

СИБИРСКИЙ ЖУРНАЛ КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

ISSN print 2713-2927
ISSN online 2713-265X



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ ИЗДАНИЕ

The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine

SCIENCE AND PRACTICE PEER-REVIEWED JOURNAL

ТЕМА
ВЫПУСКА

Иммунитет, воспаление
и регенерация
в патогенезе
сердечно-сосудистых
заболеваний

- Обзоры и лекции
- Клинические исследования
- Клинические случаи



ТОМСКИЙ НИМЦ
НИИ КАРДИОЛОГИИ



2'2021
Том 36

ISSN print 2713-2927
ISSN online 2713-265X

Научно-исследовательский институт кардиологии
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»

СИБИРСКИЙ ЖУРНАЛ КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Журнал выходит ежеквартально с 1996 г.

Том 36, № 2, 2021

Cardiology Research Institute,
Tomsk National Research Medical Center,
Russian Academy of Sciences

THE SIBERIAN JOURNAL OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

The journal is published from 1996 quarterly

Volume 36, No. 2, 2021

Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины

Основная цель журнала — информирование читательской аудитории о новейших достижениях и перспективах развития отечественной и зарубежной медицинской науки, формирование научного мировоззрения, передача научной эстафеты от авторитетных исследователей молодым ученым, активная пропаганда принципов научно обоснованной клинической практики. Приоритетно публикуются работы, посвященные проблемам фундаментальной и прикладной кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, а также смежным научным дисциплинам. Наряду с обсуждением общемировых трендов большое внимание уделяется результатам исследования популяционных закономерностей, особенностям клинического течения и исходов, а также специфике оказания специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях и коморбидной патологии в экстремальных условиях сибирских территорий.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Р.С. Карпов

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/284>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0002-7011-4316>

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

С.В. Попов

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/352>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<https://orcid.org/0000-0002-9050-4493>

И.А. Трубачева

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/397>

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0003-1063-7382>

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Vladimir V. Alexi-Meskishvili

<http://www.ctsnet.org/home/valeximeskishvili>

M.D., Ph.D., Professor
German Heart Institute (Berlin, Germany)
<https://orcid.org/0000-0002-3945-1242>

Ottavio R. Alfieri

<https://www.radcliffcardiology.com/authors/ottavio-alfieri>

M.D., Ph.D., Professor
San Raffaele Scientific Institute, University Hospital (Milan, Italy)
<https://orcid.org/0000-0003-1065-8052>

Н.Д. Анфиногенова

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/213>

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0003-1106-0730>

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

С.Е. Пекарский

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/340>

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<https://orcid.org/0000-0002-4008-4021>

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

С.И. Карась

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/283>

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<https://orcid.org/0000-0001-6716-856X>

Г.В. Артамонова

<https://kemcardio.ru/o-kkcz/nii-kpssz/apparat-upravleniya/artamonova-galina-vladimirovna.html>

д-р мед. наук, профессор
Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, Россия)
<http://orcid.org/0000-0003-2279-3307>

Dmitriy N. Atochin

<http://cvrc.massgeneral.org/faculty/dmitriy-atochin-phd/>

M.D., Ph.D., Assoc. Professor
Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School (Boston, USA)
<https://orcid.org/0000-0002-2405-2070>

С.А. Афанасьев

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/216>

д-р мед. наук, профессор
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0001-6066-3998>

Л.И. Афтанас

<http://physiol.ru/structure/direktsiya/aftanas>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Сибирское отделение Российской академии наук; Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины (Новосибирск, Россия)
<https://orcid.org/0000-0003-3605-5452>

Л.С. Барбараш

<https://kemcardio.ru/nauka/fond-molodyix-uchyoniyix/barbarash-leonid-semenovich.html>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, Россия)
<http://orcid.org/0000-0001-6981-9661>

О.Л. Барбараш

<https://kemcardio.ru/o-kkcz/nii-kpsz/apparat-upravleniya/barbarash-olga-leonidovna.html>

д-р мед. наук, чл.-корр. РАН, профессор
Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, Россия)
<http://orcid.org/0000-0002-4642-3610>

А.А. Бощенко

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/227>

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0001-6009-0253>

А.В. Врублевский

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/241>

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0002-7981-8547>

А.А. Гарганеева

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/244>

д-р мед. наук, профессор
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0002-9488-6900>

В.В. Гафаров

<http://assa.bionet.nsc.ru/open/department/0d29208c-217b-11e2-ae25-0025226b781e/>

д-р мед. наук, профессор
Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук (Новосибирск, Россия)
<https://orcid.org/0000-0001-5701-7856>

Ю.И. Гринштейн

[https://krasgmu.ru/index.php?page\[common\]=user&id=1229](https://krasgmu.ru/index.php?page[common]=user&id=1229)

д-р мед. наук, профессор
Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации (Красноярск, Россия)
<https://orcid.org/0000-0002-4621-161>

Haim Danenberg

<http://www.hadassah-med.com/doctors/prof-danenberg-haim>

M.D., Ph.D., Professor
Head of Interventional Cardiology Unit, Dept. of Cardiology, Heart Institute (Jerusalem, Israel)
<https://orcid.org/0000-0002-1349-9627>

А.П. Дергилев

<http://ngmu.ru/users/40578>

д-р мед. наук, профессор
Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Новосибирск, Россия)
<https://orcid.org/0000-0002-8637-4083>

James M. Downey

<https://www.southalabama.edu/ishr/cvsimulation/JMDCVtable.htm>

Ph.D.
College of Medicine, University of South Alabama (Mobile, USA)
<https://orcid.org/0000-0002-3430-530X>

А.В. Евтушенко

http://wiki.ssmu.ru/index.php/Евтушенко_Алексей_Валерьевич

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, Россия)
<http://orcid.org/0000-0001-8475-4667>

Yi Zhang

https://www.researchgate.net/profile/Yi_Zhang240

Ph.D., Professor
Hebei Medical University (Hebei, China)
<https://orcid.org/0000-0003-0869-3940>

В.В. Калюжин

<http://www.ssmu.ru/ru/obrazovanie/departments/goster/kalyujin/>

д-р мед. наук, профессор
Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0001-9640-2028>

А.М. Караськов

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина (Новосибирск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0001-8900-8524>

Jaroslaw D. Kasprzak

https://www.researchgate.net/profile/Jaroslaw_Kasprzak

M.D., Ph.D., Professor
Medical University of Lodz, Bieganski Hospital (Lodz, Poland)
<https://orcid.org/0000-0002-5850-8187>

Julia Kzhyskowska

<https://persona.tsu.ru/home/UserProfile/7837>

д-р биол. наук, профессор
Гейдельбергский университет (Гейдельберг, Германия);
Томский государственный университет (Томск, Россия)
<https://orcid.org/0000-0003-0898-3075>

И.А. Ковалев

<http://pedklin.ru/staff/kovalyov-igor-aleksandrovich>

д-р мед. наук, профессор
Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
<http://orcid.org/0000-0002-9269-0170>

Frantisek Kolar

<http://www.heartacademy.org/phpwcm/index.php?09>

M.D., Ph.D., Professor
Institute of Physiology of the Czech Academy of Sciences (Prague, Czech Republic)
<https://orcid.org/0000-0002-8723-1826>

С.М. Комиссарова

<https://belmedtourism.com/vrachi/kardiologiya/konsultant-kardiolog/komissarova-s-m/>

д-р мед. наук
Республиканский научно-практический центр «Кардиология» (Минск, Республика Беларусь)
<http://orcid.org/0000-0001-9917-5932>

В.А. Кузнецов

<http://www.infarkta.net/for-patients/doctors/kuznetsov/>

д-р мед. наук, профессор
Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр (Тюмень, Россия)
<http://orcid.org/0000-0002-0246-9131>

Р.Д. Курбанов

д-р мед. наук, академик АН Узбекистана, профессор
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии (Республика Узбекистан)
<https://orcid.org/0000-0001-7309-2071>

Н.П. Митьковская

<https://www.bsmu.by/page/11/350/>

д-р мед. наук, профессор
Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Республика Беларусь)
<https://orcid.org/0000-0002-9088-721X>

Navin C. Nanda

https://www.researchgate.net/profile/Navin_Nanda

M.D., Ph.D., Professor
Echocardiography Laboratories at the University of Alabama (Birmingham, USA)
<https://orcid.org/0000-0002-9657-5620>

С.А. Некрылов

<http://www.if.tsu.ru/chair2/nekrylov.htm>

д-р ист. наук, профессор
Национальный исследовательский Томский государственный университет (Томск, Россия)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6504398728>

Eli Ovsyshcher

<https://www.semanticscholar.org/author/Eli-Ovsyshcher/14433397>

M.D., Ph.D., Professor
Soroka University Medical Center for Cardiology (Beer-Sheva, Israel)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6505953753>

И.В. Осипова

<http://www.agmu.ru/about/fakultet/lechebnyy-fakultet/kafedra-fakultetskoy-terapii/>

д-р мед. наук, профессор
Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Барнаул, Россия)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7005749604>

Natesa G. Pandian

https://www.researchgate.net/profile/Natesa_Pandian2

M.D., Professor
Heart & Vascular Institute, Hoag Hospital, Tufts University School of Medicine, Tufts Medical Center (Boston, USA)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7102263209>

Fausto J. Pinto

<https://esc365.escardio.org/Person/345-prof-pinto-fausto-jose>

M.D., Ph.D., Professor
Academic Center of Medicine of Lisbon (Lisbon, Portugal)
<http://orcid.org/0000-0002-8034-4529>

В.П. Пузырев

<http://onco.tnmc.ru/kontakty/personalii/tnmc/puzyrev-valeriy-pavlovich/>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0002-2113-4556>

А.Н. Репин

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/364>

д-р мед. наук, профессор
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0001-7123-0645>

В.В. Рябов

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/369>

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0002-4358-7329>

В.А. Труфакин

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины (Новосибирск, Россия)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7004708644>

Igor Feoktistov

<https://medschool.vanderbilt.edu/pharmacology/person/igor-feoktistov-ph-d-c-sc/>

M.D, Ph.D., Professor
Vanderbilt University (Nashville, USA)
<https://orcid.org/0000-0001-5611-7732>

Leon J. Frazin

https://www.vitals.com/doctors/Dr_Leon_Frazin.html

M.D., Ph.D.
UIC College of Medicine (Chicago, USA)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6701727743>

Michal Chudzik<https://www.pubfacts.com/author/Michal+Chudzik>

M.D., Professor

Medical University of Lodz (Lodz, Poland)

<https://orcid.org/0000-0001-8805-9688>**Е.Л. Чойнзонов**<http://onco.tnimc.ru/kontakty/personalii/tnimc/choynzonov-evgeniy-lkhamatsyrenovich/>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0002-3651-0665>**Е.В. Шляхто**http://www.almazovcentre.ru/?page_id=125

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия)

<http://orcid.org/0000-0003-2929-0980>**Jan Janousek**<http://www.fnmotol.cz/detske-kardiocentrum/vedeni-a-personal/>

M.D., Ph.D., Professor

Head of Children's Heart Centre, University Hospital Motol (Prague, Czech Republic)

<http://orcid.org/0000-0002-4932-1150>

С правилами по оформлению статей можно ознакомиться на сайте журнала по адресу:
<https://cardiotomsk.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

| | |
|--|--|
| История издания журнала | Регулярная публикация выпусков журнала началась в 1996 году после 65-летнего перерыва. Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук. |
| Периодичность | Ежеквартально |
| Префикс DOI | 10.29001 |
| ISSN print | 2713-2927 |
| ISSN online | 2713-265X |
| Свидетельство о регистрации средства массовой информации | Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Рег. номер: ПИ № ФС 77-78659 от 30.07.2020 |
| Стоимость одного выпуска | Свободная цена |
| Условия распространения материалов | Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License |
| Учредитель Издатель Редакция | Научно-исследовательский институт кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а Тел./факс: (3822) 55-84-10, e-mail: smj@cardio-tomsk.ru, http://www.cardio-tomsk.ru |
| Редакторы | О.М. Рудникович, Н.Н. Исаева, Н.Д. Анфиногенова |
| Переводчик | Н.Д. Анфиногенова |
| Логистик | Д.А. Дедков |
| Менеджер | Т.В. Тихонова |
| Оригинал-макет | ООО «Литбюро» 634055, Российская Федерация, Томск, ул. Королева, 4 |
| Тираж | 500 экз. |
| Типография | Журнал отпечатан на полиграфическом оборудовании Издательского дома Томского государственного университета 634050, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 36 |
| Выход в свет | 29.06.2021 |

The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine

The journal allows readers to get acquainted with the latest developments in medical science and practice. It promotes ideals and integrity that the leaders of Siberian medicine have been committed to. Primary remit of the journal focuses on the key questions of cardiology, cardiac surgery, and related scientific disciplines. We encourage publication of papers addressing the etiology, pathogenesis, epidemiology, clinical presentation, state-of-the-art diagnostics, prevention, treatment, cardiovascular comorbidities, rehabilitation, and improvement of medical care for cardiovascular patients.

EDITOR-IN-CHIEF

Rostislav S. Karpov

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/284>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-7011-4316>

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

Sergey V. Popov

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/352>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0002-9050-4493>

Irina A. Trubacheva

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/397>

M.D., Dr. Sci. (Med.)

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0003-1063-7382>

EDITORIAL BOARD

Vladimir V. Alexi-Meskishvili

<http://www.ctsnet.org/home/valeximeskishvili>

M.D., Ph.D., Professor

German Heart Institute (Berlin, Germany)

<https://orcid.org/0000-0002-3945-1242>

Ottavio R. Alfieri

<https://www.radcliffecardiology.com/authors/ottavio-alfieri>

M.D., Ph.D., Professor

San Raffaele Scientific Institute, University Hospital (Milan, Italy)

<https://orcid.org/0000-0003-1065-8052>

Nina D. Anfinogenova

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/213>

Dr. Sci. (Med.)

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0003-1106-0730>

SCIENTIFIC EDITOR

Stanislav E. Pekarsky

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/340>

M.D., Dr. Sci. (Med.)

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0002-4008-4021>

EXECUTIVE SECRETARY

Sergey I. Karas

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/283>

Dr. Sci. (Med.)

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0001-6716-856X>

Galina V. Artamonova

<https://kemcardio.ru/o-kkcz/nii-kpssz/apparat-upravleniya/artamonova-galina-vladimirovna.html>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

<http://orcid.org/0000-0003-2279-3307>

Dmitriy N. Atochin

<http://cvrc.massgeneral.org/faculty/dmitriy-atochin-phd/>

M.D., Ph.D., Assoc. Professor

Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School (Boston, USA)

<https://orcid.org/0000-0002-2405-2070>

Sergey A. Afanasiev

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/216>

Dr. Sci. (Med.), Professor

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-6066-3998>

Lubomir I. Aftanas<http://physiol.ru/structure/direktsiya/aftanas>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Research Institute of Physiology and Basic Medicine (Novosibirsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0003-3605-5452>**Leonid S. Barbarash**<https://kemcardio.ru/nauka/fond-molodyix-uchyoniyx/barbarash-leonid-semenovich.html>

M.D., Dr. Sci. (Med), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-6981-9661>**Olga L. Barbarash**<https://kemcardio.ru/o-kkcz/nii-kpsz/apparat-upravleniya/barbarash-olga-leonidovna.html>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-4642-3610>**Alla A. Boshchenko**<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/227>

M.D., Dr. Sci. (Med.)

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-6009-0253>**Alexander V. Vrublevskiy**<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/241>

M.D., Dr. Sci. (Med.)

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-7981-8547>**Alla A. Garganeeva**<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/244>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-9488-6900>**Valeriy V. Gafarov**<http://assa.bionet.nsc.ru/open/department/0d29208c-217b-11e2-ae25-0025226b781e/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0001-5701-7856>**Yury I. Greenstein**[https://krasgmu.ru/index.php?page\[common\]=user&id=1229](https://krasgmu.ru/index.php?page[common]=user&id=1229)

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0002-4621-161>**Haim Danenberg**<http://www.hadassah-med.com/doctors/prof-danenberg-haim>

M.D., Ph.D., Professor

Head of Interventional Cardiology Unit, Dept. of Cardiology, Heart Institute (Jerusalem, Israel)

<https://orcid.org/0000-0002-1349-9627>**Alexander P. Dergilev**<http://ngmu.ru/users/40578>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0002-8637-4083>**James M. Downey**<https://www.southalabama.edu/ishr/cvsimulation/JMDCVtable.htm>

Ph.D.

College of Medicine, University of South Alabama (Mobile, USA)

<https://orcid.org/0000-0002-3430-530X>**Alexey V. Evtushenko**http://wiki.ssmu.ru/index.php/Евтушенко_Алексей_Валерьевич

M.D., Dr. Sci. (Med.)

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-8475-4667>**Yi Zhang**https://www.researchgate.net/profile/Yi_Zhang240

Ph.D., Professor

Hebei Medical University (Hebei, China)

<https://orcid.org/0000-0003-0869-3940>**Vadim V. Kalyuzhin**<http://www.ssmu.ru/ru/obrazovanie/departments/goster/kalyuzhin/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Siberian State Medical University (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-9640-2028>**Alexander M. Karaskov**

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

E. Meshalkin National Medical Research Center (Novosibirsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-8900-8524>**Jaroslaw D. Kasprzak**https://www.researchgate.net/profile/Jaroslaw_Kasprzak

M.D., Ph.D., Professor

Medical University of Lodz, Bieganski Hospital (Lodz, Poland)

<https://orcid.org/0000-0002-5850-8187>**Julia Kzhyshkowska**<https://persona.tsu.ru/home/UserProfile/7837>

Ph.D., Dr. Sci. (Biol.), Professor

University of Heidelberg (Heidelberg, Germany); Tomsk State University (Tomsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0003-0898-3075>**Igor A. Kovalev**<http://pedklin.ru/staff/kovalyov-igor-aleksandrovich>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-9269-0170>

Frantisek Kolar

<http://www.heartacademy.org/phpwcm/index.php?09>

M.D., Ph.D., Professor
Institute of Physiology of the Czech Academy of Sciences (Prague, Czech Republic)
<https://orcid.org/0000-0002-8723-1826>

Svetlana M. Komissarova

<https://belmedtourism.com/vrachi/kardiologiya/konsultant-kardiolog/komissarova-s-m/>

M.D., Dr. Sci. (Med.)
Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology" (Minsk, Belarus Republic)
<http://orcid.org/0000-0001-9917-5932>

Vadim A. Kuznetsov

<http://www.infarkta.net/for-patients/doctors/kuznetsov/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor
Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tyumen, Russia)
<http://orcid.org/0000-0002-0246-9131>

Ravshanbek D. Kurbanov

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Uzbekistan Academy of Sciences, Professor at the Republican Specialized Cardiology Center (Tashkent, Uzbekistan)
<https://orcid.org/0000-0001-7309-2071>

Natalya P. Mitkovskaya

<https://www.bsmu.by/page/11/350/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor
Belarus State Medical University (Minsk, Belarus Republic)
<https://orcid.org/0000-0002-9088-721X>

Navin C. Nanda

https://www.researchgate.net/profile/Navin_Nanda

M.D., Ph.D., Professor
Echocardiography Laboratories at the University of Alabama (Birmingham, USA)
<https://orcid.org/0000-0002-9657-5620>

Sergey A. Nekrylov

<http://www.if.tsu.ru/chair2/nekrylov.htm>

Dr. Sci. (History), Professor
Tomsk State University (Tomsk, Russia)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6504398728>

Eli Ovsyshcher

<https://www.semanticscholar.org/author/Eli-I-Ovsyshcher/14433397>

M.D., Ph.D., Professor
Soroka University Medical Center for Cardiology (Beer-Sheva, Israel)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6505953753>

Irina V. Osipova

<http://www.agmu.ru/about/fakultet/lechebnyy-fakultet/kafedra-fakultetskoy-terapii/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor
Altay State Medical University (Barnaul, Russia)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7005749604>

Natesa G. Pandian

https://www.researchgate.net/profile/Natesa_Pandian2

M.D., Professor
Heart & Vascular Institute, Hoag Hospital, Tufts University School of Medicine, Tufts Medical Center (Boston, USA)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7102263209>

Fausto J. Pinto

<https://esc365.escardio.org/Person/345-prof-pinto-fausto-jose>

M.D., Ph.D., Professor
Academic Center of Medicine of Lisbon (Lisbon, Portugal)
<http://orcid.org/0000-0002-8034-4529>

Valeriy P. Puzyrev

<http://onco.tnimc.ru/kontakty/personalii/tnimc/puzyrev-valeriy-pavlovich/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor
Research Institute for Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)
<http://orcid.org/0000-0002-2113-4556>

Alexey N. Repin

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/364>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor
Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)
<http://orcid.org/0000-0001-7123-0645>

Vyacheslav V. Ryabov

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/369>

M.D., Dr. Sci. (Med.)
Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)
<http://orcid.org/0000-0002-4358-7329>

Valery A. Trufakin

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor
Scientific Research Institute of Physiology and Basic Medicine (Novosibirsk, Russia)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7004708644>

Igor Feoktistov

<https://medschool.vanderbilt.edu/pharmacology/person/igor-feoktistov-ph-d-c-sc/>

M.D, Ph.D., Professor
Vanderbilt University (Nashville, USA)
<https://orcid.org/0000-0001-5611-7732>

Leon J. Frazin

https://www.vitals.com/doctors/Dr_Leon_Frazin.html

M.D., Ph.D.
UIC College of Medicine (Chicago, USA)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6701727743>

Michal Chudzik<https://www.pubfacts.com/author/Michal+Chudzik>

M.D., Professor

Medical University of Lodz (Lodz, Poland)

<https://orcid.org/0000-0001-8805-9688>**Evgeny L. Choyzonov**<http://onco.tnmc.ru/kontakty/personalii/tnmc/choyzonov-evgeniy-lkhamatsyrenovich/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-3651-0665>**Evgeny V. Shlyakhto**http://www.almazovcentre.ru/?page_id=125

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia)

<http://orcid.org/0000-0003-2929-0980>**Jan Janousek**<http://www.fnmotol.cz/detske-kardiocentrum/vedeni-a-personal/>

M.D., Ph.D., Professor

Head of Children's Heart Centre, University Hospital Motol (Prague, Czech Republic)

<http://orcid.org/0000-0002-4932-1150>

| | |
|--|---|
| History of publication of the journal | Regular publication of the Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine has been restarted in 1996 after 65-year gap. The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine is included in the list of peer-reviewed journals recommended for publication of the results of doctoral theses for academic degrees of Candidate and Doctor of Medical Sciences |
| Frequency | Quarterly |
| DOI Prefix | 10.29001 |
| ISSN print | 2713-2927 |
| ISSN online | 2713-265X |
| Mass media registration certificate | The Journal is registered in the Federal Service for Supervision of IT and Communications No. FS 77-78659, 30.07.2020 |
| The cost of one issue | Free price |
| Content distribution terms | This content is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License |
| Founder Publisher Editorial office | Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation Tel./fax 7 (8-3822) 55-84-10, e-mail: smj@cardio-tomsk.ru, http://www.cardio-tomsk.ru |
| Editors: | O.M. Rudnikovich, N.N. Isaeva, N.D. Anfinogenova |
| Translator: | N.D. Anfinogenova |
| Logistician: | D.A. Dedkov |
| Manager: | T.V. Tikhonova |
| Original layout: | OOO "Litburo" 4, Koroleva str., Tomsk, 634055, Russian Federation |
| Circulation | 500 copies |
| Printing house | Tomsk State University Publishing House 36, Lenina str., Tomsk, 634050, Russian Federation |
| Date of issue | June 29, 2021 |



СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

От научных редакторов номера 12 From the editors of the issue

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

REVIEWS AND LECTURES

Рябов В.В., Алексеева Я.В., Гомбожапова А.Э., Соколова Я.В., Карпов Р.С.
Атеросклероз. Макрофаги. Вирусные инфекции

14 Ryabov V.V., Alekseeva Y.V., Gombozhapova A.E., Sokolova Y.V., Karpov R.S.
Atherosclerosis. Macrophages. Viral infections

Денисенко О.А., Чумакова С.П., Уразова О.И.
Эндотелиальные прогениторные клетки: происхождение и роль в ангиогенезе при сердечно-сосудистой патологии

23 Denisenko O.A., Chumakova S.P., Urazova O.I.
Endothelial progenitor cells: Origin and role of angiogenesis in cardiovascular diseases

Колосова М.В., Павлюкова Е.Н., Неклюдова Г.В., Карпов Р.С.
Перспективы применения грудного молока в индивидуальной регенеративной медицине детского возраста

30 Kolosova M.V., Pavlyukova E.N., Neklyudova G.V., Karpov R.S.
Prospects for the use of breast milk in individual regenerative medicine of childhood age

Влюбчак О.В., Дутова С.В., Романова И.П.
Особенности фармакотерапии артериальной гипертензии у некоторых категорий пациентов

36 Vlyubchak O.V., Dutova S.V., Romanova I.P.
Features of antihypertensive pharmacotherapy in patients with metabolic syndrome and diabetes mellitus

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

CLINICAL INVESTIGATIONS

Кологривова И.В., Суслова Т.Е., Кошельская О.А., Харитоновна О.А., Трубачева О.А., Кравченко Е.С.
Циркулирующие FoxP3+ Т-лимфоциты при хронической ишемической болезни сердца: взаимосвязь с тяжестью атеросклероза и состоянием обмена липидов

45 Kologrivova I.V., Suslova T.E., Koshelskaya O.A., Kharitonova O.A., Trubacheva O.A., Kravchenko E.S.
Circulating FoxP3+ T-lymphocytes in chronic coronary artery disease: Associations with the severity of atherosclerosis and lipid metabolism

Саранчина Ю.В., Дутова С.В., Килина О.Ю., Ханарин Н.В., Кулакова Т.С.
Особенности продукции интерлейкина-19 у пациентов с атеросклерозом

52 Saranchina J.V., Dutova S.V., Kilina O.Y., Khanarin N.V., Kulakova T.S.
Features of interleukin-19 production in patients with atherosclerosis

Керчева М.А., Рябов В.В., Ребенкова М.С., Ким Б., Рябцева А.Н., Колмаков А.А., Гомбожапова А.Э., Кзышкowska Ю.Г.
Особенности макрофагальной инфильтрации почек у пациентов с инфарктом миокарда

61 Kercheva M.A., Ryabov V.V., Rebenkova M.S., Kim B., Ryabtseva A.N., Kolmakov A.A., Gombozhapova A.E., Kzhyshkowska J.G.
Features of renal macrophage infiltration in patients with myocardial infarction

Огуркова О.Н., Павлюкова Е.Н., Суслова Т.Е.
Исследование содержания кардиотрофина-1 в сыворотке крови у пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией и пациентов с тяжелой левожелудочковой дисфункцией

70 Ogurkova O.N., Pavlyukova E.N., Suslova T.E.
Serum levels of cardiotrophin-1 in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy and in patients with severe left ventricular dysfunction

Коренева Е.А., Денисевич Т.Л., Мрочек А.Г., Стельмашок В.И.
Комбинированный протокол дистантного ишемического кондиционирования как метод кардиопротекции у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

76 Koreneva E.A., Denisevich T.L., Mrochek A.G., Stelmashok V.I.
Combined protocol for remote ischemic conditioning as the method of cardioprotection in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction

Украинец Р.В., Корнева Ю.С.
Поляризация макрофагального клеточного центра в процессе эволюции эндометриоидной кисты яичника

84 Ukrainets R.V., Korneva Y.S.
Polarization of macrophage cellular center during endometrioid cyst evolution

**Климов А.В., Салахутдинова З.В., Пронина Н.А.,
Кузнецов Г.А.**

Дифференциальная диагностика эндотипов
аллергического ринита

**Фатькина Ю.В., Степаненко Н.П., Берестнева О.Г.,
Лызин И.А.**

Опыт реабилитации детей с хроническим
пиелонефритом в условиях промышленного города

**Калыбекова А.Т., Рахмонов С.С., Лукинов В.Л.,
Чернявский А.М.**

Сравнительная эффективность и безопасность би-
атриальной и левопредсердной аблации в хирургическом
лечении длительно персистирующей формы фибрилля-
ции предсердий при сопутствующем аортокоронарном
шунтировании у больных ишемической болезнью сердца

**Малов А.А., Калиничева Ю.Б., Садыкова Д.И.,
Красноперова О.В., Петрушенко Д.Ю., Мельникова Ю.С.**

Возможности магнитно-резонансной томографии
сердца и магнитно-резонансной ангиографии
магистральных сосудов у детей с транспозицией
магистральных сосудов

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

**Насрашвили Г.Г., Кузнецов М.С., Панфилов Д.С.,
Лелик Е.В., Саушкин В.В., Кожанов Р.С., Козлов Б.Н.**

Первый случай протезирования почечной артерии
сосудистым стент-графтом при реновисцеральном
дебраншинге

**Кузнецов М.С., Насрашвили Г.Г., Панфилов Д.С.,
Афанасьева Н.Л., Козлов Б.Н.**

Применение комбинированного способа
воздействия воздушно-плазменного потока
и экзогенного оксида азота для санации
внутрисердечных очагов инфекции

ЮБИЛЕИ

**92 Klimov A.V., Salahutdinova Z.V., Pronina N.A.,
Kuznetsov G.A.**

Differentiating the endotypes in allergic rhinitis

98 Fatkina J.V., Stepanenko N.P., Berestneva O.G., Lyzin I.A.

Experience of rehabilitation in children with chronic
pyelonephritis living in industrial city

**107 Kalybekova A.T., Rakhmonov S.S., Lukinov V.L.,
Chernyavskiy A.M.**

Comparative efficacy and safety of biatrial versus left
atrial ablation in the surgical treatment of long-standing
persistent atrial fibrillation with concomitant coronary
artery bypass grafting in patients with ischemic heart
disease

**115 Malov A.A., Kalinicheva Y.B., Sadykova D.I.,
Krasnooperova O.V., Petrushenko D.Yu., Melnikova Y.S.**

Capabilities of cardiac magnetic resonance imaging and
magnetic resonance angiography of the great vessels in
children with transposition of the great vessel

CLINICAL CASES

**123 Nasrashvili G.G., Kuznetsov M.S., Panfilov D.S., Lelik E.V.,
Saushkin V.V., Kozhanov R.S., Kozlov B.N.**

The first case of renal artery prosthetics using a vascular
stent graft during renovisceral debranching

**128 Kuznetsov M.S., Nasrashvili G.G., Panfilov D.S.,
Afanasieva N.L., Kozlov B.N.**

Combined interventional method of air-plasma flow and
exogenous nitric oxide for the debridement of intracardiac
infectious sites

135 JUBILEES

Глубокоуважаемые коллеги!



