clinical and Diagnostic Center No. 4, Moscow, Russian Federation

The Effect of Angiotensin Receptor Inhibitors and Nephilysin on Aortic Stiffness in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction

Background. Compared with enalapril, sacubitril/valsartan reduces mortality from cardiovascular diseases and the number of hospitalizations for heart failure in patients with heart failure and reduced ejection fraction (HFrEF). These benefits may be related to effects on hemodynamics and cardiac remodeling. The aim of the study is to determine the effect of sacubitril/valsartan on aortic stiffness and cardiac remodeling compared with enalapril in HFrEF. **Materials and methods.** In this long-term outpatient study, 100 patients with HFrEF received sacubitril/valsartan or enalapril. The primary endpoint was the change in arterial impedance (aortic stiffness characteristic) over a 12-month follow-up. Secondary endpoints included changes in N-terminal cerebral natriuretic propeptide (NT-proBNP), ejection fraction, left atrial volume index, E/e' index, left ventricular end-systolic and end-diastolic volumes; left ventricular-arterial index (Ea/Ees). **Results.** During 12 months of follow-up, 100 patients showed significant differences between the groups with respect to changes in arterial impedance, which decreased from 224.0 to 207.9 dynes \times s/cm⁵ in the sacubitril/valsartan group and increased from 213.5 to 214.1 dyne \times s/cm⁵ in the enalapril group (difference between groups: -9.3 dynes \times s/cm⁵; 95% CI: from -16.9 to 12.8 dynes \times s/cm⁵; $p = 0.69$). Also, there were intergroup differences in the change in left ventricular ejection fraction and Ea/Ees index. NT-proBNP level, left ventricular end-diastolic and systolic volume index, left atrial volume index, E/e' index were reduced in the sacubitril/valsartan group. **Conclusions.** Treatment with sacubitril/valsartan compared with enalapril resulted in a significant reduction in aortic stiffness in HFrEF.

Keywords: angiotensin receptor antagonists, heart failure, aortic stiffness, nephilysin

For citation: Ryazanov AS, Shikh EV, Kapitonov KI, Makarovskaya MV, Kudryavtsev AA. The Effect of Angiotensin Receptor Inhibitors and Nephilysin on Aortic Stiffness in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(3):298–306. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1526>

доза — 24/26 мг 2 раза в день, титруемая до целевой дозы 97/103 мг 2 раза в день); 49 человек — эналаприл (начальная доза — 2,5 мг два 2 в день, титруемая до целевой дозы 10 мг 2 раза в день). Пациентов лечили в течение 12 мес.

Исходы исследования

Основной исход исследования. Первичной конечной точкой исследования была межгрупповая разница в изменении аортального импеданса за 12 мес наблюдения.

Дополнительные исходы исследования. Вторичные конечные точки включали различия между группами за 12 мес в изменении NT-проBNP, а также изменение фракции выброса левого желудочка, индекса объема левого предсердия, индекса E/e', индексов конечного систолического и конечного диастолического объемов левого желудочка и индекса левожелудочково-артериального сопряжения (Ea/Ees). Исследовательские конечные точки также включали: разницу между группами в изменении от исходного уровня до 12-го мес в отношении высокочувствительного тропонина T, ST2 и соотношения циклического гуанозинмонофосфата/креатинина в моче; изменение центрального и плечевого артериального давления и пульсового давления по сравнению с исходным уровнем. Учитывалось изменение общего итогового балла по Канзасскому опроснику для больных кардиомиопатией (KCCQ) от исходного уровня (по шкале от 0 до 100, в которой более высокие баллы представляют меньшее количество симптомов и физических ограничений, вызванных сердечной недостаточностью).

Анализ в подгруппах

Группы были сформированы на основании приема сакубитрил/валсартана или эналаприла.

Методы регистрации исходов

Неинвазивная гемодинамическая оценка. Гемодинамические данные были получены с помощью артериальной тонометрии и эхокардиографии на исходном уровне и через 12 мес. Для каждого исследования после 5 мин отдыха оценивали 3 раза аускультативно-плечевое систолическое и диастолическое артериальное давление в положении лежа на спине. Затем были получены кривые артериального кровотока плечевой, лучевой, бедренной и сонной артерий с последующими двумерными эхокардиографическими изображениями выходного тракта левого желудочка по длинной оси парастерального сечения и импульсным доплером. Кривые артериального кровотока были усреднены по сигналу с использованием электрокардиографического зубца R в качестве отправной точки измерения. Пик и впадина кривой усредненного плечевого давления были откалиброваны с использованием систолического и диастолического давления в манжете, полученных во время тонометрии, и среднего артериального давления.

Затем значения артериального давления использовались для калибровки кривых каротидного давления. Скорость каротидно-бедренной пульсовой волны рассчитывалась с учетом расстояния от яремной ямки до бедренной артерии за вычетом расстояния от яремной ямки до места записи кровотока сонной артерии. Правая и левая общие сонные артерии исследовались в продольной плоскости с изображением с центром примерно на 1 см проксимальнее каротидного синуса. Импульсный доплеровский поток был измерен в общей сонной артерии. Скорости потока умножали на площадь поперечного сечения сонной артерии, чтобы получить объем

потока. Индекс пульсации сонной артерии был рассчитан для каждой сонной артерии путем деления амплитуды пульса потока (пиковый расход минус расход в начале систолического хода вверх) на средний расход. Значения для правой и левой сонных артерий усреднялись.

Импеданс аорты — мера ригидности аорты и ключевая определяющая напряжения стенки желудочка [15] — был рассчитан как отношение изменения давления в сонной артерии (полученного на основе кривой тонометрии сонной артерии) и изменения потока в проксимальном отделе аорты (полученного на основе доплеровской эхокардиографии выходного тракта левого желудочка) во время ранней систолы. Более высокие значения импеданса аорты представляют большую ригидность и желудочковую нагрузку (эталонное значение для 70-летнего мужчины — 250 дин × с/см⁵).

Эхокардиография и лабораторные исследования. Структура и функция сердца оценивались с помощью двумерной эхокардиографии во время скрининга на исходном уровне и через 12 мес. Оцениваемые параметры включали фракцию выброса левого желудочка, индекс конечно-систолического и конечно-диастолического объемов левого желудочка, индекс объема левого предсердия, индекс E/E' и левожелудочково-артериальное сопряжение (Ea/Ees).

Индекс E/E' определяется как отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка E к максимальной скорости раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана E' [16]. Среднее значение индекса E/E' > 15 в состоянии покоя имеет достоверную диагностическую ценность для определения повышенного давления наполнения левого желудочка [17].

Левожелудочково-артериальное сопряжение — это параметр, который оценивает взаимодействие между сердцем и сосудами и отражает достижение максимальной работы левого желудочка по изгнанию (внешней работы) при данной сократимости. Индекс левожелудочково-артериального сопряжения определяется как отношение артериальной эластичности (Ea) к желудочковой эластичности (Ees). Показатель Ea отражает интегративную меру артериальной нагрузки, которая включает периферическое сопротивление и артериальный импеданс. Ees — показатель сократимости и систолической жесткости левого желудочка. На Ees влияет инотропное состояние миокарда, а в долгосрочной перспективе — геометрическое ремоделирование и биофизические свойства миоцитов и интерстиция. Артериальную эластичность рассчитывали как отношение конечно-систолического давления к ударному объему, а желудочковую эластичность — как отношение конечно-систолического давления к конечно-систолическому объему. Конечно-систолическое давление было рассчитано по формуле $0,9 \times \text{САД}$ ($n = 100$). Нормальным считается индекс левожелудочково-артериального сопряжения, равный 0,6–1,2 [18].

Эхокардиограммы были получены в соответствии со стандартизованным протоколом. ЭхоКГ-обследование проводили в стандартных проекциях на ультразвуковых аппаратах Logiq 500 и Vivid 3 Expert (GE, США) в серошкальном и M-режимах, использовались цветковые, непрерывные и импульсно-волновые доплеровские способы количественной и качественной оценки функциональных и органических изменений сердца и магистральных сосудов.

Сердечные биомаркеры, включая NT-проBNP, высокочувствительный тропонин T, растворимый ST2 (член семейства рецепторов интерлейкина 1, экспрессируемых

300

клетками в ответ на напряжение миокарда) и соотношение циклического гуанозинмонофосфата/креатинина в моче, были проанализированы в лаборатории с использованием сохраненных образцов, собранных до введения исследуемого лекарственного средства и через 12 мес. NT-проBNP в плазме измеряли с помощью электрохемилюминесцентного анализа (proBNP II; Roche Diagnostics, Indianapolis, IN), плазменный высокочувствительный тропонин Т (hsTnT) — анализ пятого поколения (Roche Diagnostics GmbH, Мангейм, Германия) и сывороточный sST2 — с помощью иммуноанализа.

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 90/18. Дата утверждения — 3 декабря 2018 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. Предполагая клинически важное изменение артериального импеданса на 30 дин \times с/см⁵ по сравнению с исходным уровнем до 12-го мес, стандартное отклонение изменения артериального импеданса составляет 80 дин \times с/см⁵, что соответствует 20% скорости исследования. По нашим оценкам, размер выборки в 100 пациентов (около 50 на группу) обеспечит 90%-ю достоверность первичной конечной точки.

Методы статистического анализа данных. Анализ изменений от исходного уровня во всех первичных и вторичных конечных точках эхокардиографии проводился с использованием модели ковариационного анализа, скорректированной с учетом исходных значений и назначения лечения без изменения отсутствующих значений. Результаты анализа вторичных конечных точек следует интерпретировать как гипотезу из-за возможности ошибки по причине множественных сравнений. Для сердечных биомаркеров пропорциональное изменение от исходного уровня выражается как отношение геометрических средних и анализируется с использованием модели ковариационного анализа, скорректированной на исходные значения. Для Канзасского опросника для больных кардиомиопатией изменение общего итогового балла и оценок компонентов по сравнению с исходным уровнем было проанализировано на основе модели ковариационного анализа с повторными измерениями. В данной модели лечение, месяц и взаимодействие лечения \times месяц были включены как факторы фиксированного эффекта и исходного значения как независимой переменной с общей неструктурированной ковариацией для каждой группы лечения. В апостериорном анализе изменение плечевого и центрального артериального давления по сравнению с исходным уровнем анализировалось в моделях ковариационного анализа с поправкой на исходные значения. Кроме того, корреляция между изменениями эхокардиографических параметров, биомаркеров и показателей качества жизни оценивалась с помощью линейной регрессии с поправкой на соответствующие исходные значения каждого параметра. Все анализы проводились с помощью

Stata версии 14.1 (StataCorp), двусторонний $p < 0,05$ считался статистически значимым.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследование было включено 100 пациентов: 51 пациент получал сакубитрил/валсартан и 49 — эналаприл. Исследовательские группы были хорошо сопоставимы по основным исходным характеристикам (табл. 1). В общей популяции исследования средний возраст — 67,3 ($\pm 9,1$) года, 24 (23,5%) составляли женщины, 68 (67,4%) сообщили о функциональном статусе класса II Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) и 85 (84,3%) ранее принимали ингибитор АПФ или блокатор рецепторов ангиотензина (табл. 2).

Основные результаты исследования

В течение 12 мес наблюдения первичная конечная точка артериального импеданса снизилась с 224,0 до 207,9 дин \times с/см⁵ в группе сакубитрил/валсартана и увеличилась с 213,5 до 214,1 дин \times с/см⁵ в группе эналаприла. Таким образом, выявлена статистически значимая разница между группами по изменению от исходного уровня (разница между группами: $-9,3$ дин \times сек/см⁵; 95%-й ДИ: от $-16,9$ до $12,8$ дин \times сек/см⁵; $p = 0,69$).

Дополнительные результаты исследования

Также наблюдалось снижение плечевого систолического артериального давления на 6,5 мм рт. ст. в группе сакубитрила/валсартана и на 1,5 мм рт. ст. в группе эналаприла (разница между группами: $-5,0$ мм рт. ст.; 95%-й ДИ: от $-7,7$ до $-2,21$ мм рт. ст.; $p = 0,001$) и центрального систолического артериального давления на 4,8 мм рт. ст. и 2,4 мм рт. ст. соответственно (табл. 3). У участников, получавших сакубитрил/валсартан, наблюдалось более значительное снижение индекса конечного диастолического объема левого желудочка по сравнению с участниками, получавшими эналаприл (с 74,9 до 70,4 мл/м² для сакубитрил/валсартана и с 78,9 до 75,2 мл/м² для эналаприла; разница между группами: $-1,8$ мл/м²; 95%-й ДИ: от $-3,0$ до $-0,2$ мл/м²; $p = 0,02$), индекса конечного систолического объема левого желудочка (от 51,6 до 47,0 мл/м² с сакубитрил/валсартаном и с 54,2 до 51,0 мл/м² с эналаприлом); индекса объема левого предсердия (от 29,8 до 27,7 мл/м² в группе сакубитрил/валсартана и с 29,3 до 30,1 мл/м² с эналаприлом и индекса E/e' (от 13,7 до 12,5 для сакубитрил/валсартана и с 13,0 до 13,3 для эналаприла) (табл. 4). Фракция выброса увеличилась на 7,8% в группе сакубитрила/валсартана и на 1,2% в группе эналаприла, наблюдались значительные межгрупповые различия в изменении фракции выброса левого желудочка от исходного уровня до 1 года, а также в параметрах левожелудочково-артериального сопряжения Ea/Ees (см. табл. 4).

Уровни NT-проBNP, растворимого ST2 и высокочувствительного тропонина Т были снижены в большей степени через 12 мес в группе сакубитрил/валсартана, чем в группе эналаприла, в то время как соотношение циклического гуанозинмонофосфата/креатинина в моче увеличивалось в группе сакубитрил/валсартана (табл. 5). Изменения NT-проBNP в значительной степени коррелировали с изменениями объема левого желудочка.

Общий суммарный балл для Канзасского опросника для больных кардиомиопатией (KCCQ) улучшился

Таблица 1. Основные характеристики пациентов, включенных в исследование

Характеристика	Сакубитрил/валсартан (n = 51)	Эналаприл (n = 49)
Возраст, годы	66,8 ± 8,9	66,5 ± 8,5
Пол, n (%):		
• мужчины	36 (70)	38 (77)
• женщины	15 (30)	11 (23)
АД, мм рт. ст.:		
• САД	133 ± 14	131 ± 13
• ДАД	76 ± 9	77 ± 10
ЧСС, уд./мин	67 ± 9	68 ± 10
Индекс массы тела, кг/м ²	29,3 ± 5,8	30,0 ± 5,7
Курение, n (%)	12 (23)	9 (18)
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	70 ± 21	71 ± 20
Фракция выброса, %	33 ± 9	34 ± 10
NT-проBNP, пг/мл	565 ± 99	586 ± 88
ИБС, n (%)	29 (57)	29 (60)
Госпитализация из-за СН в анамнезе, n (%)	28 (54)	24 (48)
NYHA ФК, n (%):		
II	34 (67)	32 (66)
III	17 (33)	14 (27)

Примечание. АД — артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; NT-проBNP — N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид; ИБС — ишемическая болезнь сердца; СН — сердечная недостаточность; NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца; ФК — функциональный класс.

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

Терапия, n (%)	Сакубитрил/валсартан (n = 51)	Эналаприл (n = 49)
Ингибиторы АПФ/БРА	42 (82)	43 (87)
β-блокаторы	43 (84)	42 (86)
Петлевые диуретики	27 (52)	26 (53)
Антагонисты альдостерона	11 (22)	11 (21)

Примечание. АПФ — ангиотензин-превращающий фермент; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина.

Таблица 3. Достигнутые гемодинамические изменения у завершивших исследование пациентов

Характеристика	Исходные данные		Результаты через 12 мес		Достигнутые изменения			P
	Сакубитрил/валсартан (n = 51)	Эналаприл (n = 49)	Сакубитрил/валсартан (n = 51)	Эналаприл (n = 49)	Сакубитрил/валсартан (n = 51)	Эналаприл (n = 49)	Разница (95%-й ДИ)	
<i>Первичные конечные точки</i>								
АИ, дин × с/см ⁵	224,0 ± 110,9	213,5 ± 103,0	207,9 ± 110,7	214,1 ± 96,1	−9,9 (от −13,7 до 7,9)	−0,6 (от −10,9 до 9,7)	−9,3 (от −16,9 до 12,8)	0,69
<i>Другие достигнутые изменения</i>								
<i>Центральное аортальное давление, мм рт. ст.</i>								
Систолическое	131,5 ± 22,6	127,8 ± 20,7	125,4 ± 22,7	125,4 ± 19,8	−4,8 (от −7,1 до −2,8)	−2,4 (от −4,6 до −0,2)	−2,4 (от −5,7 до 0,7)	0,09
Пульсовое давление	57,9 ± 20,8	56,8 ± 21,0	50,9 ± 22,0	55,4 ± 18,0	−4,1 (от −3,8 до −0,3)	−1,2 (от −3,0 до 0,4)	−3,9 (−3,2 до 1,7)	0,46
<i>Плечевое артериальное давление, мм рт. ст.</i>								
Систолическое	133,1 ± 20,9	129,1 ± 17,9	126,0 ± 20,2	127,6 ± 18,8	−6,5 (от −8,3 до −4,3)	−1,5 (от −3,3 до 0,2)	−5,0 (от −7,7 до −2,2)	0,02
Диастолическое	71,8 ± 10,9	70,9 ± 10,5	67,9 ± 11,2	70,1 ± 11,2	−3,3 (от −4,1 до −1,9)	−1,2 (от −2,1 до 0,2)	−2,1 (от −3,7 до −0,3)	0,012
Пульсовое давление	59,8 ± 18,9	57,9 ± 16,8	50,3 ± 17,8	57,6 ± 16,1	−8,2 (от −9,5 до −1,8)	−0,6 (от −1,8 до 0,8)	−6,6 (от −4,6 до −0,5)	0,06

Примечание. АИ — артериальный импеданс.

Таблица 4. Достигнутые эхокардиографические изменения у завершивших исследование пациентов, а также достигнутые изменения по качеству жизни

Характеристика	Исходные данные		Результаты через 12 мес		Достигнутые изменения			P
	Сакубитрил/валсартан (n = 51)	Эналаприл (n = 9)	Сакубитрил/валсартан (n = 51)	Эналаприл (n = 49)	Сакубитрил/валсартан (n = 51)	Эналаприл (n = 49)	Разница (95%-й ДИ)	
<i>Вторичные конечные точки</i>								
Фракция выброса, %	33 ± 10	32 ± 10	41 ± 10	34 ± 10	7,8 (от 1,3 до 2,5)	1,2 (от 0,5 до 1,9)	5,6 (от –0,3 до 6,5)	0,31
Индекс КДО, мл/м ²	74,9 ± 25,8	78,9 ± 24,8	70,4 ± 23,8	75,2 ± 23,5	–4,9 (от –6,7 до –3,5)	–3,3 (от –4,2 до –1,9)	–1,8 (от –3,0 до –0,2)	0,03
Индекс КСО, мл/м ²	51,6 ± 21,9	54,2 ± 21,9	47,0 ± 19,9	51,0 ± 19,7	–4,7 (от –6,1 до –3,6)	–3,2 (от –4,3 до –2,3)	–1,5 (от –3,2 до –0,2)	0,06
Индекс ОЛП, мл/м ²	29,8 ± 9,6	29,3 ± 8,8	27,7 ± 8,9	30,1 ± 8,9	–2,1 (от –3,2 до –1,5)	0,5 (от –0,1 до 1,4)	–2,6 (от –3,9 до –1,7)	0,02
E/E'	13,7 ± 7,7	13,0 ± 6,9	12,5 ± 5,5	13,3 ± 7,1	–1,3 (от –2,0 до –0,6)	0,2 (от –0,3 до 0,9)	–1,5 (от –2,7 до –0,7)	0,002
Ea/Ees	0,83 ± 0,19	0,88 ± 0,21	0,69 ± 0,19	0,90 ± 0,25	–0,14 (от –0,21 до 0,04)	0,02 (от –0,002 до 0,05)	–0,12 (от –0,14 до 0,03)	0,6
<i>Другие достигнутые изменения</i>								
КССQ, общий балл опросника	65,0 ± 22,9	66,8 ± 20,7	84,1 ± 21,5	71,4 ± 21,2	18,0 (от 6,5 до 10,9)	4,0 (от 2,3 до 6,3)	14,6 (от 1,6 до 17,2)	0,003

Примечание. КДО — конечный диастолический объем; КСО — конечный систолический объем; ОЛП — объем левого предсердия; E — максимальная скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка; E' — максимальная скорость раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана; Ea/Ees — индекс левожелудочково-артериального сопряжения; КССQ — Канзасский опросник для больных кардиомиопатией.

Таблица 5. Достигнутые изменения сердечных биомаркеров

Характеристика	Исходные данные		Результаты через 12 мес	
	Сакубитрил/валсартан (n = 51)	Эналаприл (n = 49)	Сакубитрил/валсартан (n = 51)	Эналаприл (n = 49)
<i>Вторичные конечные точки</i>				
NT-про BNP, пг/мл	575 ± 115	568 ± 98	367 ± 101	542 ± 111
<i>Другие достигнутые изменения</i>				
Растворимый ST2, нг/мл	27,7 ± 1,1	25,7 ± 1,8	26,3 ± 1,6	26,4 ± 1,5
T, нг/мл	0,016 ± 0,002	0,017 ± 0,001	0,014 ± 0,003	0,018 ± 0,001
Мочевой цГМФ/креатинин, ммоль/моль	66,8 ± 4,5	60,2 ± 4,1	88,2 ± 4,4	58,1 ± 4,7

Примечание. NT-про BNP — N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид; ST2 — подтип интерлейкинов I семейства, экспрессирующийся в ответ на миокардиальный стресс; T — высокочувствительный тропонин T; цГМФ — циклический гуанозин-монофосфат.

на 18,0 балла в группе сакубитрил/валсартана и на 4,0 балла в группе эналаприла. Доля пациентов, у которых наблюдалось улучшение общего суммарного балла КССQ на 5 баллов или более, была аналогичным образом выше в группе сакубитрила/валсартана (55 против 40%; $p = 0,002$). Изменения качества жизни коррелировали с улучшениями NT-проBNP.

Нежелательные явления

Нежелательные явления, возникшие в ходе проведения исследования, отсутствовали.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

В данном исследовании участников с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса терапия сакубитрилом/валсартаном привела к снижению пер-

вичной конечной точки исследования — артериального импеданса — через 12 мес по сравнению с ингибитором АПФ эналаприлом. Также при приеме сакубитрил/валсартана наблюдалось значительное снижение вторичных эхокардиографических конечных точек, включая конечный диастолический и конечный систолический объемы левого желудочка, объем левого предсердия и индекс E/e', что свидетельствует об улучшении ремоделирования сердца и расчетного давления наполнения. Были отмечены различия в показателях сократительной функции (фракция выброса левого желудочка) и индекса желудочково-артериального сопряжения (Ea/Ees). Благоприятные структурные изменения сердца сопровождалось снижением NT-проBNP и улучшением общего качества жизни, оцениваемого по общему сводному баллу Канзасского опросника для больных кардиомиопатией (КССQ). Эти данные предполагают, что клинические преимущества сакубитрил/валсартана по сравнению с эналаприлом у пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной

фракцией выброса связаны с изменениями ригидности аорты и пульсирующей нагрузкой. Нужно также отметить благоприятные эффекты ингибирования неприлизина на ремоделирование миокарда и напряжение стенки левого желудочка.

Обсуждение основного результата исследования

Известно, что ригидность аорты увеличивается при сердечной недостаточности и является ключевым фактором пульсирующей нагрузки и напряжения стенки левого желудочка [15]. Ранее было показано, что комбинированное ингибирование АПФ и неприлизина омапатрилатом снижает аортальный импеданс у пациентов с артериальной гипертензией. В данном исследовании эффект от сакубитрил/валсартана также наблюдался. Импеданс был не ниже, чем ожидалось на исходном уровне, базовая активация натрийуретической пептидной системы при сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса по сравнению с гипертензией была достаточной, чтобы не уменьшать эффект дополнительной выработки вазоактивных пептидов с ингибированием неприлизина. Даже возможные высокие уровни предварительной обработки ингибиторами АПФ / блокаторами рецепторов ангиотензина (> 80%), которые могли способствовать предшествующему ремоделированию аорты, не уменьшали возможность дополнительного улучшения при эффективной медикаментозной терапии. 12 мес было достаточным временем как для наблюдения эффекта ремоделирования аорты, так и для снижения артериального импеданса. Полученные данные предполагают, что существенные клинические преимущества ингибирования неприлизина при сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса опосредуются влиянием на ригидность аорты или пульсирующую нагрузку.

Среди других полученных результатов лечение сакубитрил/валсартаном было связано с улучшением ремоделирования предсердий и желудочков, более низким уровнем NT-проBNP и более низким давлением наполнения, полученным при доплеровском исследовании. Хотя эти изменения были незначительными, они произошли раньше, чем обычно наблюдались после начала фармакологического лечения, среди исследуемых пациентов без значительного ремоделирования сердца на исходном уровне и отслеживались с помощью изменений сердечных биомаркеров и показателей качества жизни. Уменьшение объемов предсердий и желудочков (кроме наблюдаемого влияния на нагрузку и фракцию выброса) предполагает возможное влияние на давление наполнения, связанное с увеличением венозной емкости или натрийуреза. Эта гипотеза подтверждается ранним и устойчивым снижением сердечных биомаркеров напряжения стенки левого желудочка, наблюдавшимся в PARADIGM-HF [14, 19], и предполагается, что уменьшение застойных явлений или благоприятных эффектов ремоделирования может объяснять раннее снижение частоты сердечной недостаточности при приеме сакубитрил/валсартана, наблюдаемое в недавних исследованиях [8, 20].

Потенциальная клиническая значимость этих ранних гемодинамических изменений подтверждается исследовательскими анализами, предполагающими устойчивые и согласованные улучшения качества жизни. Выявляемая межгрупповая разница в 14,6 балла в изменении общего итогового балла KCCQ по сравнению с исходным уровнем до 12 мес больше, чем указанная через 8 мес в PARADIGM-HF [21]. В совокупности эти

данные из выборки с низким риском сердечной недостаточности обеспечивают дополнительную поддержку для текущих рекомендаций по замене ингибиторов АПФ / блокаторов рецепторов ангиотензина на сакубитрил/валсартан даже в условиях очевидной клинической стабильности.

Полученные нами результаты согласуются с данными других авторов. В частности, отмечается, что на фоне 12-месячной терапии сакубитрил/валсартаном у пациентов со стабильной сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса снизился индекс левожелудочково-артериального сопряжения, уменьшилась артериальная ригидность [22]. Было проведено также рандомизированное исследование, сравнивающее эналаприл с сакубитрил/валсартаном у пациентов с СНсФВ, — EVALUATE-HF [23], где подтверждаются полученные нами данные по вторичным конечным точкам. Исследование EVALUATE-HF ограничивалось 12 нед в отличие от проведенного нами 12-месячного наблюдения.

Ограничения исследования

Исследуемая выборка отражает умеренно симптоматическую сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса без персистирующей фибрилляции предсердий, и результаты могут быть не обобщаемы для пациентов с сердечной недостаточностью в клинической практике. Также, поскольку это исследование не было направлено на изучение клинических исходов, вклад наблюдаемых изменений в структуре сердца и биомаркерах в клинические преимущества, наблюдаемые в PARADIGM-HF, не может быть непосредственно оценен.

Заключение

Среди пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса лечение сакубитрил/валсартаном по сравнению с эналаприлом приводит к значительному снижению ригидности аорты.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа выполнена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторского коллектива.

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

Участие авторов. Е.В. Ших — концепция и дизайн исследования, редактирование текста, интерпретация результатов, написание и утверждение итогового варианта текста рукописи; А.С. Рязанов — концепция и дизайн исследования, редактирование текста, интерпретация результатов, написание и утверждение итогового варианта текста рукописи; К.И. Капитонов — концепция и дизайн исследования, редактирование текста, интерпретация результатов, написание и утверждение итогового варианта текста рукописи; М.В. Макаровская — сбор и обработка материала, статистическая обработка результатов исследования, анализ данных, написание текста; А.А. Кудрявцев — разработка исследования. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) // *Сердечная недостаточность*. — 2017. — № 1 (18). — С. 3–40. [Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Chronic heart failure (CHF). *Russian Heart Failure Journal*. 2017;1(18):3–40. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18087/rhfj.2017.1.2346>
2. Мареев В.Ю., Арутюнов Г.П., Асташкин Е.И., и др. Острая декомпенсированная сердечная недостаточность. Согласованная позиция российских экспертов // *Сердечная недостаточность*. — 2014. — № 15 (5). — С. 321–336. [Mareev VYu, Arutyunov GP, Astashkin EI, et al. Acute decompensated heart failure. Consensus of Russian experts. *Russian Heart Failure Journal*. 2014;15 (5): 321–336. (In Russ.)]
3. Поляков Д.С., Фомин И.В., Валикулова Ф.Ю., и др. Эпидемиологическая программа ЭПОХА–ХСН: декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА–Д–ХСН) // *Сердечная недостаточность*. — 2016. — № 17 (5). — С. 299–305. [Polyakov DS, Fomin IV, Valikulova FYu, et al. The EPOCH-CHF epidemiological program: decompensated chronic heart failure in real — life clinical practice (EPOCH-D-CHF). *Russian Heart Failure Journal*. 2016;17(5):299–305. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18087/RHFJ.2016.5.2239>
4. Савина Н.М., Сеничкина А.А. Острая декомпенсация сердечной недостаточности. Современное состояние проблемы // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. — 2017. — № 2. — С. 107–121. [Savina NM, Senichkina AA. Acute decompensation of cardiac insufficiency. Modern state-of-art. Review. *Kremlovskaya Medicina. Klinichesky Vestnik*. 2017;2:107–121. (In Russ.)]
5. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать // *Российский кардиологический журнал*. — 2016. — № 8 (136). — С. 7–13. [Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russ J Cardiol*. 2016;8(136):7–13. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-7-13>
6. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. *Острая сердечная недостаточность. Руководство*. — М.: Медицинское информационное агентство, 2012. — С. 181–183. [Moiseev VS, Kobalava ZhD. *Ostraya serdechnaya nedostatochnost'*. Moscow: MIA; 2012. P. 181–183. (In Russ.)]
7. Терещенко С.Н., Жиров И.В., Кочетов А.Г., и др. «Новые» классы препаратов в лечении хронической сердечной недостаточности и их доказательная база // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2012. — № 2 (8). — С. 211–219. [Tereshchenko SN, Zhiron IV, Kochetov AG, et al. The “new” drug classes in the treatment of chronic heart failure and their evidence base. *Rational Pharmacother Card*. 2012;8(2):211–219. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2012-8-2-211-219>
8. 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(11):993–1004. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>
9. Böhm M, Young R, Jhund PS, et al. Systolic blood pressure, cardiovascular outcomes and efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: results from PARADIGM-HF. *Eur Heart J*. 2017;38(15):1132–1143. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw570>
10. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 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(6):e137–e161. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000509>
11. 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>
12. Мареев Ю.В., Мареев В.Ю. Характеристики 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>
13. Williams B, Cockcroft JR, Kario K, et al. Effects of sacubitril/valsartan versus olmesartan on central hemodynamics in the elderly with systolic hypertension: the PARAMETER study. *Hypertension*. 2017;69(3):411–420. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08556>
14. Zile MR, O'Meara E, Claggett B, et al. Effects of sacubitril/valsartan on biomarkers of extracellular matrix regulation in patients with HFrEF. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(7):795–806. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.042>
15. Chirinos JA, Segers P, Gillebert TC, et al. Asklepios Investigators. Arterial properties as determinants of time-varying myocardial stress in humans. *Hypertension*. 2012;60(1):64–70. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.190710>
16. Чевпьянская О.Н., Дударев М.В., Мельников А.В. Продольная деформация левого желудочка и состояние коронарного кровотока у пациентов с высоким нормальным артериальным давлением // *Артериальная гипертензия*. — 2016. — № 22 (3). — С. 282–290. [Chevplyanskaya ON, Dudarev MV, Mel'nikov AV. Strain rate and the coronary blood flow in patients with high normal blood pressure. *Arterial Hypertension*. 2016;22(3):282–290. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2016-22-3-282-290>
17. Драпкина О.М., Джиоева О.Н. Современные эхокардиографические критерии сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса; не только диастолическая дисфункция // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2020. — № 19 (2). — С. 2454. [Drapkina OM, Dzhioeva ON. Modern echocardiographic criteria for heart failure with preserved ejection fraction: not only diastolic dysfunction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(2):2454. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2454>
18. Лукина О.И. *Левожелудочково-артериальное сопряжение и параметры артериальной ригидности у пациентов с сердечной недостаточностью. Эффекты сакубитрил/валсартана*: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2018. — 138 с. [Lukina OI. *Left ventricular-arterial coupling and parameters of arterial stiffness in patients with heart failure. The effects of sacubitril/valsartan*. Thesis. PhD in medical science. M.; 2018. 138 p. (In Russ.)]
19. Packer M, McMurray JJ, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Coordinators. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation*. 2015;131(1):54–61. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013748>
20. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2019;380(6):539–548. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812851>

21. Lewis EF, Claggett BL, McMurray JJV, et al. Health-related quality of life outcomes in PARADIGM-HF. *Circ Heart Fail.* 2017;10(8):e003430. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003430>
22. Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Мерай И.А., и др. Эффекты сакубитрил/валсартана на параметры артериальной ригидности и левожелудочково-артериального сопряжения у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* — 2018. — № 14 (2). — С. 210–216. [Kobalava ZD, Villevalde SV, Meray IA, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan on the Arterial Stiffness and Left Ventricular-Arterial Coupling in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(2):210–216. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-2-210-216>
23. Akshay SD, Scott DS, Amil MS, et al. Effect of Sacubitril-Valsartan vs Enalapril on Aortic Stiffness in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *JAMA.* 2019;322(11):1077–1084. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.12843>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Макаровская Мария Владимировна, врач [*Mairya 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. Ryazanov*, MD, PhD, Professor]; e-mail: alexeydoc72@yandex.ru, SPIN-код: 5273-4570, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2823-7774>

Ших Евгения Валерьевна, д.м.н., профессор [*Evgenia V. Shikh*, MD, PhD, Professor]; e-mail: chih@mail.ru, SPIN-код: 2397-8414, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>

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>

А.В. Иванова, С.А. Смирнихина, А.В. Лавров

Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова,
Москва, Российская Федерация

Перспективы этиотропного лечения дисферлинопатий

Дисферлинопатии относятся к фенотипически гетерогенной группе нервно-мышечных заболеваний, причиной которых являются мутации в гене *DYSF*, вследствие которых нарушается экспрессия белка дисферлина в клетках скелетной мышечной ткани человека. Патологии носят аутосомно-рецессивный характер наследования, распространенность составляет 1:200 000. К дисферлинопатиям относятся такие заболевания, как миопатия Миоши с первичным поражением дистальных фрагментов нижних конечностей и пояснично-конечностная мышечная дистрофия типа 2Б с первичным поражением проксимальных фрагментов и нижних, и верхних конечностей, а также дистальная миопатия переднего ложа голени (ДМПЛГ). На сегодняшний день существуют различные патогенетические и симптоматические способы терапии наследственных мышечных дистрофий, однако очень мало зарегистрированных препаратов для этиологического лечения этих заболеваний. В настоящем обзоре рассмотрены основные современные методы генной терапии, которые могут быть применены в целях лечения дисферлинопатий, такие как прохождение стоп-кодона, пропуск экзона, оверэкспрессия других генов, перенос гена, сплайсосо-опосредованный трансплайсинг, а также описаны последние экспериментальные исследования с использованием этих методов. В заключение экзон-скиппинг и транс-сплайсинг выделены как наиболее оптимальные подходы в терапии миодистрофий, в частности дисферлинопатий.

Ключевые слова: дисферлин, дисферлинопатия, генная терапия, ПКМД типа 2Б

Для цитирования: Иванова А.В., Смирнихина С.А., Лавров А.В. Перспективы этиотропного лечения дисферлинопатий. Вестник РАМН. 2021;76(3):307–316. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1379>

307

Введение

Генная терапия — совокупность экспериментальных методов лечения, основанных на изменении генетического аппарата соматических клеток в целях исправления дефектов, вызванных мутациями в структуре ДНК. Появившись в начале 1970-х годов, генная терапия только недавно вышла на новый уровень в качестве разрешенной терапии некоторых наследственных заболеваний [1]. Проводимые исследования в этой области позволяют в ближайшее время ожидать существенное расширение перечня одобренных препаратов.

Мышечные дистрофии — одни из самых распространенных групп наследственных патологий [2]. Они связаны с мутациями в генах, кодирующих саркомерные, саркомерные, ядерные структурные белки и фермен-

ты. Мышечные дистрофии классифицируют по возрасту появления, типу наследования или по вовлеченности определенных групп мышц [3]. Среди миодистрофий выделяют пояснично-конечностные мышечные дистрофии (ПКМД), для которых, как следует из названия, характерно преимущественное поражение мышц конечностей. ПКМД наследуются как по аутосомно-доминантному, так и по аутосомно-рецессивному типам наследования. В зависимости от затронутого мутацией белка различают дисферлинопатии, дистрофинопатии, кальпаинопатии [4]. Чаще всего, с частотой 1:30 000, встречается миодистрофия Дюшенна, которую вызывают нарушение функции или утрата белка дистрофина, кодируемого геном *DMD* в хромосоме X. К более редким относятся, в частности, дисферлинопатии — группа мышечных дистрофий с распространенностью 1:200 000.

A.V. Ivanova, S.A. Smirnikhina, A.V. Lavrov

Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

Prospects for the Etiotropic Treatment of Dysferlinopathy

*Dysferlinopathies belong to a phenotypically heterogeneous group of neuromuscular diseases caused by mutations in the *DYSF* gene, which disrupt the expression of dysferlin protein in human skeletal muscle cells. These pathologies are of an autosomal recessive inheritance pattern, their prevalence is 1: 200000. Dysferlinopathies include diseases such as Miyoshi myopathy with primary lesion of the distal fragments of the lower extremities and limb-girdle muscular dystrophy type 2B with primary lesion of the proximal fragments of both the lower and upper limbs, also distal myopathy with anterior tibial onset (DMAT). Nowadays, there are various pathogenetic and symptomatic treatments for hereditary muscular dystrophies but there are very few registered drugs for the etiological treatment of these diseases. This review discusses the main modern methods of gene therapy that can be used to treat dysferlinopathies, such as stop-codon passing, exon skipping, overexpression of other genes, gene transfer, splicosome-mediated trans-splicing, and also describes the latest experimental studies using these methods. In conclusion, exon-skipping and trans-splicing have been identified as the most optimal approaches in the treatment of muscular dystrophies, in particular dysferlinopathies.*

Keywords: dysferlin, dysferlinopathy, genetic therapy, LGMD2B

For citation: Ivanova AV, Smirnikhina SA, Lavrov AV. Prospects for the Etiotropic Treatment of Dysferlinopathy. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(3):307–316. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1379>

Дисферлинопатии

Дисферлинопатии — фенотипически гетерогенная группа нервно-мышечных заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, при которых происходит утрата или нарушение функции белка дисферлина в скелетной мышечной ткани, что обусловлено мутациями в гене *DYSF* (*DYS*trophy-associated *Fer*-1-like) [5].

К дисферлинопатиям относят миопатию Миоши, поясно-конечностную мышечную дистрофию типа 2Б (ПКМД типа 2Б), дистальную миопатию переднего ложа голени (ДМПЛГ), а также вторичные дисферлинопатии, возникающие вследствие развития кавеолино- и кальпаинопатий [6]. Помимо этих клинических фенотипов, существуют также так называемые проксимодистальные формы, некоторые формы гиперкреатинфосфокиназемии и псевдометаболические синдромы [7]. В клинический полиморфизм могут давать вклад гены-модификаторы [8], например *ANXA1* и *ANXA2*, которые определяют тяжесть клинических проявлений дисферлинопатий [9]. В результате проведенных исследований было выявлено, что, поскольку их уровни экспрессии коррелируют с тяжестью заболевания независимо от клинической изменчивости фенотипа, эти гены могут считаться модификаторами лишь условно. Учитывая, что принципиальное различие в клиническом фенотипе между пациентами с миопатиями Миоши и ПКМД типа 2Б заключается в типе мышц, вовлеченных первоначально, обнаружение гена-модификатора может выявить механизм вовлечения мышц, характерный для специфических типов мышечной дистрофии. О наличии генов-модификаторов, влияющих на первичное поражение определенных групп мышц, на данный момент неизвестно. Считается, что ПКМД типа 2Б и миопатия Миоши являются аллельными формами гена с одной и той же мутацией, с чем связаны фенотипические различия [8, 10].

К основным клиническим проявлениям этих заболеваний относятся слабость и атрофия мышц, воспалительные процессы в мышечной ткани, встречаются такие симптомы, как кардиомиопатия. Тяжесть симптоматики сильно варьирует — от практически бессимптомного течения с изолированным увеличением креатинфосфокиназы в крови до тяжелых инвалидизирующих форм. В подавляющем большинстве случаев пациенты с данными патологиями интеллектуально сохранены. Далее рассмотрены клинические характеристики основных фенотипов дисферлинопатий.

Миопатия Миоши относится к дистальным миопатиям с типичными симптомами мышечной дистрофии. У большинства пациентов в детском возрасте нет мышечной слабости, и многие из них занимаются спортом. Симптомы обычно развиваются в возрасте от 15 до 30 лет. Пациенты замечают, что не могут ходить на цыпочках или подниматься по лестнице [11]. Возможно появление боли в икрах. Икроножные мышцы атрофируются, снижаются рефлексы растяжения мышц голеностопного сустава. Первичное вовлечение икроножных и подошвенных мышц считается клиническим признаком миопатии Миоши, отличающим ее от других дистальных мышечных дистрофий. Со временем мышечная слабость может распространяться на мышцы пояса нижних конечностей, однако в мышцах переднего отдела в конечном итоге также проявляется слабость.

На ранней стадии заболевания вовлечения мышц верхних конечностей обычно не происходит. По мере прогрессирования заболевания у пациентов может раз-

виться слабость проксимального отдела ног и рук в различной степени. Слабость мышц сгибателей колена (подколенное сухожилие) может быть более выражена, чем разгибателей колена (четырёхглавая мышца), что имеет значение для выбора места биопсии. Заболевание прогрессирует переменнo, при этом некоторые пациенты остаются довольно стабильными с симптоматикой слабости дистальных отделов, в то время как у других может быть более агрессивное течение с участием проксимальных мышц.

В дебютной стадии сывороточные уровни креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и альдолазы значительно повышены. Характерным лабораторным признаком для миопатии Миоши является сильно повышенный уровень креатинфосфокиназы в сыровотке крови: от 20 до 150 раз выше нормы (обычно от 5000 до 20 000 МЕ/л при нормальном значении 200 Е/л). В некоторых случаях чрезвычайно высокий уровень креатинфосфокиназы обнаруживают во время рутинных анализов крови до развития клинических проявлений [12].

При биопсии атрофичной икроножной мышцы обычно обнаруживают обширный фиброз и жировое замещение с потерей большинства мышечных волокон. С другой стороны, при исследовании биоптата четырёхглавой мышцы с менее выраженным симптомом слабости можно обнаружить только минимальные изменения (изменчивость размеров волокон, центральных ядер). Биопсия бессимптомной мышцы проксимального отдела руки также может быть относительно неинформативной. В биоптате мышцы подколенного сухожилия можно выявить промежуточные гистологические изменения с поразительной изменчивостью размера волокон и многочисленными некротическими и регенерирующими волокнами. Как дистрофин, так и дистрофин-ассоциированные белки нормально экспрессируются в мышечных волокнах [3].

Главное отличие ПКМД типа 2Б от миопатии Миоши — первичное поражение проксимальных групп мышц. Симптоматика проявляется в позднем подростковом возрасте и, как правило, медленно прогрессирует. Мышечная слабость преобладает в проксимальных мышцах бедер, мышцы плечевого пояса вовлекаются реже, а в некоторых случаях — гораздо позже. Вовлечение в процесс дистальных мышц ног может произойти спустя несколько лет прогрессирования. У некоторых больных начальное проявление ПКМД типа 2Б характеризуется одновременным вовлечением в процесс и дистальных, и проксимальных групп мышц нижних конечностей, что необходимо учитывать при диагностике [12].

Дистальная миопатия переднего ложа голени является достаточно редкой формой дисферлинопатии и дебютирует со слабости передней большеберцовой мышцы в возрасте от 14 до 30 лет. Заболевание стремительно прогрессирует с вовлечением проксимальной мускулатуры как нижних, так и верхних конечностей. Большинство пациентов утрачивают способность ходить через 10–20 лет от начала заболевания [13].

Впервые дистальная миопатия переднего ложа голени описана в 2001 г. в испанской семье с четырьмя больными родственниками. У всех пациентов в возрасте от 20 до 28 лет появилось изолированное поражение передних большеберцовых мышц с последующей слабостью в проксимальных мышцах нижней конечности. Были отмечены существенные атрофические изменения преимущественно в проксимальной мускулатуре, более выраженные в сгибателях колена и бедра, чем в разгибателях. Через 5–8 лет слабость распространилась на сгиба-

тели запястья и пальцев, а также проксимальные мышцы верхних конечностей. Они потеряли способность ходить в возрасте от 31 до 50 лет. Уровень креатинфосфокиназы в сыворотке был повышен от 20 до 70 раз [14].

В целом клинические проявления дисферлинопатий очень вариабельны. У части пациентов происходит первичное поражение в дистальной мускулатуре. Например, в случае миопатии Миоши сначала поражаются икроножные и подошвенные мышцы, затем вовлекаются мышцы бедер и ягодиц. Также возможны случаи, когда проксимальное ослабление мускулатуры превалирует над дистальным, как в ПКМД: мышечная слабость и атрофические изменения начинаются в мышцах тазового и плечевого поясов. У пациентов в пределах одной семьи возможны поражения совершенно разных групп мышц [7, 15–17].

При изучении корреляций между генотипом и фенотипом у пациентов с недостатком дисферлина [27] было показано, что у 14 из 40 обследованных больных проявилась смешанная симптоматика, характерная как для миопатии Миоши, так и для ПКМД типа 2Б. Еще у 10% пациентов был выявлен псевдометаболический синдром: зафиксированы болезненные отеки в дистальной части ног без симптомов атрофии и мышечной слабости, а у 5% больных — изолированная гиперкреатинфосфокиназемия без выраженных мышечных симптомов.

Дистрофические изменения преимущественно в мышцах тазового пояса свидетельствуют о ПКМД типа 2Б, в то время как атрофия мышц голени указывает на миопатию Миоши. При первичном обследовании пациента выявить патологические изменения в мышечной ткани позволяют КТ и МРТ. Атрофические изменения мышечных тканей голени часто предшествуют появлению клинических симптомов — поражению икроножных мышц с течением времени часто распространяется и на мышцы задней стороны бедра, задолго до того, как этот процесс приведет к выраженной клинической симптоматике. В редких случаях дистальной миопатии переднего лежа голени патологический процесс изначально визуализируется в передней большеберцовой мышце, однако с течением времени (как правило, за несколько лет) распространяется и на икроножную мышцу [19].

Некротический процесс в мышцах — один из патогистологических признаков дисферлинопатий. На ранней стадии заболевания тканевые изменения могут быть минимальны, характерны признаки регенерации — волокна с центрально расположенными ядрами. Исследование мышечной ткани у пациентов с дисферлинопатией на ультраструктурном уровне показало наличие в мембранах повреждений и накопление субсарколеммных везикул и вакуолей [20]. Также показано, что у пациентов с дисферлинопатией наблюдаются амилоидоподобные отложения и воспалительные инфильтраты, которые сходны с проявлениями классического полимиозита (аутоиммунного заболевания, характеризующегося диффузным воспалением мышц), однако отличаются с точки зрения цитологических и иммунологических показателей [21]. Ошибочное диагностирование полимиозита при ПКМД типа 2Б — распространенное явление. Эти два заболевания имеют некоторые общие симптомы, в том числе асимметричную слабость конечностей, повышенный уровень креатинфосфокиназы и электромиографические изменения, указывающие на повреждение мышц. Кроме того, результаты гистохимического исследования скелетных мышц свидетельствуют о различной степени миофиброза, некроза мышечных волокон и инфильтра-

ции воспалительных клеток. Основным методом дифференциальной диагностики этих заболеваний является анализ экспрессии дисферлина в присарколеммном пространстве с помощью иммуногистохимического анализа или Вестерн-блота. Для пациентов с ПКМД типа 2Б результаты иммуногистохимического анализа или Вестерн-блота указывают на недостаток или отсутствие дисферлина в пораженном мышечном волокне и отрицательный результат или низкую экспрессию МНС-I, в то время как при полимиозите дисферлин сохраняет нормальное расположение [21]. ПКМД типа 2Б и полимиозит очень похожи клинически и, следовательно, при дополнительных исследованиях очень трудно различимы. Однако терапевтические схемы для этих заболеваний совершенно разные. Полимиозит является иммунологическим заболеванием и хорошо реагирует на гормональную и иммунодепрессивную терапию; таким образом, использование гормонов или иммунодепрессантов рекомендуется на ранней стадии для контроля прогрессирования заболевания [22]. Кроме того, некоторые исследования показали, что пациенты с ПКМД типа 2Б могут страдать от мышечной слабости после гормонотерапии, и было очень трудно восстановить мышечную силу после прекращения гормонального лечения, что указывало на то, что использование глюкокортикоидов может ухудшить состояние пациентов с ПКМД типа 2Б [23].

Для дисферлинопатий характерен высокий уровень креатинфосфокиназы в крови, как правило, превышающий норму в десятки раз (на ранних стадиях — 50–100 раз) и сохраняющийся на протяжении всего заболевания. Наряду со слабостью и атрофией дистальных мышц, значительное увеличение креатинфосфокиназы может являться признаком дисферлинопатии. По мере прогрессирования заболевания уровень креатинфосфокиназы и его диагностическая ценность снижаются [12].

Уровень дисферлина оценивают в биоптатах мышечной ткани больного, однако для этих целей можно использовать и CD14+ моноциты периферической крови, так как было показано, что *DYSF* в них также экспрессируется [24]. Эффективная мембранная регуляция необходима для ряда важных функций моноцитов/макрофагов, включающих рецептор-опосредованный фагоцитоз, секрецию цитокинов и рецепторов сигнальной регуляции посредством Rho семейства небольших GTP (например, Rac1, RhoA и Cdc42). Исследователи предполагают, что дефицит дисферлина может влиять на функцию моноцитов, учитывая участие дисферлина в мембранной регуляции в мышечных клетках и наличие дисферлина в моноцитах. Возможно, что нарушение функций макрофагов (предшественниками которых являются моноциты) может играть определенную роль в воспалительных реакциях, происходящих у многих пациентов с дисферлинопатией.