Иммунитет является структурной и функциональной системой организма, определяющей как стратегию, так и тактику защиты от внешних патогенов, раковых клеток и токсичных метаболитов. Эпидемия COVID-19 продемонстрировала, что иммунитет человека может находиться в принципиально разных состояниях активации. Часть людей успешно, и даже бессимптомно, справляются с SARS-CoV-2. Вместе с тем для определенных индивидуумов SARS-CoV-2 смертелен. Состояние иммунитета определяет вероятность заболевания не только вирусными и бактериальными, но и онкологическими, сердечно-сосудистыми, метаболическими и нейродегенеративными заболеваниями. Состояние иммунитета является ключевым фактором для приживания или отторжения имплантатов у пациентов с ортопедическими проблемами, после тяжелых онкологических операционных вмешательств, с сердечно-сосудистыми заболеваниями, нуждающихся в стентировании аорты или установке левожелудочкового аппарата вспомогательного кровообращения. Иммунные клетки осуществляют как системную, так и локальную регуляторные функции в тесном взаимодействии с нервной и сосудистой системами. Генетическая программа объясняет только часть патологий иммунитета. Современные исследования показывают, что как степень, так и спектр эффективных иммунных реакций определяется эпигенетическим программированием.

Инновационные исследования в области иммунопатологии и иммунотерапии основаны на использовании передовых аналитических подходов, биофизических методологий и модельных систем. Необходимым уровнем планирования исследований, оценки интерпретации и систематизации данных являются биоинформатические технологии. Биоинформатические подходы позволяют нам в ближайшем будущем идентифицировать молекулярные и клеточные мишени для иммунотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, обеспечат возможность моделирования высокоспецифичных синтетических неорганических и органических соединений для блокировки патологических ферментативных и сигнальных взаимодействий в клетках системы врожденного иммунитета.

Принципиально важным и наиболее актуальным направлением исследований является установление механизмов памяти врожденного иммунитета. В данную память могут быть заложены программы риска развития воспаления, индуцированные высококалорийной диетой в детском возрасте, локальными хроническими заболеваниями, часто повторяющимися или хроническими вирусными инфекциями, хроническим стрессом. Данные факторы могут повлиять на эпигенетический код клеток-предшественников циркулирующих моноцитов и тканевых макрофагов и значительно повысить риск сердечно-сосудистых заболеваний как известной (например, вирусной или метаболической) этиологии, так и идиопатических сердечных патологий.

Особое внимание заслуживает тема новых материалов для имплантатов в случае регенерации сердца. Тканевые макрофаги являются первичным и основным звеном иммунитета, которое принимает решение о совместимости имплантата с органом или тканью пациента. Несмотря на высококачественные механические и антикоррозийные свойства, часто используемый для производства имплантатов титан и его сплавы вызывают патологические иммунные реакции у 50% пациентов с сердечной недостаточностью, для которых жизненно необходима имплантация вспомогательного желудочкового устройства. В настоящий момент передовые лаборатории, включая нашу лабораторию трансляционной биомедицины в ТГУ и отдел врожденного иммунитета Института трансфузионной медицины и иммунологии медицинского факультета Маннгейм Университета Гейдельберга, активно работают над многофункциональными иммуномодулирующими биоматериалами на полимерной основе и покрытиями для титановых имплантатов. Данные разработки будут обладать максимальными противовоспалительными и заживляющими свойствами и смогут широко применяться в регенеративной медицине.

Таким образом, эффективная и персонализированная иммунотерапия сердечно-сосудистых заболеваний должна основываться на знании фундаментальной иммунологии, трансляции законов функционирования иммунной системы в виде биомаркеров наличия и стадии заболевания, медикаментозного управления межклеточными взаимодействиями, на разработке принципиально новых инструментов для иммунокоррекции эпигенетической иммунной памяти и создании умных материалов для имплантатов.

Prof. Dr. Julia Kzhyshkowska

Head of Dept. of Innate Immunity and Tolerance Institute of Transfusion Medicine and Immunology,
Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Germany;
Laboratory of Translational Cellular and Molecular Biomedicine,
National Research Tomsk State University, Russian Federation

Дорогие коллеги!



Второй выпуск издания «Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины» в 2021 году посвящен вопросам иммунитета, инфекции, воспаления, регенерации. Можно провести параллели между современным всеобщим интересом к иммунитету в связи с новой коронавирусной инфекцией и началом 80-х годов, когда был описан синдром приобретенного иммунодефицита вирусной природы. Именно в конце прошлого века наблюдался рост финансирования исследований в области иммунологии, что привело к значительному прогрессу в методологии этой науки. Современная пандемия показала острую необходимость новых знаний, методов, подходов в области иммунологии, вакцинопрофилактики, цитокиновой и антицитокиновой терапии. Авторы обзора, который открывает этот номер журнала, отмечают, что появление новой коронавирусной инфекции обострило актуальность существующих вопросов в области кардиологии и привело к появлению новых, связанных с влиянием вирусов на атеросклеротический процесс и развитие сердечно-сосудистых осложнений. В обзоре анализируются ассоциированные с вирусами иммунные механизмы, способствующие развитию атеросклероза. В разделе «Обзоры и лекции» представлена работа томских авторов, посвященная эндотелиальным прогениторным клеткам, в статье освещаются вопросы идентификации популяций этих клеток, их мобилизация и хоминг, роль в ангиогенезе при сердечно-сосудистой патологии. В следующей статье раздела авторы доказывают связанную со стволовыми/прогениторными клетками специ-

фическую функциональную роль грудного молока в развитии детского сердца и формировании сосудов, описывают феномен материнского микрохимеризма, обсуждают перспективы применения грудного молока в индивидуальной регенеративной медицине детского возраста. Анализ данных крупных исследований позволил коллегам из Абакана определить основные принципы выбора препаратов для антигипертензивной фармакотерапии пожилых пациентов.

Оригинальные статьи раздела «Клинические исследования» посвящены различным аспектам иммунитета и воспаления. Представлены результаты по изучению у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца транскрипционного фактора forkhead box protein P3, главного регулятора активности Т-регуляторных лимфоцитов и маркера иммунорегуляторного дисбаланса. Собственные данные коллег из Абакана, касающиеся особенностей продукции интерлейкина-19 у пациентов с атеросклерозом, позволили авторам сделать вывод о противовоспалительной роли этого цитокина. В следующей статье обсуждается диагностическая значимость цитокина кардиотрофина-1 у пациентов с диастолической сердечной недостаточностью при гипертрофической кардиомиопатии. Описаны особенности фенотипического состава макрофагальной инфильтрации почек у пациентов с инфарктом миокарда, показаны взаимосвязи с клинико-anamnestическими данными у пациентов с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений. Статья авторов из Смоленска посвящена функционированию эндометрий-ассоциированных макрофагов, показаны основные этапы взаимодействия макрофагального клеточного центра ткани эндометриальной гетеротопии с другими клеточными популяциями. В другой работе раскрываются перспективы нового направления в изучении эндотипов аллергического ринита, а именно исследование нейромиметных взаимодействий в срыве аллергической толерантности при данной патологии. Группой авторов представлен интересный опыт реабилитации детей с хроническим пиелонефритом в условиях промышленного города, дана оценка эффективности различных схем восстановительного лечения.

Коллеги из Минска (Беларусь) представили разработанный комбинированный протокол дистантного ишемического кондиционирования как метод кардиопротекции у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. В статье из Казани авторы продемонстрировали возможности магнитно-резонансной томографии и магнитно-резонансной ангиографии в комплексном обследовании детей с различными типами транспозиции магистральных сосудов на до- и послеоперационном этапах. Коллеги из Новосибирска в своей статье приводят данные сравнительного анализа одномоментной биатриальной и левопредсердной хирургической аблации предсердий, проводимой у пациентов с длительно персистирующей формой фибрилляции предсердий с сопутствующей ишемической болезнью сердца, которым требуется аортокоронарное шунтирование.

В разделе «Клинические случаи» опубликованы две статьи, посвященные актуальным проблемам сердечно-сосудистой хирургии. В первом клиническом случае применен сосудистый стент-графт при протезировании почечной артерии в рамках гибридного лечения пациента с диссекцией аорты. Во втором случае при хирургическом лечении протезного инфекционного эндокардита аортального клапана в качестве способа санации инфекционного очага использована комбинированная обработка воздушно-плазменным потоком и экзогенным оксидом азота с помощью аппарата «Глазон».

От имени редакции журнала выражаем благодарность авторам, которые приняли участие в формировании настоящего выпуска.

Суслова Татьяна Евгеньевна,

канд. мед. наук, заведующий отделением клинической лабораторной диагностики Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-14-22>

УДК 616.13-004.6:612.017:[616.988:578]

Атеросклероз. Макрофаги. Вирусные инфекции

В.В. Рябов^{1, 2, 3}, Я.В. Алексеева^{1, 2}, А.Э. Гомбожапова^{1, 2},

Я.В. Соколова¹, Р.С. Карпов^{1, 2}

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

² Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

³ Национальный исследовательский Томский государственный университет, 634050, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 36

Аннотация

Появление новой коронавирусной инфекции обострило актуальность существующих вопросов и привело к появлению новых, связанных с влиянием вирусов на атеросклеротический процесс и развитие сердечно-сосудистых осложнений. Как известно, атеросклероз является многофакторным, липид-контролируемым системным воспалительным процессом. Известен ряд вирусов, ассоциированных с поддержанием воспаления за счет долгосрочной персистенции и репликации вирусов в макрофагах, что изменяет их пластичность. Используя различные механизмы воздействия на макрофаги, вирусы могут вызывать проатерогенный цитокиновый ответ. Недостаточно данных относительно влияния вирусных инфекций на изменение пластичности моноцитов/макрофагов и возможностей контроля воспаления в атерогенезе. Сохраняется вопрос является ли причинной или ассоциативной связь между вирусными заболеваниями и атеросклерозом. В данном обзоре мы обобщаем и анализируем связанные с вирусами механизмы, способствующие развитию атеросклероза.

| | |
|--|---|
| Ключевые слова: | атеросклероз, вирусные инфекции, воспаление, макрофаги, латентные вирусные инфекции, осложнения атеросклероза. |
| Конфликт интересов: | авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. |
| Прозрачность финансовой деятельности: | никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах. |
| Для цитирования: | Рябов В.В., Алексеева Я.В., Гомбожапова А.Э., Соколова Я.В., Карпов Р.С. Атеросклероз. Макрофаги. Вирусные инфекции. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2021;36(2):14–22. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-14-22 . |

Atherosclerosis. Macrophages. Viral infections

Vyacheslav V. Ryabov^{1, 2, 3}, Yana V. Alekseeva^{1, 2},

Aleksandra E. Gombozhapova^{1, 2}, Yana V. Sokolova¹, Rostislav S. Karpov^{1, 2}

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

² Siberian State Medical University, 2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

³ National Research Tomsk State University, 36, Lenin ave., Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

The emergence of new COVID-19 infection aggravated the existing issues and gave rise to new challenges associated with the impact of viruses on the atherosclerotic process and development of cardiovascular complications. Atherosclerosis is

Алексеева Яна Валерьевна, e-mail: Marckova.Yanochka@yandex.ru.

a multifactorial disease and its progression is largely determined by dyslipidemia and chronic low-grade systemic vascular inflammation. There are a number of viruses known to be involved in maintaining the inflammatory state through the prolonged viral persistence and replication in the macrophages whose plasticity changes due to the infection. The viruses can trigger the pro-atherogenic cytokine response through the diverse macrophage-dependent mechanisms. There is lack of data regarding impact of viral infections on the monocyte/macrophage plasticity and possible control of inflammation in atherogenesis. It is still unclear whether the relationships between the viral diseases and atherosclerosis are causal or merely associative. In this review, we summarize and critically analyze the current state of knowledge regarding the virus-related mechanisms promoting atherosclerosis.

| | |
|------------------------------|--|
| Keywords: | atherosclerosis, viral infections, inflammation, macrophages, latent viral infection, atherosclerosis complications. |
| Conflict of interest: | the authors do not declare a conflict of interest. |
| Financial disclosure: | no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. |
| For citation: | Ryabov V.V., Alekseeva Y.V., Gombozhapova A.E., Sokolova Y.V., Karpov R.S. Atherosclerosis. Macrophages. Viral infections. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2021;36(2):14–22. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-14-22 . |

Introduction

Atherosclerosis is a multifactorial lipid-driven systemic inflammatory process [1]. Despite the advances in studying atherosclerosis, we are still far from reaching clear understanding of the mechanisms provoking plaque rupture, the role of plasticity of monocytes/macrophages, and the potential to control inflammation in atherogenesis. The emergence of new Coronavirus (2019-nCoV, COVID-19) has led to increased recognition of a significant role of viral infections in the onset and progression of atherosclerosis [2]. Moreover, the COVID-19 pandemic gave rise to new questions concerning the impact of viruses on the immune cells, especially macrophages.

The macrophages are multifunctional cells able to phagocyte modified low-density lipoproteins and to polarize towards either pro-inflammatory (M1) or anti-inflammatory (M2) phenotypes [2–4]. Despite the ongoing research on macrophage role in the progression of atherosclerotic lesion, the underlying mechanisms in the development of complicated and unstable plaques remain unclear [3]. There is a theory considering the ability of macrophages to change their programmed differentiation upon interaction with lipoproteins. Coronary angiography data obtained in routine clinical settings indicate that up to 14% patients suffer from myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA) [5]. It is important to elucidate the mechanisms of the development of unstable atherosclerotic plaques in this cohort of patients and to identify targets that can be modified in order to prevent recurrent events.

Macrophages are the promising targets for research because there is a potential for directing their differentiation towards a required cellular subpopulation. Furthermore, there is evidence that macrophage plasticity is modified by various infectious agents contributing to viral persistence, reproduction, and migration to other tissues [6]. The ability of macrophages to act as a reservoir for the infectious agents potentially altering the activity of nuclear receptors and cytokine and coagulation responses has once again renewed interest in the viral hypothesis of atherogenesis. Research on the relationships between viruses and the atherosclerotic process became more relevant after the success of studies investigating the effects of viruses on

cancer progression [7, 8]. A striking example is the creation of human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical cancer [9]. The following question arises: does the absence of such a breakthrough in the investigation of interactions between the atherosclerotic process and viruses indicate the absence of a relationship or does it simply mean that there are barriers, which still do not allow us to demonstrate such a connection? However, ongoing research provides indisputable evidence of a link between index vascular events and viral infections [10]. Numerous case-control and cohort studies demonstrated that the influenza vaccine has a pronounced protective effect against major vascular events, reducing the incidence of these cases by 20–70% in primary and secondary prevention settings [11]. Similar conclusions were obtained when studying the effects of herpes zoster on the destabilization of atherosclerotic plaques [10]. Given the results of these studies, is it possible to suggest that the next step in the treatment of atherosclerosis will be the emergence of a vaccine? In this review, we have gathered evidence of both direct and indirect effects of viruses on the pathogenesis of atherosclerosis, as well as the role of macrophages in the development and progression of this disease.

Concepts of atherosclerosis

There are several theories of atherosclerosis [1, 7]. One of the original theories refers to the infiltration concept focusing on the interconnection between atheroma development and the processes of infiltration, imbibition, and perfusion of the blood vessels by lipids. Based on the theory of infiltration, the cholesterol-associated concept was proposed by the Russian pathomorphologist N. Anichkov in 1913 [7].

The epidemiological studies have been performed to search for a confirmation of cholesterol-associated theory. In 1948, the Framingham Heart Study proved the essential role of hypercholesterolemia in the occurrence of coronary artery disease (CAD) [11]. Monitoring of 5,000 subjects for over 30 years showed that the risk of morbidity and mortality caused by CAD is twice as high as in cases where the serum cholesterol level is 6.5 mmol/L and higher, compared with the cases where serum cholesterol level is less than 5.2 mmol/L [12]. Performed epidemiological studies have also proved the relationships between the decreased level of total cholesterol

and its atherogenic fractions (LDL) with reduced risk of CAD development. Obtained data led to the development of lipid-lowering drugs, which affected the main pathogenic factor in the atherosclerosis progression, and the era of statins began after the completion of Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) [13].

The results of numerous clinical studies demonstrated a significant reduction of cardiovascular morbidity and mortality in the individuals administered with statins for primary and secondary prevention [14]. Today, HMG-CoA reductase inhibitors or statins are the first line therapy for atherogenic dyslipidemia. However, in some cases, an appropriate response to statins therapy is absent or insufficient. Thereby, a search for new targets continues. Recently, a new class of lipid-lowering drugs, inhibitors of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), has been created. These drugs contribute to reducing the rates of serum cholesterol and its fractions through inhibition of the PCSK9 protein, which in turn, is involved in the regulation of LDL receptor expressions [15].

Alongside the study of hypercholesterolemia influence, the role of vascular wall in atherogenesis was vigorously investigated [1, 16]. W. Meyer (1949) and H. Bredt (1969) found that the vascular endothelial damage is the first stage in the initiation of atherosclerotic process further followed by infiltration of the vascular wall with lipids [17–20]. According to the response-to-injury hypothesis proposed by R. Ross and J. Glomset in 1973, endothelial lesion triggers a chain of events such as platelet adhesion, platelet secretion of growth factors, smooth muscle cell proliferation, and monocyte migration.

The revision of vascular wall involvement in the formation of atherosclerotic plaques led to the development of N.N. Anichkov's infiltration theory and further creation of an infiltration-combinational concept, which, along with hypercholesterolemia, considers other factors damaging to the vascular wall [1, 17, 18]. The most widely observed risk factors of atherosclerosis are hypertension, hyperglycemia, obesity, smoking, and heredity [16]. However, the relationships between the incidence of cardiovascular complications and viral infections may also play an essential role beyond the traditional risk factors [18], but data in this area remain extremely controversial.

Regardless of a trigger that causes vascular wall damage, it leads to the activation of inflammation. Disruption of endothelial structure and function causes the migration of monocytes, which further transform into the macrophages and finally into the foam cells due to phagocytosis of atherogenic lipoproteins. In addition to the phagocytosis of oxidized low-density lipoproteins, the inflammatory cells secrete pro-inflammatory cytokines, chemotaxins, and growth factors, which promote the persistent inflammatory fibroproliferative reaction in the vessels [20]. In this regard, atherosclerosis has been considered a state of chronic sterile inflammation. The severity of atherosclerotic plaque infiltration by the inflammatory cells is associated with the burden of atherosclerosis, hyperproduction of a wide range of cytokines and chemokines with pro-inflammatory activities, and increases in the serum concentrations of immunological biomarkers, primarily of high sensitive C-reactive protein (hsCRP) and interleukin 6 (IL-6). These processes correlate with the worsening of atherosclerotic vascular lesion and the development of cardiovascular complications irrespective of serum concentration of lipids and confirm the key role of inflammation in atherogenesis [19, 21–25].

In search for new means of influencing atherosclerosis, researchers proposed to inhibit the pro-inflammatory cytokines in order to treat atherosclerosis. Indeed, Canakinumab, a monoclonal antibody inhibiting IL-1 β , and Colchicine were tested in the recently completed the CANTOS and COLCOT trials. These trials showed a significant reduction in the frequency of combined endpoint compared with placebo and provided evidence for a decrease in the number of cardiovascular events by inhibiting the inflammatory response [26].

The role of macrophages in the atherosclerosis progress

The key cells of atherogenesis are the macrophages that perform a protective function as the scavenger cells phagocytosing atherogenic lipoproteins. Being present at all stages of atherosclerotic process, the macrophages become the main source of inflammatory mediators. In addition, the macrophages lead to atheroma instability due to the production of matrix metalloproteinases [27]. The macrophages have become a subject of scientific interest due to their ability to be polarized into two directions. The classical path of differentiation results in the formation of the first type of cells, M1. The second type of macrophage, M2, forms due to the activation of the alternative pathway. The process of differentiation into the various functional types of macrophages (M1/M2) depends on multiple cytokines [27, 28].

The macrophage polarization towards M1 direction is accompanied by the secretion of proinflammatory mediators such as IL-1 β , IL-6, sTLR, TNF- α , matrix metalloproteinases, chemokines, and platelet growth factors, which initiate and maintain inflammation in the atheroma [29]. There are also alternative ways for the activation of macrophages (M2 phenotype), which, vice versa, are capable of suppressing inflammation in the atherosclerotic plaque. The associated IL-10 blocks the formation of M1 macrophage phenotype fulfilling a protective and restrictive role in the progression of atherogenesis [30].

The results of experimental works performed on mice show that the M2 phenotype of macrophages is suppressed with the predominance of pro-inflammatory signals. The introduction of IL-13, a cytokine activating polarization in the alternative way, leads to formation of M2 macrophages, which contribute to the inhibition of inflammation in the atheromas and thereby positively influence the course of atherosclerotic process [30–32]. Macrophage plasticity is regulated based on the principle of negative feedback [33]. The development of strategies for depletion or inactivation of macrophages involved in the proinflammatory cytokine responses may potentially modulate the atherosclerotic process.

Effects of latent viral infections on macrophages

Circulating monocytes and macrophages perform many functions including the involvement in protecting the body against viral infections. However, the contact of the virus with the monocyte/macrophage does not always lead to the elimination of the infection. To date, it has been proven that more than 35 viral agents belonging to 13 different families are capable of persistence in the inflammatory cells [30]. Using monocytes/macrophages as a reservoir, the viral agents can be activated due to their reduced immunoreactivity and spread to target cells [31]. The interaction between the viruses and monocytes/macrophages activates the signaling pathways leading to the production of pro-inflammatory cytokines, thereby causing cell polarization along the classical pathway

maintaining chronic inflammation in the presence of latent infection. The presence of risk factors combined with an increased level of pro-inflammatory cytokines contributes to the progression of atherosclerotic process [28, 29].

Latent viral infections and atherosclerosis

The development of advanced technologies, which were previously unavailable, resulted in an increasing interest in the viral hypothesis of atherogenesis. According to this hypothesis, viral infections can cause both the development and destabilization of atherosclerotic plaques leading to cardiovascular events [29–34]. This idea still remains controversial and requires further investigation. One of the challenges consists in the multifactorial nature of proatherogenic properties of viral agents. The presence of more than one latent infection also complicates the identification of a correlation between the viruses and atherosclerosis [35]. In addition to direct viral effects on the endothelium, many viruses mediate indirect effects on the vascular wall through

the activation of a systemic inflammatory response [36]. Today, there is a large range of infections associated with the development of atherosclerosis [37]. These include the following viruses: Herpesviridae family viruses, enteroviruses, hepatitis viruses, influenza viruses, human immunodeficiency virus, and human papillomavirus. Bacterial infections also play a role, but this review focuses on the role of viruses in the development of atherosclerosis [33–42].

Viruses of the Herpesviridae family

Members of the Herpesviridae family are distinguished by their high prevalence, pantropism to tissues as well as their capacity for lifelong persistence. The Herpesviridae family consists of three subfamilies, namely: alpha herpesviruses, beta herpesviruses, and gamma herpesviruses [40]. They differ by the affinity to certain cell types and the spectrum of activity. Eight types of this virus are pathogenic to humans [41]. General characteristics of the members of the Herpesviruses family are presented in Table 1.

Table 1. General characteristics of Herpesviruses

| Name | Sub-family | Type of infected cells | | Effect on a cell during lytic infection | Disease |
|--|------------|---|--|---|--|
| | | Lytic infection | Latent infection | | |
| Herpes simplex virus type 1 (HSV 1) | Alpha | Epithelial, endothelial and smooth muscle cells | Neurons | Cytolysis | Oral (herpetic stomatitis, labial herpes), less often, genital herpes, ophthalmic herpes, herpetic meningoencephalitis, pneumonitis, ganglionitis, autoimmune lesions of the nervous system |
| Herpes simplex virus type 2 (HSV 2) | Alpha | Epithelial, endothelial and smooth muscle cells | Neurons | Cytolysis | Oral, but more often genital herpes, neonatal herpes |
| Varicella virus | Alpha | Epithelial and endothelial cells | Neurons | Cytolysis | Varicella zoster as well as ganglionitis, acute demyelinating inflammatory polyneuropathy (Guillain-Barre syndrome) |
| Cytomegalovirus (CMV, HSV type 5) | Beta | Hematopoietic, epithelial, endothelial, smooth muscle cells and fibroblasts | Macrophages, lymphocytes, epithelial cells | Cytomegaly | Congenital lesions of the CNS, retinopathy, sialadenitis. When generalizing CMV infection: cytomegalovirus, hepatitis, cytomegalovirus, pneumonitis; cytomegaly in immunodeficiency and in patients after an organ transplant; mononucleosis syndrome; retinitis, colitis or neuroinfection with AIDS as well demyelinating diseases of the nervous system |
| Herpes simplex virus type 6 (HSV 6) | Beta | CD4+ cells, myeloid cells | Monocytes, macrophages | Cytomegaly | Acute skin lesions in children (roseola infantum) or exanthema |
| Herpes simplex virus type 7 (HSV 7) | Beta | T- and B-lymphocytes | T-lymphocytes | Cytomegaly | Is a likely cause of chronic syndrome fatigue and can also cause lymphoproliferative diseases. Often coexists with Herpesvirus type 6 |
| Epstein-Barr virus (EBV, HSV type 4) | Gamma | T and B lymphocytes, epithelial and smooth muscle cells | B-lymphocytes | Lymphoproliferative disorders | Infectious mononucleosis, Burkitt's lymphoma, CNS lymphomas in patients with immunodeficiency, post-transplant syndrome lymphoproliferative syndrome, nasopharyngeal carcinoma, hairy leukoplakia of the tongue, possibly also chronic fatigue syndrome besides hypothalamic syndrome, autoimmune processes, lesions of the endocrine organs |
| Herpes simplex virus type 8 (HSV 8) CD19 | Gamma | CD19+ B-lymphocytes, salivary gland epithelium | Plasmacytoid dendritic cells | Lymphoproliferative disorders | Kaposi's sarcoma in HIV-seronegative people, Kaposi's sarcoma associated with HIV infection and AIDS, lymphoproliferative diseases: primary exudate lymphoma, multifocal Castleman disease |

Herpes simplex virus (HSV) type 1 and 2

Active studies of HSV effects on atherosclerosis began in 1970s when atherosclerotic-like changes were found in the microscopy of arteries of hens suffering from Marek's disease [42]. The hypothesis that HSV types 1 and 2 can activate the processes of atherogenesis, coagulation, and platelet aggregation was put forward. The ongoing work is still controversial. However, increasing number of studies confirm the relationships between HSV and atherogenesis. In 2016, Y.P. Wu et al. performed a meta-analysis of 17 studies investigating the associations of HSV with atherosclerosis. The results showed that the infections with HSV type 1 and

type 2 are associated with an increased risk of developing both atherosclerosis (mainly type 1 HSV) and coronary events (HSV type 1 and type 2) [43–45].

The mechanisms of atherogenic HSV effects are very diverse [39] and implicated in the modulation of all elements of atherogenesis including vascular endothelium, smooth muscle cells, and lipoproteins. Endothelial dysfunction during HSV infection occurs in three ways. The first pathway is associated with a decrease in the synthesis and surface expression of heparin sulfate-proteoglycan and thrombomodulin by endothelial cells. The second mechanism initiates the expression of glycoprotein C on the

surface of the endothelium forming the site of attachment for prothrombinase, thereby enhancing the production of thrombin and the adhesion of platelets. The third mechanism enhances the migration and adhesion of the inflammatory cells by increasing the expression of Fc-receptor, C3b binding, and viral glycoprotein E [43]. The effects of HSV infection on cholesterol metabolism have been poorly studied, but the changes contributing to the progression of atherosclerosis have been identified. HSV type 1 increases the activity of HMG-CoA reductase and reduces the hydrolysis of cholesterol while increasing its synthesis. It was also found that type 1 HSV increases binding of lipoproteins to LDL receptors. Data showed that HSV can trigger smooth muscle cells proliferation and contribute to the accumulation of lipids in the cells [30]. The HSV-infected cells express receptors that can bind to monocytes, thereby increasing inflammation and increasing the likelihood of plaque instability. Moreover, HSV increases adhesion and platelet aggregation of the infected cells *in vitro* [30].

Epstein-Barr virus

There are plenty of publications demonstrating the relationships between atherosclerosis and the Epstein-Barr virus (EBV). Detection of antibodies to EBV reaches 90–95% in the adult population, which is demonstrated by the widespread prevalence of this infection. Most frequently, EBV is asymptomatic and persistent for a long time in the human body. However, by reducing the reactivity of the organism, the viral infection is capable of activation. Primarily, EBV affects B-lymphocytes, although this virus has been recently detected in the monocytes/macrophages, vascular endothelial cells, bone marrow cells, and the epithelial cells of the gastric mucosa, larynx, urethra, cervical canal, and vagina [46, 47]. B-lymphocytes are supposed to transport the virus into the endothelium and epithelium through the monocytes/macrophages, contributing to its further spread [48]. In addition to direct infection and the damage of vascular endothelium through cytolysis during the transition to the lytic form of infection, there is an indirect mechanism that implements acute ischemic events. Indeed, studies conducted by Philip F. Binkley *et al.* showed that, upon reactivation of the latent EBV infection, the enzyme deoxyuridine triphosphate nucleotidohydrolase (dUTPase) is synthesized activating the monocytes and macrophages and triggering a cascade of pro-inflammatory cytokines involving IL-6. The dUTPase affects the endothelium by increasing the expression of ICAM-1 and, thereby, enhancing the adhesion of the immune cells. This mechanism of action is potentially involved in the atherosclerosis progression and atheroma instability [47, 48].

Cytomegalovirus

Studies focusing on the role of cytomegalovirus (CMV) infection in atherogenesis remain controversial [49, 50]. The earliest evidence of the presence of CMV-specific nucleic acid fragments derived from progressive atherosclerotic plaques has been demonstrated using *in-situ* hybridization. The results of the work were demonstrated by electron microscopy, and subsequent studies supported them with *in-situ* dot-blot hybridization technology, polymerase chain reaction, and the study of the level of IgM antibodies against CMV. Some researchers identified the presence and replication of CMV directly in atherosclerotic plaques, suggesting a direct effect of the virus on the development of atherosclerosis. Later, re-

searchers proposed hypotheses that CMV is involved in the activation of endothelial cell apoptosis through the CMV-specific antibodies. Data showed that CMV infection is associated with three vascular diseases: primary atherosclerosis, restenosis after balloon angioplasty, and post-transplantation atherosclerosis. However, the results, generated by different research groups, still contradict each other. For instance, despite all positive results, M.C. Borgia studied 152 individuals and did not find any positive correlation between the development of atherosclerotic plaque instability and persistent systemic CMV infection [50].

However, the study of CMV infection is associated with a number of difficulties. The main challenge, which may cause contradictory results, is the ability of CMV to persist in a macroorganism for a long time. The interaction of CMV with monocytes through the protein receptors, $\beta 1$ and $\beta 3$ integrins, and epidermal growth factor EGFR increases cell motility and also promotes the migration of monocytes into the tissues and their transformation into the macrophages. Despite the lack of viral gene expression, individual studies observed changes caused by the activation of infected monocytes, which led to the formation of the pro-inflammatory monocyte/macrophage phenotype contributing to the spread of viral infection and triggering the pro-inflammatory cytokine cascade [51].

According to Koon-Chu Yaiw *et al.*, one of the mechanisms of CMV involvement in atherosclerosis consists in the induction of mRNA expression for 5-lipoxygenase, which, in turn, catalyzes the conversion of arachidonic acid to leukotrienes. This process triggers local inflammation in the vascular wall and leads to the further progression of cardiovascular pathology. Moreover, according to this study, inflammation itself can also become a trigger for CMV reactivation, release from the latent state, and further replication [52].

Another possible mechanism is proposed by M. Rabczyński *et al.* who demonstrated the relationships between the infectious process and atherosclerosis through heat shock proteins (HSPs). Antibodies against CMV are able to recognize certain epitopes of human HSPs and thus cause autoimmune reactions damaging to the vascular endothelium. The hypothesis, put forward by A. Assinger, suggests a possible effect of the virus on the platelets. CMV is able to transmit activating signals that stimulate the migration of the leukocytes through the activation of TLR-2 platelet receptors [53].

Enteroviruses

Enterovirus infections are characterized by tropism for cardiomyocytes. However, they are also considered triggers of the atherosclerotic process. Members of this family are ubiquitous and distinguished by a widespread virus infection among a healthy population. Enteroviruses are RNA-containing viruses of the Picornaviridae family of the Enterovirus genus. In the traditional classification, four groups of enteroviruses are recognized including polioviruses, Coxsackie viruses type A and B, and ECHO viruses (Enteric Cytopathic Human Orphan) [54] (Table 2).

In 2003, a group of researchers from different countries led by Maria M. Zanone found out that type B Coxsackieviruses are associated with the increased release of adhesive molecules such as ICAM-1 and VCAM-1, especially during the first 40 days of infection. ICAM-1 leads to an increase in leukocyte adhesion whereas VCAM-1 leads to an increase in lymphocyte and monocyte counts.

Table 2. General characteristics of the representatives of Enteroviruses

| Name | Group | Serotypes | Tropism | Effect on cells | Forms of damage | Disease |
|------------|-------|-------------------------------|---|--|--|---|
| Poliovirus | | 1 (the highest pathogenicity) | Grey matter of the spinal cord (motoneurons) and brainstem (motor cranial nerve nuclei) brain membranes | Pycnosis, degenerative changes, eosinophilic inclusions, Crystalline viruses. Cell death | Inapparent Abortive Meningeal Paralytic | Poliomyelitis |
| | | 2 (medium pathogenicity) | | | | |
| | | 3 (least pathogenicity) | | | | |
| Coxsackie | A | 23 | Peripheral nerve endings | Complete cell degeneration, pycnosis of the nucleus and cytoplasm, viral plaques (cytopathic effect) | Diffuse myositis with trophic paralysis (newborn mice) | Serous meningitis (2-4, 6,7,9,10), Herpangina (2-6,8,10), Acute pharyngitis (10,21), Exanthema of the mouth and limbs (5,16), poliomyelitis similar diseases (1,2,5,7-9,21), Hepatitis (4,9,20) |
| | B | 6 | Multi-organ tropism | Well multiplied in cell culture | Spastic paralysis (newborn mice) | Encephalitis, myocarditis, peri-endocarditis, sporadic paralysis, poliomyelitis |
| ECHO | | 33 | Polytropism, including the central nervous system, striated muscles, intestines. | Degeneration Cytopathic effect | Myositis and paralysis (mouse) | Liver failure, SARS, aseptic meningitis, polio-like diseases, fulminant encephalomyocarditis in newborns |

The microcirculatory endothelium can hide the presence of a viral infection for a long time, increasing the number of adhesion molecules and the synthesis of cytokines. The hypothesis of this study was based on the assumption that the endothelium of large epicardial vessels and the microcirculation reacts differently to viral infection. In addition, the response to different strains of the virus may also vary. In this regard, the purpose of the work was to study the susceptibility of the human endothelium to different subtypes of Coxsackieviruses, in particular, CVB-3, -4, and -5. The immunophenotypes of infected cells (adhesion molecules and HLA), costimulation, and the duration of infection persistence were analyzed. Data showed that the microcirculatory endothelium plays a decisive role in determining the tropism of viruses and further pathogenesis of the disease [55, 56]. In regard to the damaging effects of Coxsackieviruses on the endothelium, the researchers believe that autoimmune reactions may be caused by viral load through the mechanisms related to molecular mimicry. Viruses can induce both the expression of HLA II molecules on the cell surface making them targets for recognition and the activation of autoreactive T-cells. There are data suggesting the role of Coxsackieviruses as the mediators of cytotoxic effects. This, in turn, can cause the progression of the disease and sustain infection in the body for a long time [56]. The persistence of infection is confirmed by previous *in vivo* studies of the heart, skeletal muscles, the central nervous system, and *in vitro* studies of human kidney cells, vascular endothelium, and pancreatic islets [57]. The presence of infection in these cultures was associated with the enhanced production of such cytokines as platelet growth factor A/B, tissue growth factor beta 1/2, tumor necrosis factor alpha, and interferon alpha [56, 57].

HIV infection

The unprecedented growth of HIV infection has led to a significant accumulation of the information about the structure of the pathogen, the course of the disease, and the complications associated with it. One of the discoveries was the detection of the relationships between the virus and progression of atherosclerosis [36]. Cardiovascular complications in HIV-infected patients develop at a young

age and the atherosclerotic process rapidly progresses often in the form of multi-vessel coronary artery disease. It is important to note that the risk of cardiovascular events is high in both men and women. Several studies investigating the effects of HIV on the progression of atherosclerosis in women show that HIV infection is an independent risk factor for early cardiovascular events in non-menopausal women. One study showed that the number of RNA copies exceeding 500 is associated with an extremely high risk of ischemic events [58, 59].

The causative agent of HIV infection belongs to the family Retroviridae characterized by T-lymphotropic effects on the host organism. The viral genome is represented by RNA; however, a distinctive feature of the virus is the ability to synthesize DNA on an RNA template using the reverse transcriptase enzyme. There is a suggestion that the macrophages play a dominant role as a source of HIV. These cells become a cause of tissue damage at the late stages of disease progression after depletion of CD4+ T-cell pool. One experimental trial showed a close link between HIV and macrophages [58].

Immunodeficiency virus promotes all mechanisms of atherogenesis. HIV infection causes inflammation whereas immunodeficiency leads to hypercoagulation, dyslipidemia, insulin resistance, and endothelial dysfunction. Damage to the endothelium is associated with a direct toxic effect of the virus. An increase in IL-6 in the mononuclear cells leads to the initiation and maintenance of chronic inflammation in atherosclerotic plaque [59].

Influenza A virus

Acute infections can also lead to atheroma instability. The relationship between the influenza virus and myocardial infarction has been actively studied. Influenza virus belongs to the RNA-containing viruses of the Orthomyxoviridae family represented by 3 genera: A, B, and C. The influenza virus A is the most pathogenic and the most studied in the concept of atherosclerosis progression.

The first assumptions about possible relationships between viral infections and cardiovascular events were made back in 1900 during the flu pandemic in Europe and the United States when cardiovascular mortality sharply

increased. This hypothesis finds more and more evidence in the ongoing research. According to the results of meta-analysis, there is a significant association of the influenza A virus with the development of instability of an atherosclerotic plaque. Ten out of 14 completed studies showed that the number of hospitalizations for acute myocardial infarction increases during influenza pandemic [60]. Given the availability of influenza vaccine, it was essential to track how its use affected the development of acute myocardial infarction. To achieve this goal, researchers studied the effects of the vaccination against influenza A virus on the incidence of myocardial infarction. The studies showed that the vaccination against influenza A reduced the risk of myocardial infarction by 29%, being second only to statins in preventing the development of cardiovascular events [60].

Influenza virus affects several elements of atherosclerosis resulting in atheroma destabilization. Upon onset, viremia exerts a cytotoxic effect on the macrophages and vascular endothelium. In addition to the direct mechanism of atherosclerotic plaque destabilization, studies identified the mechanism enhancing inflammation via the cytokines IL-6 and TNF- α , which, in turn, increase damage to the endothelial

wall. Changes in the coagulation due to increases in thrombin and fibrinogen lead to the development of hypercoagulation status [60].

Conclusion

In summary, it is vital to improve our understanding of the inflammatory nature of atherosclerotic disease and develop targeted therapies affecting the inflammatory process. The activation of pro-inflammatory cytokine cascades by monocytes and macrophages is the most universal mechanism of atherosclerotic process. New data emerge showing the involvement of monocytes and macrophages in the proatherogenic effects of viruses. Being a reservoir for various viral agents, these inflammatory cells not only become a source of chronic inflammation but also can contribute to spreading the viruses to other organs and tissues. The study of relationships between the viruses, macrophages, and atherosclerosis is a new and promising area of research, which may explain pivotal questions regarding etiology and pathogenesis of atherosclerotic process. It may ultimately contribute to discovering new targets for prevention and treatment of atherosclerosis.

References

- Frangogiannis N.G. The immune system and the remodeling infarcted heart: cell biological insights and therapeutic opportunities. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2014;63(3):185–195. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000003.
- Chistiakov D.A., Bobryshev Y.V., Orekhov A.N. Changes in transcriptome of macrophages in atherosclerosis. *J. Cell. Mol. Med.* 2015;19(6):1163–1173. DOI: 10.1111/jcmm.12591.
- Medbury H.J., Williams H., Fletcher J.P. Clinical significance of macrophage phenotypes in cardiovascular disease. *Clinical and Translational Medicine.* 2014;3(1):e63. DOI: 10.1186/s40169-014-0042-1.
- Colin S., Chinetti-Gbaguidi G., Staels B. Macrophage phenotypes in atherosclerosis. *Immunological Reviews.* 2014;262(1):153–166. DOI: 10.1111/imr.12218.
- Ballesteros-Ortega D., Martínez-González O., Gómez-Casero R.B., Quintana-Díaz M., de Miguel-Balsa E., Martín-Parra C. et al. Characteristics of patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA) from the ARIAM-SEMICYUC registry: development of a score for predicting MINOCA. *Vasc. Health Risk Manag.* 2019;13:57–67. DOI: 10.2147/VHRM.S185082.
- Zhang L., Wang C.C. Inflammatory response of macrophages in infection. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2014;13(2):138–152. DOI: 10.1016/S1499-3872(14)60024-2.
- Quillard T., Franck G., Mawson T., Folco E., Libby P. Mechanisms of Erosion of Atherosclerotic Plaques. *Curr. Opin. Lipidol.* 2017;28(5):434–441. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000440.
- Karpov R.S., Dudko V.A. Atherosclerosis: pathogenesis, health clinic, functional diagnostics, treatment. Tomsk: STT; 1998:672 (In Russ.).
- Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;47(8):7–12. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.09.068.
- Aronov D.M., Lupanov V.P. Some aspects of the pathogenesis of atherosclerosis. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias.* 2011;1:48–56 (In Russ.).
- Wong N.D., Levy D. Legacy of the Framingham heart study: Rationale, design, initial findings, and implications. *Glob. Heart.* 2013;8(1):3–9. DOI: 10.1016/j.ghart.2012.12.001.
- Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Ray K., Borén J., Andreotti F., Watts G.F. et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: Current status. *Eur. Heart J.* 2010;31(23):2844–2853. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq386.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *The Lancet.* 1994;344(8934):1383–1389. DOI: 10.1016/S0140-6736(94)90566-5.
- Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi I., Libby P., Raichlen J.S., Ballantyne C.M. et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA.* 2006;295(13):1556–1565. DOI: 10.1001/jama.295.13.jpc60002.
- Chaudhary R., Garg J., Shah N., Sumner A. PCSK9 inhibitors: A new era of lipid lowering therapy. *World J. Cardiol.* 2017;9(2):76–91. DOI: 10.4330/wjc.v9.i2.76.
- Catapano A.L., Graham I., Backer G.D., Wiklund O., Chapman M.J., Drexel H. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur. Heart J.* 2016;37(39): 2999–3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272.
- Jenson H.B. Viral infections of humans. Epidemiology and control; 3rd ed. *Yale J. Biol. Med.* 1990;63(1):65–66.
- Hansson G.K. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001;21(12):1876–1890. DOI: 10.1161/hq1201.100220.
- Shah P., Bajaj S., Virk H., Bikina M., Shamon F. Rapid Progression of Coronary Atherosclerosis: A Review. *Thrombosis.* 2015;634938:6. DOI: 10.1155/2015/634938.
- Galkina E., Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis. *Annu. Rev. Immunol.* 2009;27:165–197. DOI: 10.1146/annurev.immunol.021908.132620.
- Rogacev K.S., Cremers B., Zawada A.M., Seiler S., Binder N., Ege P. et al. CD14, CD16 monocytes independently predict cardiovascular events: A cohort study of 951 patients referred for elective coronary angiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012;60(16):1512–1520. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.07.019.
- Gordon S., Martinez F.O. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions. *Immunity.* 2010;32(5):593–604. DOI: 10.1016/j.immuni.2010.05.007.
- Gombozhapova A.E., Rogovskaya Yu.V., Rebenkova M.S., Kzhyshkovskaya Yu.G., Ryabov V.V. CD68 and STABILIN-1 positive macrophages in postinfarction myocardial regeneration. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;151(11):56–61 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2017-11-56-61.
- Murray P.J., Wynn T.A. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nat. Rev. Immunol.* 2011;11(11):723–737. DOI: 10.1038/nri3073.
- Moore K., Sheedy F., Fisher E. Macrophages in atherosclerosis: A dynamic balance. *Nat. Rev. Immunol.* 2013;13(13):709–721. DOI: 10.1038/nri3520.
- Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T., MacFadyen J.G., Chang W.H., Ballantyne C. et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N. Engl. J. Med.* 2017;377(12):1119–1131. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914.
- Nikitina E., Larionova I., Choinzonov E., Kzhyshkowska J. Monocytes and macrophages as viral targets and reservoirs. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(9):2821. DOI: 10.3390/ijms19092821.
- Okabe Y., Medzhitov R. Tissue biology perspective on macrophages. *Nat. Immunol.* 2016;17(1):9–17. DOI: 10.1038/ni.3320.
- Gordon S., Plüddemann A., Martinez Estrada F. Macrophage heterogeneity in tissues: Phenotypic diversity and functions. *Immunol. Rev.* 2014;262(1):36–55. DOI: 10.1111/imr.12223.

30. Campbella L.A., Rosenfeld M.E. Infection and atherosclerosis development. *Arch. Med. Res.* 2015;46(5):269–284. DOI: 10.1016/j.arcmed.2015.05.006.
31. Ellis R.W. Infection and coronary heart disease. *J. Med. Microbiol.* 1997;46(7):535–539. DOI: 10.1099/00222615-46-7-535.
32. Lawson J.S. Multiple infectious agents and the origins of atherosclerotic coronary artery disease. *Front. Cardiovasc. Med.* 2016;3:30. DOI: 10.3389/fcvm.2016.00030.
33. Rezaee-Zavareh M.S., Tohidi M., Sabouri A., Ramezani-Binabaj M., Saadeghi-Ghahrodi M., Einollahi B. Infectious and coronary artery disease. *ARYA Atheroscler.* 2016;12(1):41–49.
34. Jha H.C., Mittal A. Impact of viral and bacterial infections in coronary artery disease patients. *World J. Transl. Med.* 2013;2(3):49–55. DOI: 10.5528/wjtm.v2.i3.49.
35. Dahala U., Sharmab D., Dahal K. An Unsettled Debate about the Potential Role of Infection in Pathogenesis of Atherosclerosis. *J. Clin. Med. Res.* 2017;9(7):547554. DOI: 10.14740/jocmr3032w.
36. Siscovick D.S., Schwartz S.M., Corey L., Grayston T., Ashley R., Wang S. et al. Chlamydia pneumoniae, herpes simplex virus type 1, and cytomegalovirus and incident myocardial infarction and coronary heart disease death in older adults: The Cardiovascular Health Study. *Circulation.* 2000;102(19):2335–2340. DOI: 10.1161/01.cir.102.19.2335.
37. Lawson J.S., Glenn W.K., Tran D.D., Ngan C.C., Duflo J.A., Whitaker N.J. Identification of human papilloma viruses in atheromatous coronary artery disease. *Front. Cardiovasc. Med.* 2015;(2):17. DOI: 10.3389/fcvm.2015.00017.
38. Minassian C., Thomas S.L., Smeeth L., Douglas I., Brauer R., Langan S.M. Acute Cardiovascular Events after Herpes Zoster: A Self-Controlled Case Series Analysis in Vaccinated and Unvaccinated Older Residents of the United States. *PLoS Med.* 2015;12(12):e1001919. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001919.
39. Nikitskaya E.A., Maryukhnich E.V., Savvinova P.P., Pinegina N.V., Shpektor A.V., Vasilieva E.Yu. et al. Human herpesviruses and atherosclerosis. Modern point of view. *Creative Cardiology.* 2015;(2):54–62 (In Russ.). DOI: 10.15275/kreatkard.2015.02.05.
40. Shi Y., Tokunaga O. Herpesvirus (HSV-1, EBV and CMV) infections in atherosclerotic compared with non-atherosclerotic aortic tissue. *Pathol. Int.* 2002;52(1):31–39. DOI: 10.1046/j.1440-1827.2002.01312.
41. O'Connor S., Taylor C., Campbell L.A., Epstein S., Libby P. Potential infectious etiologies of atherosclerosis: A multifactorial perspective. *Emerg. Infect. Dis.* 2001;7(5):780–788. DOI: 10.3201/eid0705.010503.
42. Jenkins F.J., Hoffman L.J. Overview of herpesviruses. *Infectious Causes of Cancer: Targets for Intervention.* 2000;33–49. DOI: 10.1385/1-59259-024-1:33.
43. Shestakova I.V., Malyshev N.V., Lebedev V.V. Herpes simplex in adults: Guidelines. Moscow, 2014:129 (In Russ.).
44. Fabricant C.G., Fabricant J., Minick C.R., Litrenta M.M. Herpesvirus-induced atherosclerosis in chickens. *Fed. Pro.* 1983;42(8): 2476–2479.
45. Wu P.Y., Sun D.D., Wang Y., Liu W., Yang J. Herpes simplex virus type 1 and type 2 infection increases atherosclerosis risk: Evidence based on a meta-analysis. *Biomed Res. Int.* 2016;2016:2640865. DOI: 10.1155/2016/2630865.
46. Hsu H., Nicholson A.C., Pomerantz K.B., Kaner R.J., Hajja D.P. Altered cholesterol trafficking in herpesvirus-infected arterial cells. Evidence for viral protein kinase-mediated cholesterol accumulation. *J. Biol. Chem.* 1995;270(33):19630–19637.
47. Romeo M.A., Santarelli R., Gilardini Montani M.S., Gonnella R., Benedetti R., Faggioni A. et al. Viral infection and autophagy dysregulation: The case of HHV-6, EBV and KSHV. *Cells.* 2020;9(12):2624. DOI: 10.3390/cells9122624.
48. Young L.S., Rickinson A.B. Epstein-Barr virus: 40 Years on. *Nat. Rev. Cancer.* 2004;4(10):757–768. DOI: 10.1038/nrc1452.
49. Goreyko T.V., Kalinina N.M., Drygina L.B. The modern conceptions about immunopathogenesis of the infection caused by the Epstein-Barr virus. *Infect. Immun.* 2011;1(2):121–130 (In Russ.).
49. Abbas W., Tariq M., Iqbal M., Kumar A., Herbein G. Eradication of HIV-1 from the macrophage reservoir: an uncertain goal? *Viruses.* 2015;7(4):1578–1598. DOI: 10.3390/v7041578.
50. Gazi I.F., Elisaf M.S. Effect of infection on lipid profile: Focus on Epstein-Barr virus. *Clin. Lipidol.* 2010;5(5):607–610. DOI: 10.2217/clp.10.53.
51. Sorlie P.D., Adam E., Melnick S.L., Folsom A., Skelton T., Chambless L.E. et al. Cytomegalovirus/herpesvirus and carotid atherosclerosis: The alic study. *J. Med. Virol.* 1994;42(1):33–37. DOI: 10.1002/jmv.1890420107.
52. Koon-Chu Y., Abdul-Aleem M., Costa H., Taher C., Badrnya S., Assinger A. et al. Human cytomegalovirus up-regulates endothelin receptor type B: Implication for vasculopathies? *Open Forum Infect. Dis.* 2015;2(4):ofv155. DOI: 10.1093/ofid/ofv155.
53. Rabczyński M., Fiodorenko-Dumas Ž., Mastej K., Dumas I., Adamiec R., Paprocka-Borowicz M. A relationship between serological markers of chronic C. pneumoniae and CMV infection and hsp60 in patients with atherosclerotic carotid stenosis. *Acta Biochimica Polonica.* 2015;62(1):89–95.
54. Zanone M.M., Favaro E., Conaldi P.G., Greening J., Bottelli A., Perin P.C. et al. Persistent infection of human microvascular endothelial cells by Coxsackie B viruses induces increased expression of adhesion molecules. *J. Immunol.* 2003;171(1):438–446. DOI: 10.4049/jimmunol.171.1.438.
55. Gholoobi A., Meshkat Z., Baghani A., Alavi M.S., Mohammadpoor T., Momen-Heravi M. et al. Comparison of the prevalence of enteroviruses in blood samples of patients with and without unstable angina. *ARYA Atherosclerosis.* 2017;13(4):161–166.
56. Andréoletti L., Ventéo L., Douche-Aourik F., Canas F., de la Grandmaison L.G., Jacques J. Active Coxsackieviral B infection is associated with disruption of dystrophin in endomyocardial tissue of patients who died suddenly of acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Card.* 2007;50(23):2207–2214. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.07.080.
57. Mohammadpoor T., Nabavinia M.S., Gholoobi A., Alavi M.S., Meshkat Z. Enteroviruses in acute myocardial infarction. *Iran J. Public. Health.* 2012;41(8):71–74.
58. Freiberg M.S., Chang C.C.H., Kuller L.H., Skanderson M., Lowy E., Kraemer K.L. et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern. Med.* 2013;173(8):614–622. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.3728.
59. Kirichenko T.V., Myasoedova V.A., Shimonova T.E., Melnichenko A.A., Sviridov D., Sobenin I.A. et al. Atherosclerosis in subjects newly diagnosed with human immunodeficiency virus infection. *Biosci. Rep.* 2018;38(4):BSR20180597. DOI: 10.1042/BSR20180597.
60. Barnes M., Heywood A.E., Mahimbo A., Rahman B., Newall A.T., Macintyre C.R. Acute myocardial infarction and influenza: A meta-analysis of case-control studies. *Heart.* 2015;101(21):1738–1747. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-307691.