Внедрение в повседневную практику иммунологических методов анализа и методов молекулярной генетики существенно расширило возможности диагностики дисферлинопатий. Следует отметить, что для точной диагностики дисферлинопатии необходимо комбинированное применение различных методов.

Дисферлин

Дисферлин относится к семейству ферлин-1-подобных белков, в которую также входят отоферлин, миоферлин и др. Ферлин-1-подобные белки имеют гомо-



Рис. 1. Структура белка дисферлина. Дисферлин состоит из семи последовательно соединенных C2-доменов с Ca²⁺-связывающей активностью, трех Fer-доменов, двух доменов DYSF, один из которых находится в другом, и трансмембранного домена T

логию с белком FER-1 нематоды *Caenorhabditis elegans*. У человека кодируется геном *DYSF*, расположенным на второй хромосоме в локусе 2p13.2. Ген содержит 55 экзонов, его длина в геноме составляет около 150 тыс. пар нуклеотидов, длина кодирующей последовательности — 6243 пары нуклеотидов. Белок дисферлин размером 237кДа представлен в широком диапазоне тканей, преимущественно экспрессируется в мышечных тканях, а также в кардиомиоцитах, моноцитах периферической крови [25] и в клетках префронтальной коры головного мозга, плаценты и костного мозга (по данным BioGPS). Дисферлин в организме присутствует в различных изоформах, но локализуется преимущественно в сарколемме, а также ассоциирован с цитоплазматическими везикулами.

Структура белка дисферлина схематично представлена на рис. 1.

Основной функцией дисферлина является его участие в репарации плазматической мембраны [28]. При повреждении мембраны внеклеточный кальций проникает в мышечные волокна, образуя зону с высоким содержанием кальция. Клеточные везикулы, содержащие дисферлин на поверхности своей мембраны, в месте образовавшегося повреждения и в присутствии повышенной концентрации кальция сливаются друг с другом и с плазматической мембраной, образуя своеобразную «заплатку» [29]. В этом процессе дисферлин играет свою роль на этапе слияния, облегчая везикулярный докинг и собственно слияние с плазматической мембраной, путем взаимодействия с другими молекулами дисферлина на мембране и везикулах, а также с аннексинами и некоторыми другими белок-связывающими партнерами. Известно, что к везикулам, которые связывает дисферлин в процессе репарации, также относятся лизосомы. Наконец была показана роль дисферлина в эндотелиальной клеточной адгезии и ангиогенезе [30]: было выяснено, что дисферлин участвует в восстановлении клеточной мембраны в мышцах и других клетках посредством слияния лизосом, этот механизм приводит к сборке мембранного патча. При репарации сарколеммы количество связанного с лизосомами мембранного белка (Lamp-1) уменьшается в сарколемме миоцитов у мышей с нокаутом гена дисферлина, что указывает на то, что экспрессия *DYSF* важна для процесса репарации, связанного с лизосомами. В клетках эндотелия коронарных артерий крупного рогатого скота дисферлин группируется в макродоменах мембранного патча после стимуляции Fas-лигандом (FasL), и сайленсинг гена дисферлина устраняет FasL-индуцированное нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации в изолированных небольших коронарных артериях [30, 31]. Помимо этой основной функции, дисферлин может координировать ремоделирование цитоскелета через взаимодействие с компонентами фокальной адгезии. Дисферлин взаимодействует с β-парвином (аффиксином) — интегрин-связанным киназосвязывающим белком, который участвует в связи между интегрином и цитоскелетом, при этом он колокализуется с дисферлином в сарколемме нормальной скелетной мышцы человека. Показано, что С-конец дисферлина связывается с N-концевым доменом гомологии калпонины аффиксина и участвует в восстановлении

клеточной мембраны [32]. Также известно, что в белковом комплексе с дисферлином присутствуют такие молекулы фокальной адгезии, как винкулин, актинин, талин и α-тубулин, которые также участвуют в процессе репарации сарколеммы, взаимодействуя с дисферлином [33]. Дисферлин может быть вовлечен в секрецию цитокинов и/или хемокинов [34, 35]. Дисферлин был связан с SNARE-опосредованными экзоцитотическими событиями, включая высвобождение цитокинов и секрецию кислой сфингомиелиназы. Установлено, что дисферлин стимулировал SNARE-опосредованное смешивание липидов с чувствительностью к кальцию: дисферлин ассоциируется с синтаксином 4 и SNAP-23, двумя повсеместно экспрессируемыми белками SNARE (Soluble NSF Attachment REceptor), ранее участвовавшими в экзоцитозе лизосом [36].

Поиск мутаций гена *DYSF* — сложная задача из-за большого размера гена и отсутствия мутационных «горячих точек». При миопатиях встречаются миссенс-мутации, короткие делеции и дупликации, распределенные по гену [15, 17–18, 20, 37]. Спектр мутаций детально разобран в работе M. Krahn et al. [38] и суммарно отражен в табл. 1.

Предполагают также наличие генетических или экологических факторов модификации, которые влияют на клиническую вариабельность данного заболевания [39].

Причины дисферлинопатий — мутации, приводящие к нарушению экспрессии гена *DYSF* и/или функции белка дисферлина. Основным способом подтверждения диагноза дисферлинопатии является поиск мутаций в гене. Однако на практике возникают сложности в обнаружении мутаций в гене *DYSF* из-за его большого размера и отсутствия участков гена, где чаще всего встречаются мутации [18, 40]. На сегодняшний день описано более 450 различных мутаций в гене, большинство из них являются однонуклеотидными заменами. Более 330 патогенных мутаций было идентифицировано в экзонах или вблизи экзон-интронных соединений [37]. Также есть сложности, связанные с определением компаунд-гетерозигот на молекулярном уровне. Нередко обнаруживается только одна из двух ожидаемых мутаций гена *DYSF*.

Таблица 1. Спектр мутаций гена *DYSF*

Тип мутаций	Доля, %
Делеции и инсерции	24–30
Делеции	17–18
Вне рамки считывания	15–20
В пределах рамки считывания	1–3
Инсерции	7–12
Вне рамки считывания	7–12
В пределах рамки считывания	0
Точечные мутации	48–64
Миссенс-мутации	19–46
Нонсенс-мутации	18–29
Интронные мутации	11–23

Подходы к терапии

На сегодняшний день активно разрабатывается и тестируется множество терапевтических методов. Существует несколько подходов, направленных на лечение дисферлинопатий, в частности такие, как иммуномодулирующая терапия, использование стволовых клеток, заместительная и лекарственная терапия, а также генотерапевтические методы [17, 26].

Иммуномодулирующая терапия включает использование препаратов, подавляющих воспаление, чтобы иммунный ответ пациента на дегенеративные процессы в мышцах не вызывал дополнительную гибель мышечных клеток. Эта стратегия используется, чтобы управлять воспалительной симптоматикой при мышечных дистрофиях, но все еще находится на стадии разработки для применения при дисферлинопатиях. На базе Jain Foundation проводят исследования с целью поиска возможных мишеней для иммуномодулирования дисферлинопатий. В качестве таких мишеней рассматривают ингибитор системы комплемента CD55 и цитокин IL-34, который способствует дифференцировке моноцитов и макрофагов через колониестимулирующий фактор-1 (по данным Jain Foundation Inc.).

Терапия стволовыми клетками включает доставку пациентам новых мышечных стволовых клеток, несущих нормальные копии гена *DYSF*, так что эти стволовые клетки дифференцируются в новые мышечные волокна, которые могут продуцировать функциональный белок дисферлин. Хотя считалось, что индуцированные стволовые клетки обладают ограниченной способностью к дифференцировке, т.е. они генерируют клетки из ткани, из которой они были получены. С конца 1990-х годов различные исследования показали, что при некоторых условиях стволовые клетки, полученные из ткани взрослого человека, проявляют так называемую пластичность. Y. Jiang et al. в 2002 г. получили из костного мозга мультипотентные взрослые прогениторные клетки (Multipotent Adult Progenitor Cells, MAPCs) [41]. Доктором M. Reyes было предложено использовать такие стволовые клетки в качестве клеточной терапии дисферлинопатий с исследованием лабораторных животных — мышей линии A/J. Группа исследователей охарактеризовала популяцию периваскулярных стволовых клеток из скелетных мышц, называемых мышечными MAPCs. Мышечные MAPCs, трансплантированные внутримышечно мышам mdx (мышинной модели мышечной дистрофии Дюшенна), показали значительный вклад в регенерацию мышц. Таким образом, MAPCs в качестве источника стволовых клеток могут иметь много преимуществ по сравнению с сателлитными клетками: их можно легко изолировать, они могут быть выращены *in vitro* в больших количествах, легко трансдуцированы, трансплантированы внутривенно и внутриартериально, обеспечивая широкое биораспределение, и, что наиболее важно, могут быть изолированы из аллогенных и аутологичных источников. Исследование применения MAPCs для терапии дисферлинопатий продолжается [42].

Существуют исследования, подтверждающие, что укороченный белок дистрофин с восстановленной рамкой считывания сохраняет свою функциональность. Подобные исследования, направленные на восстановление рамки считывания в гене *DYSF*, также показали, что укороченный дисферлин сохраняет функциональность. Таким образом, в качестве примера возможных методов генной терапии для лечения дисферлинопатий имеет смысл рас-

смотреть несколько современных методик, некоторые из них уже используются в терапии миодистрофии Дюшенна. Эта патология встречается чаще, чем дисферлинопатии, и на данный момент для нее уже разработаны различные методы терапии. Миодистрофия Дюшенна вызывается нарушением экспрессии гена *DMD*, кодирующего белок дистрофин и находящегося в хоромосоме X. В свою очередь, дистрофин локализуется на цитоплазматической поверхности сарколеммы и имеет своей основной функцией поддержание цитоскелета.

В генотерапевтических исследованиях существуют два основных подхода — *in vivo* и *ex vivo*. Генная терапия *in vivo* подразумевает редактирование генов или введение их нормальных копий непосредственно в организм, тогда как *ex vivo* — генетическую модификацию клеток в лаборатории с их последующей трансплантацией.

Учитывая, что миодистрофии, в частности дисферлинопатии, вызваны мутациями в генах, кодирующих белки, связанные с деятельностью мышечных клеток, на данный момент перспективным подходом является генная терапия, позволяющая корректировать генетический материал клетки (РНК или ДНК), так как она может позволить этиотропное лечение заболевания [43].

Прохождение стоп-кодона. В зависимости от характера мутации, вызвавшей генетическую патологию, и от предполагаемого результата терапии можно использовать различные методы манипуляции с геном. К ним относится, например, метод прохождения стоп-кодона [44, 45], который используют для восстановления рамки считывания. Некоторые антибиотики позволяют клетке игнорировать преждевременные стоп-мутации при синтезе белка, таким образом в результате синтезируется полноценный белок. Этот метод, к сожалению, показал достаточно низкую эффективность при терапии миодистрофии Дюшенна.

Пропуск экзона. Большое количество патогенных мутаций в гене *DYSF* приводит к сдвигу рамки считывания. У некоторых пациентов с протяженными делециями *DYSF* наблюдается облегченная симптоматика дисферлинопатии, что позволяет предположить, что некоторые участки гена могут быть удалены без значительного влияния на функцию белка. На данный момент экзон-скиппинг с помощью антисмысловых олигонуклеотидов — один из передовых методов терапии мышечной дистрофии Дюшенна [46]. Примером терапии являются такие препараты, как Drisapersen компании GlaxoSmithKline, в настоящее время находящийся в третьей фазе клинических исследований, и Eteplirsen компании AVI BioPharma. Эти препараты нацелены на пропуск 51-го экзона гена дистрофина.

Было показано, что дисферлин с протяженной делецией может сохранять свою функциональность. В исследовании M. Krahn et al. описана больная с миопатией Миоши с гомозиготной делецией экзона 2–40 гена *DYSF*. В возрасте 30 лет у нее наблюдали проксимальную слабость с трудностями при подъеме по лестнице и беге и повышенную концентрацию креатинфосфокиназы в сыворотке (от 2000 до 4000 МЕ/л; в норме — < 200 МЕ/л). При биопсии выявили умеренную дистрофическую картину: при нормальном размере мышечных волокон было отмечено большое количество центральных ядер. В возрасте 44 лет пациентка испытывала проблемы с ходьбой, но тем не менее не испытывала трость. Таким образом, показано, что укороченный дисферлин функционирует и приводит к развитию относительно мягкого фенотипа миодистрофии с поздним началом [6].

Экзон-скиппинг. Этот метод предполагает пропуск экзона, в котором находится нонсенс-мутация, с помощью связывания антисмысловых олигонуклеотидов или использования системы CRISPR, благодаря чему синтезируется функциональный белок неполной длины. На данный момент известно, что этот метод используется в терапии миодистрофии Дюшенна. Используя антисмысловые олигонуклеотиды, также можно включить экзон в процесс сплайсинга, воздействуя ими на сайленсеры — короткие участки, ингибирующие сплайсинг пре-мРНК, если он был пропущен в результате мутации. Существуют исследования, согласно которым данный метод подходит и для дисферлинопатий. Например, доказано, что после пропуска экзона 32 белок дисферлин сохраняет свою функциональность [47], также было показано, что пропуск экзонов 26–27 и 28–29 позволяет получить функциональный дисферлин [27]. Исследования, направленные на анализ структуры белка дисферлина и определение возможных мишеней для терапевтического экзон-скиппинга, продолжают [46].

Перманентный экзон-скиппинг с использованием технологии CRISPR — перспективный метод в современных доклинических исследованиях миодистрофии Дюшенна. В надежде добиться клинического успеха параллельно с миодистрофией Дюшенна пропуски экзонов и модуляция сплайсинга также изучаются при других мышечных дистрофиях, таких как ПКМД типа 2Б, дистальная миопатия переднего ложа голени, миотоническая дистрофия и мерозин-дефицитная врожденная мышечная дистрофия типа 1А (ВМД1А) [48].

Группа ученых изучала восстановление функции дисферлина после удаления экзона 32 в клетках пациентов [47]. Экзон-скиппинг был осуществлен с помощью антисмысловых олигонуклеотидов в миобластах, взятых у пациентов с ПКМД типа 2Б и миопатией Миоши, имеющих мутации в экзоне 32 гена *DYSF*. Эффективность экзон-скиппинга оценивали с помощью количественных тестов *in vitro*, отражающих восстановление мышечной ткани и мембран. В результате подтверждено, что функция дисферлина восполнена экспрессией усеченного дисферлина (белка, генерируемого после экзон-скиппинга) в исследуемых клетках. Было установлено, что укороченный дисферлин стабилен в модифицированных клетках пациентов. Молекулярная масса такого дисферлина (238 кДа) близка к полноразмерной изоформе, составляющей 241 кДа. Этот белок появляется уже через 48 ч после начала лечения. Была произведена оценка функции белка с помощью различных тестов. Совместная локализация с помеченным сарколеммным белком кавеолином-3 подтвердила мембранную локализацию укороченного дисферлина. В результате теста, связанного с восстановлением клеточных мембран после их повреждения бифотонным лазером, было показано, что благодаря терапии функция репарации мембран была восстановлена практически полностью. Результаты теста осмотического шока показали, что восстановление дисферлина с помощью лечения АОН защищает клетки пациента от механического стресса.

В исследовании, посвященном мультиэкзон-скиппингу в гене *DYSF*, не только описан первый в истории успешный эксперимент по многократному пропуску экзонов в гене *DYSF*, но и идентифицированы две новые потенциальные мишени для экзон-скиппинга в целях терапии дисферлинопатий. Для эксперимента были созданы плазмидные конструкции, содержащие репортерную последовательность GFP и ген *DYSF* с исследуемыми

делециями, которые были трансфицированы в клетки, взятые у пациентов с дисферлинопатией. Результаты исследования показали, что делеции экзонов *DYSF* 26–27 и 28–29 не критичны для репарации клеточной мембраны. Таким образом, эти экзоны можно считать многообещающими терапевтическими мишенями для экзон-скиппинга, тогда как экзоны 19–21, 20–21 и 46–48 необходимы для правильного регенеративного процесса, так что они не смогут стать перспективными целями для такого вида генной терапии. Затем исследователи разработали смеси антисмысловых морфолино-фосфородиамидатных олигомеров для пропуска экзонов 26–27 и 28–29 гена *DYSF*. Смеси были трансфицированы в клетки, взятые у пациентов с дисферлинопатией. Авторы показали экспрессию усеченных форм РНК и восстановление репаративной функции дисферлина в фибробластах пациентов с дисферлинопатией. Эти результаты показывают, что функциональное восстановление поврежденной мембраны *in vitro* возможно посредством антисмыслового опосредованного экзон-скиппинга экзонов 28–29 гена *DYSF* с помощью смеси антисмысловых морфолино-фосфородиамидатных олигомеров, а также что антисмысловые морфолино-фосфородиамидатные олигомеры являются перспективными терапевтическими средствами для лечения пациентов с мутациями, которые находятся в экзонах 28–29 гена *DYSF* [27].

Экзон-скиппинг посредством АОН имеет некоторые недостатки. В качестве наиболее значимого можно выделить временный характер терапевтического эффекта. АОН — это короткие олигонуклеотиды, которые быстро разрушаются в клетке, поэтому их действие ограничено по времени и для постоянного поддержания эффекта необходимо их еженедельное введение. Также существенным недостатком можно считать высокую стоимость препаратов, например, терапия одного пациента на год этеплирсеном обходится в 892 000 долл. (по данным Institute for Clinical and Economic Review, 2019 г.). Кроме того, перед созданием препарата необходимо доказать, что в конкретной ситуации такой терапевтический подход возможен, т.е. что укороченный белок будет функционально активен.

Сплайсосомо-опосредованный транс-сплайсинг. Метод сплайсосомо-опосредованного транс-сплайсинга, также известный как SMaRT (spliceosome-mediated RNA trans-splicing), используют в разработке терапии муковисцидоза, гемофилии А, спинальной мышечной атрофии и некоторых других наследственных патологий, в том числе миодистрофии Дюшенна [49]. Транс-сплайсинг редко встречается в эукариотических клетках, и в исследовательских и терапевтических целях проводится индуцирование этого процесса при участии сплайсосомы. Транс-сплайсинг происходит, когда процесс сплайсинга идет на нескольких пре-мРНК, переходя с одной молекулы на другую. В результате такого процесса формируется зрелая мРНК с новым экзонным составом.

Данный метод позволяет корректировать мутации на уровне транскрипции, что приводит к восстановлению экспрессии нормального белка. Для того чтобы воспользоваться методом SMaRT, нужна олигонуклеотидная пре-транс-сплайсинговая молекула (ПТМ). Структурно она состоит из связывающего домена — комплементарного интрону участка, нужного для связывания с целевой пре-мРНК; сайта сплайсинга, нужного для инициации процесса, а также кодирующего домена — последовательности, которая будет внедрена в пре-мРНК и заменит

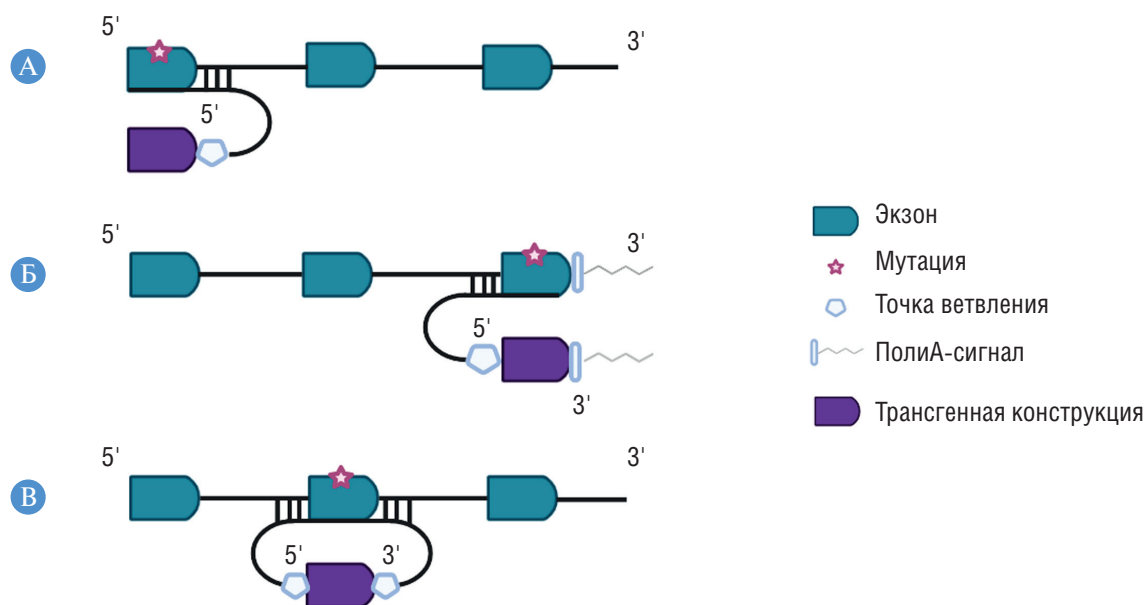


Рис. 2. Основные направления SMaRT: А — 5' транс-сплайсинг; Б — 3' транс-сплайсинг; В — замена внутреннего экзона. Пре-транс-сплайсинговая молекула (ПТМ) комплементарно присоединяется к РНК-мишени и скрывает эндогенный сайт сплайсинга, одновременно предоставляя свой собственный сайт, который с помощью сплайсосомы предоставляет терапевтическую РНК-последовательность

собой ее целевой фрагмент [50]. Схематично процесс изображен на рис. 2.

С помощью этого метода проведено экспериментальное исследование с целью репарации мутаций мРНК β-глобина, вызывающих такие заболевания крови, как серповидно-клеточная анемия и β-талассемия. β-талассемия, известная также как болезнь Кули или средиземноморская анемия, связана с недостаточностью или полным отсутствием продукции цепей β-глобина. Генетически она обусловлена наличием мутаций в сайтах сплайсинга пре-мРНК, которые нарушают процесс созревания мРНК β-глобина. Используя подход SMaRT, исследователям удалось восстановить около 5% мРНК β-глобина, ассоциированной с серповидно-клеточной анемией, и порядка 36% мРНК, ассоциированной с β-талассемией, и, хотя репарация прошла не полностью, результат может иметь терапевтический эффект [51].

В 2015 г. группа исследователей осуществила замену экзонов (31–55, 32–55, 36–55, 37–55) с помощью 3' сплайсосомо-опосредованного транс-сплайсинга на миобластах от пациентов с диагностированной ПКМД типа 2Б, а также на мышинной модели: пре-транс-сплайсинговая молекула с последовательностью экзонов человеческого *DYSF* в ААВ-векторе инъецировали в передние большеберцовые мышцы четырехмесячных мышшей линии *Dysf*^{-/-}, и через 4 нед транс-сплайсингованный транскрипт *DYSF* обнаружили во всех инъецированных мышцах. Секвенирование этих транскриптов подтвердило наличие неповрежденной химерной последовательности мышшиного и человеческого *DYSF* с точной границей между последовательностями мышши и человека. С помощью флуоресцентного иммуоокрашивания на поперечных срезах мышц исследователи обнаружили в саркомере устойчивую экспрессию дисферлина [52]. Следует отметить, что в результате данного исследования не было обнаружено неспецифических продуктов транс-сплайсинга в экспериментальных образцах.

Перенос гена. Классическая генная терапия подразумевает внесение полного гена либо мини-гена в клетку

для того, чтобы с этой матрицы синтезировался функциональный белок.

Возможность переноса в клетку функционального гена дикого типа с целью восстановления функции белка является перспективным методом генной терапии мышечных дистрофий. Для создания генетических конструкций представляют интерес аденоассоциированные векторы (ААВ), способные доставлять ДНК как в делящиеся, так и в неделящиеся клетки, а также обеспечивающие достаточный уровень экспрессии трансгенов [27]. Однако у данной технологической платформы есть недостатки, требующие более тщательного изучения. В частности, аденоассоциированные векторы трансдуцируют мышечную ткань с низкой эффективностью, а их введение связано с возникновением гуморального иммунного ответа и формированием пула специфических антител [53]. Изучение макак-резусов (вида, который является естественным хозяином аденоассоциированных векторов), инфицированных аденоассоциированными векторами дикого типа, показало, что у всех животных, кроме инфицированных интраназальным путем, было обнаружено четырехкратное увеличение анти-ААВ-антител, т.е. развился гуморальный иммунный ответ на капсидные белки аденоассоциированных векторов [54]. Антитела против ААВ-2 были обнаружены в сыворотке и синовиальной жидкости у пациентов с заболеваниями суставов. Нейтрализующую активность в отношении ААВ определяли путем оценки способности жидкости или сыворотки ингибировать трансдукцию аденоассоциированных векторов хондроцитами *in vitro*. Синовиальная жидкость и сыворотка от всех пациентов ингибировали трансдукцию хондроцитов векторами ААВ [55]. Также в случае с мышечными дистрофиями недостатком аденоассоциированных векторов можно считать ограниченный размер трансгена (приблизительно 4700 пар нуклеотидов), что не позволяет использовать полный ген из-за большого размера кодирующей последовательности гена *DYSF* (6243 п.н.). Тем не менее метод двойного транс-сплайсинга позволяет обойти размерный лимит. Этот метод заключается в том, что кодирующую

последовательность гена *DYSF* клонируют в виде двух отдельных частей в два аденоассоциированных вектора. В результате естественной способности аденоассоциированных векторов к конкатемеризации происходит объединение двух частей кДНК, что приводит к экспрессии полноразмерного белка дисферлина [56].