Информация о вкладе авторов

Рябов В.В., Алексеева Я.В. – создание основной концепции обзора.
Рябов В.В. – руководство, методология.
Алексеева Я.В., Соколова Я.В., Гомбожапова А.Э. – подготовка обзора.
Карпов Р.С. – руководство проектом.
Все авторы ознакомлены со статьей и согласны к опубликованию данной обзорной статьи.

Сведения об авторах

Рябов Вячеслав Валерьевич, д-р мед. наук, заместитель директора по научной и лечебной работе, заведующий отделением неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской ака-

Information on author contributions

Ryabov V.V. and Alekseeva Ya.V. – conceptualization.
Ryabov V.V. – supervision and methodology.
Alekseeva Ya.V., Sokolova Ya.V., and Gombozhapova A.E. – writing the review.
Karpov R.S. – project administration.
All authors have read and approved the manuscript for publication.

Information about the authors

Vyacheslav V. Ryabov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Senior Lecturer, Cardiology Department, Continuous Medical Education Faculty, Siberian

демии наук; доцент, заведующий кафедрой кардиологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; ведущий научный сотрудник, лаборатория трансляционной и клеточной биомедицины, Национальный исследовательский Томский государственный университет. ORCID 0000-0002-4358-7329.

E-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru.

Алексеева Яна Валерьевна, врач-кардиолог, отделение неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ассистент кафедры кардиологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-0903-0102.

E-mail: Marckova.Yanochka@yandex.ru.

Гомбожапова Александра Энхэевна, младший научный сотрудник, врач-кардиолог, отделение неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ассистент кафедры кардиологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-1281-3714.


E-mail: gombozhapova@gmail.com.

Соколова Яна Витальевна, ординатор, лаборант-исследователь, отделение неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

E-mail: yasokol.ys@gmail.com.

Карпов Ростислав Сергеевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, руководитель научного направления Томского НИМЦ; научный руководитель Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры факультетской терапии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-7011-4316.

E-mail: karpov@cardio-tomsk.ru.

 **Алексеева Яна Валерьевна**, e-mail: Marckova.Yanochka@yandex.ru.

State Medical University; Leading Research Fellow, Laboratory of Translational Cellular and Molecular Biomedicine, National Research Tomsk State University. ORCID 0000-0002-4358-7329.

E-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru.

Yana V. Alekseeva, Cardiologist, Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Assistant Professor, Cardiology Department, Continuous Medical Education Faculty, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0003-0903-0102.

E-mail: Marckova.Yanochka@yandex.ru.

Aleksandra E. Gombozhapova, Junior Research Scientist, Cardiologist, Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Assistant Professor, Cardiology Department, Continuous Medical Education Faculty, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0003-1281-3714.

E-mail: gombozhapova@gmail.com.

Yana V. Sokolova, Medical Resident, Research Assistant, Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.

E-mail: yasokol.ys@gmail.com.

Rostislav S. Karpov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Science Head of Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor, Faculty Therapy Department, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0002-7011-4316.

E-mail: karpov@cardio-tomsk.ru.

 **Yana V. Alekseeva**, e-mail: Marckova.Yanochka@yandex.ru.

Received March 16, 2021

Поступила 16.03.2021



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-23-29>

УДК 616.1:612.135:611.018.74

Эндотелиальные прогениторные клетки: происхождение и роль в ангиогенезе при сердечно-сосудистой патологии

О.А. Денисенко², С.П. Чумакова¹, О.И. Уразова^{1, 3}

¹ Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

² Томский региональный центр крови, 634045, Российская Федерация, Томск, ул. Вершинина, 45

³ Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники, 634050, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 40

Аннотация

Эндотелиальные прогениторные клетки (ЕРС) – это клетки-предшественницы, обеспечивающие поддержание целостности эндотелия и его восстановление после повреждения сосудов. Показано, что ЕРС могут дифференцироваться в зрелые эндотелиальные клетки, а также способны продуцировать различные регуляторные ростовые факторы и цитокины. Существует множество исследований связи между ишемической болезнью сердца (ИБС) и циркулирующими ЕРС. Однако до сих пор остается затруднительным применение ЕРС для разработки алгоритмов диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В представленном обзоре обобщены данные о подтипах ЕРС, методах их получения, биологических характеристиках клеточных популяций и факторах мобилизации к месту повреждения при ССЗ.

| | |
|--|---|
| Ключевые слова: | эндотелиальные прогениторные клетки, сердечно-сосудистые заболевания, ангиогенез, васкулогенез. |
| Конфликт интересов: | авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. |
| Прозрачность финансовой деятельности: | никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах. |
| Для цитирования: | Денисенко О.А., Чумакова С.П., Уразова О.И. Эндотелиальные прогениторные клетки: происхождение и роль в ангиогенезе при сердечно-сосудистой патологии. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2021;36(2):23–29. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-23-29 . |

Endothelial progenitor cells: Origin and role of angiogenesis in cardiovascular diseases

Olga A. Denisenko², Svetlana P. Chumakova¹, Olga I. Urazova^{1, 3}

¹ Siberian State Medical University, 2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Tomsk Regional Blood Center, 45, Vershinin str., Tomsk, 634045, Russian Federation

³ Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics, 40, Lenin ave., Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

Endothelial progenitor cells (EPCs) are the cells that play a key role in maintaining vascular integrity and repairing endothelial damage. It has been shown that EPCs can differentiate into mature endothelial cells and are also capable of producing

Денисенко Ольга Анатольевна, e-mail: olga-muraveinik@yandex.ru.

various regulatory growth factors and cytokines. There are many studies focusing on the associations between coronary artery disease and circulating EPCs. However, it is still challenging to use EPCs for the development of diagnostic and treatment algorithms in cardiovascular diseases. This review presents data on EPCs subtypes, methods for obtaining them, biological characteristics of cell populations, and the factors of EPCs mobilization to the site of injury in cardiovascular diseases.

| | |
|------------------------------|--|
| Keywords: | endothelial progenitor cells, cardiovascular diseases, angiogenesis, vasculogenesis. |
| Conflict of interest: | the authors do not declare a conflict of interest. |
| Financial disclosure: | no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. |
| For citation: | Denisenko O.A., Chumakova S.P., Urazova O.I. Endothelial progenitor cells: Origin and role of angiogenesis in cardiovascular diseases. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2021;36(2):23–29. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-23-29 . |

Введение

На протяжении многих десятилетий сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной смертности и инвалидизации населения как в развитых, так и в развивающихся странах мира [1]. Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в области профилактики и лечения ССЗ, включая методы интервенционной кардиологии и кардиохирургические вмешательства, до сих пор нет значимых результатов в снижении заболеваемости ССЗ, их ранней диагностике и эффективной профилактике. Кроме того, при ССЗ еще недостаточно выяснены клеточные и молекулярные основы репаративных процессов, а также биологические маркеры и мишени для более эффективных терапевтических методов лечения [2]. Современные экспериментальные и клинические исследования демонстрируют значительную роль эндотелиальной дисфункции в развитии практически всех сердечно-сосудистых патологий, включая атеросклероз, гипертонию, ишемическую болезнь сердца (ИБС) и хроническую сердечную недостаточность. Формирование кровеносных сосудов является ключевым процессом регенерации и развития органов и тканей. В связи с этим в последние годы появилось много исследований по изучению эндотелиальных клеток-предшественниц, т. е. эндотелиальных прогениторных клеток (EPC), недостаточность которых может лежать в основе сосудистой патологии [3].

Показано, что у пациентов с атеросклерозом, инсультом, хронической болезнью почек, подвергающихся гемодиализной терапии, популяция EPC в крови была редуцированной. При этом количество EPC в периферической крови было связано с оценками сердечно-сосудистого риска и клиническим показателем 10-летнего риска развития ИБС в зависимости от возраста, уровня общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности, курения и систолического артериального давления. Имеются данные о том, что уменьшение популяции EPC связано с увеличением толщины «интима – медиа» сонных артерий у пациентов с артериальной гипертензией [4]. Физическая нагрузка оказывает положительное влияние на численность и функциональную активность EPC; у женщин EPC больше, чем у мужчин. Некоторые лекарственные средства, такие как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II и кальциевых каналов, колониестимулирующий фактор гранулоцитов (G-CSF), эритропоэтин и статины опосредуют увеличение числа EPC в крови, однако терапия статинами в высоких дозах оказывает ингибирующее действие на EPC [5].

Восстановление эндотелия обычно рассматривается как локальный процесс, включающий пролиферацию эндотелиальных клеток (ЭК) и миграцию интактных ЭК, прилегающих к области повреждения. Показано, что циркулирующие и мигрирующие из костного мозга EPC способны проникать в поврежденный эндотелий и облегчать реэндотелизацию, что доказано визуализацией меченных EPC в области повреждения сосудистой стенки. После стимуляции клетки-предшественницы CD34⁺ мобилизуются из костного мозга или периферических «ниш» в кровотоке, прикрепляются к участкам поражения сосудов и дифференцируются в различные типы зрелых клеток в зависимости от их происхождения и микроокружения (местной среды) [4]. Недавние исследования показали, что ЭК головного мозга и легких зонированы: транскриптом клеток постепенно изменяется в направлении от артерий к венам [6]. A.S. Kalluri и соавт. выделили три фенотипически различающихся подмножества ЭК в аорте, выявив их неодинаковые функциональные свойства. Основное подмножество ЭК было обогащено классическими маркерами ЭК, однако две другие субпопуляции их не экспрессировали. Согласно транскриптому, вторая по величине подгруппа ЭК участвовала в ангиогенезе, метаболизме липидов и содержала сигнатуры концевых сосудистых клеток. Третья подгруппа была обозначена как лимфатические ЭК, которые вместе с фибробластами находились в основном в адвентиции сосудов [7]. Интересно, что у мышей, получающих пищу с избытком холестерина, численность основной субпопуляции ЭК возрастала при уменьшении количества лимфатических/ангиогенных ЭК [6].

Циркулирующие EPC в основном происходят из костного мозга и экспрессируют поверхностные маркеры как стволовых клеток (CD34, Sca1 или c-Kit), так и ЭК (рецептор к фактору роста эндотелия сосудов VEGFR-2, CD31, фактор фон Виллебранда или E-кадгерин) [4]. Также считается, что источником EPC могут быть мезенхимальные клетки-предшественницы, происходящие из адвентиции, которая является «нишей предшественников». В адвентиции корней аорты обнаружены кластеры клеток, несущих молекулы стволовых клеток, такие как Sca-1, CD34 и c-Kit. Артериальные клетки-предшественницы при стимуляции тромбоцитарным фактором роста (PDGF-BB) могут дифференцироваться в сосудистые гладкомышечные клетки, а при стимуляции сосудистым эндотелиальным фактором роста (VEGF) – в ЭК, способные формировать мелкие капилляры [6].

Участие EPC в васкулогенезе и ангиогенезе определяется не только их дифференцировкой в ЭК, но и

способностью продуцировать различные регуляторные ростовые факторы и цитокины [8]. Так, инициация ангиогенеза при ишемии связана с избыточной продукцией индуцируемого гипоксией фактора (HIF-1), способствующего синтезу VEGF. Последний способен создавать локальную проангиогенную среду путем мобилизации ЕРС в зону ишемии. Неоваскуляризация включает в себя три процесса: ангиогенез, артериогенез и васкулогенез. Расширение уже существующих коллатеральных гладкомышечных сосудов, или артериогенез, является механизмом сохранения органов при окклюзии сосудов. Васкулогенез имеет место как у эмбрионов, так и в постнатальном периоде жизни человека и представляет собой образование из стволовых клеток-предшественниц новых сосудов в виде замкнутых трубок. Формирование новых капилляров из эндотелиальных клеток, которые «прорастают» из существующих кровеносных сосудов, составляет суть ангиогенеза [9]. В связи с участием ЕРС в процессах неоангиогенеза эти клетки стали рассматривать как интегральный компонент сердечно-сосудистой системы, способный обеспечивать восстановление и стабильность эндотелиального слоя при различных заболеваниях, в том числе при ИБС и ее осложнениях [10].

Идентификация и характеристика популяций ЕРС

Впервые в 1997 г. Т. Asahara и соавт. выделили ЕРС из фракции мононуклеарных клеток периферической крови человека. Для отбора предполагаемых ЕРС ученые использовали два антигена, общих для ангиобластов и гемопоэтических стволовых клеток: CD34 и рецептор к VEGF [11]. Было установлено, что адгезивные CD34⁺ мононуклеарные клетки имеют веретенообразную форму и характеризуются гемопоэтическим происхождением благодаря экспрессии CD45 (27,2 ± 2,2%), а также эндотелиальным генезисом, поскольку экспрессируют CD31 (71,5 ± 7,1%), Flk-1 (35,8 ± 8,8%), Tie-2 (54,6 ± 14,2%), E-селектин (9,0 ± 3,0%) и поглощают меченные Dil ацелированные липопротеины низкой плотности (>80%). Кроме того, показано, что CD34⁺ мононуклеарные клетки могут способствовать ангиогенезу при их введении в ишемизированную ткань [11, 12].

В последнее время для получения клеток-предшественниц эндотелия используются в основном три культуральных метода. Первый метод, первоначально описанный Т. Asahara и соавт., заключается в культивировании в чашках с фибронектином мононуклеарных лейкоцитов периферической или пуповинной крови, образующих через 48 ч неприлипающие к поверхности колонии, которые после пересева в течение последующих 5–9 дней дают начало прилипающим колониям из круглых и веретенообразных клеток – колониобразующим единицам ЭК (КОЕ-ЭК). КОЕ-ЭК экспрессируют антигены CD31, CD105, CD144, CD146, фактор фон Виллебранда (vWF) и KDR (VEGFR2), а также способны поглощать ацелированный липопротеин низкой плотности (AcLDL) и связывать растительный лектин UEA-1 (*Ulex europaeus agglutinin-1*). Помимо этого, КОЕ-ЭК экспрессируют маркеры моноцитов/макрофагов, включая CD14 и CD115 [11, 13, 14]. Второй метод получения ЕРС основан на культивировании выделенных из периферической или пуповинной крови мононуклеарных клеток низкой плотности в покрытых фибронектином чашках в среде, содержащей факторы роста эндотелия. После 4–5 дней культивирования неприлипающие к поверхности клетки удаляют, а прикреплен-

ные клетки исследуют на способность связывать AcLDL и UEA-1 [15]. В третьем методе выделенные из периферической или пуповинной крови мононуклеарные клетки высевают в питательную среду, содержащую факторы роста эндотелия, на чашки, покрытые коллагеном типа 1. Оставшиеся после удаления неприлипающих клеток колонии культивируют 5–7 дней. Полученные таким образом ЕРС экспрессируют антигены клеточной поверхности: CD31, CD105, CD144, CD146, vWF и KDR, а также поглощают Ac-LDL. Однако они не экспрессируют CD14, CD45 или CD115, характерные для моноцитов/макрофагов и обладают высокой способностью к пролиферации и формированию колоний вторичных эндотелиальных клеток [12, 16]. Таким образом, выделение предполагаемых ЕРС основано на морфологии клеточной колонии, адгезии клеток к фибронектину, экспрессии ими белков клеточной поверхности, способности захватывать AcLDL и связывать лектин. Однако известно, что тромбоциты крови загрязняют большинство препаратов мононуклеарных клеток, а стволовые клетки и гемопоэтические клетки-предшественницы экспрессируют рецепторы интегрин для фибронектина, что способствует их прикреплению к чашкам [15].

На сегодняшний день идентификация ЕРС остается спорным вопросом. Обычно ЕРС характеризуются экспрессией как гемопоэтических, так и эндотелиальных поверхностных маркеров и могут быть определены как клетки с фенотипом CD34⁺VEGFR2⁺, CD34⁺VE-кадгерин⁺ или CD34⁺CD31⁺ [4]. При этом в литературе описаны свободные ЭК периферической крови, находящиеся в покое (CD45⁺CD31⁺CD133⁺CD106⁻) или активированном (CD45⁺CD31⁺CD133⁺CD106⁺) состоянии, предшественники ЭК CD45⁺CD31⁺CD34⁺ и зрелые ЭК CD45⁺CD31⁺CD34⁻ [17]. В связи с разнообразием фенотипов и на основании многочисленных исследований ЕРС были объединены в два основных типа: «ранние» и «поздние» [18].

«Ранние» ЕРС также называют «циркуляторными ангиогенными клетками» или «колониобразующими единичными эндотелиальными клетками». Морфологически они характеризуются как веретенообразные клетки, которые развиваются через 4–7 дней, погибают через 4 нед. и имеют очень низкую пролиферативную активность [19, 20]. «Ранние» ЕРС несут CD45 и CD14, CD133, CD31 и vWF, обладают низкой плотностью мембранных молекул CD34 и переменной экспрессией VEGFR2^{+/+}. Они имеют низкую репликативную способность, но являются активными продуцентами нескольких факторов роста и цитокинов, включая VEGF, фактор роста гепатоцитов, колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF), G-CSF и интерлейкин (IL)-8. Также они не могут формировать сосудистую сеть *in vitro*, но могут прикрепляться к зрелым ЭК и облегчают репарацию посредством паракринного механизма [21, 22]. «Ранние» ЕРС были описаны как моноцитарные проангиогенные гемопоэтические клетки. Они отличаются способностью дифференцироваться в эндотелиальные клетки, фибробласты, гладкомышечные клетки и перициты. В пролиферативной среде с высоким уровнем как эндотелина-1, так и трансформирующего фактора роста бета (TGFβ) «ранние» ЕРС дифференцируются в основном в фибробласты и способствуют фиброзу [18].

Долгосрочное культивирование «ранних» ЕРС дает начало ЭК с более зрелым фенотипом, которые часто называют «поздними» или «эндотелиальными колони-

образующими клетками». Они представляют собой популяцию клеток, происходящих из костного мозга, которые характеризуются фенотипом CD14⁻, CD34⁺, CD133⁺ и VEGFR2⁺, способны дифференцироваться в зрелые эндотелиальные клетки и участвовать в васкулогенезе [18]. Также «поздние» EPC экспрессируют эндотелиальные маркеры – VE-кадгерин и CD146. Эти клетки демонстрируют морфологию «булжника» и начинают пролиферировать и дифференцироваться в зрелые ЭК через 2–3 нед., имеют высокий пролиферативный потенциал, быстрый рост (4–8 нед.) и выживаемость до 12 нед. [19, 23].

Мобилизация и хоминг EPC

В ходе исследований показано, что большинство EPC находятся в состоянии покоя и связаны со стромальными элементами гемопозитического микроокружения костного мозга. При возникновении повреждения или ишемии периферических тканей EPC выходят из костного мозга в кровь и мигрируют в область альтерации. Поступление EPC в зону повреждения представляет собой хорошо скоординированный процесс, включающий мобилизацию, хемотаксис, адгезию, трансэндотелиальную миграцию и дифференцировку клеток с участием различных факторов роста, хемокинов и молекул адгезии. Основными факторами мобилизации EPC являются: SDF-1 (фактор стромальных клеток 1), VEGF, HIF-1, эритропоэтин, эстрогены и G-CSF [2, 24, 25]. VEGF является важнейшим ангиогенным медиатором, который способствует постнатальной неоваскуляризации за счет мобилизации EPC из костного мозга [15]. VEGF связывается с тремя известными тирозинкиназными рецепторами: VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3. Взаимодействие между VEGF и VEGFR приводит к активации NO-синтазы (NOS) костного мозга и образованию оксида азота (NO), который отвечает за активацию матриксной металлопротеиназы 9 (MMP-9). Активированная MMP-9 способствует высвобождению растворимого лиганда (sKitL), который увеличивает подвижность VEGFR2⁺ EPC и стимулирует мобилизацию этих клеток из костного мозга в периферическую кровь [15, 26, 27].

Другими важными участниками мобилизации EPC являются цитокин SDF-1 и его CXС-хемокиновый рецептор. Выявлено, что экспрессия гена SDF-1 регулируется фактором транскрипции HIF-1 и усиливается пропорционально нарастанию гипоксии. Повышение уровня SDF-1 в плазме стимулирует мобилизацию из костного мозга CXCR4⁺ клеток, включая гемопозитические стволовые клетки и EPC. Эти клетки активно экспрессируют CXCR4, который является рецептором SDF-1 [24, 28, 29]. Взаимодействие SDF-1 и CXCR4 не только инициирует мобилизацию EPC из костного мозга, но и стимулирует привлечение и удержание стволовых клеток в ишемизированных областях. SDF-1 также усиливает мобилизацию EPC за счет стимуляции секреции VEGF [15, 29, 30].

Интерлейкин-8 (IL-8) – провоспалительный цитокин, первоначально описанный как хемотаксический фактор для нейтрофилов. Ангиогенная роль IL-8 была изучена в связи с тем, что макрофаги, продуцирующие IL-8, опосредуют ангиогенез при хронических воспалительных заболеваниях. Предполагается, что ангиогенез может быть частично опосредован способностью IL-8 активировать MMP-2. Недавние исследования показали, что IL-8 регулирует мобилизацию EPC в периферическое крово-

обращение путем связывания как CXCR1, так и CXCR2 [15, 31].

G-CSF и GM-CSF – белки, необходимые для роста и дифференцировки гемопозитических клеток-предшественниц. Они стимулируют миграцию эндотелиальных клеток в область повреждения и их пролиферацию [31]. G-CSF-индуцированная мобилизация EPC связана с увеличением в циркуляции числа нейтрофилов, которые могут высвобождать VEGF. Также G-CSF стимулирует мобилизацию гемопозитических стволовых клеток через костномозговые нейтрофилы, высвобождающие эластазу и катепсин G [30].

Впервые NO был обнаружен как физиологический модулятор, функционально идентичный фактору релаксации эндотелия, который участвует во взаимодействии тромбоцитов и эндотелия, является ключевым фактором мобилизации EPC из костного мозга в кровотоки, что приводит к усилению перфузии ишемической конечности и заживлению ран [15, 32]. Производство NO зависит от NOS-катализируемого превращения L-аргинина в L-цитруллин. Эндотелиальная NOS (eNOS) играет решающую роль в регуляции мобилизации и функции EPC, поскольку NO может активировать MMP-9, что приводит к высвобождению лиганда sKitL из комплекса, связанного с мембраной стромальных клеток (mKitL). Далее sKitL взаимодействует с рецептором c-Kit, экспрессированным на клетках-предшественницах EPC и способствующим удержанию EPC в «нишах» костного мозга, что приводит к мобилизации c-Kit⁺ EPC в кровотоки [15].

Следующим важным этапом ангиогенеза является миграция EPC к месту повреждения сосуда. Предполагается, что ключевым хемокином на данном этапе является SDF-1 и IL-6. Показано, что SDF-1-зависимая миграция EPC происходит через передачу сигнала PI3K/Akt/eNOS. IL-6 – это многофункциональный цитокин, модулирующий пролиферацию и дифференцировку клеток в физиологических условиях. EPC экспрессируют рецептор к IL-6 (gp80 и gp130), а молекулярный механизм пролиферации и миграции EPC опосредуется IL-6 через сигнальные пути gp80/gp130, включая фосфорилирование внеклеточной регулируемой сигналами киназы ERK1/2 и транскрипционного фактора STAT-3 [15, 30].