Внутримышечная инъекция дисферлин-дефицитных миобластов линии H2K, содержащих два рекомбинантных аденоассоциированных векторов, мышам линии A/J (модель с дисферлинопатией) привела к экспрессии полноразмерного дисферлина, продолжающейся по крайней мере в течение одного года, системные инъекции в хвостовую вену мышей этой конструкции привели к системной экспрессии белка [57]. Затем было проведено гистологическое исследование, которое показало, что трансплантированные мышам миобласты стимулируют регенеративный процесс. В результате гистологического исследования отмечены такие признаки, как большее количество вариантов размеров волокон, округлые миофибриллы, базофильные волокна и центральные ядра. В целом эти данные свидетельствуют о том, что в результате генной терапии удалось улучшить состояние мышечной ткани, и в целом о перспективности использования данной стратегии для лечения дисферлинопатий.

В 2010 г. было проведено исследование с использованием белка минидисферлина человека для восстановления повреждений сарколеммы в клетках модельных мышей с дисферлинопатией [6]. Ввиду большого размера гена *DYSF* прямой перенос кДНК целиком в клетки затруднен, поэтому использование мРНК минидисферлина, укороченной формы белка, обнаруженной у пациента с мягкой формой дисферлинопатии, рассматривается как альтернативная стратегия. Делеция экзонов 2–40 приводила к сдвигу рамки считывания и синтезу нефункционального белка. Однако биоинформационный анализ предполагаемых открытых рамок считывания в транскрипте с делецией выявил криптографический кодон инициации трансляции, локализованный на 22 п.н. ниже нативного кодона инициации трансляции, который восстанавливал рамку в экзоне 41.

Альтернативная трансляция усеченного транскрипта из 1899 нуклеотидов приводит к получению минидисферлина весом 73 кДа. В нем сохраняется С-конец дисферлина (от 1471 до 2080), включая два последних домена С2 и N-концевой трансмембранный домен. Таким образом, работа продемонстрировала возможность обнаружения протяженных делеций гена *DYSF* при системном скрининге пациентов со слабым фенотипическим проявлением дисферлинопатии. К сожалению, несмотря на восстановление скорости репарации мембраны на мышинной модели в условиях *in vitro*, в условиях *in vivo* экспрессия мини-гена дисферлина в мышцах не привела к улучшению их состояния на гистологическом уровне, что может быть связано с тем, что способности к восстановлению мембраны недостаточно для восстановления всей функциональности дисферлина. Дополнительные домены С2, отсутствующие в этом мини-дисферлине, могут иметь значение в его полноценной функциональной роли [6].

Оверэкспрессия других генов. Существуют различные исследования, связанные с оверэкспрессией гомологичных дисферлину белков при его дефиците. Одним из таких исследований является анализ экспрессии миоферлина у пациентов с дисферлинопатией [58]. Миоферлин — новый белок с неизвестной функцией с высокой гомологией с дисферлином, предполагалось, что его экспрессия может

компенсировать эффект от утраты дисферлина [59]. Чтобы проверить эту гипотезу, была исследована экспрессия миоферлина иммуноблотом и иммуногистохимическим анализом в мышцах пяти пациентов с дисферлинопатией. Иммуногистохимический и электронно-микроскопический анализ показали, что миоферлин и дисферлин расположены вдоль мембраны нормальных мышечных клеток. Несмотря на сохранение миоферлина в дисферлинопатических мышечных экстрактах белков, его распределение вдоль мембран существенно снижалось. В другом исследовании у четырех пациентов с ПКМД типа 2Б иммуноблот-анализ выявил повышенное содержание миоферлина, однако двое из них имели более тяжелое течение заболевания (один из них ходит только с поддержкой, а другой не может подняться по лестнице), в то время как двое других пострадали слабее (один из них может подняться по лестнице с посторонней помощью, у второго отмечается слабость только в нижних конечностях). Из чего авторы сделали вывод, что оверэкспрессия миоферлина не компенсирует отсутствие дисферлина в мышцах с дисферлинопатией. На данный момент известно, что компенсаторный процесс не решает проблему дефицита дисферлина и, как следствие, нарушения функции сарколеммальной репарации [60].

У трансгенных мышей с оверэкспрессией миоферлина проверяли гипотезу о том, что миоферлин, гомологичный дисферлину, может компенсировать отсутствие дисферлина [61]. При лазерном повреждении мембран мышечных клеток выявлено, что восстановление мембраны не является достаточным для коррекции дефицита дисферлина. В клетках с оверэкспрессией миоферлина не обнаружено клеточных аномалий *in vitro*. Однако оверэкспрессия миоферлина не корректирует репаративную функцию *in vivo*.

Заключение

На сегодняшний день существует множество патогенетических и симптоматических способов лечения наследственных мышечных дистрофий, тогда как этиологических биоинженерных подходов, разрешенных к использованию, — буквально единицы. Наиболее распространена миодистрофия Дюшенна, соответственно, большинство разрабатываемых терапевтических методик направлено на лечение этой патологии. Нужно отметить, что более редкие нервно-мышечные наследственные патологии, такие как дисферлинопатии, также исследуются, но в меньшей степени. Известно, что некоторые терапевтические подходы, действенные в случае с миодистрофией Дюшенна, подходят и для лечения дисферлинопатий, в частности метод пропуска экзонов. Также интересен метод сплайсосо-мо-опосредованного транс-сплайсинга, который также имеет хороший потенциал в качестве подхода к терапии дисферлинопатий. Таким образом, экзон-скиппинг и транс-сплайсинг следует рассматривать как наиболее оптимальные подходы в терапии миодистрофий, в частности дисферлинопатий.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «МГНЦ».

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

Участие авторов. А.В. Иванова — сбор и обработка материала, написание и редактирование текста; С.А. Смирнихина — сбор и обработка материала, написание и ре-

дактирование текста; А.В. Лавров — сбор и обработка материала, написание и редактирование текста. Все авторы внесли существенный вклад в выполнение поисково-аналитической работы при написании обзорной статьи, прочли рукопись и одобрили ее направление на публикацию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aposhian HV. The use of DNA for gene therapy — the need, experimental approach, and implications. *Perspect Biol Med.* 1970;14(1):98–108. doi: <https://doi.org/10.1353/pbm.1970.0011>
2. Emery AE. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases — a world survey. *Neuromuscul Disord.* 1991;1(1):19–29. doi: [https://doi.org/10.1016/0960-8966\(91\)90039-u](https://doi.org/10.1016/0960-8966(91)90039-u)
3. Barohn RJ, Amato AA, Griggs RC. Overview of distal myopathies: from the clinical to the molecular. *Neuromuscul Disord.* 1998;8(5):309–316. doi: [https://doi.org/10.1016/S0960-8966\(98\)00030-3](https://doi.org/10.1016/S0960-8966(98)00030-3)
4. Escolar D, O'Carroll P, Leshner R. Treatment and Management of Muscular Dystrophies. *Neuromuscul Disord.* 2011;343–372. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-0372-6.00019-0>
5. Aoki M. *Dysferlinopathy*. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. (eds). Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 1993.
6. Krahn M, Wein N, Bartoli M, et al. A naturally occurring human minidysferlin protein repairs sarcolemmal lesions in a mouse model of dysferlinopathy. *Sci Transl Med.* 2010;2(50):50–69. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3000951>
7. Nguyen K, Bassez G, Krahn M, et al. Phenotypic study in 40 patients with dysferlin gene mutations: high frequency of atypical phenotypes. *Arch Neurol.* 2007;64(8):1176–1182. doi: <https://doi.org/10.1001/archneur.64.8.1176>
8. Weiler T, Bashir R, Anderson LVB, et al. Identical Mutation in Patients with Limb Girdle Muscular Dystrophy Type 2B or Miyoshi Myopathy Suggests a Role for Modifier Gene(s). *Hum Mol Genet.* 1999;8(5):871–877. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/8.5.871>
9. Cagliani R, Magri F, Toscano A, et al. Mutation finding in patients with dysferlin deficiency and role of the dysferlin interacting proteins annexin A1 and A2 in muscular dystrophies. *Hum Mutat.* 2005;26(3):283. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.9364>
10. Weiler T, Greenberg CR, Nylen E, et al. Limb-girdle muscular dystrophy and Miyoshi myopathy in an aboriginal Canadian kindred map to LGMD2B and segregate with the same haplotype. *Am J Hum Genet.* 1996;59(4):872–878.
11. Wang M, Guo Y, Fu Y, Jia R, Chen G. Atypical Miyoshi distal myopathy: A case report. *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2016;12(5):3068–3072. doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3716>
12. Urtizberea JA, Bassez G, Leturcq F, Nguyen K, Krahn M, Levy N. Dysferlinopathies. *Neurol India.* 2008;56(3):289–297. doi: <https://doi.org/10.4103/0028-3886.43447>
13. Liewluck T, Pongpakdee S, Witoonpanich R, et al. Novel DYSF mutations in Thai patients with distal myopathy. *Clin Neurol Neurosurg.* 2009;111(7):613–618. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2009.05.001>
14. Illa I, Serrano-Munuera C, Gallardo E, et al. Distal anterior compartment myopathy: a dysferlin mutation causing a new muscular dystrophy phenotype. *Ann Neurol.* 2001;49(1):130–134.
15. Krahn M, Bérout C, Labelle V, et al. Analysis of the DYSF mutational spectrum in a large cohort of patients. *Hum Mutat.* 2009;30(2):E345–E375. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.20910>
16. Fanin M, Angelini C. Progress and challenges in diagnosis of dysferlinopathy. *Muscle Nerve.* 2016;54(5):821–835. doi: <https://doi.org/10.1002/mus.25367>
17. Magri F, Govoni A, Del Bo R, et al. Natural history and peculiar aspects in LGMD2B. XIII International Congress on Neuromuscular Diseases (ICNMD XIII). Nice, France, July 5–10, 2014.
18. Nguyen K, Bassez G, Bernard R, et al. Dysferlin mutations in LGMD2B, Miyoshi myopathy, and atypical dysferlinopathies. *Hum Mutat.* 2005;26(2):165. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.9355>
19. Celik M, Ertaşoglu H. Phenotypic variation in dysferlinopathy. *J Neurol Sci.* 2009;26(1).
20. Kobayashi K, Izawa T, Kuwamura M, Yamate J. Dysferlin and animal models for dysferlinopathy. *J Toxicol Pathol.* 2012;25(2):135–147. doi: <https://doi.org/10.1293/tox.25.135>
21. Benveniste O, Romero NB. Myositis or dystrophy? Traps and pitfalls. *Presse Med.* 2011;40(4,Pt2):e249–e255. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2010.11.023>
22. Anh-Tu Hoa S, Hudson M. Critical review of the role of intravenous immunoglobulins in idiopathic inflammatory myopathies. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;46(4):488–508. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.07.014>
23. Hoffman EP, Rao D, Pachman LM. Clarifying the boundaries between the inflammatory and dystrophic myopathies: insights from molecular diagnostics and microarrays. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002;28(4):743–757. doi: [https://doi.org/10.1016/s0889-857x\(02\)00031-5](https://doi.org/10.1016/s0889-857x(02)00031-5)
24. Meregalli M, Navarro C, Sitzia C, et al. Full-length dysferlin expression driven by engineered human dystrophic blood derived CD133+ stem cells. *FEBS J.* 2013;280(23):6045–6060. doi: <https://doi.org/10.1111/febs.12523>
25. Ho M, Gallardo E, McKenna-Yasek D, De Luna N, Illa I, Brown RH Jr. A novel, blood-based diagnostic assay for limb girdle muscular dystrophy 2B and Miyoshi myopathy. *Ann Neurol.* 2002;51(1):129–133. doi: <https://doi.org/10.1002/ana.10080>
26. Wein N, Avril A, Bartoli M, et al. Efficient bypass of mutations in dysferlin deficient patient cells by antisense-induced exon skipping. *Hum Mutat.* 2010;31(2):136–142. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.21160>
27. Lee JJA, Maruyama R, Duddy W, Sakurai H, Yokota T. Identification of Novel Antisense-Mediated Exon Skipping Targets in DYSF for Therapeutic Treatment of Dysferlinopathy. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2018;13:596–604. doi: <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2018.10.004>
28. Lukyanenko V, Muriel JM, Bloch RJ. Coupling of excitation to Ca²⁺ release is modulated by dysferlin. *J Physiol.* 2017;595(15):5191–5207. doi: <https://doi.org/10.1113/JP274515>
29. Vincent AE, Rosa HS, Alston CL, et al. Dysferlin mutations and mitochondrial dysfunction. *Neuromuscul Disord.* 2016;26(11):782–788. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2016.08.008>
30. Han WQ, Xia M, Xu M, et al. Lysosome fusion to the cell membrane is mediated by the dysferlin C2A domain in coronary arterial endothelial cells. *J Cell Sci.* 2012;125(Pt5):1225–1234. doi: <https://doi.org/10.1242/jcs.094565>
31. Cytoplasmic Vesicles — Advances in Research and Application: 2013 Edition. P. 18.
32. Matsuda C, Kameyama K, Tagawa K, et al. Dysferlin interacts with affixin (beta-parvin) at the sarcolemma. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2005;64(4):334–340. doi: <https://doi.org/10.1093/jnen/64.4.334>
33. Azakir BA, Di Fulvio S, Therrien C, Sinnreich M. Dysferlin interacts with tubulin and microtubules in mouse skeletal muscle. *PLoS One.* 2010;5(4):e10122. Published 2010 Apr 12. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010122>
34. Mariano A, Henning A, Han R. Dysferlin-deficient muscular dystrophy and innate immune activation. *FEBS J.* 2013;280(17):4165–4176. doi: <https://doi.org/10.1111/febs.12261>

35. Han R. Muscle membrane repair and inflammatory attack in dysferlinopathy. *Skeletal Muscle*. 2011;1(10). doi: <https://doi.org/10.1186/2044-5040-1-10>
36. Codding SJ, Marty N, Abdullah N, Johnson CP. Dysferlin Binds SNAREs (Soluble N-Ethylmaleimide-sensitive Factor (NSF) Attachment Protein Receptors) and Stimulates Membrane Fusion in a Calcium-sensitive Manner. *J Biol Chem*. 2016;291(28):14575–14584. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.727016>
37. Blandin G, Beroud C, Labelle V, et al. UMD-DYSF, a novel locus specific database for the compilation and interactive analysis of mutations in the dysferlin gene. *Hum Mutat*. 2012;33(3):E2317–E2331. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.22015>
38. Krahn M, Bérout C, Labelle V, et al. Analysis of the DYSF mutational spectrum in a large cohort of patients. *Hum Mutat*. 2009;30(2):E345–E375. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.20910>
39. Takahashi T, Aoki M, Tateyama M, et al. Dysferlin mutations in Japanese Miyoshi myopathy: relationship to phenotype. *Neurology*. 2003;60(11):1799–1804. doi: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000068333.43005.12>
40. Shin HY, Jang H, Han JH, et al. Targeted next-generation sequencing for the genetic diagnosis of dysferlinopathy. *Neuromuscul Disord*. 2015;25(6):502–510. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2015.03.006>
41. Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature*. 2002;418(6893):41–49. doi: <https://doi.org/10.1038/nature00870>
42. Jain-foundation.org [Internet]. Jain Foundation funded studies: Multipotent Adult Progenitor Cells (MAPCs). Available from: <https://www.jain-foundation.org/past-projects/multipotent-adult-progenitor-cells-mapcs/>
43. Rosales XQ, Gastier-Foster JM, Lewis S, et al. Novel diagnostic features of dysferlinopathies. *Muscle Nerve*. 2010;42(1):14–21. doi: <https://doi.org/10.1002/mus.21650>
44. Деев Р.В., Мавликеев М.О., Бозо И.Я., Пулин А.А., Еремин И.И. Генно-клеточная терапия наследственных заболеваний мышечной системы: современное состояние вопроса // *Гены и клетки*. — 2014. — № 4. [Deev RV, Mavlikeev MO, Yakovlev I, et al. Genno-kletchnaya terapiya nasledstvennykh zabolevaniy myshechnoy sistemy: sovremennoe sostoyanie voprosa // *Гены и клетки*. 2014;9(4):6–33].
45. Keeling KM, Xue X, Gunn G, Bedwell DM. Therapeutics based on stop codon readthrough. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2014;15:371–394. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-091212-153527>
46. Aartsma-Rus A, Singh KH, Fokkema IF, et al. Therapeutic exon skipping for dysferlinopathies? [published correction appears in *Eur J Hum Genet*. 2010 Sep;18(9):1072–3]. *Eur J Hum Genet*. 2010;18(8):889–894. doi: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2010.4>
47. Barthélémy F, Blouin C, Wein N, et al. Exon 32 Skipping of Dysferlin Rescues Membrane Repair in Patients' Cells. *J Neuromuscul Dis*. 2015;2(3):281–290. doi: <https://doi.org/10.3233/JND-150109>
48. Rodrigues M, Yokota T. An Overview of Recent Advances and Clinical Applications of Exon Skipping and Splice Modulation for Muscular Dystrophy and Various Genetic Diseases. *Methods Mol Biol*. 2018;1828:31–55. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8651-4_2
49. Azibani F, Brull A, Arandel L, et al. Gene Therapy via Trans-Splicing for LMNA-Related Congenital Muscular Dystrophy. *Mol Ther — Nucleic Acids*. 2018;10:376–386. doi: <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2017.12.012>
50. Яковлев И.А., Деев Р.В., Соловьева В.В., и др. Пред- и посттранскрипционная модификация генетической информации в программе лечения мышечных дистрофий // *Гены и клетки*. — 2016. — № 11 (2). — С. 42–52. [Yakovlev IA, Deev RV, Solovyeva VV, et al. Pred-i posttranskriptsionnaya modifikatsiya geneticheskoy informatsii v programme lecheniya myshechnyh distrofiy. *Geny & Kletki*. 2016;11(2):42–52. (In Russ.)]
51. Kierlin-Duncan MN, Sullenger BA. Using 5'-PTMs to repair mutant beta-globin transcripts. *RNA*. 2007;13(8):1317–1327. doi: <https://doi.org/10.1261/rna.525607>
52. Philippi S, Lorain S, Beley C, et al. Dysferlin rescue by spliceosome-mediated pre-mRNA trans-splicing targeting introns harbouring weakly defined 3' splice sites. *Hum Mol Genet*. 2015;24(14):4049–4060. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv141>
53. Muruve DA, Zaiss AK. Immune Responses to Adeno-Associated Virus Vectors. *Curr Gene Ther*. 2005;5(3):323–331. doi: <https://doi.org/10.2174/1566523054065039>
54. Hernandez YJ, Wang J, Kearns WG, Loiler S, Poirier A, Flotte TR. Latent adeno-associated virus infection elicits humoral but not cell-mediated immune responses in a nonhuman primate model. *J Virol*. 1999;73(10):8549–8558.
55. Cottard V, Valvason C, Falgarone G, Lutowski D, Boissier MC, Bessis N. Immune response against gene therapy vectors: influence of synovial fluid on adeno-associated virus mediated gene transfer to chondrocytes. *J Clin Immunol*. 2004;24(2):162–169. doi: <https://doi.org/10.1023/B:JOCI.0000019781.64421.5c>
56. Старостина И.Г., Соловьева В.В., Юрьева К.С., и др. Дисферлинопатии: возможности диагностики, моделирования и генно-клеточной терапии // *Гены и клетки*. — 2013. — № 3. — С. 61–70. [Starostina IG, Solovyeva VV, Yuryeva KS, et al. Modeling and gene therapy of dysferlinopathy. *Cell Transplant Tissue Eng*. 2013;8:61–70.]
57. Escobar H, Schöwel V, Spuler S, Marg A, Izsvák Z. Full-length Dysferlin Transfer by the Hyperactive Sleeping Beauty Transposase Restores Dysferlin-deficient Muscle. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2016;5(1):e277. Published 2016 Jan 19. doi: <https://doi.org/10.1038/mtna.2015.52>
58. Inoue M, Wakayama Y, Kojima H, et al. Expression of myoferlin in skeletal muscles of patients with dysferlinopathy. *Tohoku J Exp Med*. 2006;209(2):109–116. doi: <https://doi.org/10.1620/tjem.209.109>
59. Davis DB, Delmonte AJ, Ly CT, McNally EM. Myoferlin, a candidate gene and potential modifier of muscular dystrophy. *Hum Mol Genet*. 2000;9(2):217–226. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/9.2.217>
60. Vainzof M, Anderson LV, McNally EM, et al. Dysferlin protein analysis in limb-girdle muscular dystrophies. *Mol Neurosci*. 2001;17(1):71–80. doi: <https://doi.org/10.1385/JMN:17:1:71>
61. Lostal W, Bartoli M, Roudaut C, et al. Lack of correlation between outcomes of membrane repair assay and correction of dystrophic changes in experimental therapeutic strategy in dysferlinopathy. *PLoS One*. 2012;7(5):e38036. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038036>

316

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Лавров Александр Вячеславович, в.н.с., к.м.н. [Alexander V. Lavrov, Leading Research Scientist, MD, PhD]; адрес: 115522, Москва, ул. Москворечье, д. 1 [address: 1 Moskvorechie, 115478, Moscow, Russia]; e-mail: alexandervlavrov@gmail.com, SPIN-код: 4926-8347, ORCID: 0000-0003-4962-6947

Иванова Алиса Владимировна, м.н.с. [Alisa V. Ivanova, Junior Researcher]; e-mail: bioyoghurtneo@yandex.ru, SPIN-код: 9922-7412, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8954-7330>

Смирнихина Светлана Анатольевна, к.м.н. [Svetlana A. Smirnikhina, MD, PhD]; e-mail: smirnikhinas@gmail.com, SPIN-код: 6884-6170, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1558-3048>

О.И. Кит¹, И.В. Решетов^{2,3}, М.А. Енгибарян¹¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии,
Ростов-на-Дону, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация³ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи
и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства,
Москва, Российская Федерация

Инновационный подход к хирургическому лечению местнораспространенного рака околоносовых пазух и полости носа

Обоснование. Несмотря на стремительное развитие онкологии, проблема хирургического лечения местнораспространенных опухолей придаточных пазух и полости носа не утратила своей актуальности. До настоящего времени представляются необходимыми поиск и разработка путей совершенствования хирургических подходов, в том числе с использованием современных методов эндоваскулярных воздействий. **Цель исследования** — разработка и оценка эффективности инновационного подхода к хирургическому лечению злокачественных опухолей полости носа и околоносовых пазух с использованием суперселективной внутриартериальной эмболизации в качестве подготовительного этапа. **Методы.** Основу исследования составили результаты лечения 52 пациентов со злокачественными опухолями полости носа и придаточных пазух. Основная группа включала 21 пациента, в лечении которых был применен разработанный нами подход с проведением предоперационной суперселективной внутриартериальной эмболизации в качестве подготовительного этапа хирургического лечения. Группа контроля объединила 31 пациента, прооперированных согласно стандартному подходу — с выполнением на первом этапе традиционной перевязки наружной сонной артерии. Первичной конечной точкой исследования являлось определение объема интраоперационной кровопотери. С этой целью нами использовался гравиметрический метод. Для изучения проявлений постэмболизационного синдрома оценивалась интенсивность болевого синдрома с использованием визуально-аналоговой шкалы, проводилась термометрия. **Результаты.** У пациентов основной группы объем интраоперационной кровопотери варьировал от 100 до 400 мл, составив в среднем $231,9 \pm 100,58$ мл. В контрольной группе объем кровопотери во время операции колебался от 300 до 1000 мл, составив в среднем $630,97 \pm 190,23$ мл. Анализ полученных данных убедительно доказал эффективность использования разработанного подхода к хирургическому лечению местнораспространенных опухолей полости носа и придаточных пазух, применение которого позволило статистически достоверно уменьшить степень интраоперационной кровопотери ($p < 0,005$). **Заключение.** Разработанный нами подход к лечению злокачественных опухолей придаточных пазух и полости носа способствовал оптимизации результатов хирургического лечения, позволил добиться статистически достоверного уменьшения объема интраоперационной кровопотери по сравнению с традиционно используемой перевязкой наружной сонной артерии с $630,97 \pm 190,23$ до $231,9 \pm 100,58$ мл ($p < 0,005$) при минимальных проявлениях постэмболизационного синдрома.

Ключевые слова: злокачественные опухоли придаточных пазух и полости носа, хирургическое лечение, эндоваскулярная эмболизация

Для цитирования: Кит О.И., Решетов И.В., Енгибарян М.А. Инновационный подход к хирургическому лечению местнораспространенного рака околоносовых пазух и полости носа. Вестник РАМН. 2021;76(3):317–323. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1393>

Обоснование

Злокачественные новообразования околоносовых пазух и слизистой оболочки полости носа составляют от 0,2 до 1,4% всех злокачественных опухолей [1]. Наиболее часто (в 60–65% случаев) патологический процесс локализуется в верхнечелюстной пазухе. Реже поражаются решетчатый лабиринт (20–25%), полость носа (12–15%). В лобной и основной пазухах злокачественные новообразования развиваются крайне редко [2].

Опухоли данной локализации длительное время развиваются бессимптомно и диагностируются уже в запущенной стадии опухолевого процесса. Именно трудности ранней диагностики, длительный период бессимптомного течения, склонность к инфильтративному росту обуславливают тот факт, что 75–90% больных со злокачественными образованиями верхней челюсти поступают на лечение к онкологу с местнораспространенным опухолевым процессом, соответствующим III–IV стадиям заболевания. Вследствие анатомических особенностей верхней челюсти опухоль, распространяясь в том числе

и через естественные отверстия, рано и быстро поражает смежные области.

В основе современной стратегии лечения местнораспространенных опухолей синоназальной области лежит междисциплинарный подход, включающий в себя хирургическое вмешательство и лучевую терапию. Результаты крупных рандомизированных исследований подтверждают эффективность и целесообразность такого лечения [3, 4]. Комбинация лучевого воздействия и оперативного вмешательства обеспечивает пятилетнюю выживаемость у пациентов с III стадией опухолевого процесса в 35–59% случаев, у больных с IV стадией — в 18–27%. Определяющим прогностическим фактором при этом является степень радикальности проведенной операции. Операции в этом случае носят расширенный характер, сопровождаясь обильным кровотечением в процессе удаления опухоли. Вместе с тем в настоящее время в различных областях медицины активно используются эндоваскулярные вмешательства [5–7]. Рентгеноэндоваскулярная хирургия представляет собой один из наиболее перспективных и динамически развивающихся разделов современной

медицины, в основе которой лежат различные способы механического или фармацевтического воздействия на сосуды, участвующие в кровоснабжении пораженных органов организма человека, чем и обеспечивается необходимый лечебный эффект. При этом благодаря техническому прогрессу в медицинской промышленности, разрабатывающей новые технические устройства для внутрисосудистого применения, расширяется и разнообразие рентгенэндоваскулярных вмешательств. Ряд авторов сообщает об успешном их применении в лечении опухолей органов головы и шеи [8–10]. Таким образом, лечение злокачественных опухолей полости носа и околоносовых пазух до настоящего времени является актуальной задачей клинической онкологии, вместе с тем успехи, достигнутые в смежных областях медицины, позволяют считать актуальной разработку нового направления хирургического лечения опухолей данной локализации на основе междисциплинарного взаимодействия.

Цель исследования — разработка и оценка эффективности инновационного подхода к хирургическому лечению злокачественных опухолей полости носа и околоносовых пазух с использованием суперселективной внутриартериальной эмболизации в качестве подготовительного этапа.

Методы

Дизайн исследования

Данное исследование является проспективным односторонним. Была сформирована основная группа больных, а с целью контроля эффективности разработанного подхода и целесообразности его использования создана контрольная группа больных, проопериро-

ванных ранее по стандартному варианту. Группы исследования сформированы на основании идентичного клинического диагноза.

Критерии соответствия

С целью формирования однородных групп исследования были определены критерии включения, невключения и исключения из исследования.

Критерии включения:

- пациенты в возрасте 18 лет и старше;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании;
- патоморфологически подтвержденный местнораспространенный рак околоносовых пазух и полости носа (T3N0M0, T4N0M0);
- отсутствие в анамнезе лечения по поводу рака околоносовых пазух и полости носа;
- уровень креатинина в плазме крови < 180 мкмоль/л, АЛТ, АСТ < 70 ед/л, уровень общего билирубина < 30 мкмоль/л, гематологические показатели: количество лейкоцитов > 3000/мкл, тромбоцитов — > 120000/мкл, концентрация гемоглобина > 8 г/дл.;
- функциональный статус по шкале ECOG ≤ 1;
- отсутствие неподдающихся лечебному контролю сопутствующих заболеваний;
- способность пациента выполнять процедуры и предоставить письменное информированное согласие в соответствии с местным законодательством.

Критерии невключения:

- несоответствие вышеперечисленным критериям включения;
- аллергические реакции к используемым фармакологическим препаратам;
- метастатическое поражение лимфатических узлов;

O.I. Kit¹, I.V. Reshetov^{2, 3}, M.A. Engibaryan¹

¹ National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russian Federation

Innovative Approach to Surgical Treatment for Locally Advanced Cancer of Paranasal Sinus and Nasal Cavity

Background. Despite the rapid oncology development, the problem of surgical treatment for locally advanced tumors of the paranasal sinus and nasal cavity is still relevant. The search and development of ways to improve the surgical approach, including modern endovascular methods, appears necessary. **Aims** — development and evaluation of the effectiveness of an innovative approach to the surgical treatment of malignant tumors of the nasal cavity and paranasal sinus with superselective intra-arterial embolization as a preparatory stage. **Materials and methods.** The study is based on the treatment outcomes of 52 patients with cancer of the nasal cavity and paranasal sinus. The main group included 21 patients receiving treatment with our developed approach including preoperative superselective intra-arterial embolization as a preparatory stage for surgical treatment. The control group included 31 patients receiving standard surgical treatment with traditional ligation of the external carotid artery at the first stage. Estimation of the amount of intraoperative blood loss with gravimetric analysis was considered the primary endpoint of the study. Post-embolization syndrome manifestations were analyzed by evaluating the pain intensity with a visual analogue scale and thermometry. **Results.** Intraoperative blood loss in patients of the main group varied from 100 to 400 ml, being on average 231.9 ± 100.58 ml. In the control group, the blood loss varied from 300 ml to 1000 ml, on average 630.97 ± 190.23 . The data analysis proved demonstratively the effectiveness of the developed approach to surgical treatment of locally advanced tumors of the nasal cavity and paranasal sinus, since it statistically significantly reduced the amount of intraoperative blood loss ($p < 0.005$). **Conclusions.** Our developed approach to the treatment for malignant tumors of the paranasal sinus and nasal cavity optimized the results of surgical treatment and statistically significantly reduced the amount of intraoperative blood loss, compared to the traditional ligation of the external carotid artery, from 630.97 ± 190.23 to 231.9 ± 100.58 ml ($p < 0.005$), with minimal manifestations of post-embolization syndrome.

Keywords: cancer of paranasal sinus; nasal cancer, operative procedures, endovascular technique, therapeutic embolization

For citation: Kit OI, Reshetov IV, Engibaryan MA. Innovative Approach to Surgical Treatment for Locally Advanced Cancer of Paranasal Sinus and Nasal Cavity. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2021;76(3):317–323. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1393>

- тяжелые сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе и в данное время (инфаркт миокарда, гипертония, инсульт, флеботромбоз, коронарная недостаточность и др.);
- выраженное нарушение функции печени (превышение уровня трансаминаз выше предела, указанного в критериях включения);
- клинически значимая патология почек (билатеральный стеноз почечной артерии, стеноз почечной артерии в единственной почке, пациенты, перенесшие трансплантацию почки, повышение уровня креатинина выше верхнего предела, указанного в критериях включения);
- психические заболевания, препятствующие пониманию пациентом плана лечения;
- любое клиническое состояние, которое, по мнению врача, не позволит безопасно выполнять протокол исследования.

Критерии исключения:

- отзыв информированного согласия;
- по решению врача — при невозможности продолжать исследования без риска для пациента.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России.

Продолжительность исследования

Проспективное исследование проводилось с января 2018 по апрель 2020 г.

Описание медицинского вмешательства

В асептических условиях в рентгенооперационной под местной анестезией выполняли пункцию бедренной артерии в типичном месте. Катетеризировали бедренную артерию по Сельдингеру. Диагностический катетер последовательно проводили через интродюсер в наружную, общую подвздошные артерии, брюшную, грудную аорту. На гидрофильном проводнике катетеризировали общую сонную артерию. Суперселективно устанавливали катетер, через который выполнялось контрастирование артерий области поражения. Затем выполняли обзорную ангиографию с идентификацией сосудов, кровоснабжающих область опухоли. После чего, основываясь на полученных данных, производили суперселективную катетеризацию артерий, непосредственно участвующих в кровоснабжении опухоли. Через установленный катетер интраартериально вводили эмболизирующие агенты (эмболизационные гранулы, эмболизационные спирали). По окончании рентгенэндоваскулярного вмешательства выполняли контрольную ангиографию. По завершении исследования катетер вместе с интродюсером удаляли. Осуществляли гемостаз в месте пункции. Накладывали асептическую давящую повязку. Далее, через сутки после эмболизации, выполняли радикальное хирургическое вмешательство в объеме, адекватном распространенности опухолевого процесса.

В послеоперационном периоде проводилась антибактериальная терапия, пациенты получали обезболивающие препараты.

Исходы исследования

Основной исход исследования — оценка объема интраоперационной кровопотери (определение по гравиметрическому методу).

Дополнительные исходы исследования — частота и степень выраженности постэмболизационного синдрома.

Анализ в подгруппах

Проанализированы результаты лечения пациентов в основной и контрольной группах. Основную группу составил 21 пациент, прооперированные с предварительно проведенной суперселективной артериальной эмболизацией. Контрольная группа объединила 31 больного, хирургическое лечение у которых было проведено по стандартному подходу с предварительной перевязкой наружной сонной артерии.

Методы регистрации исходов

Для оценки объема интраоперационной кровопотери нами использовался гравиметрический метод. Определялся вес сухих марлевых салфеток, шариков, халатов и простыней до и после окончания операции. Затем вычисляли разницу веса и суммировали с объемом крови, находившейся в банке электроотсосывателя после завершения хирургического вмешательства.

Интенсивность болевого синдрома оценивалась при помощи визуально-аналоговой шкалы. Шкала предлагалась пациенту, и он сам отмечал на ней степень своих болевых ощущений. Интервал 0–1 соответствовал практически полному отсутствию болей. Незначительные, периодические боли отмечались пациентом в интервале 1–2. Увеличение интенсивности болевого синдрома отражали большие числовые значения. Сильные, нестерпимые боли соответствовали интервалу 9–10. Это позволило нам количественно оценивать выраженность болевого синдрома и его динамику в процессе лечения.

Термометрию выполняли по общепринятой методике.

Этическая экспертиза

Протокол № 1/1 заседания этического комитета ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России от 12 января 2018 г.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Статистическая обработка данных производилась с использованием персонального компьютера с операционной системой Windows 7 при помощи программы TIBCO Statistics v. 13.3. Обработка данных и текста с его редактированием и форматированием осуществлялась на базе приложения MS Office 2010 с использованием программ Word и Excel. Клинические результаты были статистически обработаны с использованием *t*-критерия Стьюдента, различия считались достоверными при $p < 0,05$. Количественная характеристика наблюдаемых явлений в отдельных случаях представлялась в виде относительной величины (%).

Результаты

Объекты (участники) исследования

Среди исследуемых больных преобладали лица мужского пола, составившие 73,01%. Возраст пациентов варьировал от 34 до 76 лет. Наибольшее количество больных составляли возрастные группы 51–60 и 61–70 лет (26,9 и 36,5%).

У всех больных диагностирован местнораспространенный рак полости носа и придаточных пазух носа.

В связи с тем что в ряде случаев опухоль занимала несколько анатомических областей и определить исходную локализацию первичной опухоли не представлялось возможным, мы принимали наиболее пораженную зону за первичную локализацию опухолевого процесса. Наиболее часто опухоль локализовалась в верхнечелюстной пазухе — у 37 (71,2%) человек. Поражение решетчатого лабиринта отмечено у 11 (21,1%) больных. Обширное поражение полости носа диагностировано у 4 (7,7%) пациентов. У всех больных злокачественные новообразования придаточных пазух и полости носа были верифицированы посредством биопсии с последующим морфологическим анализом.

Среди исследуемого контингента больных ведущее место занимали пациенты с плоскоклеточным раком — 42 (80,8%), аденокарцинома диагностирована у 10 (19,2%) больных. Всем больным до операции для определения распространенности опухолевого процесса выполнялась спиральная компьютерная томография на рентгеновском субсекундном спиральном компьютерном томографе фирмы TOSHIBA ASTEON VR с рабочей станцией VITREA-2. Для оценки и интерпретации полученных данных использовали цифровые фильтры. С целью выявления регионарного метастазирования проводили сонографические исследования на ультразвуковом сканере HDI 1500 (ATL/USA) в режиме триплексного цветового доплеровского картирования с энергетическим кодированием при стандартизированных параметрах настройки аппарата. Использовали аппараты Invizor ID (USA) и Logic 400 MD (USA). Распространенность опухолевого процесса в объеме $T_3N_0M_0$ стадии была установлена у 11 (21,2%) больных, $T_4N_0M_0$ — у 41 (78,8%) пациента. В клинической картине заболевания превалировало нарушение носового дыхания — у 47 (90,4%) пациентов, выделения из полости носа — у 43 (82,7%) больных, периодические носовые кровотечения — в 27 (51,9%) случаях. Боли в области верхней челюсти отмечали 12 (23,1%) больных. У 5 (9,6%) больных первым симптомом заболевания явилось слезотечение, обусловленное обтурацией опухолевыми массами носослезного канала. Нередко отмечалось сочетание нескольких симптомов у одного пациента.

Пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по полу, возрасту, распространенности опу-

холевого процесса и морфологическому типу опухоли. Показанием к проведению хирургического лечения у всех больных явилось наличие местнораспространенной злокачественной опухоли придаточных пазух и полости носа.

Основные результаты исследования

Основным фактором, определяющим целесообразность использования разработанного подхода к лечению местнораспространенных злокачественных опухолей придаточных пазух и полости носа, являлся объем кровопотери в процессе операции.

У пациентов основной группы, хирургическое лечение которым было проведено после предварительно выполненной суперселективной химиоэмболизации сосудов, объем операционной кровопотери колебался от 100 до 400 мл, составив в среднем $231,9 \pm 100,58$ мл (рис. 1).

У пациентов контрольной группы, хирургическое лечение которым было проведено по стандартной методике после предварительно выполненной перевязки наружной сонной артерии, объем операционной кровопотери колебался от 300 до 1000 мл, составив в среднем $630,97 \pm 190,23$ мл (рис. 2).

Анализ полученных результатов убедительно продемонстрировал эффективность предлагаемого подхода. Выполнение суперселективной эмболизации сосудов в качестве подготовительного этапа к хирургическому лечению пациентов со злокачественными новообразованиями придаточных пазух и полости носа позволило значительно (более чем в 2,5 раза) уменьшить объем интраоперационной кровопотери ($p < 0,005$).

Дополнительные результаты исследования

Одним из значимых проявлений постэмболизационного синдрома является появление или усиление болей на фоне повышения температуры тела. Для максимального нивелирования этих эффектов мы тщательно подошли к выбору интервала между подготовительным этапом и собственно операцией. Основываясь на длительности фаз ишемии и развития некроза, с одной стороны, и на исследованиях, свидетельствующих о сроках образования тромбов в просвете сосудов, с другой, мы пришли к выводу, что интервал в 24 ч между проведением суперселективной эмболизации и хирургическим вмешательством наиболее обоснован и оптимален. У 18 (85,7%)

320

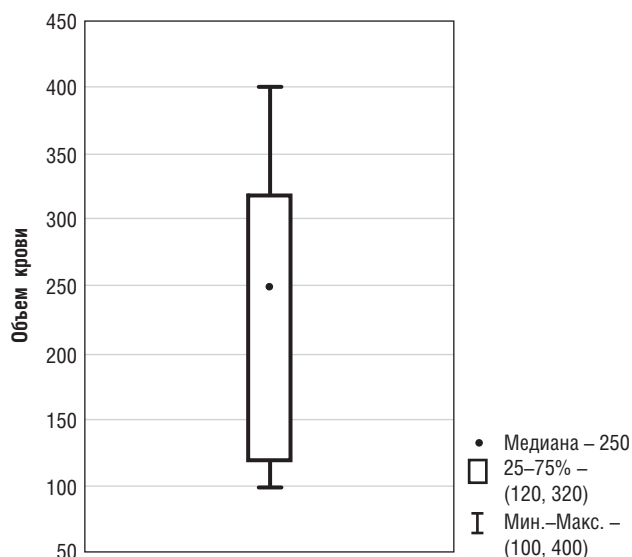
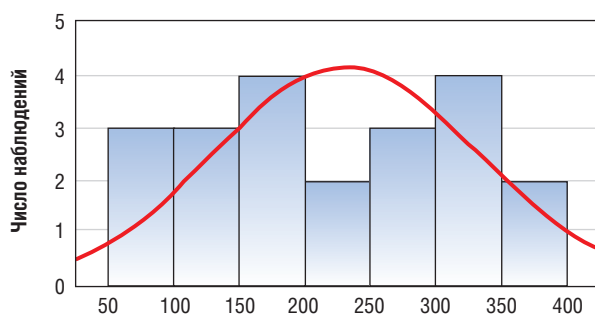


Рис. 1. Объем операционной кровопотери у пациентов основной группы (n = 21)

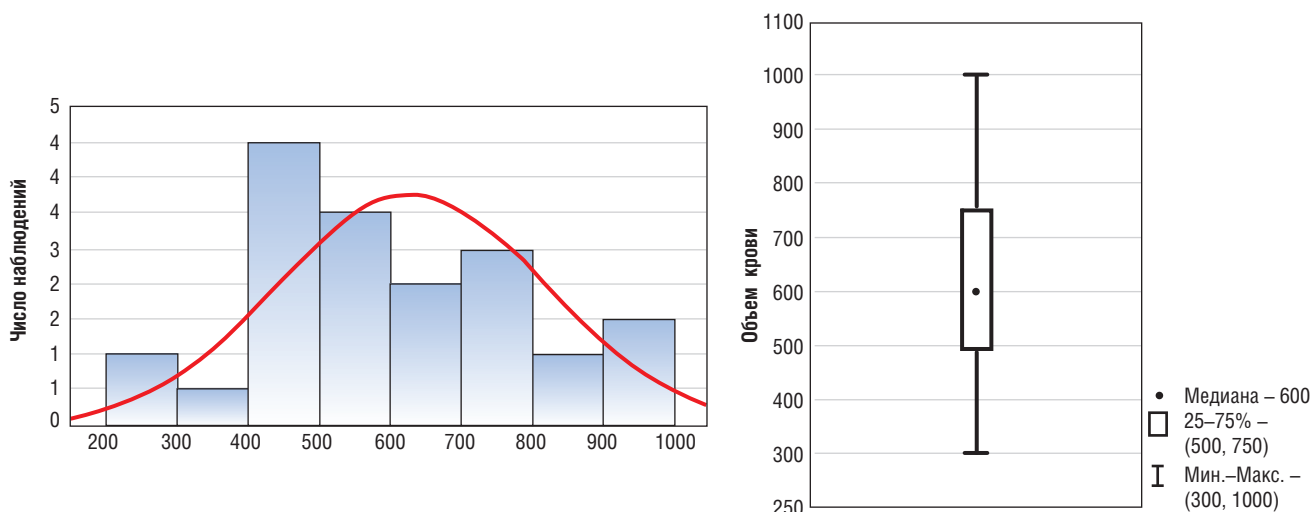


Рис. 2. Объем операционной кровопотери у пациентов контрольной группы ($n = 31$)

пациентов после перенесенной суперселективной эмболизации артерий сохранялась нормальная температура тела, в 3 случаях (14,3%) температура тела повысилась до 37,1–37,5 °C к концу первых суток после вмешательства. По нашему мнению, это явилось начинающейся общей реакцией организма на развитие острой ишемии в тканях опухоли и верхней челюсти. В процессе операции мы удаляли опухоль и окружающие ее ткани, кровоснабжающиеся эмболизированными нами сосудами. Таким образом, удалялась зона потенциального некроза до его развития — в фазу острой ишемии на фоне уже сформировавшихся сгустков крови в просвете эмболизированных сосудов. Мы считаем, что именно выбор оптимального временного интервала позволил максимально нивелировать степень выраженности постэмболизационного синдрома.

В послеоперационном периоде у всех больных основной и контрольной групп отмечалось повышение температуры тела до 37,5–38,5 °C (в среднем 37,9 °C). Статистически достоверных отличий между группами выявлено не было. Длительность гипертермии составила от 2 до 7 сут, в среднем 4 сут. Боли в области верхней челюсти до начала лечения были у 5 (23,8%) пациентов основной группы и 7 контрольной (22,6%). Их интенсивность по визуально-аналоговой шкале составила в основной группе 4,0 балла, в контрольной — 3,5 балла. В течение суток после проведения суперселективной эмболизации их интенсивность у пациентов обеих групп не изменилась. В послеоперационном периоде интенсивность болей уменьшалась с постепенным снижением к 5–7-м сут. Различий по степени выраженности болевого синдрома между группами исследований не выявлено.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Доказана эффективность и целесообразность применения разработанного нами инновационного подхода к хирургическому лечению злокачественных опухолей полости носа и околоносовых пазух с использованием суперселективной внутриартериальной эмболизации в качестве подготовительного этапа хирургического лечения. Использование временного интервала между предварительным этапом и собственно хирургическим вмешатель-

ством позволило практически полностью нивелировать проявления постэмболизационного синдрома.

Обсуждение основного результата исследования

Ключевым моментом противоопухолевого лечения злокачественных новообразований придаточных пазух и полости носа является проведение радикальной операции. Именно радикальность хирургического вмешательства — важнейший фактор, предопределяющий прогноз и развитие заболевания. Вместе с тем в связи с обильным кровоснабжением в области головы и шеи, высокой интенсивностью кровотока в оперируемых зонах операция сопровождается значительным кровотечением. С одной стороны, кровопотеря негативным образом сказывается на общем состоянии пациента, течения послеоперационного периода и реабилитации, с другой — интраоперационное кровотечение ухудшает визуальный контроль границ удаляемого образования, что особенно актуально в условиях сложного анатомического рельефа.

В нашем исследовании мы предложили инновационный подход к решению этих проблем, основанный на достижениях эндоваскулярной хирургии. Проведение суперселективной артериальной эмболизации позволило нивелировать недостатки традиционной перевязки наружной сонной артерии, такие как:

- инвазивный характер операции;
- дополнительная операционная травма мягких тканей шеи с наличием послеоперационного рубца в эстетически значимой зоне;
- непрогнозируемая эффективность уменьшения кровоснабжения в связи с обилием анастомозов и коллатералей в области головы и шеи.

Преимущества разработанного нами подхода к хирургическому лечению злокачественных опухолей полости носа и околоносовых пазух с использованием суперселективной внутриартериальной эмболизации в качестве подготовительного этапа хирургического лечения очевидны, в частности:

- достигается прекращение кровотока не только в основной артерии, кровоснабжающей зону опухолевого поражения, но и во всех «целевых» сосудах, выявленных в процессе ангиографического исследования;
- предоперационная окклюзия сосудов удаляемой опухоли позволяет добиться сокращения объема операционной кровопотери и улучшения визуального

контроля операционного поля в процессе удаления опухоли;

- проведение предварительной ангиографии дает возможность получить исчерпывающую информацию о распространении злокачественного процесса и наметить четкий план операции и выбрать оптимальный доступ.

По нашему мнению, разработка и изучение данного подхода весьма перспективны. За счет проведения суперселективной эмболизации можно не только уменьшить объем интраоперационной кровопотери, улучшив тем самым непосредственные результаты лечения, но и сократить количество рецидивов после окончания специально противоопухолевого лечения местнораспространенных опухолей придаточных пазух и полости носа, поскольку именно сложный анатомический рельеф в области черепа, наличие множества функционально значимых структур в оперируемой зоне, сложность визуализации границ опухоли обуславливают высокий процент рецидивирования злокачественных новообразований.

Представляется чрезвычайно важным соблюдение выбранного нами временного интервала между подготовительным этапом и собственно хирургическим вмешательством. Патогенетически обоснованный временной фактор становится дополнительным профилактически-лечебным воздействием, предотвращающим развитие проявлений постэмболизационного синдрома.

Таким образом, проведение предварительной суперселективной эмболизации может стать перспективным направлением в хирургии местнораспространенных опухолей полости и придаточных пазух носа.

Ограничения исследования

Исследование ограничено длительностью наблюдения за пациентом, которое осуществлялось в период на-

хождения его в стационаре. В настоящее время пациенты продолжают наблюдаться с целью выявления рецидивов и метастазов злокачественных опухолей придаточных пазух и полости носа.

Заключение

Разработанный нами подход к лечению злокачественной опухоли придаточных пазух и полости носа способствовал оптимизации результатов хирургического лечения, позволил добиться статистически достоверного уменьшения объема интраоперационной кровопотери по сравнению с традиционно используемой перевязкой наружной сонной артерии с $630,97 \pm 190,23$ до $231,9 \pm 100,58$ мл ($p < 0,005$) при минимальных проявлениях постэмболизационного синдрома.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках клинической апробации суперселективной внутриартериальной эмболизации в лечении больших местнораспространенным раком околоносовых пазух.

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

Участие авторов. О.И. Кит — концепция и дизайн исследования, подготовка статьи, научное редактирование; И.В. Решетов — концепция и дизайн исследования, подготовка статьи, научное редактирование; М.А. Енгибарян — сбор, анализ, интерпретация данных, обработка материала, подготовка иллюстраций, оформление библиографии.