Еще одним немаловажным этапом является адгезия эндотелиальных клеток-предшественниц в месте повреждения эндотелия. Предполагается, что адгезия EPC начинается с взаимодействия между гликопротеиновым лигандом-1 Р-селектина (PSGL-1), экспрессируемым на EPC, и Р-селектином тромбоцитов. Р-селектин является адгезивной молекулой, которая участвует в процессах, связанных с переносом клеток по эндотелиальной поверхности, прикреплением к тромбоцитам эндотелиальных клеток и лейкоцитов. Связывание Р-селектина с PSGL-1 способствует адгезии EPC к участкам повреждения сосудов и усиливает их проангиогенную способность. В этом процессе циркулирующие EPC также активируют PSGL-1 посредством стимуляции SDF-1 [2, 15, 33].

Фиксация EPC к сосудистой стенке также определяется интегринами. Эти протеины регулируют клеточную адгезию и миграцию путем взаимодействия с внеклеточным матриксом и состоят из субъединиц α и β , которые формируют более 20 различных гетеродимерных комбинаций. Отмечается, что интегрин- α v β 3 стимулирует экспрессию VEGF,

опосредует распространение и миграцию эндотелиальных клеток. Помимо этого, интегрин- $\alpha\beta 3$ связывает MMP-2 и локализует активные формы ферментов в ангиогенных окончаниях сосудов [31]. Однако при гипергомоцистеинемии, являющейся фактором риска ССЗ, нарушаются адгезия и миграция CD34⁺ ЕРС посредством ингибирования интегрин- $\beta 1$, но не интегрин- $\alpha\beta$, которые частично восстанавливаются индуцированной активацией антителами к $\beta 1$ -интегрину. Кроме того, при гипергомоцистеинемии уменьшается образование ЕРС CD34⁺/VEGFR2⁺ в костном мозге и мобилизация их после травмы сосудов [4]. Дисрегуляция сложных механизмов мобилизации и хоминга ЕРС приводит к нарушению восстановления целостности эндотелия,

что является одним из основных факторов развития и прогрессирования сосудистых заболеваний [10].

Заключение

Таким образом, неоангиогенез представляет собой достаточно сложный процесс, включающий мобилизацию ЕРС из костного мозга, дальнейшую их циркуляцию в кровеносных сосудах, привлечение к участку повреждения, адгезию к интиме поврежденного сосуда. Все этапы контролируются множеством цитокинов и других медиаторов с помощью различных механизмов, глубокое понимание которых даст возможность выяснить влияние ЕРС на репарацию сосудистой сети и позволит разработать эффективные алгоритмы лечения и диагностики ССЗ.

Литература

1. Francula-Zaninovic S., Nola I.A. Management of measurable variable cardiovascular disease risk factors. *Curr. Cardiol. Rev.* 2018;14(3):153–163. DOI: 10.2174/1573403X14666180222102312.
2. Balistreri C.R., Buffa S., Pisano C., Lio D., Ruvo G., Mazzesi G. Are endothelial progenitor cells the real solution for cardiovascular diseases? Focus on controversies and perspectives. *Biomed Res. Int.* 2015;2015:835934. DOI: 10.1155/2015/835934.
3. Qiu Y., Zhang C., Zhang G., Tao J. Endothelial progenitor cells in cardiovascular diseases. *Aging Med. Milton.* 2018;1(2):204–208. DOI: 10.1002/agm2.12041.
4. Nelson J., Wu Y., Jiang X., Berretta R., Houser S., Choi E. et al. Hyperhomocysteinemia suppresses bone marrow CD34⁺/VEGF receptor 2⁺ cells and inhibits progenitor cell mobilization and homing to injured vasculature – a role of $\beta 1$ -integrin in progenitor cell migration and adhesion. *FASEB J.* 2015;29(7):3085–3099. DOI: 10.1096/fj.14-267989.
5. Хмельницкая К.А., Гудкова А.Я., Шляхто Е.В. Современные представления о клеточно-молекулярных механизмах ангиогенеза. *Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова.* 2015;22(1):6–13. DOI: 10.24884/1607-4181-2015-22-1-6-13.
6. Kujik K.V., Kuppe C., Betsholtz C., Vanlandewijck M., Kramann R., Sluimer J.C. Heterogeneity and plasticity in healthy and atherosclerotic vasculature explored by single-cell sequencing. *Cardiovasc. Res.* 2019;115(12):1705–1715. DOI: 10.1093/cvr/cvz185.
7. Kalluri A.S., Vellarikkal S.K., Edelman E.R., Nguyen L., Subramanian A., Ellinor P.T. et al. Single cell analysis of the normal mouse aorta reveals functionally distinct endothelial cell populations. *Circulation.* 2019;140(2):147–163. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038362.
8. Li Y.-F., Ren L.-N., Guo G., Cannella L.A., Chernaya V., Samuel S. et al. Endothelial progenitor cells in ischemic stroke: an exploration from hypothesis to therapy. *J. Hematol. Oncol.* 2015;8:33. DOI: 10.1186/s13045-015-0130-8.
9. Jaipersad A.S., Lip G.Y.H., Silverman S., Shantsila E. The role of monocytes in angiogenesis and atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;63(1):1–11. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.019.
10. Мичурова М.С., Калашников В.Ю., Смирнова О.М., Кононенко И.В., Иванова О.Н. Роль эндотелиальных прогениторных клеток в развитии осложнений сахарного диабета. *Сахарный диабет.* 2015;1:24–32. DOI: 10.14341/DM2015124-32.
11. Asahara T., Murohara T., Sullivan A., Silver M., Zee R.M.D., Li T. et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science.* 1997;275(5302):964–967. DOI: 10.1126/science.275.5302.964.
12. Peters E.B. Endothelial progenitor cells for the vascularization of engineered tissues. *Tissue Eng. Part B Rev.* 2018;24(1):1–24. DOI: 10.1089/ten.TEB.2017.0127.
13. Ito H., Rovira I.I., Bloom M.L., Takeda K., Ferrans V.J., Quyyumi A.A. et al. Endothelial progenitor cells as putative targets for angiostatin. *Cancer Res.* 1999;59(23):5875–5877.
14. Hill J.M., Zalos G., Halcox J.P., Schenke W.H., Waclawiw M.A., Quyyumi A.A. et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N. Engl. J. Med.* 2003;348(7):593–600. DOI: 10.1056/NEJMoa022287.
15. Li D.-W., Liu Z.-Q., Wei J., Liu Y., Hu L.-S. Contribution of endothelial progenitor cells to neovascularization (Review). *Int. J. Mol. Med.* 2012;30(5):1000–1006. DOI: 10.3892/ijmm.2012.1108.
16. Medina R.J., O'Neill C.L., Sweeney M., Guduric-Fuchs J., Gardiner T.A., Simpson D.A. et al. Molecular analysis of endothelial progenitor cell (ЕРС) subtypes reveals two distinct cell populations with different identities. *BMC Med. Genomics.* 2010;3:18. DOI: 10.1186/1755-8794-3-18.
17. Михайлова В.А., Овчинникова О.М., Сельков С.А., Аржанова О.Н., Соколов Д.И. Эндотелиальные клетки и их микрочастицы в периферической крови при физиологической беременности и гестозе. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2012;LXI(1):47–54.
18. Brunasso A.M.G., Massone C. Update on the pathogenesis of Scleroderma: Focus on circulating progenitor cells. *F1000Res.* 2016;5:F1000 Faculty Rev-723. DOI: 10.12688/f1000research.7986.1.
19. Takiza S., Nagata E., Nakayawa T., Masuda H., Asahara T. Recent progress in endothelial progenitor cell culture systems: Potential for stroke therapy. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo).* 2016;56(6):302–309. DOI: 10.2176/nmc.ra.2016-0027.
20. Kalka C., Masuda H., Takahashi T., Kalka-Moll W.M., Silver M., Kearney M. et al. Transplantation of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000;97(7):3422–3427. DOI: 10.1073/pnas.070046397.
21. Lopez-Holgado N., Alberca M., Sanchez-Guijo F., Villaron E., Almeida J., Martin A. et al. Short-term endothelial progenitor cell colonies are composed of monocytes and do not acquire endothelial markers. *Cytotherapy.* 2007;9(1):14–22. DOI: 10.1080/14653240601047726.
22. Chopra H., Hung M.K., Kwong D.L., Zhang C.F., Pow E.H.N. Insights into endothelial progenitor cells: origin, classification, potentials, and prospects. *Stem Cells Int.* 2018;2018:9847015. DOI: 10.1155/2018/9847015.
23. Basile D.P., Yoder M.C. Circulating and tissue resident endothelial progenitor cells. *J. Cell Physiol.* 2014;229(1):10–16. DOI: 10.1002/jcp.24423.
24. Черток В.М., Черток А.Г., Зенкина В.Г. Эндотелиозависимая регуляция ангиогенеза. *Цитология.* 2017;59(4):243–258.
25. Kiewisz J., Kaczmarek M.M., Pawlowska A., Kmiec Z., Stompor T. Endothelial progenitor cells participation in cardiovascular and kidney diseases: a systematic review. *Acta Biochim. Pol.* 2016;63(3):475–482. DOI: 10.18388/abp.2016_1284.
26. Karaman S., Leppänen V.-M., Alitalo K. Vascular endothelial growth factor signaling in development and disease. *Development.* 2018;145(14):dev151019. DOI: 10.1242/dev.151019.
27. Stevens M., Oltean S. Modulation of receptor tyrosine kinase activity through alternative splicing of ligands and receptors in the Vegf-A/Vegfr axis. *Cells.* 2019;8(4):288. DOI: 10.3390/cells8040288.
28. Dimova I., Karthik S., Makanya A., Hlushchuk R., Semela D., Volarevic V. et al. SDF-1/CXCR4 signalling is involved in blood vessel growth and remodelling by intussusception. *J. Cell. Mol. Med.* 2019;23(6):3916–3926. DOI: 10.1111/jcmm.14269.
29. Cheng M., Huang K., Zhou J., Yan D., Tang Y.-L., Zhao T.C. et al. A critical role of Src family kinase in SDF-1/CXCR4-mediated bone-marrow progenitor cell recruitment to the ischemic heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2015;81:49–53. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2015.01.024.
30. Liu Z.-J., Velazquez O.C. Hyperoxia, endothelial progenitor cell mobilization, and diabetic wound healing. *Antioxid. Redox. Signal.* 2008;10(11):1869–1882. DOI: 10.1089/ars.2008.2121.
31. Повещенко А.Ф., Кононенко В.И. Механизмы и факторы ангиогенеза. *Успехи физиологических наук.* 2010;41(2):68–89.
32. Yang C., Hwang H.H., Jeong S., Seo D., Jeong Y., Lee D.Y. et al. Inducing angiogenesis with the controlled release of nitric oxide from biodegradable and biocompatible copolymeric nanoparticles. *Int. J. Nanomedicine.* 2018;13:6517–6530. DOI: 10.2147/IJN.S174989.
33. Perkins L.A., Anderson C.J., Novelli E.M. Targeting P-selectin adhesion molecule in molecular imaging: P-selectin expression as a valuable imaging biomarker of inflammation in cardiovascular disease. *J. Nucl. Med.* 2019;60(12):1691–1697. DOI: 10.2967/jnumed.118.225169.

References

1. Francula-Zaninovic S., Nola I.A. Management of measurable variable cardiovascular disease risk factors. *Curr. Cardiol. Rev.* 2018;14(3):153–163. DOI: 10.2174/1573403X14666180222102312.
2. Balistreri C.R., Buffa S., Pisano C., Lio D., Ruvolo G., Mazzei G. Are endothelial progenitor cells the real solution for cardiovascular diseases? Focus on controversies and perspectives. *Biomed Res. Int.* 2015;2015:835934. DOI: 10.1155/2015/835934.
3. Qiu Y., Zhang C., Zhang G., Tao J. Endothelial progenitor cells in cardiovascular diseases. *Aging Med. Milton.* 2018;1(2):204–208. DOI: 10.1002/agm2.12041.
4. Nelson J., Wu Y., Jiang X., Berretta R., Houser S., Choi E. et al. Hyperhomocysteinemia suppresses bone marrow CD34+/VEGF receptor 2+ cells and inhibits progenitor cell mobilization and homing to injured vasculature — a role of β 1-integrin in progenitor cell migration and adhesion. *FASEB J.* 2015;29(7):3085–3099. DOI: 10.1096/fj.14-267989.
5. Khmelnitskaya K.A., Gudkova A.Y., Shlyakhto E.V. Modern conception about cellular and molecular mechanisms of angiogenesis. *The Scientific Notes of the Pavlov University.* 2015;22(1):6–13 (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2015-22-1-6-13.
6. Kuijk K.V., Kuppe C., Betsholtz C., Vanlandewijck M., Kramann R., Sluimer J.C. Heterogeneity and plasticity in healthy and atherosclerotic vasculature explored by single-cell sequencing. *Cardiovasc. Res.* 2019;115(12):1705–1715. DOI: 10.1093/cvr/cvz185.
7. Kalluri A.S., Vellarikal S.K., Edelman E.R., Nguyen L., Subramanian A., Ellinor P.T. et al. Single cell analysis of the normal mouse aorta reveals functionally distinct endothelial cell populations. *Circulation.* 2019;140(2):147–163. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038362.
8. Li Y.-F., Ren L.-N., Guo G., Cannella L.A., Chernaya V., Samuel S. et al. Endothelial progenitor cells in ischemic stroke: an exploration from hypothesis to therapy. *J. Hematol. Oncol.* 2015;8:33. DOI: 10.1186/s13045-015-0130-8.
9. Jaipersad A.S., Lip G.Y.H., Silverman S., Shantsila E. The role of monocytes in angiogenesis and atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;63(1):1–11. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.019.
10. Michurova M.C., Kalashnikov V.Yu., Smirnova O.M., Kononenko I.V., Ivanova O.N. Endothelial progenitor cells in diabetes complications. *Diabetes Mellitus.* 2015;18(1):24–32 (In Russ.). DOI: 10.14341/DM2015124-32.
11. Asahara T., Murohara T., Sullivan A., Silver M., Zee R.M.D., Li T. et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science.* 1997;275(5302):964–967. DOI: 10.1126/science.275.5302.964.
12. Peters E.B. Endothelial progenitor cells for the vascularization of engineered tissues. *Tissue Eng. Part B Rev.* 2018;24(1):1–24. DOI: 10.1089/ten.TEB.2017.0127.
13. Ito H., Rovira I.I., Bloom M.L., Takeda K., Ferrans V.J., Quyyumi A.A. et al. Endothelial progenitor cells as putative targets for angiostatin. *Cancer Res.* 1999;59(23):5875–5877.
14. Hill J.M., Zalos G., Halcox J.P., Schenke W.H., Waclawiw M.A., Quyyumi A.A. et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N. Engl. J. Med.* 2003;348(7):593–600. DOI: 10.1056/NEJMoa022287.
15. Li D.-W., Liu Z.-Q., Wei J., Liu Y., Hu L.-S. Contribution of endothelial progenitor cells to neovascularization (Review). *Int. J. Mol. Med.* 2012;30(5):1000–1006. DOI: 10.3892/ijmm.2012.1108.
16. Medina R.J., O'Neill C.L., Sweeney M., Guduric-Fuchs J., Gardiner T.A., Simpson D.A. et al. Molecular analysis of endothelial progenitor cell (EPC) subtypes reveals two distinct cell populations with different identities. *BMC Med. Genomics.* 2010;3:18. DOI: 10.1186/1755-8794-3-18.
17. Mikhaylova V.A., Ovchinnikova O.M., Selkov S.A., Arghanova O.N., Sokolov D.I. Endothelial cells and its microparticles in peripheral blood in case of healthy pregnancy and preeclampsia. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2012;LXI(1):47–54 (In Russ.).
18. Brunasso A.M.G., Massone C. Update on the pathogenesis of Scleroderma: Focus on circulating progenitor cells. *F1000Res.* 2016;5:F1000 Faculty Rev-723. DOI: 10.12688/f1000research.7986.1.
19. Takiza S., Nagata E., Nakayawa T., Masuda H., Asahara T. Recent progress in endothelial progenitor cell culture systems: Potential for stroke therapy. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo).* 2016;56(6):302–309. DOI: 10.2176/nmc.ra.2016-0027.
20. Kalka C., Masuda H., Takahashi T., Kalka-Moll W.M., Silver M., Kearney M. et al. Transplantation of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000;97(7):3422–3427. DOI: 10.1073/pnas.070046397.
21. Lopez-Holgado N., Alberca M., Sanchez-Guijo F., Villaron E., Almeida J., Martin A. et al. Short-term endothelial progenitor cell colonies are composed of monocytes and do not acquire endothelial markers. *Cytherapy.* 2007;9(1):14–22. DOI: 10.1080/14653240601047726.
22. Chopra H., Hung M.K., Kwong D.L., Zhang C.F., Pow E.H.N. Insights into endothelial progenitor cells: origin, classification, potentials, and prospects. *Stem Cells Int.* 2018;2018:9847015. DOI: 10.1155/2018/9847015.
23. Basile D.P., Yoder M.C. Circulating and tissue resident endothelial progenitor cells. *J. Cell Physiol.* 2014;229(1):10–16. DOI: 10.1002/jcp.24423.
24. Chertok V.M., Chertok A.G., Zenkina V.G. Endothelial-dependent of the regulation of angiogenesis. *Tsitologiya.* 2017;59(4):243–258 (In Russ.).
25. Kiewisz J., Kaczmarek M.M., Pawlowska A., Kmiec Z., Stompór T. Endothelial progenitor cells participation in cardiovascular and kidney diseases: a systematic review. *Acta Biochim. Pol.* 2016;63(3):475–482. DOI: 10.18388/abp.2016_1284.
26. Karaman S., Leppänen V.-M., Alitalo K. Vascular endothelial growth factor signaling in development and disease. *Development.* 2018;145(14):dev151019. DOI: 10.1242/dev.151019.
27. Stevens M., Oltean S. Modulation of receptor tyrosine kinase activity through alternative splicing of ligands and receptors in the Vegf-A/Vegfr axis. *Cells.* 2019;8(4):288. DOI: 10.3390/cells8040288.
28. Dimova I., Karthik S., Makanya A., Hlushchuk R., Semela D., Volarevic V. et al. SDF-1/CXCR4 signalling is involved in blood vessel growth and remodelling by intussusception. *J. Cell. Mol. Med.* 2019;23(6):3916–3926. DOI: 10.1111/jcmm.14269.
29. Cheng M., Huang K., Zhou J., Yan D., Tang Y.-L., Zhao T.C. et al. A critical role of Src family kinase in SDF-1/CXCR4-mediated bone-marrow progenitor cell recruitment to the ischemic heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2015;81:49–53. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2015.01.024.
30. Liu Z.-J., Velazquez O.C. Hyperoxia, endothelial progenitor cell mobilization, and diabetic wound healing. *Antioxid. Redox. Signal.* 2008;10(11):1869–1882. DOI: 10.1089/ars.2008.2121.
31. Poveshchenko A.F., Kononkov V.I. Mechanisms and factors of angiogenesis. *Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk.* 2010;41(2):68–89 (In Russ.).
32. Yang C., Hwang H.H., Jeong S., Seo D., Jeong Y., Lee D.Y. et al. Inducing angiogenesis with the controlled release of nitric oxide from biodegradable and biocompatible copolymeric nanoparticles. *Int. J. Nanomedicine.* 2018;13:6517–6530. DOI: 10.2147/IJN.S174989.
33. Perkins L.A., Anderson C.J., Novelli E.M. Targeting P-selectin adhesion molecule in molecular imaging: P-selectin expression as a valuable imaging biomarker of inflammation in cardiovascular disease. *J. Nucl. Med.* 2019;60(12):1691–1697. DOI: 10.2967/jnumed.118.225169.

Информация о вкладе авторов

Денисенко О.А., Чумакова С.П. – сбор и обработка материала, написание текста.

Уразова О.И., Чумакова С.П. – редакционная и научная правка.

Сведения об авторах

Денисенко Ольга Анатольевна, врач клинической лабораторной диагностики, Томский региональный центр крови. ORCID 0000-0003-4524-8491.

E-mail: olga-muraveinik@yandex.ru.

Information on author contributions

Denisenko O.A. and Chumakova S.P. – data search and processing, writing the text of the manuscript.

Urazova O.I. and Chumakova S.P. – editing and scientific revision of the manuscript.

Information about the authors

Olga A. Denisenko, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Tomsk Regional Blood Center. ORCID 0000-0003-3468-6154.


E-mail: olga-muraveinik@yandex.ru.

Чумакова Светлана Петровна, д-р мед. наук, профессор кафедры патофизиологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-3468-6154.

E-mail: chumakova_s@mail.ru.

Уразова Ольга Ивановна, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, заведующий кафедрой патофизиологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры комплексной информационной безопасности электронно-вычислительных систем, Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники. ORCID 0000-0002-9457-8879.

E-mail: urazova72@yandex.ru.

 **Денисенко Ольга Анатольевна**, e-mail: olga-muraveinik@yandex.ru.

Svetlana P. Chumakova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pathophysiology, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0003-3468-6154.

E-mail: chumakova_s@mail.ru.

Olga I. Urazova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pathophysiology, Siberian State Medical University; Professor, Department of Complex Information Security of Computer Systems, Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics. ORCID 0000-0002-9457-8879.

E-mail: urazova72@yandex.ru.

 **Olga A. Denisenko**, e-mail: olga-muraveinik@yandex.ru.

Received March 14, 2021

Поступила 14.03.2021



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-30-35>

УДК 616-018-003.93-08:612.664.191]-053.2

Перспективы применения грудного молока в индивидуальной регенеративной медицине детского возраста

М.В. Колосова¹, Е.Н. Павлюкова², Г.В. Неклюдова², Р.С. Карпов²

¹ Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

² Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Обзор литературы посвящен анализу перспектив использования грудного молока в неонатологии, педиатрии и детской кардиологии для оптимизации постнатального роста и развития детей, рожденных недоношенными.

| | |
|--|--|
| Ключевые слова: | вскармливание, грудное молоко, дети, недоношенность, стволовые клетки, иммунные клетки, факторы роста, экзосомы. |
| Конфликт интересов: | авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. |
| Прозрачность финансовой деятельности: | никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах. |
| Для цитирования: | Колосова М.В., Павлюкова Е.Н., Неклюдова Г.В., Карпов Р.С. Перспективы применения грудного молока в индивидуальной регенеративной медицине детского возраста. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2021;36(2):30–35. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-30-35 . |

Prospects for the use of breast milk in individual regenerative medicine of childhood age

Marina V. Kolosova¹, Elena N. Pavlyukova², Galina V. Neklyudova², Rostislav S. Karpov²

¹ Siberian State Medical University, 2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

The review of literature is devoted to the analysis of prospects for using breast milk in neonatology, pediatrics, and pediatric cardiology to optimize the postnatal growth and development of children born prematurely.

| | |
|------------------------------|---|
| Keywords: | feeding, breast milk, children, prematurity, stem cells, immune cells, growth factors, exosomes. |
| Conflict of interest: | the authors do not declare a conflict of interest. |
| Financial disclosure: | no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. |
| For citation: | Kolosova M.V., Pavlyukova E.N., Neklyudova G.V., Karpov R.S. Prospects for the use of breast milk in individual regenerative medicine of childhood age. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2021;36(2):30–35. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-30-35 . |

✉ Колосова Марина Владимировна, e-mail: kolosova_mv@inbox.ru.

Сердечно-сосудистые заболевания остаются одной из основных угроз здоровью человека. Патологические состояния, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями, признаны весьма перспективными мишенями для клеточной терапии [1, 2]. В современных условиях особую актуальность приобретает развитие технологий регенеративной медицины, а исследования в области клеточных технологий рассматриваются как одно из приоритетных направлений развития [1].

В связи с вышесказанным весьма перспективным представляется использование грудного молока в неонатологии, педиатрии и детской кардиологии для оптимизации постнатального роста и развития детей, рожденных недоношенными, поскольку установлено неблагоприятное влияние преждевременных родов в данной клинической группе на сердечно-сосудистую систему [3]. Известно, что грудное молоко является источником питательных веществ и сложной биосистемой, содержит в своем составе цитокины (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , интерферон- γ , transforming growth factor β , and colony-stimulating factor), оптимизирующие ответ незрелой иммунной системы недоношенного ребенка путем баланса Th1 and Th2 [4], лактоферрин (протеин с бактерицидными и бактериостатическими свойствами); секреторные иммуноглобулины А, М и G; остеоопонтин (osteopontin; участвует в регуляции иммунного ответа); лизоцим (активирует антибактериальные ферменты, воздействует на клеточную стенку бактерий и способствует уничтожению); лактопероксидазу, А-лактальбумин, β - и κ -казеин, фактор опухолевого роста β , микронутриенты (витамины А, В1, В2, В6, В12, D, йод) [4, 6].

Грудное молоко формирует защиту сосудов и способствует развитию детского сердца, поскольку содержит семейство факторов роста [3, 4], включая эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF), фактор роста гепатоцитов (HGF), инсулиноподобные факторы роста [5, 6], которые, действуя через аутокринные или паракринные механизмы, инициируют клеточный рост, становление дифференцированной функции. Установлено, что фактор роста гепатоцитов (HGF) способствует дифференцировке стволовых клеток сердца [7]. Инсулиноподобные факторы роста (IGF-1 и -2), содержащиеся в грудном молоке [6], могут активировать резидентные стволовые клетки сердца, приводить к регенерации тканей и восстановлению более молодого фенотипа органа. Epidermal growth factor (EGF), в избытке определяющийся в молоке кормящих матерей независимо от продолжительности беременности, имеет более высокую концентрацию в переходном грудном молоке женщин, родивших детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела по сравнению с женщинами, родившими доношенных детей [8]. Фактор роста сосудистого эндотелия особенно важен и полезен для ранних стадий васкулогенеза и ангиогенеза у недоношенных детей [5, 9], что весьма существенно, поскольку изменения васкулогенеза и ангиогенеза, выявленные у недоношенных детей еще в эмбриональной жизни, продолжают и в зрелом возрасте [10].

Грудное молоко женщины является первой пробиотической пищей, получаемой младенцами, поскольку оно содержит разнообразные микробные сообщества (более 200 филотипов) [11]. Грудное молоко человека также содержит гормоны, определяющие обмен веществ и состав тела (инсулин, лептин, адипонектин, грелин) [12, 13].

Естественное вскармливание ребенка играет важную роль в процессах постнатального роста и развития детского организма, включая ткани детского сердца. С позиции современных представлений грудное молоко можно рассматривать как своеобразный орган иммунной системы младенцев [14]. Сложный состав грудного молока кормящей женщины включает не только питательные компоненты, факторы роста, но и клетки (иммунные и стволовые, последние локализуются в протоках молочных желез) [11, 15, 16, 18]. Клетки, обнаруженные в грудном молоке, могут быть объединены в две основные группы: клетки крови и клетки молочной железы, и в обоих этих пулах были идентифицированы небольшие группы клеток-предшественников или стволовых клеток [14].

Специфическая функциональная роль грудного молока, связанная со стволовыми клетками, интенсивно изучается в настоящее время, и их открытие предполагает существенную потенциальную пользу для развития грудного ребенка [15, 16, 19–25]. Маркеры стволовых клеток (embryonic (OCT4, SOX2, HLA-DR), hematopoietic (CD33, CD45, CD117), neural (CD133, Nestin), mesenchymal (CD44, SCA1) stem cell markers), находящихся в молозиве лактирующей родившей женщины, характеризуются более высокой степенью экспрессии по сравнению с аналогичными маркерами в свежем грудном молоке [14, 23]. В других исследованиях предполагаемые стволовые клетки молочной железы, присутствующие в грудном молоке, впервые идентифицированы путем определения маркеров цитокератина (cytokeratin; CK5, CK14 и CK19) и нестина (nestin). Из грудного молока человека выделены и идентифицированы популяции клеток, подобных мезенхимальным стволовым клеткам, которые имели положительные реакции для поверхностных маркеров CD44, CD29, Sca-1 и отрицательные для CD33, CD33, CD34, CD45 [14, 23].

В настоящий момент доказано, что поддержание и возобновление клеточного состава практически всех тканей организма человека, включая миокард, происходит благодаря пролиферации и дифференцировке соответствующих тканеспецифичных стволовых клеток. Однако наряду с тканеспецифичными стволовыми клетками в тканях млекопитающих обнаружены и другие стволовые клетки, названные мезенхимальными [26–28]. Мезенхимальные стволовые клетки по современным представлениям являются важнейшей популяцией стволовых клеток организма, принимающих непосредственное участие в физиологическом обновлении и регенерации тканей в течение всей жизни человека. В настоящий момент аналогичные мезенхимальные стволовые клетки, впервые выделенные из костного мозга, обнаружены и во всех тканях, включая грудное молоко [5, 23, 26–28].

«Стволовые клетки грудного молока похожи на эмбриональные стволовые клетки и другие известные типы плюрипотентных стволовых клеток человека, проявляют уникальные свойства (демонстрируют способности к плюрипотентности и репликации, могут дифференцироваться по множественным линиям (в том числе в мезенхимальные стволовые клетки – mesenchymal stem cell (MSC)» (цит.) [5, 23, 29–31].

Стволовые клетки грудного молока человека, обнаруженные в количестве от 1 до 30% от общего числа клеток грудного молока [30], обладая мультилинейным потенциалом и выживая у потомства, интегрируются и дифференцируются в функциональные клетки в различ-

ных тканях новорожденных, включая ткани сердца [29, 31–38]. Стволовые клетки грудного молока формируют *in vitro* сферические композиции, образующиеся из одной стволовой клетки грудного молока; могут создавать небольшие органоиды в культуре, в которых определяются первичные, вторичные и третичные структуры, заканчивающиеся альвеолообразными сферами, способными синтезировать и выделять компоненты молока. Кроме того, было показано, что стволовые клетки грудного молока дифференцируются в другие клетки (нейроны и глию, гепатоциты, панкреатические бета-подобные клетки, синтезирующие инсулин, остеобласты, хондроциты, адипоциты, кардиомиоциты) [29, 33].

Есть мнение, что 10–15% клеток, выделенных из свежего грудного молока, экспрессируют маркеры именно мезенхимальных стволовых клеток, а культивирование выделенного пула приводит к увеличению популяции мезенхимальных стволовых клеток вследствие их высокой способности к пролиферации [39]. Отмечено сниженное содержание стволовых клеток у кормящих женщин, страдающих ожирением [40].

Уместно отметить факт дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток, выделенных из костного мозга, в кардиомиоциты при наличии коллагена V типа [41, 42], и способность мезенхимальных стволовых клеток, выделенных из миокарда, стимулировать выживание и пролиферацию стволовых клеток сердца *in vitro* [43]. Кокультивирование мезенхимальных стволовых клеток и кардиомиоцитов человека способствует формированию у мезенхимальных стволовых клеток наиболее полного фенотипа кардиомиоцитов (экспрессия тяжелых цепей миозина, бета-актина и тропонина T), что позволяет предположить необходимость тесного контакта с кардиомиоцитами для наиболее полной дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток в сторону кардиомиоцитов. Кроме того, мезенхимальные стволовые клетки при интрамиокардиальном введении способны дифференцироваться в предшественники гладкомышечных клеток/перичитов и эндотелиальных клеток [27, 44, 45].

Установлено, что эффективность колониеобразования стволовых/прогениторных клеток, полученных из грудного молока женщин, родивших детей преждевременно (гестационный возраст менее 37 нед.), была выше таковой у женщин, родивших доношенных детей (гестационный возраст более 37 нед.), что может быть обусловлено функционированием эволюционно целесообразных компенсаторных механизмов, предназначенных для улучшения развития тканей и формирования органов недоношенных детей. Состав грудного молока и содержание клеток грудного молока кормящей женщины отличается при доношенной и недоношенной беременности, а также зависит от периода лактации [6, 8, 9, 14, 17]. В ряде исследований подтверждается факт наличия стволовых клеток в грудном молоке в начале лактации у женщин, вскармливающих детей, рожденных недоношенными [5, 17, 29, 34, 46]. Экзосомы грудного молока кормящих женщин, секретлируемые клетками молочной железы и клетками грудного молока [14], в случае доношенной и недоношенной беременностей различаются между собой по составу белков [47]. Экзосомы, секретлируемые мезенхимальными стволовыми клетками при доношенной и недоношенной беременности, обладают способностью нормализовать биоэнергетику клеток [48] и стимулировать рост клеток младенцев [14].

Понимание преимуществ оптимальной продолжительности кормления грудным молоком для ремоделирования детского сердца с точки зрения гестационного возраста недоношенных детей позволит снизить риски для сердечно-сосудистой системы в отдаленные периоды постнатального развития [3, 8]. Хотя состав заменителей грудного молока для детей, рожденных недоношенными, постоянно улучшается, для более полного удовлетворения растущих потребностей Союз педиатров России и Американская академия педиатрии продолжают рекомендовать при вскармливании недоношенных младенцев пастеризованное донорское молоко [3, 6, 49–51], для хранения которого необходимо создавать банки донорского молока [6, 50, 52–54].

Открытие уникального феномена «внедрения стволовых клеток грудного молока в ткани младенца» (микримеризм) [14, 29, 31, 33, 34, 37] позволяет рассматривать весьма реальные терапевтические эффекты применения грудного молока, особенно у детей, рожденных недоношенными с очень низкой и экстремально низкой массой тела [5, 14, 20, 37, 55–57]. Возможен пероральный перенос материнских клеток ребенку при кормлении грудным молоком, поскольку клетки молока кормящей женщины выживают при pH желудка ребенка, сохраняя в течение нескольких дней жизнеспособность в кишечнике, а затем, преодолевая слизистую оболочку кишечника, попадают в кровотоки и мигрируют в различные органы и ткани ребенка (пересекая барьеры посредством адгезии, диапедеза, миграции и ангиопеллеза) [29, 31, 33, 34, 37, 46].

Терапевтические эффекты использования грудного молока в детском возрасте могут быть обусловлены наличием иммунных и стволовых клеток, полученных ранее из пула эмбриональных/фетальных клеток плода, которые, проникнув в организм женщины, в последующем становятся клетками грудного молока кормящей матери ребенка, далее попадают при кормлении к младенцу повторно и могут далее распространяться без потенциальных проблем для аллогенных клеток [58]. Терапевтические эффекты применения стволовых клеток, выделенных из грудного молока, и возможные перспективы оптимизации протоколов лечения различных состояний показаны в серии оригинальных работ [14, 23, 59], обосновывая необходимость реализации нового направления индивидуальной (персонализированной) регенеративной медицины – создание банков стволовых клеток новорожденных [60].

Отдельное, весьма перспективное направление будущих терапевтических технологий регенеративной медицины в педиатрии, неонатологии и детской кардиологии связано с использованием внеклеточных пузырьков грудного молока [59]. После высвобождения из клеток внеклеточные пузырьки могут вызывать различные эффекты в соседних или удаленных клетках путем диффузии в биологических жидкостях. Внеклеточные пузырьки осуществляют взаимодействие с клетками-мишенями по различным механизмам: прямое слияние мембран, взаимодействие с рецепторами и интернализация (эндоцитоз) [59]. Установлено, что внеклеточные пузырьки (SC-EVs), вырабатываемые стволовыми клетками (в том числе мезенхимальными стволовыми клетками), могут регулировать самообновление и дифференцировку стволовых/прогениторных клеток, улучшают функцию сердца и формирование сосудов, ингибируя апоптоз кардиомиоцитов и воспаление. Введение EVs после ишемического

воздействия на ткани сердца уменьшало фиброз, увеличивало выживаемость и пролиферацию кардиомиоцитов вследствие доставки к ним miR-294 [59]. В то же время кардиомиоциты выделяют микровезикулы, содержащие ДНК/РНК и передают таким образом биологические сообщения клеткам-мишеням.

Вышеперечисленные механизмы позитивного влияния различных компонентов грудного молока на организм ребенка могут быть положены в основу новых терапевтических подходов разнообразных состояний детского возраста, имеющих в своей основе принципы индивидуальной (персонализированной) регенеративной медицины [2, 6, 14]. Однако данное направление индивидуальной (персонализированной) регенеративной медицины (включая проекты по созданию биобанков экзосом и банков стволовых клеток) [2, 60], подразумевающее исполь-

зование стволовых клеток и внеклеточных пузырьков в детской кардиологии, педиатрии, неонатологии и детской нутрициологии, еще требует дополнительных мультидисциплинарных исследований и тщательного анализа [1, 2, 25, 28, 47]. «Кроме того, необходимо отметить, что в Российской Федерации полностью отсутствует рынок биобанкинга. Несмотря на наличие значительного числа крупных частных биобанков, коллекций клеточных культур и биологического материала, не существует единой системы контроля за их деятельностью. Вместе с тем вопрос контроля является ключевым не только по соображениям национальной безопасности, но и с точки зрения гармонизации правил работы биобанков в целях обеспечения биологической безопасности, возможности интеграции в существующие международные регистры и развития коммерческих услуг» (цит.) [1].

Литература / References

1. Корсаков И.Н., Наделяева И.И., Еремин И.И., Пулин А.А., Котенко К.В., Зорин В.Л. Анализ рынка продуктов регенеративной медицины. *Гены и клетки*. 2017;12(1):72–89. DOI: 10.23868/201703010. Korsakov I.N., Nadelyaeva I.I., Eremin I.I., Pulin A.A., Kotenko K.V., Zorin V.L. Analysis of regenerative medicine products market. *Genes and Cells*. 2017;12(1): 72–89 (In Russ.). DOI: 10.23868/201703010.
2. Bardelli S., Moccetti M. Stem Cell banking and its impact on cardiac regenerative medicine. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016;951:163–178. DOI: 10.1007/978-3-319-45457-3_14.
3. Lewandowski A.J., Lamata P., Francis J.M., Piechnik S.K., Ferreira V.M., Boardman H. et al. Breast milk consumption in preterm neonates and cardiac shape in adulthood. *Pediatrics*. 2016;138(1):e20160050. DOI: 10.1542/peds.2016-0050.
4. Haschke F., Haiden N., Thakkar S.K. Nutritive and bioactive proteins in breastmilk. *Ann. Nutr. Meta.* 2016;69(2):16–26. DOI: 10.1159/000452820.
5. Kaingade P.M., Somasundaram I., Nikam A.B., Sarang S.A., Patel J.S. Breastmilk-derived mesenchymal stem cells in vitro are likely to be mediated through epithelial-mesenchymal transition. *Breastfeeding Med.* 2016;11(3):152–152. DOI: 10.1089/bfm.2016.0023.
6. Ballard O., Morrow A.L. Human milk composition: Nutrients and bioactive factors. *Pediatr. Clin. North. Am.* 2013;60(1):49–74. DOI: 10.1016/j.pcl.2012.10.002.
7. Zhou N., Wang Y., Cheng W., Yang Z. Hepatocyte growth factor (HGF) promotes cardiac stem cell differentiation after myocardial infarction by increasing mTOR activation in p27 kip haploinsufficient mice. *Genes & Genomics*. 2015;37(11):905–912. DOI: 10.1007/s13258-015-0320-3.
8. Castellote C., Casillas R., Ramírez-Santana C., Pérez-Cano F.J., Castell M., Moretones M.G. et al. Premature delivery influences the immunological composition of colostrum and transitional and mature human milk. *J. Nutr.* 2011;141(6):1181–1187. DOI: 10.3945/jn.110.133652.
9. Siafakas C.G., Anadolitou F., Fusunyan R.D., Walker W.A., Sanderson I.R. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is present in human breast milk and its receptor is present on intestinal epithelial cells. *Pediatr. Res.* 1999;45(5–1):652–657. DOI: 10.1203/00006450-199905010-00007.
10. Ligi I., Simoncini S., Tellier E., Vassallo P.F., Sabatier F., Guillet B. et al. A switch toward angiostatic gene expression impairs the angiogenic properties of endothelial progenitor cells in low birth weight preterm infants. *Blood*. 2011;118(6):1699–1709. DOI: 10.1182/blood-2010-12-325142.
11. Fanos V. Metabolomics, milk-oriented microbiota (MOM) and multipotent stem cells: The future of research on breast milk. *JPNIM*. 2015;4(1):e040115. DOI: 10.7363/040115.
12. Demmelmair H., Koletzko B. Variation of metabolite and hormone contents in human milk. *Clin. Perinatol.* 2017;44(1):151–164. DOI: 10.1016/j.clp.2016.11.007.
13. Gridneva Z., Kuganathan S., Rea A., Lai C.T., Ward L.C., Murray K. et al. Human milk adiponectin and leptin and infant body composition over the first 12 months of lactation. *Nutrients*. 2018;10(8):1125. DOI: 10.3390/nu10081125.
14. Ninkina N., Kukharsky M.S., Hewitt M.V., Lysikova E.A., Skuratovska L.N., Deykin A.V. et al. Stem cells in human breast milk. *Hum. Cell*. 2019;32(3):223–230. DOI: 10.1007/s13577-019-00251-7.
15. Faa G., Fanos V., Puddu M., Reali A., Dessì A., Pichiri G. et al. Breast milk stem cells: Four questions looking for an answer. *JPNIM*. 2016;5(2):e050203. DOI: 10.7363/050203.
16. Faa G., Fanos V., Giordano A. Past and future of stem cells: from Pro-methues to regenerative medicine. *JPNIM*. 2016;5(2):e050234. DOI: 10.7363/050234.
17. Li S., Zhang L., Zhou Q., Jiang S., Yang Y., Cao Y. Characterization of stem cells and immune cells in preterm and term mother's milk. *J. Hum. Lact.* 2019;35(3):528–534. DOI: 10.1177/0890334419838986.
18. Tang C., Lu C., Ji X., Ma L., Zhou Q., Xiong M. et al. Generation of two induced pluripotent stem cell (iPSC) lines from human breast milk using episomal reprogramming system. *Stem Cell Res.* 2019;39:101511. DOI: 10.1016/j.scr.2019.101511.
19. Hilton S. Breast milk breaks new boundaries. *Pract. Midwife*. 2012;5(7):37–39.
20. Twigger A.J., Hepworth A.R., Lai C.T., Chetwynd E., Stuebe A.M., Blancafort P. et al. Gene expression in breastmilk cells is associated with maternal and infant characteristics. *Sci. Rep.* 2015;(5):12933. DOI: 10.1038/srep12933.
21. Peterson M.B. The presence of stem cells in human breast milk and research implications. In book: Senior Honors Thesis, 2016. URL: <https://digitalcommons.liberty.edu/honors/582>.
22. Thomas E., Lee-Pullen T., Rigby P., Hartmann P., Xu J., Zeps N. Receptor activator of NF-κB ligand promotes proliferation of a putative mammary stem cell unique to the lactating epithelium. *Stem Cells*. 2012;30(6):1255–1264. DOI: 10.1002/stem.1092.
23. Pacheco C.M.R., Ferreira P.E., Saçaki C.S., Tannous L.A., Zotarelli-Filho I.J., Guarita-Souza L.C. et al. In vitro differentiation capacity of human breastmilk stem cells: A systematic review. *World J. Stem Cells*. 2019;11(11):1005–1019. DOI: 10.4252/wjsc.v11.i11.1005.
24. Valverde-Villegas J.M., Durand M., Bedin A.S., Rutagwera D., Kankasa C., Tuailon E. et al. Large stem/progenitor-like cell subsets can also be identified in the CD45⁺ and CD45⁺/high populations in early human milk. *J. Hum. Lact.* 2020;36(2):303–309. DOI: 10.1177/0890334419885315.
25. Gebauer C.M., Thome U.H. What is new in infant nutrition? In book: Innovations and Frontiers in Neonatology. *Pediatr. Adolesc. Med. Herting E., Kiess W. (eds.); vol. 22. Basel, Karger; 2020:123–132. DOI: 10.1159/000495439.*
26. Калинина Н.И., Сысоева В.Ю., Рубина К.А., Парфенова Е.В., Ткачук В.А. Мезенхимальные стволовые клетки в процессах роста и репарации тканей. *Acta Naturae*. 2011;3(4):32–39.
27. Калинина Н.И., Сысоева В.Ю., Рубина К.А., Парфенова Е.В., Ткачук В.А. Мезенхимальные стволовые клетки в процессах роста и репарации тканей. *Acta Naturae*. 2011;3(4):32–39 (In Russ.).
28. Владимирская Е.Б. Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) в клеточной терапии. *Онкогематология*. 2007;1:4–16.
29. Владимирская Е.Б. Мезенхимальные стволовые клетки (MSCs) in cell therapy. *Oncohematology*. 2007;1:4–16 (In Russ.).
30. Samsonraj R.M., Raghunath M., Nurcombe V., Hui J.H., van Wijnen A.J., Cool S.M. Concise Review: Multifaceted Characterization of Human Mesenchymal Stem Cells for Use in Regenerative Medicine. *Stem Cells Transl. Med.* 2017;6(12):2173–2185. DOI: 10.1002/sctm.17-0129.
31. Kakulas F. Breast milk: A source of stem cells and protective cells for the infant. *Infant* 2015;11(6):187–191.
32. Hassiotou F., Beltran A., Chetwynd E., Stuebe A.M., Twigger A.J.,

- Metzger P. et al. Breastmilk is a novel source of stem cells with multilineage differentiation potential. *Stem Cells*. 2012;30(10):2164–2174. DOI: 10.1002/stem.1188.
31. Reali A., Puddu M., Pintus M.C., Marcialis M.A., Pichiri G., Coni P. et al. Multipotent stem cells of mother's milk. *JPNIM*. 2016;5(1):e050103. DOI: 10.7363/050103.
32. Hassiotou F., Hepworth A.R., Williams T.M., Twigger A.J., Perrella S., Lai C.T. et al. Breastmilk cell and fat contents respond similarly to removal of breastmilk by the infant. *PLoS One*. 2013;8(11):e78232. DOI: 10.1371/journal.pone.0078232.
33. Abd Allah S.H., Shalaby S.M., El-Shal A.S., El Nabtety S.M., Khamis T., Abd El Rhman S.A. et al. Breast milk MSCs: An explanation of tissue growth and maturation of offspring. *IUBMB Life*. 2016;68(12):935–942. DOI: 10.1002/iub.1573.
34. Briere C.E., Jensen T., McGrath J.M., Young E.E., Finck C. Stem-like cell characteristics from breast milk of mothers with preterm infants as compared to mothers with term infants. *Breastfeed Med*. 2017;12:174–179. DOI: 10.1089/bfm.2017.0002.
35. Witkowska-Zimny M., Kaminska-El-Hassan E. Cells of human breast milk. *Cell. Mol. Biol. Lett*. 2017;22:11. DOI: 10.1186/s11658-017-0042-4.
36. Hassiotou F. Breastmilk imparts the mother's stem cells to the infant: boosting early infant development? Medela's 10th Breastfeeding and Lactation Symposium, 2015:2.
37. Aydin M.Ş., Yiğit E.N., Vatandaşlar E., Erdoğan E., Öztürk G. Transfer and integration of breast milk stem cells to the brain of suckling pups. *Sci. Rep*. 2018;8(1):14289. DOI: 10.1038/s41598-018-32715-5.
38. Gephart S.M., Newnam K.M. Closing the gap between recommended and actual human milk use for fragile infants: What will it take to overcome disparities? *Clin. Perinatol*. 2019;46(1):39–50. DOI: 10.1016/j.clp.2018.09.003.
39. Sani M., Ebrahimi S., Aleahmad F., Salmannejad M., Hosseini S.M., Mazarei G. et al. Differentiation potential of breast milk-derived mesenchymal stem cells into hepatocyte-like cells. *Tissue Eng. Regen. Med*. 2017;14(5):587–593. DOI: 10.1007/s13770-017-0066-x.
40. Erliana U.D., Fly A.D. The function and alteration of immunological properties in human milk of obese mothers. *Nutrients*. 2019;11(6):1284. DOI: 10.3390/nu11061284.
41. Tan G., Shim W., Gu Y., Qian L., Chung Y.Y., Lim S.Y. et al. Differential effect of myocardial matrix and integrins on cardiac differentiation of human mesenchymal stem cells. *Differentiation*. 2010;79(4–5):260–271. DOI: 10.1016/j.diff.2010.02.005.
42. Cornelissen A.S., Maijenburg M.W., Nolte M.A., Voermans C. Organ-specific migration of mesenchymal stromal cells: Who, when, where and why? *Immunol. Lett*. 2015;168(2):159–169. DOI: 10.1016/j.imlet.2015.06.019.
43. Lushaj E.B., Anstadt E., Haworth R., Roenneburg D., Kim J., Hematti P. et al. Mesenchymal stromal cells are present in the heart and promote growth of adult stem cells *in vitro*. *Cytotherapy*. 2011;13(4):400–406. DOI: 10.3109/14653249.2010.529890.
44. Szaraz P., Gratch Y.S., Iqbal F., Librach C.L. In vitro differentiation of human mesenchymal stem cells into functional cardiomyocyte-like cells. *J. Vis. Exp*. 2017;(126):55757. DOI: 10.3791/55757.
45. Brychtova M., Thiele J.A., Lysak D., Holubova M., Kralickova M., Vistejnova L. Mesenchymal stem cells as the near future of cardiology medicine – truth or wish? *Biomed. Pap. Med. Fac. Palacky Olomouc. Czech. Repub*. 2019;163(1):8–18. DOI: 10.5507/bp.2018.071.
46. Wagner C.L. The impact of technological advances on our understanding of the dynamic nature of human milk cells: A commentary about "Characterization of stem cells and immune cells in preterm and term mother's milk" (Li et al., 2019). *J. Hum. Lact*. 2019;35(3):535–537. DOI: 10.1177/0890334419851489.
47. Kraft J. Exosome protein diversity is greater in preterm milk than term milk. In book: Thesis. Canada: Department of Biochemistry, Microbiology & Immunology Faculty of Medicine University of Ottawa; 2019:119. DOI: 10.20381/ruor-23256.
48. Panfoli I., Ravera S., Podestà M., Cossu C., Santucci L., Bartolucci M. et al. Exosomes from human mesenchymal stem cells conduct aerobic metabolism in term and preterm newborn infants. *FASEB J*. 2016;30(4):1416–1424. DOI: 10.1096/fj.15-279679.
49. Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2012;129(3):e827–841. DOI: 10.1542/peds.2011-3552.
50. Mizuno K., Sakurai M., Itabashi K. Necessity of human milk banking in Japan: Questionnaire survey of neonatologists. *Pediatr. Int*. 2015;57(4):639–644. DOI: 10.1111/ped.12606.
51. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации. М.: ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; 2019:112. Program of optimization of feeding of children of the first year of life in the Russian Federation: Methodological recommendations. Moscow: FSAU "NMITS of Children's Health" of the Ministry of Health of Russia; 2019:112 (In Russ.).
52. Landers S., Hartmann B.T. Donor human milk banking and the emergence of milk sharing. *Pediatr. Clin. North. Am*. 2013;60(1):247–260. DOI: 10.1016/j.pcl.2012.09.009.
53. Updegrave K. Nonprofit human milk banking in the United States. *J Midwifery Womens Health*. 2013;58(5):502–508. DOI: 10.1111/j.1542-2011.2012.00267.x.
54. Verduci E., Gianni M.L., Di Benedetto A. Human milk feeding in preterm infants: What has been done and what is to be done. *Nutrients*. 2019;12(1):44. DOI: 10.3390/nu12010044.
55. Sun H., Han S., Cheng R., Hei M., Kakulas F., Lee S.K. Testing the feasibility and safety of feeding preterm infants fresh mother's own milk in the NICU: A pilot study. *Sci Rep*. 2019;9(1):941. DOI: 10.1038/s41598-018-37111-7.
56. Hosseini S.M., Talaei-Khozani T., Sani M., Owraangi B. Differentiation of human breast-milk stem cells to neural stem cells and neurons. *Neurol. Res. Int*. 2014;2014:807896. DOI: 10.1155/2014/807896.
57. Underwood M.A. Human milk for the premature infant. *Pediatr. Clin. North. Am*. 2013;60(1):189–207. DOI: 10.1016/j.pcl.2012.09.008.
58. Yin S.D. Fetus breastmilk-breastfeeding-infant-cells cycle: fetus-to-infant his/her own fetal cell external transmission via breastfeeding. *J. Theoretical Fimpology*. 2013;1(1):e-20120612-2.
59. Joo H.S., Suh J.H., Lee H.J., Bang E.S., Lee J.M. Current knowledge and future perspectives on mesenchymal stem cell-derived exosomes as a new therapeutic agent. *Int. J. Mol. Sci*. 2020;21(3):727. DOI: 10.3390/ijms21030727.
60. Brown K.S., Rao M.S., Brown H.L. The future state of newborn stem cell banking. *J. Clin. Med*. 2019;8(1):117. DOI: 10.3390/jcm8010117.

Информация о вкладе авторов

Колосова М.В., Павлюкова Е.Н., Неклюдова Г.В., Карпов Р.С. – разработка концепции статьи, анализ и интерпретация полученных данных, участие в написании текста статьи.

Колосова М.В., Павлюкова Е.Н. – оформление статьи согласно требованиям редакции, перевод требуемых разделов на английский язык, подготовка к направлению в печать.

Сведения об авторах

Колосова Марина Владимировна, д-р мед. наук, профессор кафедры детских болезней, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-5550-5925.

E-mail: kolosova_mv@inbox.ru.

Information on author contributions

Kolosova M.V., Pavlyukova E.N., Neklyudova G.V., and Karpov R.S. developed the concept of review, analyzed and interpreted obtained data, and contributed to writing the manuscript.

Kolosova M.V. and Pavlyukova E.N. prepared the manuscript according to the requirements of the editorial board, translated the relevant sections into English, and prepared the manuscript for submission to publication.

Information about the authors

Marina V. Kolosova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Children's Diseases, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0002-5550-5925. E-mail: kolosova_mv@inbox.ru.

Elena N. Pavlyukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Atherosclerosis and Coronary Artery Disease, Cardiology Research

Павлюкова Елена Николаевна, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-3081-9477.

E-mail: pavluk@cardio-tomsk.ru.

Неклюдова Галина Владимировна, аспирант, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-7556-9379.

E-mail: lv_gal@mail.ru.