322

ЛИТЕРАТУРА

1. Пачес А.И. *Опухоли головы и шеи*. — М., 2000. — 479 с. [Paches AI. *Opukholi golovy i shei*. Moscow; 2000. 479 p. (In Russ.)]
2. Чиж Г.И., Соловьева М.А. Анализ злокачественных опухолей полости носа и околоносовых пазух в Ростовской области за 35 лет (трудности ранней диагностики) // *Вестник оториноларингологии*. — 2002. — № 1. — С. 31–33. [Chizh GI, Solovieva MA. Analiz zlokachestvennykh opukholei polosti nosa i okolonosovykh pazukh v Rostovskoi oblasti za 35 let (trudnosti rannei diagnostiki). *Vestnik Otorinologii*. 2002;1:31–33. (In Russ.)]
3. Hayashi T, Nonaka S, Bando N, et al. Treatment outcome of maxillary sinus squamous cell carcinoma. *Cancer*. 2001;92(6):1495–1503. doi: [https://orcid.org/10.1002/1097-0142\(20010915\)92:6:3.CO;2-P](https://orcid.org/10.1002/1097-0142(20010915)92:6:3.CO;2-P)
4. Ashraf M, Biswas J, Dam A, et al. Results of Treatment of Squamous Cell Carcinoma of Maxillary Sinus: A 26-Year Experience. *World J Oncol*. 2010;1(1):28–34. doi: <https://doi.org/10.4021/wjon2010.02.191w>
5. Григорян Е.Г., Алтухова О.Р., Бугримова К.Ю. Применение эндоваскулярной эмболизации для остановки аррозивных кровотечений при опухолях головы и шеи // *Молодежь, наука, медицина: сб. статей I межвузовской научно-практической конференции по результатам научно-исследовательской работы, выполненной в рамках практической подготовки ординаторов*. — М., 2018. — С. 296–299. [Grigoryan EG, Altukhova OR, Bugrimova KY. Primenenie endovaskulyarnoi embolizatsii dlya ostanovki arrozivnykh krvotechenii pri opukholyakh golovy i shei. *Youth, Science, Medicine*. Collection of articles of the I interuniversity scientific-practical conference on the results of research work carried out as part of the practical training of residents. Moscow; 2018. P. 296–299. (In Russ.)]
6. Дерябин Р.А. Рентгеноэндоваскулярные вмешательства в лечении злокачественных новообразований: опыт Нижегородского онкодиспансера // *Исследования и практика в медицине*. — 2018. — Т. 5. — № S2. — С. 272. [Deryabin RA. Endovascular interventions in the treatment of malignant neoplasms: the experience of the Nizhny Novgorod Oncology Center. *Issledovaniya i praktika v meditsine*. 2018;5(S2):272. (In Russ.)]
7. Saima A. Endovascular embolization of highly vascular head and neck tumors. *Interdisciplinary Neurosurgery*. 2020;19:100386.
8. Сокуренок В.П., Корытова Л.И., Таразов П.Г., Суворова Ю.В. Рентгеноэндоваскулярные вмешательства в комбинированном лечении местнораспространенных опухолей головы и шеи // *Вопросы онкологии*. — 2008. — Т. 54. — № 5. — С. 625–630. [Sokurenko VP, Korytova LI, Tarazov PG, Suvorova YV. Intra-arterial chemotherapy and chemoembolization in combined treatment for locally advanced carcinoma of the head and neck. *Voprosy Onkologii*. 2008;54(5):625–630 (In Russ.)]
9. Сокуренок В.П., Корытова Л.И., Таразов П.Г., и др. Региональная химиотерапия и эмболизация в паллиативном лечении рецидивов опухолей орофарингеальной зоны // *Паллиативная медицина и реабилитация*. — 2009. — № 4. — С. 28–32. [Sokurenko VP, Korytova LI, Tarazov PG, et al. Regional chemotherapy

and embolization in the palliative treatment of relapsed tumors of the oropharyngeal zone. *Palliativnaya Meditsina i Reabilitatsiya*. 2009;4:28–32. (In Russ.)]

10. Коротких Н.Г., Ольшанский М.С., Степанов И.В., и др. Мультидисциплинарные аспекты остановки аррозивных кро-

вотечений из распадающихся опухолей головы и шеи // *Онкохирургия*. — 2013. — Т. 5. — № 2. — С. 18–22. [Korotkikh NG, Olshanskiy MS, Stepanov IV, et al. The multidisciplinary aspects of bleeding arrest in decayed tumors of head and neck region. *Onkokhirurgiya*. 2013;5(2):18–22. (In Russ.)]

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Енгибарян Марина Александровна, д.м.н. [*Marina A. Engibaryan*, MD, PhD]; адрес: 344029, Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63 [address: 63 14th liniya, 344029, Rostov on Don, Russia]; e-mail: mar457@yandex.ru, SPIN-код: 1764-0276, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7293-2358>

Кит Олег Иванович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Oleg I. Kit*, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: kit@aanet.ru, SPIN-код: 1728-0329, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>

Решетов Игорь Владимирович, д.м.н., профессор, академик РАН [*Igor V. Reshetov*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: reshetoviv@mail.ru, SPIN-код: 3845-6604, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>

М.П. Костинов^{1, 2}, А.Д. Протасов³, А.В. Жестков³,
Н.Е. Ястребова¹, А.М. Костинов⁴, А.Е. Власенко⁵,
В.Б. Полищук¹, А.М. Костинова⁶, Е.С. Коровкина¹,
А.А. Рыжов¹, А.Д. Шмитько¹

¹ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Российская Федерация

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

³ Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация

⁴ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

⁵ Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Новокузнецк, Российская Федерация

⁶ Институт иммунологии ФМБА России, Москва, Российская Федерация

Исследование безопасности введения 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины и поствакцинальный иммунный ответ к серотипам *Streptococcus pneumoniae* у взрослых больных с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких

324

Обоснование. Одним из приоритетных направлений в улучшении качества лечебно-профилактических мероприятий у взрослого населения с различными патологиями является вакцинация против пневмококковой инфекции. Эффективность вакцинации находится в прямой зависимости от способности индивидуума к формированию адекватного специфического иммунитета. Цель исследования — оценить уровень поствакцинальных антител к капсульным полисахаридам *S. pneumoniae* у взрослых больных бронхиальной астмой (БА) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) после введения 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины (ПКВ13). **Методы.** Методом ИФА проведено определение уровня IgG-антител к 12 капсульным полисахаридам (КПС) серотипов 1, 3, 4, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F *S. pneumoniae*, входящим в состав ПКВ13, и 2 серотипам (9N, 15V), не входящим в него, с использованием исследовательских тест-систем, разработанных на базе ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова». Группы взрослых больных — 32 пациента, страдающих БА, и 33 пациента с ХОБЛ, которые получали основное лечение согласно принятым международным стандартам. Группа сравнения — 20 здоровых, не имеющих сопутствующих заболеваний. У больных вакцинация проводилась вне острого периода заболевания с использованием ПКВ13. **Результаты.** Вакцинация ПКВ13 пациентов с БА и ХОБЛ не приводит к развитию обострений основного заболевания, при этом редко могут развиваться необычные явления в поствакцинальном периоде, предусмотренные инструкцией к препарату. Сравнительный анализ изменений уровней поствакцинальных антител, проведенный через 6 нед, относительно исходного уровня IgG-антител к капсульным полисахаридам *S. pneumoniae* у взрослых больных и здоровых привитых ПКВ13 показал одинаковое нарастание специфических антител к 12 серотипам пневмококка. Различия выявлено только в отношении IgG-антител к смеси полисахаридов, входящих в состав вакцины ПКВ13, которые у пациентов с БА и ХОБЛ в поствакцинальном периоде регистрировались в более высоких титрах ($p < 0,001$), чем у здоровых лиц. **Заключение.** Вакцинация ПКВ13 больных с БА и ХОБЛ безопасна и сопровождается синтезом IgG-антител к капсульным полисахаридам серотипов *S. pneumoniae*.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ХОБЛ, пневмококковая конъюгированная вакцина, поствакцинальный иммунитет, антитела к серотипам *S. pneumoniae*

Для цитирования: Костинов М.П., Протасов А.Д., Жестков А.В., Ястребова Н.Е., Костинов А.М., Власенко А.Е., Полищук В.Б., Костинова А.М., Коровкина Е.С., Рыжов А.А., Шмитько А.Д. Исследование безопасности введения 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины и поствакцинальный иммунный ответ к серотипам *Streptococcus pneumoniae* у взрослых больных с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. Вестник РАМН. 2021;76(3):324–334. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1342>

Обоснование

Streptococcus pneumoniae продолжает оставаться ведущей причиной летальных исходов (1 189 937 случаев) по сравнению с другими респираторными инфекциями, вызываемыми такими возбудителями, как респираторно-синтициальный вирус (76 612 случаев), гемофильная палочка типа b (48 011 случаев) и вирус гриппа (58 193 случаев) [1]. Коморбидные состояния, в том числе брон-

хиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), увеличивают риск развития пневмококковой инфекции, частота заболеваемости которой на 100 тыс. населения составляет соответственно от 52 до 398 и от 126 до 516 случаев [2]. Вакцинация населения против пневмококковой инфекции в европейских странах сопровождалась значительным снижением частоты инвазивных заболеваний, вызванных серотипами, входящими в состав вакцин [3]. В отличие от ранее применяемой

в практике у взрослых полисахаридной пневмококковой вакцины (ППВ23), 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина (ПКВ13) способствовала снижению числа не только инвазивных, но и неинвазивных заболеваний, вызванных *S. pneumoniae* [4–6]. При этом эпидемиологическая эффективность вакцинации напрямую зависит от иммуногенности препарата и уровня охвата населения вакцинацией, чем и объясняются полученные результаты исследований со значительным снижением циркуляции серотипов *S. pneumoniae* в популяции и, соответственно, заболеваемости. Однако известно, что существуют различия в формировании поствакцинального иммунитета, зависящие от возраста привитого, кратности и схемы введения препаратов, технологии производства вакцины и особенностей иммунной системы вакцинируемого [7–11]. Многие соматические и хронические заболевания, к которым, в частности, относятся БА и ХОБЛ, приводят к определенным транзиторным и постоянным дефектам в иммунной системе, которые могут отразиться на интенсивности и длительности сохранения поствакцинальных антител при введении вакцин, адъювантов и других препаратов [12–15]. К тому же следует отметить, что имеются немногочисленные исследования по изучению довакцинального уровня антител к *S. pneumoniae*

у взрослых с бронхолегочной патологией в отличие от публикаций по оценке иммунитета после введения ППВ23 [16–18]. Несмотря на полученные клинические эффекты после внедрения в практику здравоохранения конъюгированных пневмококковых вакцин, в том числе у взрослых с хроническими заболеваниями, возникает необходимость по изучению их влияния на течение основного заболевания и формирования поствакцинального иммунитета для выявления особенностей продукции антител к серотипам *S. pneumoniae* и, возможно, коррекции иммунного ответа.

Цель исследования — оценка уровня поствакцинальных антител к капсульным полисахаридам *S. pneumoniae* у взрослых больных БА и ХОБЛ.

Методы

Дизайн исследования

В исследовании приняли участие 32 пациента, страдающих БА, и 33 больных с ХОБЛ, контрольную группу составили 20 здоровых добровольцев в возрасте 18–21 года, не имеющих никаких сопутствующих заболеваний. Все участники исследования ранее не были вакцинированы

M.P. Kostinov^{1, 2}, A.D. Protasov³, A.V. Zhestkov³, N.E. Yastrebova¹, A.M. Kostinov⁴, A.E. Vlasenko⁵, V.B. Polyshyuk¹, A.M. Kostinova⁶, E.S. Korovkina¹, A.A. Ryzhov¹, A.D. Shmitko¹

¹ I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

³ Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

⁴ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

⁵ Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians — Branch Campus of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russian Federation

⁶ Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation

A Randomized Safety Study of 13-Valent Pneumococcal Conjugated Vaccine and Post-Vaccination Immune Response to *Streptococcus pneumoniae* Serotypes in Adult Patients with Bronchial Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Background. Vaccination against pneumococcal infection is one of the priorities in improving the quality of treatment and prevention measures in adults with various pathologies. The effectiveness of vaccination is directly related to the individual's ability to form an adequate specific immunity.

Aims — the aim of the study was to assess the level of post-vaccination antibodies to capsular polysaccharides of *S. pneumoniae* in adult patients with bronchial asthma (BA) or chronic obstructive pulmonary disease (COPD) after administration of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine (PCV13). **Materials and methods.** The ELISA method was used to determine the level of IgG antibodies to 12 capsular polysaccharides serotypes 1, 3, 4, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F of *S. pneumoniae* that are part of PCV13, and 2 serotypes — 9N, 15B — that are not part of the vaccines using research test systems developed on the basis of the I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera. Groups of adult patients — 32 patients with BA and 33 with COPD who received basic treatment according to accepted international standards. The comparison group consists of 20 healthy patients who do not have comorbidities. In patients, vaccination was performed outside the acute period of the disease using PCV13. **Results.** Vaccination of PCV13 patients with BA and COPD does not lead to the development of exacerbations of the underlying disease, while unusual symptoms in the post-vaccination period, provided for by the drug's instructions, can rarely develop. A comparative analysis of changes in IgG antibodies conducted after 6 weeks relative to the initial level of IgG antibodies to *S. pneumoniae* capsular polysaccharides in adult patients and healthy vaccinated PCV13 showed the same increase in specific antibodies to 12 serotypes of pneumococcus. The difference was found only in relation to IgG antibodies to a mixture of polysaccharides included in the PCV13 vaccine, which were registered higher in patients with BA and COPD in the post-vaccination period ($p < 0.001$) than in healthy patients. **Conclusions.** PCV13 vaccination of patients with BA and COPD is safe and is accompanied by the synthesis of IgG antibodies to capsular polysaccharides serotypes of *S. pneumoniae* similarly to the healthy group.

Keywords: BA, COPD, pneumococcal conjugated vaccine, post-vaccination immunity, antibodies to *S. pneumoniae* serotypes

For citation: Kostinov MP, Protasov AD, Zhestkov AV, Yastrebova NE, Kostinov AM, Vlasenko AE, Polyshyuk VB, Kostinova AM, Korovkina ES, Ryzhov AA, Shmitko AD. A Randomized Safety Study of 13-Valent Pneumococcal Conjugated Vaccine and Post-Vaccination Immune Response to *Streptococcus pneumoniae* Serotypes in Adult Patients with Bronchial Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(3):324–334. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1342>

против пневмококковой инфекции и подписывали информированное согласие для участия в исследовании. Пациенты, страдающие БА и ХОБЛ, получали основное лечение согласно принятым международным стандартам. Вакцинация проводилась вне острого периода заболевания. Переносимость вакцинации оценивали по частоте возникновения местных и системных реакций в течение месяца.

Забор крови проводили до и через 6 нед после внутримышечного однократного введения ПКВ13.

Сыворотки крови исследовали на наличие IgG-антител к иммуносорбенту на основе вакцины ПКВ13 по методике, описанной Н.Е. Ястребовой и др. [19].

Безопасность применения ПКВ13 у больных с ХОБЛ и БА оценивали с помощью специально разработанной анкеты, которая заполнялась исследуемыми пациентами в течение 7 дней после вакцинации.

Критерии соответствия

Критерии включения в исследуемую группу:

- лица обоего пола в возрасте от 18 до 80 лет, имеющие установленный диагноз ХОБЛ и БА любой степени тяжести;
- отказ от вакцинации против вируса гриппа в течение четырех ближайших лет;
- наличие подписанного и датированного информированного согласия на участие в клиническом исследовании;
- способность выполнять требования протокола;
- для женщин детородного возраста — отрицательный результат теста на беременность перед вакцинацией (человеческий хорионический гонадотропин).

Критерии исключения:

- возраст моложе 18 и старше 80 лет;
- вакцинация против пневмококковой инфекции в анамнезе;
- планируемая вакцинация против вируса гриппа в течение четырех ближайших лет;
- применение препаратов иммуноглобулина или переливание крови в течение трех последних месяцев до начала клинического исследования;
- длительное применение (более 14 дней) иммуносупрессивных препаратов за 6 мес до начала исследования;
- любое подтвержденное или предполагаемое иммунодефицитное состояние;
- наличие дыхательной, сердечно-сосудистой недостаточности, нарушений функции печени и почек, установленных физикальным обследованием при первом визите;
- выраженные врожденные дефекты или серьезные хронические заболевания в стадии обострения, включая любые клинически важные обострения хронических заболеваний легких, печени, почек, сердечно-сосудистой, нервной систем, психических заболеваний или метаболических нарушений, подтвержденных данными анамнеза или объективным обследованием;
- тяжелые аллергические реакции в анамнезе, аутоиммунные заболевания;
- наличие острых инфекционных и/или неинфекционных заболеваний в течение 1 мес до начала исследования;
- в анамнезе хроническое злоупотребление алкоголем и/или употребление наркотиков;
- кормление грудью;
- беременность;

- участие в другом клиническом исследовании в течение последних 3 мес;
- наличие в анамнезе или в настоящее время онкогематологических и других онкологических заболеваний;
- положительная реакция на ВИЧ-инфекцию, вирусные гепатиты В и С.

Условия проведения

Исследование выполнено в ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва (Россия), и в отделении пульмонологии и аллергологии клиники ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (Самара) в 2012–2016 гг. и зарегистрировано на международном сайте ClinicalTrials.gov (Clinical and Immunological Efficacy of Bacterial Vaccines at Adult Patients with Bronchopulmonary Pathology, номер регистрации NCT02787863, Национальный институт здоровья США).

Продолжительность исследования

Исследование проводилось с сентября 2012 г. по сентябрь 2016 г.

Описание медицинского вмешательства

Для вакцинации использовалась 13-валентная пневмококковая конъюгированная полисахаридная адсорбированная вакцина (ПКВ13, серия F96122, годна до 09.2014, «Пфайзер», США), которая содержит капсульные полисахариды 13 серотипов *S. pneumoniae*, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM₁₉₇ и адсорбированные на алюминия фосфате. Одна доза вакцины составляет 0,5 мл. Вакцина вводилась в/м однократно.

Методы исследования

Иммунологические методы исследования. Сыворотки крови исследовали на наличие IgG-антител к иммуносорбенту на основе вакцины ПКВ13 по методике, описанной Н.Е. Ястребовой и др. [19], и к 12 капсульным полисахаридам пневмококка серотипов 1, 3, 4, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F, входящим в состав ПКВ13, и 2 серотипам — 9N, 15B, не входящим в него. Капсульные полисахариды получали из культур свежeweделенных штаммов *S. pneumoniae*, выращенных на полусинтетической питательной среде. В работе использовали метод твердофазного иммуноферментного анализа. С целью получения иммуносорбента лунки отдельных полистирольных пластин (Greiner, Германия) сорбировали каждым из препаратов капсульного полисахарида. Анализ проводили по описанной методике Н.П. Ванеева и др. [20]. Результаты выражали в величинах оптической плотности (ОП), ΔОП (разность между анализируемой сывороткой и отрицательным контролем) и условных единицах (у.е.):

$$\Xi = \frac{ОП_{ан} - ОП_{к-}}{ОП_{к-}},$$

где ОП_{ан} — ОП анализируемой сыворотки; ОП_{к-} — значение ОП отрицательного контроля.

В качестве отрицательного контроля (К-) использовали пул сывороток 100 здоровых доноров, стандартизованный по ОП в рабочем разведении. Величина разности оптической плотности более 0,20 свидетельствовала о положительном результате.

Методика оценки системных и местных реакций при вакцинации. Безопасность применения ПКВ13 у больных с ХОБЛ и БА оценивали с помощью специально разработанной анкеты, которая заполнялась исследуемыми

пациентами в течение 7 дней после вакцинации: пациенты оценивали свое общее состояние (удовлетворительное или неудовлетворительное), местные реакции, возникшие при введении вакцинного препарата (болезненность, покраснение и наличие инфильтрата). Оценка системных симптомов включала определение температуры тела у исследуемых пациентов с ХОБЛ и БА в течение 7 дней после введения вакцинного препарата, а также наличие головной боли, недомогания, боли в суставах, боли в мышцах, боли в горле, катаральных явлений (насморк и кашель). Статистическая значимость различий оценивалась с помощью точного критерия Фишера (для независимых выборок).

Этическая экспертиза

Исследование одобрено комитетом по биоэтике при ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 5 сентября 2012 г. (протокол № 122).

Статистический анализ

Обработку полученных данных проводили с использованием описательной статистики стандартного пакета анализа в Excel и SPSS 9.0. Групповые характеристики представлены медианой и интерквартильной шириной — Me (Q1–Q3), а также геометрическим средним и геометрическим стандартным отклонением — GM ± GSD. Статистическая значимость различий через 6 нед относительно исходного уровня определялась медианным критерием Муда. Индивидуальные изменения представлены медианой ряда, характеризующего процентный сдвиг значений показателя через 6 нед по сравнению с исходным уровнем у каждого вакцинированного. Оценка медианы проводилась методом Ходжеса–Лемона с представлением ее 95%-го доверительного интервала — Me^{HI}[95%CI]. Статистическая значимость индивидуальных различий через 6 нед относительно исходного уровня (отличие медианы индивидуальных изменений от нуля) определялась парным критерием Уилкоксона. Сравнения нескольких групп по количественным показателям с ненормальным распределением проводили с помощью критерия Краскела–Уоллиса. Для множественных апостериорных сравнений использовали критерий Стила–Двасса. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Участники исследования

В исследовании приняли участие 32 пациента, страдающих БА, и 33 больных с ХОБЛ (табл. 1, 2). Группы сравнения составили 20 здоровых добровольцев в возрасте 18–21 года без сопутствующих заболеваний. После получения письменного информированного согласия на участие в исследовании согласно протоколу проводили забор крови с последующей вакцинацией с использованием ПКВ13. Все участники исследования ранее не были вакцинированы против пневмококковой инфекции.

Основные результаты исследования

Частота возникновения местных и системных реакций у вакцинированных пациентов с БА. За время наблюдения в течение 6 нед после вакцинации у пациентов с БА были зарегистрированы следующие серьезные нежелательные явления (СНЯ): прогрессирующая стенокардия у пациентки с ишемической болезнью сердца (ИБС) на 2-й день после вакцинации, купированная увеличением дозы

Таблица 1. Характеристика пациентов с БА по возрасту и тяжести заболевания

Тяжесть БА	Возраст, лет	II гр. (ПКВ13)	
		Всего	
		абс.	%
Легкое интермиттирующее течение	49,3 (14,9) [37;45;66]	3	9
Легкое персистирующее течение	53,7 (21,3) [19; 61,5; 78]	10	30
Средней тяжести	53,6 (14) [22; 58; 73]	14	43
Тяжелое течение	49,5 (7,9) [40; 49; 61]	6	18
Итого	52,5 (15,3) [19; 55; 78]	33	100

Примечание. Данные нормально распределенных величин представлены в виде среднего (стандартное отклонение (СО)) [min; медиана; max].

Таблица 2. Характеристика пациентов с ХОБЛ, I гр. (ПКВ13), по возрасту и тяжести заболевания

Степень тяжести течения ХОБЛ	Возраст, лет	Всего	
		абс.	
		абс.	%
1 — легкая	66 (9,9) [59; 66; 73]	2	6
2 — средней тяжести	61,4 (8,9) [40; 63; 75]	16	50
3 — тяжелая	64,1 (6,7) [52; 65; 73]	9	28
4 — крайне тяжелая	68,8 (10,8) [58; 72; 83]	5	16
Итого	63,6 (8,7) [40; 64; 83]	32	100

Примечание. Данные нормально распределенных величин представлены в виде среднего (стандартное отклонение (СО)) [min; медиана; max].

нитратов; острая распространенная крапивница на 4-й день после вакцинации, купированная приемом блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов. В поствакцинальном периоде у двух пациентов отмечено развитие по одному случаю лимфаденопатии левого подмышечного лимфатического узла (10 × 6 и 8 × 5 см) с 12-го по 27-й и с 15-го по 24-й дни соответственно, купированная на фоне приема блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов. Эти СНЯ могли иметь причинно-следственную связь с применением вакцинного препарата, о чем имеется указание в инструкции по применению лекарственного препарата.

Частота возникновения местных и системных реакций у вакцинированных пациентов с ХОБЛ. Результаты анализа применения ПКВ13 у больных с ХОБЛ показали, что в раннем поствакцинальном периоде у одного пациента развилась распространенная крапивница на 2-й и 3-й дни после вакцинации, регрессировавшая на фоне приема блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов; у другого возникло легочное кровотечение (кровохарканье) с 11-го по 29-й день после вакцинации, потребовавшее госпитализации и купированное на фоне консервативной терапии. Кроме того, отмечен один случай лим-

фаденопатии правого надключичного лимфатического узла (8 × 5 см) с 14-го по 22-й день после вакцинации ПКВ13, купировавшийся на фоне приема блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов, что могло иметь причинно-следственную связь с вакцинацией, на что имеется указание в инструкции по применению лекарственного препарата.

Уровень поствакцинальных антител у пациентов с БА.

Исследование уровня поствакцинальных антител у пациентов с БА выявило, что для всех капсульных полисахаридов, кроме серотипов 9N и 15B, отмечается статистически значимый рост индивидуальных значений уровня IgG-антител, который привел к значимому сдвигу групповых показателей (табл. 3, рис. 1, 2). Необходимо подчеркнуть, что капсульные полисахариды серотипов 9N и 15B не входят в состав вакцины ПКВ13 и, соответственно, уровень антител к ним не изменялся в поствакцинальном периоде. Максимум нарастания в поствакцинальном периоде до 195,9 ± 1,5 у.е. отмечен для капсульного полисахарида серотипа 18C — в среднем на 125% от исходного уровня 86,5 ± 1,8 у.е. Тем не менее к капсульным полисахаридам серотипов 9N и 15B отмечается статистически значимый рост индивидуальных значений уровня IgG относительно исходного уровня, в среднем соответственно на 23% ($p < 0,001$) и 9% ($p = 0,01$), но этого роста недостаточно для изменения общегрупповых показателей относительно исходного уровня антител (соответственно $p = 0,21$ и $p = 0,32$). Следовательно, уровень IgG-антител к данным капсульным полисахаридам через 6 нед увеличился практически у всех вакцинированных относительно

своих же значений до вакцинации, однако рост незначительный в рамках разброса между испытываемыми уровнями IgG к капсульным полисахаридам данных серотипов до вакцинации.