Карпов Ростислав Сергеевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, научный руководитель Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-7011-4316.

E-mail: tvk@cardio-tomsk.ru.

 **Колосова Марина Владимировна**, e-mail: kolosova_mv@inbox.ru.

Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-3081-9477.

E-mail: pavluk@cardio-tomsk.ru.

Galina V. Neklyudova, Postgraduate Student, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-7556-9379.

E-mail: lv_gal@mail.ru.

Rostislav S. Karpov, Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-7011-4316.

E-mail: tvk@cardio-tomsk.ru.

 **Marina V. Kolosova**, e-mail: kolosova_mv@inbox.ru.

Received May 05, 2021

Поступила 05.05.2021



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-36-44>

УДК 616.12-008.331.1-085.03-052

Особенности фармакотерапии артериальной гипертензии у некоторых категорий пациентов

О.В. Влюбчак¹, С.В. Дутова², И.П. Романова²

¹ Республиканская клиническая больница имени Г.Я. Ремишевской, 655012, Российская Федерация, Республика Хакасия, Абакан, пр. Ленина, 23

² Хакасский государственный университет имени Н.Ф. Катанова, 655017, Российская Федерация, Республика Хакасия, Абакан, пр. Ленина, 90

Аннотация

В статье описываются результаты анализа публикаций, посвященных особенностям фармакотерапии артериальной гипертензии (АГ) у пожилых пациентов, пациентов с метаболическим синдромом (МС) и сахарным диабетом (СД). Приводятся статистические данные о распространенности АГ среди пожилых пациентов, заболеваемости ожирением и СД в Российской Федерации. Выделяются особенности течения гипертонической болезни у лиц старшей возрастной группы: преобладание изолированной систолической АГ, жесткость сосудов и усиление эндотелиальной дисфункции. Подтверждается необходимость применения антигипертензивных препаратов для снижения риска развития осложнений и повышения качества жизни даже у пациентов старшей возрастной группы. Анализ данных многочисленных крупных исследований позволил авторам определить основные принципы выбора препаратов для антигипертензивной фармакотерапии (АГФТ) пожилых пациентов: в качестве препаратов первой линии следует назначать блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), диуретики в низких дозах. На следующем этапе лечения при неудовлетворительном результате стартовой терапии следует рассматривать добавление антагонистов минералокортикоидных рецепторов, альфа-адреноблокаторов, селективных агонистов имидазолиновых рецепторов. Описываются основные подходы к антигипертензивной терапии у пациентов с МС и СД. Авторы отмечают факт неблагоприятного воздействия МС на сердечно-сосудистую систему, в результате чего лечение АГ в таких клинических случаях должно быть агрессивным, а для достижения стойкого гипотензивного эффекта может быть использовано несколько препаратов. В качестве АГФТ первой линии у таких пациентов рекомендуется применение диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА). Приводятся доводы, что одним из эффективных путей решения проблемы приверженности к лечению у пожилых пациентов и пациентов с сопутствующими нарушениями обменных процессов является использование комбинаций антигипертензивных препаратов, объединенных в одной лекарственной форме.

| | |
|--|--|
| Ключевые слова: | артериальная гипертензия, фармакотерапия, антигипертензивные препараты, пожилые пациенты, метаболический синдром. |
| Конфликт интересов: | авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. |
| Прозрачность финансовой деятельности: | никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах. |
| Для цитирования: | Влюбчак О.В., Дутова С.В., Романова И.П. Особенности фармакотерапии артериальной гипертензии у некоторых категорий пациентов. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2021;36(2):36–44. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-36-44 . |

Features of antihypertensive pharmacotherapy in patients with metabolic syndrome and diabetes mellitus

Oksana V. Vlyubchak¹, Svetlana V. Dutova², Irina P. Romanova²

¹ Republican Clinical Hospital named after G.Ya. Remishevskaya, 23, Lenin ave., Abakan, 655012, Republic of Khakassia, Russian Federation

² Khakas State University named after N.F. Katanov, 90, Lenin ave., Abakan, 655017, Republic of Khakassia, Russian Federation

Abstract

The article describes the results of analyzing the available literature concerning specifics of pharmacotherapy for hypertension in elderly patients and patients with metabolic syndrome and diabetes mellitus. Authors present statistical data on the prevalence of hypertension among elderly patients and the incidence of obesity and diabetes in the Russian Federation. The paper highlights the characteristics of clinical course of hypertension in the older age group including the predominance of isolated systolic hypertension, vascular stiffness, and increased endothelial dysfunction. The need for administration of antihypertensive drugs to reduce the risk of complications and improve the quality of life even in older patients is confirmed. The analysis of data from numerous large studies allowed the authors to identify the main principles for selecting antihypertensive drugs in elderly patients. Slow calcium channel blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors, and low-dose diuretics should be prescribed as first-line drugs. At the next stage of treatment, in case of unsatisfactory results of initial therapy, the addition of mineralocorticoid receptor antagonists, alpha-blockers, and selective imidazoline receptor agonists should be considered. The main approaches to antihypertensive therapy in patients with metabolic syndrome and diabetes mellitus are described. The authors note the fact of unfavorable impact of metabolic syndrome on cardiovascular system, which provides rationale for aggressive treatment of hypertension in such clinical cases where several drugs may be used to achieve a stable antihypertensive effect. Diuretics, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers are recommended as first-line antihypertensive pharmacotherapy in these patients. The authors argue in favour of the use of antihypertensive drug combinations in one dosage form as one of the effective ways to solve the problem of adherence to treatment in elderly patients and patients with concomitant metabolic disorders.

| | |
|------------------------------|--|
| Keywords: | arterial hypertension, pharmacotherapy, antihypertensive drugs, elderly patients, metabolic syndrome. |
| Conflict of interest: | the authors do not declare a conflict of interest. |
| Financial disclosure: | no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. |
| For citation: | Vlyubchak O.V., Dutova S.V., Romanova I.P. Features of antihypertensive pharmacotherapy in patients with metabolic syndrome and diabetes mellitus. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2021;36(2):36–44. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-36-44 . |

Введение

Гипертония является одной из самых распространенных проблем в старшем возрасте, относится к наиболее важным сердечно-сосудистым факторам риска, представляет реальную угрозу для здоровья пациента и является источником огромных затрат для экономической системы [1].

Согласно данным медицинской статистики по Российской Федерации за 2019 г., в структуре общей заболеваемости населения старше трудоспособного возраста (с 55 лет у женщин и с 60 лет у мужчин) болезни системы кровообращения составили 30,9% (уровень распространенности – 63 075,5 на 100 000 населения в данной возрастной группе). На болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением, приходится 43% процента случаев обращений за медицинской помощью с показателем 27 348,4 на 100 000 населения старше трудоспособного возраста. В данной возрастной группе показатель встречаемости гипертонической болезни с преимущественным

поражением сердца составил 23 872,1; а эссенциальной гипертензии – 2 781,6 на 100 000 населения [2].

В 2020 г. было проведено исследование, в котором сравнивали результаты международных рандомизированных клинических исследований артериальной гипертензии (АГ), проведенных у людей старше 50 лет в период с 1985 по 2020 г. Была отмечена вариабельность используемых препаратов, достигнутых показателей артериального давления (АД), учета или отсутствия других факторов сосудистого риска (курение, ожирение, липидные нарушения, диабет и гиподинамия). Оценивались конечные точки: частота несосудистой смерти, смерти сердечно-сосудистого происхождения, развития ишемической болезни сердца (ИБС), цереброваскулярной болезни, почечной недостаточности и гипертонической ретинопатии. Была выявлена корреляция между снижением показателей АД и снижением риска заболеваемости и/или смертности [3].

Описательное исследование, проведенное в Бобо-Диуласо (Буркина Фасо) с октября по ноябрь 2015 г. и направленное на определение распространенности АГ у пожилых людей, их знаний об этом заболевании, показало, что распространенность АГ составила 61,36%, при этом 68,18% пациентов имели знания об АГ [4].

Пожилые люди представляют собой ту часть населения, которая использует больше всего лекарств, поэтому ошибки в их приеме встречаются среди этих пациентов достаточно часто. При оценке фармакотерапии, назначаемой пожилым пациентам с системной АГ и сахарным диабетом 2-го типа (СД2), было показано, что количество использованных препаратов у пациентов в среднем составляло от 2 до 10 (средний показатель на человека – $5,8 \pm 2,1$ препарата). Кроме того, было выявлено 56 негативных лекарственных взаимодействий [5]. Авторы публикации пришли к выводу, что необходимо учитывать некоторые особенности возрастных пациентов (измененная фармакокинетика, сопутствующая патология) и индивидуализировать лечение после оценки качества их предыдущей жизни, возможной продолжительности жизни и степени сердечно-сосудистого риска.

Другая важная проблема фармакотерапии АГ – наличие у пациентов сопутствующей патологии [4]. АГ встречается примерно у 30% больных СД 1-го типа (СД1) и у 50–80% больных СД2, а прямые затраты составляют 2500 млн евро ежегодно. Хотя патогенез АГ различен в каждом типе, эта патология заметно увеличивает и без того высокий риск сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. В основе патогенеза АГ при СД2 лежит общий метаболический дефект – инсулинорезистентность (ИР), которая клинически может дебютировать именно повышением уровня АД, лишь позже приводя к нарушению углеводного обмена [6, 7]. При СД1 основной причиной АГ является диабетическая нефропатия (ДН). При этом осложнении повышается реабсорбция натрия почечными канальцами, снижается экскреция натрия с мочой, на 10% возрастает концентрация ионообменного Na^+ , увеличиваются внеклеточные и внутриклеточные пространства для жидкости, развивается гиперволемия, ведущая к увеличению сердечного выброса [8].

Метаболический синдром (МС) характеризуется одновременным наличием у человека ожирения, АГ, дислипидемии и гипергликемии, что приводит к повышению риска сердечно-сосудистых заболеваний. МС встречается почти у 35% взрослого населения США, к тому же его распространенность увеличивается с возрастом. Повышенное АД является наиболее частым компонентом МС, АГ присутствует почти у 80% пациентов с МС [9].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о постоянной корреляции между ожирением и АГ, а наличие ожирения предрасполагает к большему риску развития АГ, хотя механизмы такой корреляции остаются неясными [10].

Цель исследования: анализ современных данных об особенностях фармакотерапии АГ у пожилых пациентов и пациентов с МС.

Для реализации цели был проведен поиск научных статей по базам данных Web of Science и PubMed. Поискový запрос состоял из различных комбинаций следующих ключевых слов: «treatment of arterial hypertension in obese patients», «treatment of arterial hypertension in patients with diabetes mellitus», «treatment of arterial hypertension in elderly patients», «antihypertensive drugs». Всего было ото-

брано 32 полнотекстовые статьи, в которых были представлены первичные результаты исследований, и 7 обзорных статей. Также был произведен поиск статей в базе данных РИНЦ (elibrary.ru) за 2010–2020 гг., в результате которого было найдено 8 обзоров и 10 полнотекстовых статей, удовлетворяющих требованиям поиска.

Лечение артериальной гипертензии у пожилых людей

Пациенты в возрасте 65 лет и старше обычно имеют изолированную систолическую гипертензию с повышенным пульсовым давлением как следствие снижения эластичности центральных артерий. Оценки распространенности изолированной систолической гипертензии у пожилых людей варьируют в пределах 34–65%, причем женщины заболевают чаще, чем мужчины. В настоящее время известно, что во всех возрастных группах разница в обычном систолическом АД в 20 мм рт. ст. или в обычном диастолическом АД – в 10 мм рт. ст. связана с 2-кратной разницей в риске смерти от инсульта или ИБС. Жесткость артерий и эндотелиальная дисфункция также усиливаются с возрастом. Эти факторы следует учитывать при выборе антигипертензивной фармакотерапии (АГФТ) [11]. Целевой уровень АД для пациентов старше 65 лет составляет 150/80 мм рт. ст. [12].

Общезвестно, что у лиц в возрасте 70 лет и старше АГ контролируется более слабо, чем у лиц в возрасте от 60 до 69 лет. Тем не менее многочисленные данные анализа заболеваемости АГ у лиц в возрасте более 80 лет показывают, что вовремя начатая АГФТ приводит к снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [12].

Главная цель АГФТ – предотвратить развитие таких осложнений, как инсульт, инфаркт миокарда, почечная недостаточность и повысить продолжительность активной жизни. Результаты контролируемых клинических исследований показывают, что не существует никакого предельного возраста для лечения АГ. Так, шведское исследование STOP-Hypertension у пожилых пациентов с АГ (проспективное, рандомизированное, двойное, слепое, интервенционное) было направлено на сравнение влияния активной АГФТ (три бета-адреноблокатора – БАБ и один диуретик) и плацебо на частоту фатальных и несмертельных инсультов, инфаркта миокарда и других сердечно-сосудистых смертей у мужчин и женщин с АГ в возрасте 70–84 лет. По сравнению с плацебо активное лечение значительно снижало количество первичных конечных точек, а также заболеваемость и смертность от инсульта. Также было отмечено значительное снижение числа смертей в группе активного лечения. Преимущества фармакотерапии были явно заметны у пациентов до 84 лет. Авторы статьи делают вывод, что АГФТ у мужчин и женщин с АГ в возрасте 70–84 лет приводит к значительному и клинически значимому снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, а также общей смертности [13].

Какие же существуют принципы АГФТ у пожилых пациентов?

Во-первых, пожилым пациентам целесообразно назначать лекарственные средства (ЛС), обладающие кардиопротективным действием и не влияющие отрицательно на течение сопутствующих заболеваний [14].

Во-вторых, в качестве первой линии АГФТ у пожилых пациентов должны выступать блокаторы медленных

кальциевых каналов (БМКК), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или диуретики в низких дозах. Для диуретиков получен большой массив данных проспективных исследований, БМКК особенно подходят пациентам при изолированной систолической гипертензии, а иАПФ должны применяться у пациентов с АГ высокого риска, особенно после инсульта [15].

На протяжении многих лет ведутся дискуссии о безопасности БМКК, особенно у больных СД. Однако, согласно недавно опубликованному крупному проспективному, рандомизированному, двойному слепому, контролируруемому клиническому исследованию с участием более 33 000 пациентов (США, 2004) не было обнаружено никаких признаков увеличения общей смертности, частоты рака или желудочно-кишечных кровотечений у участников, получавших амлодипин (БМКК длительного действия) [15]. БМКК оказывают защитное действие при сердечно-сосудистых заболеваниях, что было доказано в крупных исследованиях с привлечением пожилых пациентов, особенно при инсульте. Имеются убедительные доказательства того, что ЛС этой группы могут превосходить по эффекту другие антигипертензивные ЛС у больных СД с изолированной систолической гипертензией. Эти препараты хорошо переносятся и, возможно, замедляют прогрессирование деменции. Отсутствие неблагоприятных метаболических эффектов, которые в случае диуретического режима могут иметь важные долгосрочные последствия в отношении сердечно-сосудистого риска, делает БМКК привлекательным выбором, когда АГФТ необходимо применять преимущественно у пожилых людей с избыточным весом или ожирением [15].

В 2000 г. было проведено контролируемое однократное слепое исследование, в котором пациенты были рандомизированы в одну из двух групп (по 25 пациентов в каждой), получавших соответственно 300 мг дилтиазема с пролонгированным высвобождением или 5 мг дилтиазема короткого действия. Оба метода лечения приводили к сходным изменениям систолического и диастолического АД. В результате был сделан вывод, что при пероральной дозе 300 мг/сут дилтиазем пролонгированного высвобождения является эффективным и хорошо переносимым при лечении пожилых людей с легкой и умеренной эссенциальной АГ [16].

Анализ результатов применения начальной терапии верапамилом с контролируемым началом пролонгированного высвобождения (КНПВ) в сравнении с назначением атенолола или гидрохлоротиазида для профилактики сердечно-сосудистых осложнений при АГ показал, что БАБ и диуретики не обладают никаким преимуществом. Систолическое и диастолическое АД у пациентов было снижено на 13,6 мм рт. ст. и 7,8 мм рт. ст. у участников, получавших верапамил КНПВ, и на 13,5 и 7,1 мм рт. ст. у участников, получавших атенолол или гидрохлоротиазид. В группе пациентов, получавших верапамил, было зарегистрировано 364 первичных сердечно-сосудистых события по сравнению с 365 в группе пациентов, получавших атенолол или гидрохлоротиазид [17]. Другое подобное исследование не продемонстрировало преимуществ АГФТ на основе верапамила КНПВ по сравнению с терапией гидрохлоротиазидом или атенололом. При рассмотрении в контексте других исследований БМКК авторы пришли к заключению, что эффективность терапии БМКК в отношении снижения риска сердечно-сосудистых осложнений аналогична лечению диуретиками или БАБ [13].

Таким образом, ЛС из группы БМКК действительно могут выступать в качестве средств АГФТ первой линии.

В проведенном клиническом исследовании (США, 1999), в котором была изучена группа из 50 пациентов обоего пола в возрасте 66–83 лет, страдающих эссенциальной АГ и получающих эналаприл в дозе 10–20 мг/сут в течение 18 мес., было показано, что практически у всех пролеченных пациентов показатели АД нормализовались, а гипертрофия левого желудочка снизилась [18].

Крупное проспективное рандомизированное контролируемое исследование, проведенное более чем у 19 тыс. пациентов с АГ, продемонстрировало преимущество комбинированного режима «амлодипин + периндоприл» по сравнению с комбинацией «атенолол + диуретик». В исследовании ASCOT-BPLA подчеркивается сердечно-сосудистая польза ингибиторов АПФ, в частности периндоприла. В опубликованных руководствах National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) в Великобритании демонстрируется эффективность иАПФ в качестве препаратов первой линии для лечения пациентов с АГ [19].

Установлено, что благоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему, включая вазодилатацию, снижение АД и системного периферического сопротивления, увеличение сердечного выброса и сократительной способности сердца, а также кардиопротекцию против ишемически-реперфузионного повреждения, оказывает урорктин 2. Было проведено исследование по оценке взаимосвязи между концентрацией урорктина 2 и проведенной АГФТ у пациентов с первичной АГ. Оказалось, что у пациентов, получавших иАПФ, уровень урорктина 2 в сыворотке крови был значительно выше, чем у пациентов, получавших блокатор рецепторов ангиотензина (БРА). Не наблюдалось никаких различий в уровне АД, биохимических показателях, индексе массы левого желудочка. Кроме того, у небольшой подгруппы пациентов, получавших альфа-адреноблокаторы (ААБ), был обнаружен более низкий уровень урорктина 2 с одновременным повышением систолического АД ночью и более высоким индексом массы левого желудочка. Полученные данные свидетельствуют о том, что гипотензивное действие блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы может быть связано с системой урорктина, и применение иАПФ может служить важным моментом в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений [20].

В-третьих, в качестве препаратов второй и третьей линий к БМКК, иАПФ или диуретикам в низких дозах предпочтительно добавлять спиронолактон, БАБ или моксонидин, также возможно применение ААБ. Пациентам, резистентным к лекарственной терапии третьей линии, может быть полезно лечение изосорбида мононитратом пролонгированного высвобождения.

В-четвертых, БАБ обычно не рекомендуются пожилым пациентам с АГ, потому что они не влияют на последствия повышенной жесткости, метаболически активны (влияют на углеводный и липидный обмен) и часто вызывают депрессию.

В-пятых, пожилым пациентам с АГ показана комбинированная АГФТ. С целью оценки эффективности влияния различных вариантов комбинированной фармакотерапии на показатели сердечно-сосудистой системы у пациентов с АГ и преддиабетом было проведено исследование в 3 группах пациентов:

– 1-я – лечение комбинацией «периндоприл + индапамид + метформин»;

– 2-я – лечение комбинацией «периндоприл + моксонидин + метформин»;

– 3-я – лечение комбинацией «периндоприл + индапамид + амлодипин».

Всем больным исходно и через 24 нед. лечения проводили суточное мониторирование АД (СМАД) с определением показателей жесткости сосудистой стенки и центрального аортального давления (ЦАД). Через 24 нед. терапии у пациентов всех групп отмечалось статистически значимое улучшение большинства параметров СМАД, жесткости артериальной стенки и ЦАД. Во 2-й и 3-й группах больных на фоне лечения регистрировались статистически значимо более выраженные, чем в 1-й группе позитивные изменения показателей СМАД, ригидности артериальной стенки и ЦАД. Антигипертензивный и вазопротективный эффекты применения комбинаций «периндоприл + моксонидин + метформин» и «периндоприл + индапамид + амлодипин» оказались сопоставимыми [21].

В плане комбинированной АГФТ большой интерес вызывает разработка комбинаций лекарственных средств, представляющих собой единую молекулу. В настоящее время изучены свойства соединения LCZ696, которое представляет собой единую молекулу, синтезированную путем совместной кристаллизации валсартана и сакубитрила – пролекарства ингибитора неприлизина (молярное соотношение 1:1). Краткосрочные рандомизированные клинические исследования показали, что самые высокие дозы LCZ696 (200 и 400 мг) были более эффективны при снижении АД, чем только БРА при аналогичном профиле переносимости. Перспективным является исследование влияния лечением LCZ696 на гипертензивное повреждение органов и частоту сердечно-сосудистых событий [22].

АГ у пожилых людей не может рассматриваться как физиологическая особенность, обусловленная временной интенсификацией дегенеративных и склеротических процессов, но должна оцениваться как важный прогностический фактор. В частности, это касается не только повышенного значения диастолического давления, но главным образом, повышения систолического давления, что лучше отражает риск поражения сердечно-сосудистой системы у пожилых людей [23].

Таким образом, АГФТ у пожилых пациентов имеет ряд особенностей: щадящий персонализированный подход, использование низкодозовых комбинаций лекарственных средств, выбор в пользу препаратов с кардиопротективным действием.

Выбор стартовой терапии в проведенных исследованиях и полученные выводы соответствуют современным отечественным и зарубежным клиническим рекомендациям по лечению АГ [24, 25], согласно которым необходимо начинать гипотензивную терапию с назначения иАПФ, БРА либо БМКК и по необходимости добавлять тиазидные диуретики, БАБ, ААБ и антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР).

Лечение артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом и метаболическим синдромом

В течение последних десятилетий в промышленно развитых и развивающихся странах непрерывно растет распространенность МС, что затрагивает десятки миллионов людей в Европе. Абдоминальное ожирение является особенно заметным фактором риска развития ИР,

которая помимо генетической предрасположенности участвует в патогенезе этого патологического состояния [26].

В 2019 г. в Российской Федерации показатель распространенности нарушений обменных процессов достиг следующих значений: ожирения – 1 975,8; СД2 – 8 782,8; СД1 – 233,9 на 100 000 населения старше трудоспособного возраста [2].

МС может быть легко диагностирован в клинической практике (рекомендации ВОЗ и национальная образовательная программа по холестерину (NCEP-ATP III)). Немедленное лечение МС является обязательным, поскольку эти пациенты подвергаются повышенному риску развития явного СД, ИБС и инсульта. Высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний подтверждается данными о том, что риск развития инфаркта миокарда у пациентов с ИР также высок, как и у пациентов после первого инфаркта миокарда. Преднамеренное снижение веса уменьшает абдоминальное ожирение и благотворно модулирует все особенности МС, в то время как преимущество аэробных тренировок до сих пор обсуждаются. Таким образом, снижение веса обычно сводит на нет существенные признаки МС, но эти эффекты часто не являются стойкими, поэтому лечение сердечно-сосудистых факторов риска, таких как АГ и дислипидемия, имеет важное значение. Следует отметить, что в подобных случаях АГФТ более эффективна для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, чем жесткий контроль уровня глюкозы [27].

В 2018 г. в России было проведено большое исследование по изучению клинических характеристик и оценке качества лечения больных АГ с ожирением по данным Национального регистра АГ. Частота ожирения в выборке больных с АГ, наблюдавшихся в 2010–2016 гг. в поликлиниках и кардиологическом диспансере по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, была равна 38,3%, из них частота тяжелого ожирения (III степень) – 8%. Женщины составляли большинство пациентов с ожирением и АГ (72%). Относительно часто у больных АГ с ожирением наблюдались поражения органов-мишеней (гипертрофия левого желудочка, хроническая болезнь почек III стадии), сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, хроническая сердечная недостаточность II–IV функционального класса (по NYHA) и СД2)). Эти данные свидетельствуют о том, что у больных АГ с ожирением сердечно-сосудистый риск высокий и очень высокий. Проводимая АГФТ и гиполлипидемическая терапия (статины) у больных АГ с ожирением не была оптимальной, только 30% больных достигли целевого уровня АД, 23,6% – целевого уровня общего холестерина [28].

Отсутствие адекватной коррекции СД (неэффективное лечение метформином, отсутствие терапии тиазолидинионом), нерегулярное применение статинов, неадекватная АГФТ (отсутствие лечения при АД 130–139/80–89 мм рт. ст.), редкое применение иАПФ, модификация или отмена назначенной терапии обычно приводят к декомпенсации СД, дислипидемии, плохому контролю АД, социальным и психологическим проблемам [29].

Правильное ведение СД у больных с АГ включает достижение всестороннего контроля всех сердечно-сосудистых факторов риска. Цели АГФТ у таких пациентов должны быть индивидуализированы в зависимости от возраста, длительности течения СД, наличия или отсутствия осложнений, частоты эпизодов гипогликемии, возможности каждого пациента с учетом его когнитивного

статуса, поддержки социально-семейной и ожидаемой продолжительности жизни. Известно, что АГ увеличивает частоту микро- и макрососудистых осложнений у этих пациентов, а одновременное сосуществование этих двух основных факторов риска приводит к 4-кратному увеличению риска сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с нормотензивным недиабетическим контролем [30].

В качестве первой линии АГФТ обычно предлагаются диуретики, иАПФ и БРА. Однако для достижения предполагаемых целевых показателей АД обычно необходимы два и более антигипертензивных средства. Таким образом, из-за неблагоприятного воздействия МС на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний раннее выявление и достаточно агрессивное лечение АГ являются обязательными для обеспечения длительной пользы для пострадавших пациентов [31].

Какой же тактики АГФТ следует придерживаться у подобных пациентов, основываясь на комплексном персонализированном подходе?

Во-первых, иАПФ или БРА являются идеальным выбором для начального или раннего лечения АГ у пациентов с СД2 и альбуминурией. При этом комбинирование двух или более ЛС обычно является неизбежным, так как большинство этих пациентов демонстрируют АГ, резистентную к лечению [32].

В одном из исследований (Италия, 2009) сравнивали эффективность телмисартана с валсартаном и рамиприлом в снижении АД в течение 24 ч у пожилых пациентов с МС. После 12 нед. терапии АД контролировали с помощью 24-часового СМАД. Применение телмисартана вызывало большее снижение АД в последние 4–6 ч периода между первым введением препарата и следующим, причем эти последние 46 ч являются теми, когда сердечно-сосудистые и цереброваскулярные нарушения более часты (между 6.00 и 10.00 ч утра). По сравнению с валсартаном и рамиприлом телмисартан приводил к превосходному контролю АД в течение последних 4–6 ч между первым введением препарата и следующим [33].