Уровни поствакцинальных антител у пациентов с ХОБЛ.

У больных с ХОБЛ через 1,5 мес после вакцинации было отмечено, что к капсульным полисахаридам всех исследуемых серотипов, кроме 15B, выявляется статистически значимый рост индивидуальных значений уровня IgG-антител, который привел к значимому увеличению средних по группе уровней IgG-антител (табл. 4, рис. 3, 4). Уровень IgG-антител к капсульному полисахариду серотипа 15B не продемонстрировал статистически значимых изменений ни на индивидуальном (соответственно $p = 0,10$ и $p = 0,11$), ни на групповом (соответственно $p = 0,62$ и $p = 0,61$) уровнях. Несмотря на то что капсульный полисахарид серотипа 9N, как и 15B, не входит в состав вакцины ПКВ13, после вакцинации отмечен прирост специфических IgG-антител к данному капсульному полисахариду.

Уровень поствакцинальных антител у здоровых добровольцев.

Результаты исследования уровня IgG-антител к *S. pneumoniae* у взрослых здоровых показали, что против всех изучаемых капсульных полисахаридов в поствакцинальном периоде синтезируются специфические антитела, за исключением капсульного полисахарида серотипа 15B, которые не продемонстрировали статистически значимых изменений ни на индивидуальном (соответственно $p = 0,78$ и $p = 0,27$), ни на групповом (соответственно $p = 0,53$ и $p = 0,75$) уровнях (табл. 5, рис. 5, 6).

Таблица 3. Уровень IgG-антител к капсульным полисахаридам (КПС) *S. pneumoniae* у вакцинированных ПКВ13 взрослых, страдающих бронхиальной астмой ($n = 32$)

КПС S.pn	Групповые характеристики уровня IgG, у.е.				p	Индивидуальные изменения	
	Исходно		Через 6 нед			% от исходного уровня, Me ^{HL} [95%CI]	p
	Me (Q1–Q3)	GM ± GSD	Me (Q1–Q3)	GM ± GSD			
ПКВ13	46,3 (34,9–59,4)	45,4±1,4	123,4 (109,8–137,3)	120,0±1,2	$p < 0,001$	+160% [145; 175]	$p < 0,001$
Pn-1	54,8 (47,3–70,2)	57,1±1,3	75,1 (63,0–89,6)	77,2±1,3	$p = 0,001$	+34% [22; 49]	$p < 0,001$
Pn-3	62,0 (51,9–87,9)	65,2±1,6	114,7 (83,5–189,4)	118,8±1,8	$p = 0,001$	+95% [60; 139]	$p < 0,001$
Pn-4	61,2 (42,9–80,1)	60,7±1,6	167,4 (93,7–204,3)	138,5±1,8	$p < 0,001$	+151% [114; 194]	$p < 0,001$
Pn-6A	71,4 (49,5–92,8)	68,5±1,6	94,6 (63,8–158,3)	94,9±1,9	$p = 0,04$	+38% [17; 73]	$p < 0,001$
Pn-6B	77,5 (54,0–90,4)	70,5±1,6	128,7 (73,0–167,7)	109,2±1,8	$p = 0,01$	+58% [34; 91]	$p < 0,001$
Pn-7F	61,0 (49,1–81,0)	62,9±1,4	163,3 (111,2–248,6)	157,3±1,7	$p < 0,001$	+185% [128; 235]	$p < 0,001$
Pn-9N	67,7 (47,6–86,9)	64,1±1,5	78,3 (57,5–137,3)	82,3±1,8	$p = 0,21$	+23% [8; 53]	$p < 0,001$
Pn-9V	74,5 (46,6–94,8)	67,3±1,6	109,3 (73,1–150,0)	107,7±1,6	$p = 0,01$	+50% [34; 74]	$p < 0,001$
Pn-14	75,2 (56,9–89,1)	74,2±1,6	127,2 (81,8–175,3)	117,1±1,6	$p = 0,003$	+63% [36; 88]	$p < 0,001$
Pn-15B	60,4 (44,1–83,2)	58,1±1,5	64,6 (45,4–91,7)	64,6±1,6	$p = 0,32$	+9% [2; 19]	$p = 0,010$
Pn-18C	85,0 (58,5–118,9)	86,5±1,8	207,6 (165,9–259,8)	195,9±1,5	$p < 0,001$	+127% [95; 161]	$p < 0,001$
Pn-19A	72,5 (52,2–105,3)	72,9±1,7	181,9 (112,1–238,9)	158,0±1,8	$p < 0,001$	+135% [93; 172]	$p < 0,001$
Pn-19F	68,8 (46,9–91,2)	66,5±1,6	175,4 (127,0–255,6)	165,4±1,7	$p < 0,001$	+163% [112; 204]	$p < 0,001$
Pn-23F	64,5 (47,6–115,9)	74,5±1,9	191,8 (98,8–282,9)	173,2±1,9	$p = 0,001$	+170% [109; 240]	$p < 0,001$

Примечание. Групповые характеристики представлены медианой и интерквартильным размахом — Me(Q1–Q3), а также геометрическим средним и геометрическим стандартным отклонением — GM ± GSD. Статистическая значимость различий через 6 нед относительно исходного уровня определялась медианным критерием Муда. Индивидуальные изменения представлены медианой ряда, характеризующего процентный сдвиг значений показателя через 6 нед по сравнению с исходным уровнем у каждого вакцинированного. Оценка медианы проводилась методом Ходжеса–Лемона с представлением ее 95%-го доверительного интервала — Me^{HL} [95%CI]. Статистическая значимость индивидуальных различий через 6 нед относительно исходного уровня определялась парным критерием Вилкоксона. Статистически значимые различия между контрольными точками исследования (тест Муда). * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$.

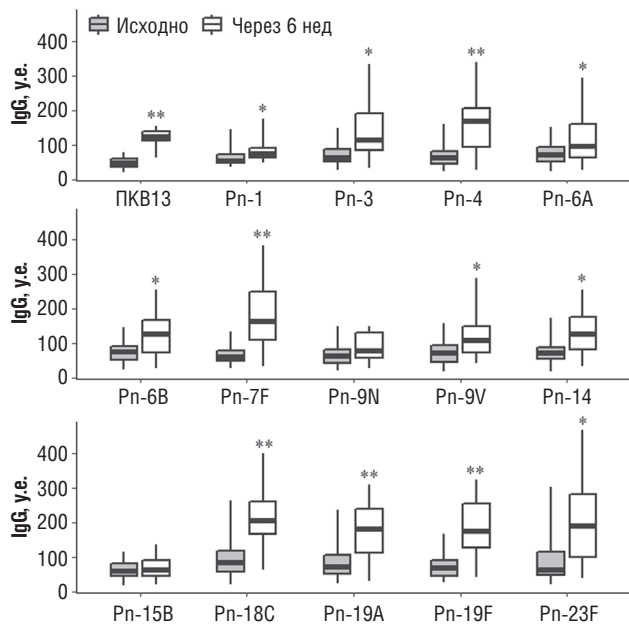


Рис. 1. Групповая медиана уровня IgG-антител к капсульным полисахаридам *S. pneumoniae* у вакцинированных ПКВ13 взрослых, страдающих бронхиальной астмой ($n = 32$)

Примечание. Статистически значимые различия между контрольными точками исследования (тест Муды). * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$.

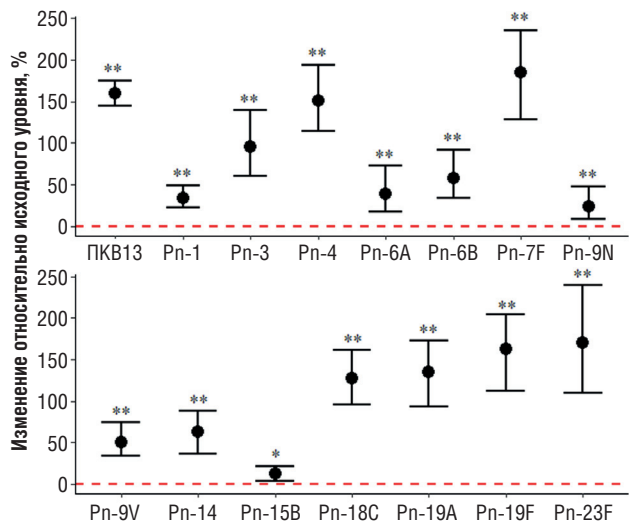


Рис. 2. Индивидуальные изменения уровня IgG-антител к капсульным полисахаридам *S. pneumoniae* у вакцинированных ПКВ13 взрослых, страдающих бронхиальной астмой ($n = 32$)

Примечание. Медиана изменений статистически значимо отлична от нуля (тест Вилкоксона для парных выборок). * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$.

Сравнительный анализ уровня поствакцинальных антител у пациентов с БА, ХОБЛ и здоровых добровольцев. Сравнительный анализ изменений поствакцинальных антител относительно исходного уровня IgG-антител к капсульным полисахаридам *S. pneumoniae* у взрослых больных и здоровых привитых ПКВ13 отражен в табл. 6 и на рис. 7. Различие выявлено только в отношении IgG-антител к смеси полисахаридов, входящих в состав вакцины ПКВ13, которые у пациентов с БА и ХОБЛ в поствак-

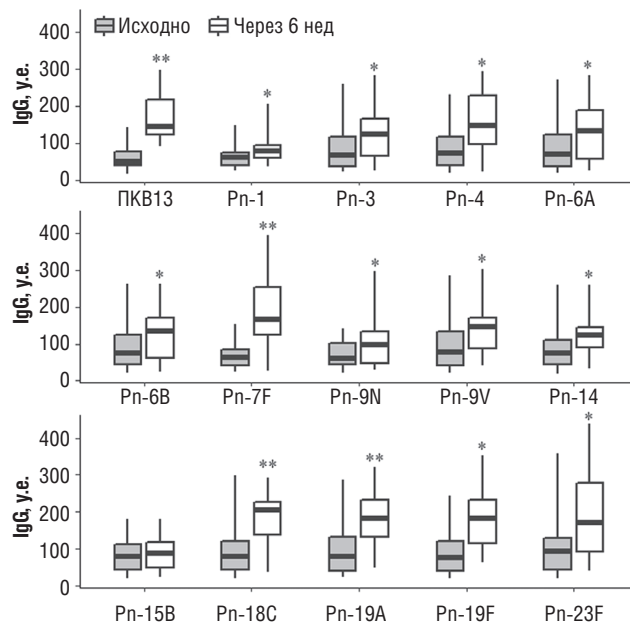


Рис. 3. Групповая медиана уровня IgG-антител к капсульным полисахаридам *S. pneumoniae* у вакцинированных ПКВ13 взрослых, страдающих хронической обструктивной болезнью легких ($n = 33$)

Примечание. Статистически значимые различия между контрольными точками исследования (тест Муды). * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$.

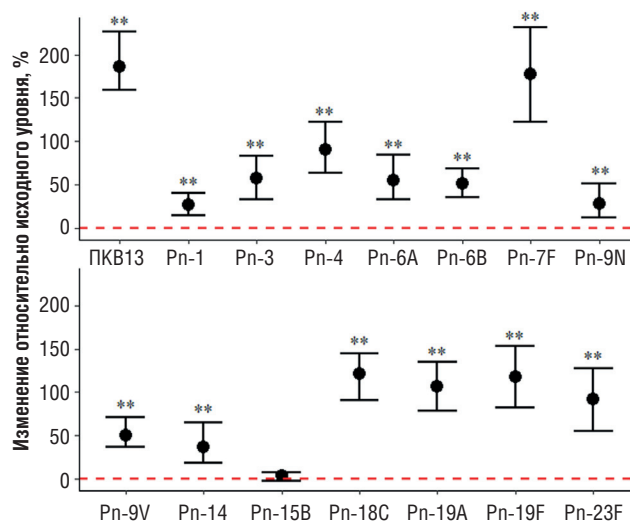


Рис. 4. Индивидуальные изменения уровня IgG-антител к капсульным полисахаридам *S. pneumoniae* у вакцинированных ПКВ13 взрослых, страдающих хронической обструктивной болезнью легких ($n = 33$)

Примечание. Медиана изменений статистически значимо отлична от нуля (тест Вилкоксона для парных выборок). * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$.

циальном периоде регистрировались выше ($p < 0,001$), чем у здоровых.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Доказаны безопасность и иммунологическая эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции у пациентов с БА и ХОБЛ.

Таблица 4. Уровень IgG-антител к капсульным полисахаридам (КПС) *S. pneumoniae* у вакцинированных ПКВ13 взрослых, страдающих хронической обструктивной болезнью легких ($n = 33$)

КПС S.pn	Групповые характеристики уровня IgG, у.е.				p	Индивидуальные изменения	
	Исходно		Через 6 нед			% от исходного уровня, Me ^{HL} [95%CI]	p
	Me (Q1–Q3)	GM ± GSD	Me (Q1–Q3)	GM ± GSD			
ПКВ13	51,4 (39,4–76,9)	56,0±1,7	144,7 (121,7–217,3)	156,8±1,4	p<0,001	+186 [159; 226]	p<0,001
Pn-1	61,0 (40,0–74,0)	58,2±1,5	78,1 (58,8–93,5)	76,2±1,4	p=0,003	+27 [15; 40]	p<0,001
Pn-3	67,7 (35,4–115,9)	66,5±2,0	124,5 (64,9–165,4)	108,0±1,8	p=0,05	+58 [33; 83]	p<0,001
Pn-4	74,4 (38,3–115,6)	67,0±2,0	147,3 (97,8–228,0)	130,9±1,9	p=0,001	+91 [64; 122]	p<0,001
Pn-6A	69,6 (37,0–123,2)	71,1±2,0	132,7 (55,4–188,9)	110,1±2,0	p=0,01	+55 [33; 85]	p<0,001
Pn-6B	74,5 (43,3–125,3)	72,1±2,0	136,9 (61,4–171,0)	107,4±1,9	p=0,05	+51 [36; 69]	p<0,001
Pn-7F	65,7 (41,8–85,0)	60,5±1,7	168,9 (124,2–254,7)	166,6±1,7	p<0,001	+177 [123; 231]	p<0,001
Pn-9N	62,6 (44,7–101,4)	63,9±1,7	98,6 (47,0–133,3)	83,8±1,9	p=0,05	+28 [12; 51]	p<0,001
Pn-9V	79,2 (40,8–134,4)	75,6±2,0	147,3 (88,3–170,8)	125,6±1,6	p=0,01	+51 [37; 71]	p<0,001
Pn-14	77,1 (44,3–111,6)	71,4±1,9	123,8 (90,1–144,2)	110,5±1,6	p=0,05	+37 [19; 65]	p<0,001
Pn-15B	80,6 (44,0–113,6)	70,4±1,8	87,9 (47,9–118,6)	76,1±1,7	p=0,61	+4 [–2; 8]	p=0,11
Pn-18C	81,0 (43,7–120,1)	73,8±2,1	206,2 (137,3–226,8)	169,7±1,6	p<0,001	+121 [91; 145]	p<0,001
Pn-19A	81,0 (40,3–131,1)	77,0±2,0	182,6 (131,6–232,3)	167,9±1,6	p<0,001	+107 [79; 135]	p<0,001
Pn-19F	79,2 (40,4–121,7)	70,3±2,0	183,6 (115,4–233,6)	165,3±1,6	p=0,001	+118 [82; 153]	p<0,001
Pn-23F	96,2 (43,2–129,0)	81,2±2,0	173,1 (93,2–279,0)	158,2±2,0	p=0,01	+92 [55; 128]	p<0,001

Примечание. Групповые характеристики представлены медианой и интерквартильным размахом — Me (Q1–Q3), а также геометрическим средним и геометрическим стандартным отклонением — GM ± GSD. Статистическая значимость различий через 6 нед относительно исходного уровня определялась медианным критерием Мура. Индивидуальные изменения представлены медианой ряда, характеризующего процентный сдвиг значений показателя через 6 нед по сравнению с исходным уровнем у каждого вакцинированного. Оценка медианы проводилась методом Ходжеса–Лемона с представлением ее 95%-го доверительного интервала — Me^{HL} [95%CI]. Статистическая значимость индивидуальных различий через 6 нед относительно исходного уровня определялась парным критерием Вилкоксона.

Таблица 5. Уровень IgG-антител к капсульным полисахаридам (КПС) *S. pneumoniae* у вакцинированных ПКВ13 здоровых взрослых ($n = 20$)

КПС S.pn	Групповые характеристики уровня IgG, у.е.				p	Индивидуальные изменения	
	Исходно		Через 6 нед			% от исходного уровня, Me ^{HL} [95%CI]	p
	Me (Q1–Q3)	GM ± GSD	Me(Q1–Q3)	GM ± GSD			
ПКВ13	46,6 (39,1–59,6)	48,5±1,3	66,7 (57,8–78,1)	69,4±1,2	p=0,004	+46 [31; 59]	p<0,001
Pn-1	57,2 (49,0–78,1)	63,9±1,4	86,6 (59,8–101,2)	79,8±1,4	p=0,03	+28 [8; 50]	p=0,02
Pn-3	43,6 (34,0–59,4)	44,3±1,5	79,3 (59,4–105,0)	76,8±1,5	p=0,002	+73 [41; 108]	p<0,001
Pn-4	61,9 (43,6–76,0)	58,1±1,4	109,7 (71,2–200,8)	119,2±1,8	p=0,01	+114 [56; 194]	p<0,001
Pn-6A	53,8 (36,5–66,0)	54,3±1,7	79,8 (50,0–111,8)	78,8±1,6	p=0,04	+46 [18; 82]	p=0,002
Pn-6B	60,0 (49,2–77,5)	63,8±1,5	109,2 (57,5–162,5)	100,7±1,7	p=0,04	+69 [14; 105]	p=0,002
Pn-7F	40,1 (32,3–51,9)	45,0±1,6	106,3 (71,8–147,8)	106,2±1,7	p<0,001	+155 [86; 241]	p<0,001
Pn-9N	38,1 (34,5–47,8)	40,3±1,2	43,5 (38,6–73,9)	51,9±1,5	p=0,05	+24 [9; 60]	p=0,003
Pn-9V	50,9 (41,8–58,2)	50,9±1,4	83,7 (62,0–113,6)	87,9±1,5	p=0,002	+80 [40; 118]	p<0,001
Pn-14	52,8 (45,3–60,4)	55,5±1,4	105,6 (74,5–143,9)	101,1±1,6	p<0,001	+100 [52; 137]	p<0,001
Pn-15B	53,3 (45,0–72,5)	56,6±1,4	57,5 (45,8–76,7)	58,9±1,4	p=0,75	+3 [–3; 11]	p=0,27
Pn-18C	50,9 (36,1–60,8)	50,1±1,5	149,1 (85,2–199,1)	136,1±1,8	p<0,001	+186 [125; 273]	p<0,001
Pn-19A	42,7 (36,3–57,3)	49,5±1,5	85,4 (55,6–132,3)	89,2±1,8	p=0,002	+107 [41; 180]	p<0,001
Pn-19F	54,8 (44,2–73,1)	59,1±1,5	125,0 (90,4–166,3)	126,4±1,5	p<0,001	+112 [74; 165]	p<0,001
Pn-23F	60,2 (47,6–84,5)	62,9±1,5	145,4 (94,9–286,0)	152,2±1,8	p<0,001	+180 [103; 265]	p<0,001

Примечание. Групповые характеристики представлены медианой и интерквартильным размахом — Me (Q1–Q3), а также геометрическим средним и геометрическим стандартным отклонением — GM ± GSD. Статистическая значимость различий через 6 нед относительно исходного уровня определялась медианным критерием Мура. Индивидуальные изменения представлены медианой ряда, характеризующего процентный сдвиг значений показателя через 6 нед, по сравнению с исходным уровнем у каждого вакцинированного. Оценка медианы проводилась методом Ходжеса–Лемона с представлением ее 95%-го доверительного интервала — Me^{HL} [95%CI]. Статистическая значимость индивидуальных различий через 6 нед относительно исходного уровня определялась парным критерием Вилкоксона.

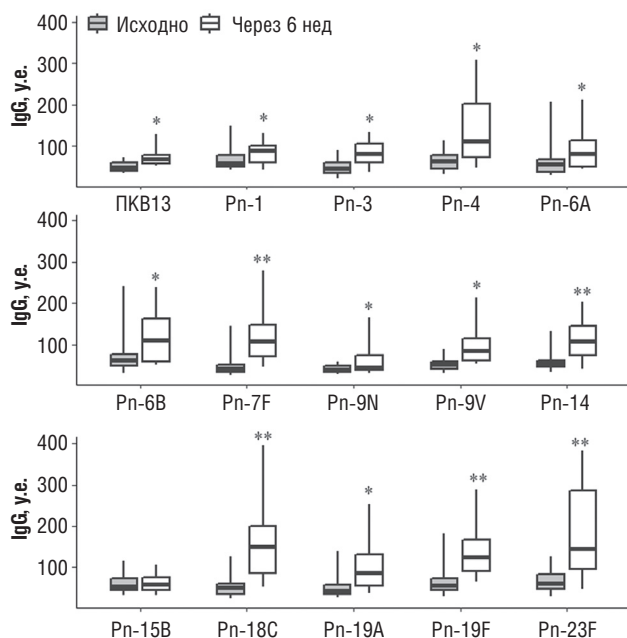


Рис. 5. Групповая медиана уровня IgG-антител к капсульным полисахаридам *S. pneumoniae* у вакцинированных ПКВ13 здоровых взрослых ($n = 20$)

Примечание. Статистически значимые различия между контрольными точками исследования (тест Муды). * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$.

Обсуждение основного результата исследования

Полученные результаты вакцинации ПКВ13 пациентов с БА и ХОБЛ свидетельствуют о том, что применение препарата безопасно и характеризуется низкой частотой возникновения нежелательных явлений. Случаев разви-

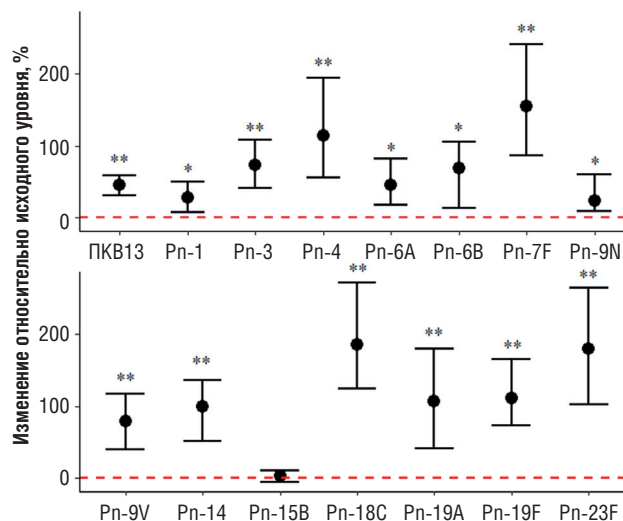


Рис. 6. Индивидуальные изменения уровня IgG-антител к капсульным полисахаридам *S. pneumoniae* у вакцинированных ПКВ13 здоровых взрослых ($n = 20$)

Примечание. Медиана изменений статистически значимо отлична от 0 (тест Вилкоксона для парных выборок). * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$.

тия приступов БА или обострения ХОБЛ не зарегистрировано, тем не менее необходимо иметь в виду, что могут возникнуть другие явления, которые требуют проведения своевременного лечения и дифференциальной диагностики.

В настоящее время доказано, что конъюгированные пневмококковые вакцины оказывают влияние на показатели врожденного иммунитета, а также клеточного и гумо-

Таблица 6. Нарастание уровня IgG-антител к капсульным полисахаридам (КПС) *S. pneumoniae* у вакцинированных ПКВ13 взрослых, страдающих бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких, и здоровых относительно исходного уровня

КПС S.pn	Изменение относительно исходного уровня, %			Н	p
	Здоровые (n=20)	ХОБЛ (n=33)	БА (n=32)		
ПКВ13	+46 (31; 59)	+186 (159; 226)	+160 (145; 175)	37,75	<0,001 $p^{1/2}<0,001$ $p^{1/3}<0,001$ $p^{2/3}=0,99$
Pn-1	+28 (8; 50)	+27 (15; 40)	+34 (22; 49)	0,42	0,81
Pn-3	+73 (41; 108)	+58 (33; 83)	+95 (60; 139)	2,17	0,34
Pn-4	+114 (56; 194)	+91 (64; 122)	+151 (114; 194)	2,35	0,31
Pn-6A	+46 (18; 82)	+55 (33; 85)	+38 (17; 73)	0,70	0,70
Pn-6B	+69 (14; 105)	+51 (36; 69)	+58 (34; 91)	0,39	0,82
Pn-7F	+155 (86; 241)	+177 (123; 231)	+185 (128; 235)	0,87	0,65
Pn-9N	+24 (9; 60)	+28 (12; 51)	+23 (8; 53)	0,03	0,99
Pn-9V	+80 (40; 118)	+51 (37; 71)	+50 (34; 74)	0,27	0,87
Pn-14	+100 (52; 137)	+37 (19; 65)	+63 (36; 88)	2,62	0,27
Pn-15B	+3 (-3; 11)	+4 (-2; 8)	+9 (2; 19)	3,91	0,14
Pn-18C	+186 (125; 273)	+121 (91; 145)	+127 (95; 161)	1,53	0,47
Pn-19A	+107 (41; 180)	+107 (79; 135)	+135 (93; 172)	1,41	0,49
Pn-19F	+112 (74; 165)	+118 (82; 153)	+163 (112; 204)	1,09	0,58
Pn-23F	+180 (103; 265)	+92 (55; 128)	+170 (109; 240)	2,66	0,26

Примечание. Омнибусный тест проводился с использованием критерия Краскала–Уоллиса, в случае его статистической значимости на уровне $p \leq 0,05$ проводились парные сравнения с использованием апостериорного критерия Стила–Двасса. $p^{1/2}$, $p^{1/3}$, $p^{2/3}$ — статистическая значимость различий между группами соответственно здоровых и ХОБЛ, здоровых и БА, ХОБЛ и БА.

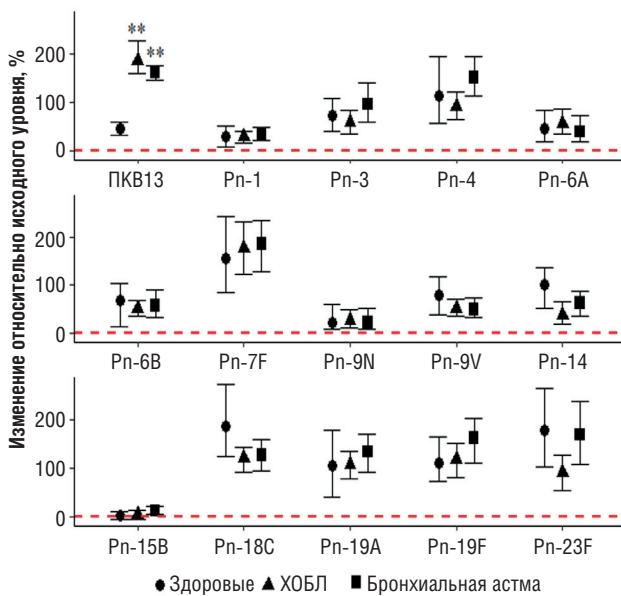


Рис. 7. Индивидуальные изменения уровня IgG-антител к КПС *S. pneumoniae* у вакцинированных ПКВ13 взрослых, страдающих бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких, и здоровых относительно исходного уровня

Примечание. ** — интенсивность изменений статистически значимо отличается от группы здоровых на уровне $p < 0,001$ (тест Стила–Двасса).

рального звеньев иммунной системы. По данным литературы, ПКВ13 сопровождается значительным увеличением числа CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3+CD16+CD56+, CD19+, CD3-HLA DR+ и CD3+HLA DR+ лимфоцитов, тогда как полисахаридная пневмококковая вакцина вызывала только нарастание численности CD3+CD4+ и CD19+ клеток [21, 22]. При этом вакцинация ПКВ13 вызывала формирование клеток иммунологической памяти, экспрессирующих CD45RO-антиген. Наличие CD45RO+ клеток определялось у пациентов с ХОБЛ и БА в течение 4 лет после вакцинации [23]. Следовательно, введение конъюгированной пневмококковой вакцины у пациентов, страдающих БА и ХОБЛ, в процессе синтеза специфических антител оказывает дополнительно транзитный иммуномодулирующий эффект (срок исследования — 6 нед), который может положительно отражаться на соматическом статусе привитого.

Исследование исходного уровня антител к 12 капсульным полисахаридам пневмококка, входящим в состав препарата, и 2 серотипам — 9N, 15B, не входящим в него, показало наличие IgG-антител ко всем изучаемым серотипам *S. pneumoniae*. Это косвенно отражает тот факт, что обследованные лица ранее «встречались» с инфекционным агентом. Следует отметить значительный прирост антител по сравнению с довакцинальными значениями к капсульным полисахаридам серотипов 7F, 18C, 19A, 19F, 23F во всех наблюдаемых группах и к капсульным полисахаридам серотипа 4 у пациентов с БА. Это свидетельствует о том, что высокий уровень антител после введения вакцины может обеспечить защиту не только от инвазивных, но и от неинвазивных форм пневмококковой инфекции и предотвратить носительство штаммов указанных выше серотипов *S. pneumoniae* [24]. Важно подчеркнуть, что до сих пор остается актуальным серотип 19A в странах, использующих в национальных календарях прививок 10-валентную конъюгированную вакцину, в со-

ставе которой не содержится капсульного полисахарида указанного серотипа [24].

Кроме того, у пациентов с БА и ХОБЛ синтезируются антитела к капсульному полисахариду 3 серотипа, что подтверждает его актуальность, а ранее вызвало сомнения в необходимости его присутствия в составе ПКВ13 [25]. Хотя в работе исследовались два серотипа, не входящие в состав ПКВ13, было показано, что к серотипу 9N у пациентов с ХОБЛ в поствакцинальном периоде могут формироваться специфические антитела, что, вероятно, связано с перекрестной реакцией на 9V. Необходимо отметить, что исходя из данных литературы подобные антитела перекрестной защиты являются транзитными и не могут обеспечить защиту от возбудителя, как антитела к серотипам, входящим в состав вакцины.

Интересны данные, где показано, что у пациентов, имеющих хронические заболевания (ХОБЛ, БА), определяются антитела к смеси полисахаридов ПКВ13 в значениях намного выше по сравнению со здоровыми. Вероятно, использование вакцины в качестве антигена для ИФА оказывало сочетанный эффект и способствовало регистрации повышенного уровня антител у 90–100% обследованных лиц. Эти данные требуют дальнейшего исследования. Нельзя исключить тот факт, что исходно у таких пациентов имеются нарушения различных звеньев иммунной системы, а вакцинация, как было показано выше, оказывает выраженный иммуномодулирующий эффект, который мог отразиться на интенсивности синтеза специфических IgG-антител.

Важно отметить, что пациенты с хронической патологией способны формировать специфические антитела на введение ПКВ13, достоверно не отличающиеся от таковых в группе здоровых добровольцев [26–28].

Заключение

Вакцинация ПКВ13 пациентов с БА и ХОБЛ сопровождается синтезом IgG-антител к капсульным полисахаридам серотипов *S. pneumoniae*, входящим в состав вакцины, и достоверно не отличается от показателей группы здоровых добровольцев. В поствакцинальном периоде возможна продукция IgG-антител к капсульным полисахаридам серотипа, не входящим в состав препарата, что и было доказано в нашем исследовании на примере капсульного полисахарида серотипа 9N.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Исследование было выполнено за счет бюджетных средств организаций.

Участие авторов. М.П. Костинов — руководитель исследования, разработка протокола исследования, анализ и описание полученных результатов; А.Д. Протасов — ответственный исполнитель исследования, отвечающий за подготовку и клиническую характеристику добровольцев, участвующих в исследовании, забор и анализ биологического материала; А.В. Жестков — соруководитель исследования; Н.Е. Ястребова — получение сыворотки, расшифровка нумераций сывороток и постановка реакций; А.М. Костинов — получение сыворотки, расшифровка нумераций сывороток и постановка реакций; В.Б. Полищук — получение сыворотки, расшифровка ну-

мераций сывороток и постановка реакций; А.А. Рыжов — организация мероприятия по обеспечению материалами и реактивами для постановки реакций, транспортировка биоматериала; А.Е. Власенко — статистическая обработка результатов; А.Д. Шмитько — статистическая обработка

результатов; Е.С. Коровкина — поиск и анализ источников литературы по теме исследования и отправка статьи в печать; А.М. Костинова — поиск и анализ источников литературы по теме исследования и отправка статьи в печать.

ЛИТЕРАТУРА

1. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the global burden disease study 2016. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(11):1191–1210. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30310-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30310-4)
2. Shea KM, Edelsberg J, Weycker D, et al. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis.* 2014;1(1):ofu024. doi: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofu024>
3. Hanguet G, Krizova P, Valentiner-Branth P, et al. Effect of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive disease in older adults of 10 European countries: implications for adult vaccination. *Thorax.* 2019;74(5):473–482. doi: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-211767>
4. Webber C, Patton M, Patterson S, et al. Exploratory efficacy endpoints in the community-acquired pneumonia immunization trial in adults (CAPiTA). *Vaccine.* 2017;35(9):1266–1272. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.01.032>
5. Gessner BD, Jiang Q, Van Werkhoven CH, et al. A public health evaluation of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine impact on adult disease outcomes from a randomized clinical trial in the Netherlands. *Vaccine.* 2018;S0264-410X(18)30763-1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.05.097>
6. McLaughlin JM, Swerdlow DL, Khan F, et al. Disparities in uptake of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine among older adults in the United States. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(4):841–849. doi: <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1564434>
7. Брико Н.И., Симонова Е.Г., Костинов М.П., и др. *Иммунопрофилактика пневмококковых инфекций: учебно-метод. пособие / под ред. Н.И. Брико. — М., 2013. — 278 с.* [Brico NI, Simonova EG, Kostinov MP, et al. *Immunoprophylaxis of pneumococcal infections.* Educational-methodical manual. N.I. Bricaud (ed.). Moscow; 2013. 278 p. (In Russ.)]
8. Гарашенко Т.И., Костинов М.П., Ильенко Л.И., и др. Профилактическое и терапевтическое использование гемофильной и пневмококковой вакцин у часто и длительно болеющих детей с рецидивирующими средними отитами // *Вопросы современной педиатрии.* — 2006. — № 5 (5). — С. 24–28. [Garashchenko TI, Kostinov MP, Ilienکو LI, et al. Preventive and therapeutic application of hib and pneumococcal vaccines among children, who are prone to frequent and prolonged recurrent otitis media. *Current Pediatrics.* 2006;5(5):24–28. (In Russ.)]
9. Ильенко Л.И., Костинов М.П., Гарашенко М.В., и др. Иммунизация вакцинами для профилактики пневмококковой, гемофильной инфекции и гриппа у часто и длительно болеющих детей с хронической и часто рецидивирующей неспецифической инфекционной патологией бронхолегочной системы // *Вопросы современной педиатрии.* — 2006. — № 5 (4). — С. 27–30. [Ilienکو LI, Kostinov MP, Garashchenko MV, et al. Vaccine immunization for prevention of pneumococcal, haemophilus influenzae and flu among sickly children, who often suffer from persistent heterospecific infectious pathology of the bronchopulmonary system. *Current Pediatrics.* 2006;5(4):27–30. (In Russ.)]
10. *Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине / под ред. М.П. Костинова, А.Г. Чучалина. — М.: АТМО, 2016. — 128 с.* [Manual on clinical immunology in respiratory medicine. Eds. M.P. Kostinov, A.G. Chuchalin. Moscow; 2016. 128 p. (In Russ.)]
11. Чучалин А.Г., Биличенко Т.И., Осипова Г.Л., и др. Вакцинопрофилактика болезней органов дыхания в рамках первичной медико-санитарной помощи населению. Клинические рекомендации // *Пульмонология. Приложение.* — 2015. — № 2 (25). — С. 1–19. [Chuchalin AG, Bilichenko TN, Osipova GL, et al. Vaccine prevention of respiratory diseases in the framework of primary health care to the population. *Pulmonology.* 2015;2(25):1–19. (In Russ.)]
12. Рыжов А.А., Костинов М.П., Магаршак О.О. Применение вакцин против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций у лиц с хронической патологией // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* — 2004. — № 6 (19). — С. 24–27. [Ryzhov AA, Kostinov MP, Magarshak OO. Use of vaccines against pneumococcal and hemophilic type b infections in persons with chronic pathology. *Epidemiology and Vaccinoprophylaxis.* 2004;6(19):24–27. (In Russ.)]
13. Соловьева И.Л., Костинов М.П., Кусельман А.И. *Особенности вакцинации детей с измененным преморбидным фоном против гепатита В, кори, эпидемического паротита: монография.* — Ульяновск: УлГУ, 2006. — 296 с. [Solovieva IL, Kostinov MP, Kuselman AI. *Features of vaccination of children with a changed premorbid background against hepatitis B, measles, mumps: monograph.* Ulyanovsk; 2006. 296 p. (in Russ.)]
14. Костинов М.П. *Клинико-иммунологические особенности вакцинации АКДС-М и АДС-М препаратами детей с аллергическими заболеваниями: автореф. дис. ... д-ра мед. наук.* — М., 1993. — 47 с. [Kostinov M.P. *Clinical-immune features of DTP-M and DT-M vaccination for children with allergy: abstract of doctoral theme.* Moscow; 1993. 47 p. (In Russ.)]
15. Маркелова Е.В., Гушина Я.С., Костинов М.П., и др. Клинико-иммунологический эффект вакцинации «ПНЕВМО 23» детей с atopической бронхиальной астмой // *Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии.* — 2005. — № 2. — С. 83–85. [Markelova EV, Gushchina YaS, Kostinov MP, et al. Clinical and immunological effect produced by vaccination with “Pneumo 23” of children with atopical bronchial asthma. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* 2005;2:83–85. (In Russ.)]
16. Протасов А.Д., Жестков А.В., Лаврентьева Н.Е., и др. Эффект комплексной вакцинации против пневмококковой, гемофильной типа b инфекций и гриппа у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* — 2011. — № 4. — С. 80–84. [Protasov AD, Zhestkov AV, Lavrenteva NE, et al. Effect of complex vaccination against pneumococcal, haemophilus type b infections and influenza in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* 2011;4:80–84. (In Russ.)]
17. Лукачев И.В., Костинов М.П., Шабалина С.В. Бронхиальная астма и бактериальная инфекция // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* — 2003. — № 3. — С. 48–52. [Lukachev IV, Kostinov MP, Shabalina SV. Bronchial asthma and bacterial infection. *Epidemiology and Infectious Diseases.* 2003;3:48–52. (In Russ.)]
18. Рыжов А.А., Катасова Л.К., Костинов М.П., и др. Оценка влияния бактериальных вакцин «PNEUMO 23» и «АСТ-Н1В» на течение хронического воспалительного процесса органов дыхания у детей // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.* — 2005. — № 3. — С. 84–87. [Ryzhov AA, Kat-

- osova LK, Kostinov MP, et al. Evaluation of the influence of the bacterial vaccines PNEUMO-23 and ACT-HIB on the course of the chronic inflammatory process of the respiratory organs in children. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2005;3:84–87. (In Russ.)]
19. Ястребова Н.Е., Грищенко Н.В., Костинов М.П., и др. Опыт применения пневмококковых вакцин для изучения гуморального иммунитета // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. — 2012. — № 2. — С. 12–17. [Yastrebova NE, Grischenko NV, Kostinov MP, et al. Experience of application of pneumococcus vaccines for studies of humoral immunity. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2012;2:12–17. (In Russ.)]
 20. Ванеева Н.П., Ястребова Н.Е. Специфический иммунный ответ к отдельным капсульным полисахаридам Streptococcus Pneumoniae у здоровых доноров крови и лиц, иммунизированных пневмококковыми вакцинами // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. — 2015. — № 5. — С. 20–26. [Vaneeva NP, Yastrebova NE. Specific immune response to certain capsule polysaccharides of Streptococcus pneumoniae in healthy blood donors and individuals with immunized with pneumococcal vaccines. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2015;5:20–26. (In Russ.)]
 21. Протасов А.Д., Костинов М.П. Способ активации факторов противовирусной защиты у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Патент на изобретение № 2591809. 2016:8. [Protasov AD, Kostinov MP. *Method of enhancing non specific protection factors activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Patent for invention No. 2591809. 2016:8]. Available from: <https://findpatent.ru/patent/259/2591809.html>
 22. Протасов А.Д., Костинов М.П. Способ усиления активности факторов неспецифической защиты у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Патент на изобретение № 2600838. 2016:8. [Protasov AD, Kostinov MP. *A method of enhancing the activity of non-specific protection factors in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Patent for invention No. 2600838. 2016:8]. Available from: <https://findpatent.ru/patent/260/2600838.html>
 23. Протасов А.Д., Жестков А.В., Костинов М.П., и др. Способ формирования иммунологической памяти к антигенам Streptococcus pneumoniae пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Патент на изобретение № 2544168. 2015:6. [Protasov A.D., Zhestkov A.V., Kostinov M.P., et al. *Method for forming immunological memory to Streptococcus pneumoniae antigens in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Patent for invention No. 2544168. 2015:6.]. Available from: <https://findpatent.ru/patent/254/2544168.html>
 24. Dagan R. Relationship between immune response to pneumococcal conjugate vaccines in infants and indirect protection after vaccine implementation. *Expert Rev Vaccines*. 2019;18(6):641–661. doi: <https://doi.org/10.1080/14760584.2019.1627207>
 25. McLaughlin JM, Jiang Q, Gessner BD, et al. Pneumococcal conjugate vaccine against serotype 3 pneumococcal pneumonia in adults: A systematic review and pooled analysis. *Vaccine*. 2019;37(43):6310–6316. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.08.059>
 26. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults. *Vaccine*. 2013;31:3577–3584. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.04.085>
 27. Frenck RW Jr, Gurtman A, Rubino J, et al. Randomized, controlled trial of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered concomitantly with an influenza vaccine in healthy adults. *Clin Vaccine Immunol*. 2012;19(8):1296–1303. doi: <https://doi.org/10.1128/CVI.00176-12>
 28. Greenberg RN, Gurtman A, Frenck RW, et al. Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60–64 years of age. *Vaccine*. 2014;32(20):2364–2374. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.02.002>

334

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Костинов Михаил Петрович, д.м.н., профессор [*Michael P. Kostinov*, MD, PhD, Professor];
адрес: 105064, Москва, Малый Казенный пер., д. 5а [address: 5a M. Kazyonniy per., 105064, Moscow, Russia];
e-mail: monolit.96@mail.ru, SPIN-код: 5081-0740, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1382-940>

Протасов Андрей Дмитриевич, д.м.н., доцент [*Andrey D. Protasov*, MD, PhD, Assistant Professor];
e-mail: cross82@mail.ru, SPIN-код: 1058-2937, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8452-5776>

Жестков Александр Викторович, д.м.н., профессор [*Alexander V. Zhestkov*, MD, PhD, Professor];
e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru, SPIN-код: 2765-9617, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3960-830X>

Ястребова Наталья Евгеньевна, д.м.н., профессор [*Natal'ja E. Yastrebova*, MD, PhD, Professor];
e-mail: yastreb03@rambler.ru, SPIN-код: 4909-3156, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6911-1345>

Костинов Антон Михайлович, студент [*Anton M. Kostinov*, Student]; e-mail: mono469@gmail.com,
SPIN-код: 1156-1500, ORCID: 0000-0001-9665-1382

Власенко Анна Егоровна, к.т.н. [*Anna E. Vlasenko*, PhD in Technical Sciences]; e-mail: vlasenkoanna@inbox.ru,
SPIN-код: 3109-3024, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6454-4216>

Полещук Валентина Борисовна, к.м.н. [*Valentina B. Polishhuk*, MD, PhD]; e-mail: polischook@mail.ru,
SPIN-код: 6294-9253, ORCID: 0000-0003-0533-0909

Костинова Аристица Михайловна, аспирант [*Aristitsa M. Kostinova*, PhD Student]; e-mail: aristica_kostino@mail.ru,
SPIN-код: 2922-5274, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0584-2376>

Коровкина Елена Сергеевна, к.м.н. [*Elena S. Korovkina*, MD, PhD]; e-mail: eskorovkina@yandex.ru,
SPIN-код: 2909-0767, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8896-5808>

Рыжов Алексей Алексеевич, к.м.н. [*Aleksej A. Ryzhov*, MD, PhD]; e-mail: 5231201@mail.ru, SPIN-код: 7238-8285,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7759-2003>

Шмитько Анна Дмитриевна, к.м.н. [*Anna D. Shmit'ko*, MD, PhD]; e-mail: violadellanna@gmail.com,
SPIN-код: 5915-6625, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7280-6877>

Рецензия: Ф.И. Ершов «История вирусологии от Д.И. Ивановского до наших дней». —

М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. — 279 с.

Г.А. Галегов, А.В. Пронин

Национальный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Российская Федерация

Представлена рецензия на книгу Ф.И. Ершова «История вирусологии от Д.И. Ивановского до наших дней» издательства ГЭОТАР-Медиа, 2020 г.

Ключевые слова: рецензия, вирусология, история

Review: F.I. Ershov “History of Virology from D.I. Ivanovsky to the present day”. —

М.: GEOTAR-Media, 2020. — 279 p.

Georgiy A. Galegov, Alexander V. Pronin

National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya, Moscow, Russian Federation

A review for the book by F.I. Ershova “History of Virology from D.I. Ivanovsky to the present day”, publishing house GEOTAR-Media, 2020.

Key words: review, virology, history

Отечественная литература по общей и медицинской вирусологии обширна и многочисленна. В ней вирусы и вирусные инфекции отражены исчерпывающе и представлены и в отдельных монографиях, и во всеохватывающих руководствах по вирусологии. Вместе с тем в нашей литературе, да и в мировой давно ощущалось отсутствие специального отдельного издания, посвященного отечественной и мировой вирусологии, хотя известны отдельные статьи и главы по исторической тематике.

Рецензируемая книга по вирусологии написана известным ученым-вирусологом академиком РАН Феликсом Ивановичем Ершовым, который известен также как популяризатор вирусологической науки (автор нескольких книг) и даже как очаровательный художник-живописец. В этой книге вся вирусология излагается с позиций историзма и логической последовательности. Этому в полной мере способствовала энциклопедическая образованность автора.

Часть первая рецензируемого издания посвящена предыстории и, естественно, всемирно признанному открытию вирусов Дмитрием Иосифовичем Ивановским. Рассматриваются вопросы эволюции знаний о вирусах, и, что логично, представляется современная классификация вирусов.

Во второй части книги, названной «Тайное становится явным», автор рассказывает о строении вирионов, специфических особенностях вирусов и широчайшем их распространении на Земном шаре.

Часть третья определяющая — «Вирусы против всего живого». Здесь рассматриваются вирусы против людей, а также вирусы против животных и растений. Автор в интересной и увлекательной форме представляет читателю распространенные вирусные инфекции, вызываемые вирусами гриппа, герпеса, гепатитов, ВИЧ/СПИД-вирусом и даже коронавирусами.

Часть четвертая «Человечество против вирусов» представляет достижения в области контроля вирусных инфекций, рассказывает о вакцинах, химиопрепаратах, интерфероне. Добавим, что создание высокоспецифичного препарата — противогерпесвирусного лекарства, нуклеозида ацикловира, избирательно подавляющего синтез ви-

русной ДНК, — было удостоено Нобелевской премии (Джорд Хитчингс, Джеймс Блэк, Гертруда Элайон, 1988 г.).

В части пятой «Нерешенные проблемы вирусологии» представлены такие фундаментальные темы, как «родословная» вирусов, их эволюция, вирусы и рак. Последняя исключительно актуальна и в наше время. Автор четко и ясно излагает роль и значение вирусов в развитии злокачественных опухолей и проблеме вирусного канцерогенеза — от Пейтона Роуса и Льва Зильбера до Темина и Харольда цур Хаузена (Нобелевская премия).

В части шестой «Вирусы — друзья», как это ни парадоксально, представляются вирусы в качестве инструментов для решения важных биомедицинских и сельскохозяйственных проблем.

Весь текст книги (и ее макет) полностью отражает ее название.

Следует поблагодарить Ф.И. Ершова за то, что он, выполняя фактически сыновний долг, посвятил седьмую часть своей книги основателям отечественной вирусологии. Она отражает историзм отечественной и даже мировой вирусологии. Весь текст этой части проникнут чувством любви и глубокого уважения к нашим классикам — основателям российской вирусологической науки. Нельзя было не отразить (что автор и сделал) такой исторически значимый яркий эпизод вирусологии и медицины в целом, как открытие под руководством Л.А. Зильбера и при самом активном участии его сотрудников и учеников этиологии тогда сугубо сибирского, но широко распространенного заболевания энцефалит — открытие вируса клещевого энцефалита. Это было открытие мирового масштаба, учитывая колоссальную площадь распространения тяжелой инфекции, охватывающей территории Восточной Европы, Урала, огромного Сибирского региона и Дальнего Востока. Необходимо отметить, что в лаборатории Л.А. Зильбера был открыт специфический белок опухолей — фетопротейн. Эта разработка получила всемирную известность и признание. Лев Александрович Зильбер был дважды удостоен звания лауреата Государственной премии нашей страны.

Без волнения нельзя читать и о Михаиле Петровиче Чумакове, великом ученике Зильбера. Очень точно от-

ражен исключительно выдающийся вклад М.П. Чумакова в победу над полиомиелитом. Кратко, но достаточно информативно представлены материалы, посвященные выдающимся российским вирусологам — Анатолию Александровичу Смородинцеву и Валентину Дмитриевичу Соловьеву.

Исчерпывающе подробно представлен образ Виктора Михайловича Жданова — выдающегося вирусолога с мировым именем и деятеля отечественного здравоохранения. Как ученик и многолетний соавтор В.М. Жданова, Ф.И. Ершов обоснованно включил интересный текст, характеризующий Жданова как выдающуюся личность. Это очень яркий психологический очерк.

Деятельность наших отцов-основателей отечественной вирусологии успешно продолжают их ученики

и непосредственные последователи, а яркая деятельность Д.К. Львова, Н.В. Каверина, В.И. Агола, А.М. Бутенко, А.Ф. Бобкова и О.П. Жирнова получила мировую известность и признание, и автор книги — в их числе.

Прекрасно написано заключение. В предельно сжатой форме излагается многогранная роль вирусов в жизни человечества. Вирусы — спутники всего живого, Ф.И. Ершов включил в свою книгу цветную репродукцию своей очаровательной картины «Весна в Измайлово». Очень жизнеутверждающая живопись!

Книга Ф.И. Ершова, несомненно, заслуживает ее перевода на английский язык. Издание представляет большой интерес не только для медиков и биологов, но и для широкого круга читателей.