Во-вторых, применение тиазидных диуретиков у подобных пациентов не рекомендуется, однако новые данные свидетельствуют об их применении в специфических условиях [34]. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики могут быть полезны как самостоятельно, так и в комбинации с фиксированными дозами иАПФ или БРА. Диуретики более эффективно предотвращают сердечную недостаточность, чем другие классы препаратов. В то же время они могут способствовать повышению ИР, но снизить негативное влияние тиазидов на метаболизм глюкозы можно добавлением калийсберегающего диуретика [35].

В-третьих, БМКК представляют собой идеальный вариант в качестве ЛС второй или третьей линии. Они метаболически нейтральны и не оказывают отрицательного действия на углеводный, липидный и пуриновый обмен. Помимо антигипертензивного эффекта они оказывают антиангинальное и органопротективное (кардиопротективное) действие, тормозят агрегацию тромбоцитов [36].

В-четвертых, применение БАБ в этой популяции пациентов не рекомендуется, однако новые данные свидетельствуют об их применении, опять же в специфических условиях [34]. БАБ не рассматриваются в качестве антигипертензивных средств первой линии, за исключением пациентов с сердечной недостаточностью или перенесенным инфарктом миокарда. При наличии у таких групп пациентов МС рекомендованы БАБ с вазодилатирующим

эффектом, не оказывающие отрицательного влияния на ИР [37].

В-пятых, добавление АМКР к тройной лекарственной терапии представляется следующим идеальным шагом. Больные СД с АГ подвергаются особенно высокому риску повреждения сосудов и, следовательно, риску сердечно-сосудистых и почечных осложнений. Антигипертензивный эффект АМКР может быть обусловлен регрессией сосудистого ремоделирования. Они, имея стероидную структуру, конкурентно по отношению к альдостерону, связываются с его рецепторами, блокируя биологические эффекты альдостерона. Спиринолактон оказывает положительный эффект при сердечной недостаточности и резистентной АГ. Эплеренон также демонстрирует положительный эффект при сердечной недостаточности и резистентной АГ и может использоваться как альтернатива спинонолактону [38].

Еще в одной публикации предлагается следующая тактика фармакотерапии: раннее фармакологическое лечение преддиабета метформинном, лечение больных СД и АГ комбинированным применением двух фиксированных доз антигипертензивных препаратов и статинов приводит к увеличению продолжительности жизни пациентов. Для повышения приверженности к лечению рекомендуется использовать различные препараты, объединенные в одной лекарственной форме. Упрощение терапевтического режима сопровождается усилением контроля сердечно-сосудистых факторов риска (при первичной и при вторичной профилактике) и является экономически эффективным [39].

Результаты проанализированных публикаций свидетельствуют о необходимости индивидуального подхода к лечению АГ у пациентов с сопутствующими заболеваниями, связанными с нарушением обменных процессов. В целом приведенные подходы к АГФТ у пациентов с МС и СД соответствуют современным отечественным и зарубежным клиническим рекомендациям по лечению АГ [24, 25].

Заключение

Самыми частыми ошибками в тактике ведения пациентов с АГ являются недостаточно точно подобранные дозы антигипертензивных препаратов, попытки курсового лечения АГ, не достигнутое взаимопонимание с пациентом и, как следствие, недостаточная приверженность к лечению (нежелательные лекарственные реакции, ухудшающие переносимость, высокая стоимость препаратов, особенно комбинированных).

Существует мнение, что у пожилых пациентов наиболее оправдана гипотензивная терапия, основанная на функциональном статусе, а не паспортном возрасте пациента. По мнению некоторых исследователей, основной целью является не достижение целевых показателей АД, а сохранение комфортного уровня жизни, при котором снижение АД не должно приводить к падениям, нарушению когнитивной функции или усугублению деменции. Начинать АГФТ рекомендуется с низких доз лекарственных средств, отдавая предпочтение монотерапии, проводя тщательное клиническое наблюдение пациентов [40].

Одним из путей повышения эффективности АГФТ является рациональный подбор комбинаций лекарственных средств [41–43]. В настоящее время на фармацевтическом рынке в Российской Федерации зарегистрировано

большое число фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов с широким спектром доз [44]. Их назначение может способствовать лечению АГ у пациентов с резистентной АГ и низкой приверженностью к ле-

чению. Например, тройная фиксированная комбинация периндоприла/индапамида/амлодипина (Трипликсам®) показана пациентам с АГ и коморбидными состояниями, при сочетании АГ с СД, АГ с МС [41].

Литература

1. Fagard R.H. Epidemiology of hypertension in the elderly. *American Journal Geriatrics and Cardiology*. 2002;11(1):23–28. DOI: 10.1111/j.1076-7460.2002.00856.
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Общая заболеваемость населения старше трудоспособного возраста (с 55 лет у женщин и с 60 лет у мужчин) России в 2019 году. URL: <https://minzdrav.gov.ru/ru>.
3. Martinez-Linares M.J. Updates in Hypertension Studies According to the Main Clinical Trials: A Review of the Past 45 Years about Pharmaceutical Intervention Effects. *Nurs. Rep.* 2020;10(1):2–14. DOI: 10.3390/nursrep10010002.
4. Dos Santos A.R., Rodrigues A., Senger F.R. Evaluation of the drug therapy of patients with systemic arterial hypertension and Type 2 diabetes mellitus attended at a basic health unit in the city of Xanxere-SC. *Journal of Epidemiology and Infection Control*. 2019;9(2):155–160. DOI: 10.17058/reci.v9i2.13229.
5. Tougouma S.J., Hien H., Aweh A.B., Yaméogo A.A., Méda Z.C., Kambiré Y. et al. Prevalence and knowledge of arterial hypertension in the elderly: Cross-sectional study conducted in Bobo-Dioulasso, Burkina Faso. *Pan. Afr. Med. J.* 2018;30:243. DOI: 10.11604/2018.30.243.15997.
6. Guthrie R.A., Guthrie D.W. Pathophysiology of diabetes mellitus. *Crit. Care Nurs. Q.* 2004;27(2):113–125. DOI: 10.1097/00002727-200404000-00003.
7. Волков В.С., Руденко Е.В., Рожкина С.А., Поселюгина О.Б. К патогенезу артериальной гипертензии при сахарном диабете 2 типа. *Сахарный диабет*. 2011;14(2):53–54. DOI: 10.14341/2072-0351-5635.
8. Ruiz J. Diabetes mellitus. *Rev. Méd. Suisse*. 2012;8(324):88–90.
9. Samson S.L., Garber A.J. Metabolic syndrome. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2014;43(1):1–23. DOI: 10.1016/j.ecl.2013.09.009.
10. Wenzel U.O., Benndorf R., Lange S. Treatment of arterial hypertension in obese patients. *Semin. Nephrol.* 2013;33(1):66–74. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2012.12.009.
11. Filipovský J. Arterial hypertension in the elderly. *Vnitř. Lék.* 2018;64(11):987–992.
12. Sierra C. Hypertension in older adults. *Hypertens. Riesgo. Vasc.* 2017;34(2):26–29. DOI: 10.1016/S1889-1837(18)30072-2.
13. Dahlof B., Lindholm L.H., Hansson L., Scherstén B., Ekblom T., Wester P.O. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet*. 1991;338(8778):1281–1285. DOI: 10.1016/0140-6736(91)92589-t.
14. Rubio-Guerra A.F., Duran-Salgado B.M. Recommendations for the treatment of hypertension in elderly people. *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* 2015;12(13):146–151. DOI: 10.2174/1871525713666150310110357.
15. Steffen H.M. Use of calcium channel antagonists for the treatment of hypertension in the elderly. *Drugs Aging*. 2004;21(9):565–581. DOI: 10.2165/00002512-200421090-00002.
16. Terranova R., Luca S. Treatment of hypertension in the elderly with diltiazem versus ramipril. *Minerva Cardioangiolo.* 2000;48(6):183–196.
17. Black H.R., Elliott W.J., Grandits G., Grambsch P., Lucente T., White W.B. et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points. *JAMA*. 2003;289(16):2073–2082. DOI: 10.1001/jama.289.16.2073.
18. Terranova R., Luca S., Calanna A. Treatment of arterial hypertension in the elderly with enalapril. *Minerva Medica*. 1999;90(9):333–337.
19. Meurin R. ASCOT trial: clarifying the role of ACE inhibition in reducing cardiovascular events in patients with hypertension. *Am. J. Cardiovasc. Drugs*. 2006;6(5):327–334. DOI: 10.2165/00129784-200606050-00005.
20. Walczewska J., Siga O., Dzieza-Grudnik A., Krolczyk J., Wizner B., Wolkow P.P. Urocortin 2 in patients with hypertension treated with angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers. *J. Physiol. Pharmacol.* 2019;70(2). DOI: 10.26402/jpp.2019.2.15.
21. Скибицкий В.В., Гутова С.Р., Фендрикова А.В., Скибицкий А.В. Антигипертензивные и вазопротективные эффекты комбинированной фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом. *Кардиология*. 2020;60(4):10–17. DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n1112.
22. Wehland M., Simonsen U., Buus N.H., Krüger M., Grimm D. An evaluation of the fixed-dose combination sacubitril/valsartan for the treatment of arterial hypertension. *Expert Opin. Pharmacother.* 2020;21(10):1133–1143. DOI: 10.1080/14656566.2020.1735356.
23. Cicconetti P., Di Berardino A., D'Ambrosio M.T., Cacciafiesta M. Resistant hypertension in the elderly. *Recenti Prog. Med.* 2017;108(7):316–323. DOI: 10.1701/2731.27837.
24. Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ, ESH) 2018 ЕОК/ЕОАГ. Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(12):143–228. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-12-143-228.
25. Резник Е.В., Никитин И.Г. Новые рекомендации АСС/АНА и ESC/ESH по артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(5):99–119. DOI: 10.15829/1728-8800-2018-5-99-119.
26. Wagh F.A., Stone N.J. Treatment of metabolic syndrome. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2004;2(2):213–228. DOI: 10.1586/14779072.2.2.213.
27. Santilli F., D'Ardes D., Guagnano M.T., Davi G. Metabolic syndrome: Gender-related cardiovascular risk and therapeutic approach. *Curr. Med. Chem.* 2017;24(24):2602–2627. DOI: 10.2174/0929867324666170710121145.
28. Ощепкова Е.В., Лазарева Н.В., Чазова И.Е. Особенности клиники и лечения больных артериальной гипертензией с ожирением и (по данным Национального регистра артериальной гипертензии). *Терапевтический архив*. 2018;90(9):8–14. DOI: 10.26442/terarkh20180908-14.
29. Pavlou D., Stavroula A., Anagnostis P., Spartalis M., Spartalis E., Vryonidou A. et al. Hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus: Targets and management. *Maturitas*. 2018;(112):71–77. DOI: 10.1016/j.maturitas.2018.03.013.
30. Petrie J.R., Guzik T.J., Touyz R.M. Diabetes, hypertension, and cardiovascular diseases: Clinical presentations and vascular mechanisms. *Can. J. Cardiol.* 2018;34(5):575–584. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.12.005.
31. Stopa S.R., Cesar C.L.G., Alves M.C.G.P., Barros M.B.A., Goldbaum M. Use of medical services to combat hypertension and diabetes in the city of Sao Paulo. *The Rev. Bras. Epidemiol.* 2019;22:e190057. DOI: 10.1590/1980-549720190057.
32. Шепелева Н.Е., Родионов А.В., Фомин В.В. Фармакотерапия резистентной артериальной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2018;90(4):4–7. DOI: 10.26442/terarkh20180404-7.
33. Formosa V., Bellomo A., Iori A., Gianturco V., D'Ottavio E., Mancinella M. et al. Treatment of arterial hypertension with telmisartan in the circadian rhythm in the metabolic syndrome in the elderly. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2009;49(1):95–101. DOI: 10.1016/j.archger.2009.09.017.
34. Sica A., Carter B., Cushman W.L., Hamm L. Thiazide and loop diuretics. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2011;13(9):639–644. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2011.00512.x.
35. Blowey D.L. Diuretics in the treatment of arterial hypertension. *Pediatr. Nephrol.* 2016;31(12):2223–2233. DOI: 10.1007/s00467-016-3334.
36. Kostis J.B. Treatment of hypertension in elderly patients: an updated view of the role of calcium antagonists. *Am. J. Geriatr. Cardiol.* 2003;12(5): 319–327. DOI: 10.1111/j.1076-7460.2003.01722.
37. Laurent S. Beta-blockers in the treatment of arterial hypertension. *Pharmacol. Res.* 2017;124:116–125. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.07.026.
38. Задионченко В.С., Ялымов А.А., Шехян Г.Г., Щикота А.М., Иванова Н.А., Терпигоров С.А. и др. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов: место в практике кардиолога. *Российский медицинский журнал*. 2018;(1):120–125.
39. Cryer M., Horani T., DiPette D.J. Diabetes and Hypertension: A Comparative Review of Current Guidelines. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2016;18(2):95–100. DOI: 10.1111/jch.12638.
40. Цыганкова О.В., Трошина М.С., Латынцева Л.Д. Особенности лечения артериальной гипертензии у пожилых пациентов в 2019 году. Об общеизвестном, дискутабельном и неожиданном. *Российский журнал геронтологической медицины*. 2020;(1):64–73. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2020-64-73.
41. Остроумова О.Д., Викентьев В.В., Гусева Т.Ф. Комбинированная антигипертензивная терапия: тройная фиксированная комбинация антигипертензивных препаратов. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(2):92–99. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-2-92-99.
42. Недогода С.В., Ледеяева А.А., Чумачек Е.В., Цома В.В., Саласюк А.С.,

Смирнова В.О. и др. Возможности дополнительной ангиопротекции и коррекция метаболических нарушений при лечении фиксированной комбинацией периндоприл + индапамид пациентов с артериальной гипертензией, достигших целевого артериального давления. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(4):67–74. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-4-67-74.

References

- Fagard R.H. Epidemiology of hypertension in the elderly. *American Journal Geriatrics and Cardiology*. 2002;11(1):23–28. DOI: 10.1111/j.1076-7460.2002.00856.
- Ministry of Health of the Russian Federation. Overall morbidity of the population over the working age (from 55 years in women and from 60 years in men) Russia in 2019 (In Russ.). URL: <https://minzdrav.gov.ru/ru>
- Martinez-Linares M.J. Updates in Hypertension Studies According to the Main Clinical Trials: A Review of the Past 45 Years about Pharmaceutical Intervention Effects. *Nurs. Rep.* 2020;10(1):2–14. DOI: 10.3390/nursrep10010002.
- Dos Santos A.R., Rodrigues A., Senger F.R. Evaluation of the drug therapy of patients with systemic arterial hypertension and Type 2 diabetes mellitus attended at a basic health unit in the city of Xanxere-SC. *Journal of Epidemiology and Infection Control*. 2019;9(2):155–160. DOI: 10.17058/reci.v9i2.13229.
- Tougouma S.J., Hien H., Awéh A.B., Yaméogo A.A., Méda Z.C., Kambiré Y. et al. Prevalence and knowledge of arterial hypertension in the elderly: Cross-sectional study conducted in Bobo-Dioulasso, Burkina Faso. *Pan. Afr. Med. J.* 2018;30:243. DOI: 10.11604/2018.30.243.15997.
- Guthrie R.A., Guthrie D.W. Pathophysiology of diabetes mellitus. *Crit. Care Nurs. Q.* 2004;27(2):113–125. DOI: 10.1097/00002727-200404000-00003.
- Volkov V.S., Rudenko E.V., Rokkina S.A., Poselyugina O.B. On pathogenesis of arterial hypertension in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2011;14(2):53–54 (In Russ.). DOI: 10.14341/2072-0351-5635.
- Ruiz J. Diabetes mellitus. *Rev. Méd. Suisse*. 2012;8(324):88–90.
- Samson S.L., Garber A.J. Metabolic syndrome. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2014;43(1):1–23. DOI: 10.1016/j.ecl.2013.09.009.
- Wenzel U.O., Benndorf R., Lange S. Treatment of arterial hypertension in obese patients. *Semin. Nephrol.* 2013;33(1):66–74. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2012.12.009.
- Filipovský J. Arterial hypertension in the elderly. *Vnitř. Lék.* 2018;64(11):987–992.
- Sierra C. Hypertension in older adults. *Hypertens. Riesgo. Vasc.* 2017;34(2):26–29. DOI: 10.1016/S1889-1837(18)30072-2.
- Dahlöf B., Lindholm L.H., Hansson L., Scherstén B., Ekblom T., Wester P.O. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet*. 1991;338(8778):1281–1285. DOI: 10.1016/0140-6736(91)92589-t.
- Rubio-Guerra A.F., Duran-Salgado B.M. Recommendations for the treatment of hypertension in elderly people. *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* 2015;12(13):146–151. DOI: 10.2174/1871525713666150310110357.
- Steffen H.M. Use of calcium channel antagonists for the treatment of hypertension in the elderly. *Drugs Aging*. 2004;21(9):565–581. DOI: 10.2165/00002512-200421090-00002.
- Terranova R., Luca S. Treatment of hypertension in the elderly with diltiazem versus ramipril. *Minerva Cardioangiol.* 2000;48(6):183–196.
- Black H.R., Elliott W.J., Grandits G., Grambsch P., Lucente T., White W.B. et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points. *JAMA*. 2003;289(16):2073–2082. DOI: 10.1001/jama.289.16.2073.
- Terranova R., Luca S., Calanna A. Treatment of arterial hypertension in the elderly with enalapril. *Minerva Medica*. 1999;90(9):333–337.
- Meurin R. ASCOT trial: clarifying the role of ACE inhibition in reducing cardiovascular events in patients with hypertension. *Am. J. Cardiovasc. Drugs*. 2006;6(5):327–334. DOI: 10.2165/00129784-200606050-00005.
- Walczewska J., Siga O., Dzieza-Grudnik A., Krolczyk J., Wizner B., Wolkow P.P. Urocortin 2 in patients with hypertension treated with angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers. *J. Physiol. Pharmacol.* 2019;70(2). DOI: 10.26402/jpp.2019.2.15.
- Skibitskiy V.V., Gutova S.R., Fendrikova A.V., Skibitskiy A.V. Antihypertensive and vasoprotective effects of combined pharmacotherapy in patients with arterial hypertension and prediabetes. *Kardiologia*. 2020;60(4):10–17 (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n1112.
- Wehland M., Simonsen U., Buus N.H., Krüger M., Grimm D. An evaluation of the fixed-dose combination sacubitril/valsartan for the treatment of arterial hypertension. *Expert Opin. Pharmacother.* 2020;21(10):1133–1143. DOI: 10.1080/14656566.2020.1735356.
- Ciconetti P., Di Berardino A., D'Ambrosio M.T., Cacciafiesta M. Resistant hypertension in the elderly. *Recenti Prog. Med.* 2017;108(7):316–323. DOI: 10.1701/2731.27837.
- The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension. (ESH) 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(12):143–228 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2018-12-143-228.
- Reznik E.V., Nikitiin I.G. New ACC/AHA and ESC/ESH arterial hypertension guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(5):99–119 (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2018-5-99-119.
- Wagh F.A., Stone N.J. Treatment of metabolic syndrome. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2004;2(2):213–228. DOI: 10.1586/14779072.2.2.213.
- Santilli F., D'Ardes D., Guagnano M.T., Davi G. Metabolic syndrome: Gender-related cardiovascular risk and therapeutic approach. *Curr. Med. Chem.* 2017;24(24):2602–2627. DOI: 10.2174/0929867324666170710121145.
- Oshhepkova E.V., Lazareva N.V., Chazova I.E. Features of the clinics and treatment of patients with obesity and hypertension (according to the National register of arterial hypertension). *Therapeutic Archive*. 2018;90(9):8–14 (In Russ.). DOI: 10.26442/terarkh20189098-14.
- Pavlou D., Stavroula A., Anagnostis P., Spartalis M., Spartalis E., Vryonidou A. et al. Hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus: Targets and management. *Maturitas*. 2018;(112):71–77. DOI: 10.1016/j.maturitas.2018.03.013.
- Petrie J.R., Guzik T.J., Touyz R.M. Diabetes, hypertension, and cardiovascular diseases: Clinical presentations and vascular mechanisms. *Can. J. Cardiol.* 2018;34(5):575–584. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.12.005.
- Stopa S.R., Cesar C.L.G., Alves M.C.G.P., Barros M.B.A., Goldbaum M. Use of medical services to combat hypertension and diabetes in the city of Sao Paulo. *The Rev. Bras. Epidemiol.* 2019;22:e190057. DOI: 10.1590/1980-549720190057.
- Shepeleva N.E., Rodionov A.V., Fomin V.V. Pharmacotherapy of resistant arterial hypertension. *Therapeutic Archive*. 2018;90(4):4–7. DOI: 10.26442/terarkh20189044-7.
- Formosa V., Bellomo A., Iori A., Gianturco V., D'Ottavio E., Mancinella M. et al. Treatment of arterial hypertension with telmisartan in the circadian rhythm in the metabolic syndrome in the elderly. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2009;49(1):95–101. DOI: 10.1016/j.archger.2009.09.017.
- Sica A., Carter B., Cushman W.L., Hamm L. Thiazide and loop diuretics. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2011;13(9):639–643. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2011.00512.x.
- Blowey D.L. Diuretics in the treatment of arterial hypertension. *Pediatr. Nephrol.* 2016;31(12):2223–2233. DOI: 10.1007/s00467-016-3334.
- Kostis J.B. Treatment of hypertension in elderly patients: an updated view of the role of calcium antagonists. *Am. J. Geriatr. Cardiol.* 2003;12(5): 319–327. DOI: 10.1111/j.1076-7460.2003.01722.
- Laurent S. Beta-blockers in the treatment of arterial hypertension. *Pharmacol. Res.* 2017;124:116–125. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.07.026.
- Zadionchenko V.S., Jalymov A.A., Shehjan G.G., Shhikota A.M., Ivanova N.A., Terpigorev S.A. et al. Mineral corticoid receptors antagonists: the place in the practice of a cardiologist. *Russian Medical Journal*. 2018;(1):120–125 (In Russ.).
- Cryer M., Horani T., DiPette D.J. Diabetes and hypertension: A comparative review of current guidelines. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2016;18(2):95–100. DOI: 10.1111/jch.12638.
- Tsygankova O.V., Troshina M.S., Latyntseva L.D. Hypertension treatment in elderly patients in 2019: Well-known, hot-topics and surprises. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;(1):64–73 (In Russ.). DOI: 10.37586/2686-8636-1-2020-64-73.
- Ostroumova O.D., Vikentiev V.V., Guseva T.F. Combination antihypertension therapy: Triple fixed combination of antihypertensive drugs. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(2):92–99 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2017-2-92-99.
- Nedogoda S.V., Ledyayeva A.A., Chumachek E.V., Tsoma V.V.,

Salasyuk A.S., Smirnova V.O. et al. Additional angioprotection and metabolic disorders correction in treatment of arterial hypertension patients reached target blood pressure levels, with fixed combination of perindopril and indapamide. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(4):67–74 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2018-4-67-74.

43. Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I. Fixed combinations in arterial hypertension treatment: Novel opportunities. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(5):68–73 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2018-5-68-73.
44. State Register of Medicines (In Russ.). URL: <http://grls.rosminzdrav.ru>

Информация о вкладе авторов

Влюбчак О.В. – разработка концепции статьи, поиск информации, интерпретация данных.

Дутова С.В. – окончательное утверждение версии, которая сдается в печать, внесение принципиальных изменений, проверка критически важного интеллектуального содержания.

Романова И.П. – поиск информации, интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания.

Information on author contributions

Vlyubchak O.V. – concept development, information search, and data interpretation.

Dutova S.V. – final approval of the manuscript for publication, revision, and verification of essential intellectual content.

Romanova I.P. – information search, data interpretation, and verification of essential intellectual content.

Сведения об авторах

Влюбчак Оксана Вадимовна, аспирант, врач-пульмонолог, Республиканская клиническая больница имени Г.Я. Ремизовской. ORCID 0000-0002-1312-8076.

E-mail: vlyubchak92@mail.ru.

Дутова Светлана Вячеславовна, д-р фарм. наук, доцент, заведующий кафедрой фундаментальной медицины и гигиены, Хакасский государственный университет имени Н.Ф. Катанова. ORCID 0000-0002-1849-7735.

E-mail: coluria@mail.ru.

Романова Ирина Петровна, канд. биол. наук, доцент, доцент кафедры фундаментальной медицины и гигиены, Хакасский государственный университет имени Н.Ф. Катанова. ORCID 0000-0002-8750-6121.

E-mail: romirapet@mail.ru.

Information about the authors

Oksana D. Vlyubchak, Pulmonologist, Post-Graduate Student, Republican Clinical Hospital named after G.Ya. Remishevskaya. ORCID 0000-0002-1312-8076.


E-mail: vlyubchak92@mail.ru.

Svetlana V. Dutova, Dr. Sci. (Pharm.), Associate Professor, Head of Department of Fundamental Medicine and Hygiene, Khakas State University named after N.F. Katanov. ORCID 0000-0002-1849-7735.

E-mail: coluria@mail.ru.

Irina P. Romanova, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Department of Fundamental Medicine and Hygiene, Khakas State University named after N.F. Katanov. ORCID 0000-0002-8750-6121.

E-mail: romirapet@mail.ru.

 **Oksana D. Vlyubchak**, e-mail: vlyubchak92@mail.ru.

 **Влюбчак Оксана Вадимовна**, e-mail: vlyubchak92@mail.ru.

Поступила 27.03.2021

Received March 27, 2021



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-45-51>

УДК 616.1-005.4-036.12-008.853:616.13-004.6:612.015.39

Циркулирующие FoxP3+ Т-лимфоциты при хронической ишемической болезни сердца: взаимосвязь с тяжестью атеросклероза и состоянием обмена липидов

И.В. Кологривова, Т.Е. Сулова, О.А. Кошельская, О.А. Харитоновна,
О.А. Трубачева, Е.С. Кравченко

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Введение. Транскрипционный фактор forkhead box protein P3 (FoxP3) является главным регулятором активности Т-регуляторных (Трег) лимфоцитов и может экспрессироваться в Т-конвенционные лимфоциты (Tconv) на этапе их активации.

Цель исследования: изучение количественного содержания и качественных характеристик FoxP3+ Tconv и Трег-лимфоцитов и их взаимосвязи с показателями липидного обмена у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от тяжести коронарного атеросклероза.

Материал и методы. В исследование вошли 14 пациентов с документированной хронической ИБС (8 мужчин и 6 женщин; средний возраст – 66,5 ± 9,0 лет). Всем пациентам проводили ангиографию, на основании данных которой оценивали тяжесть атеросклероза путем расчета индекса Gensini Score (GS). В зависимости от выраженности коронарного атеросклероза пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли пациенты с GS < 20 баллов, во 2-ю группу – с GS ≥ 20 баллов. У всех пациентов определяли абсолютное и относительное содержание FoxP3+ Трег и Tconv-лимфоцитов и уровень ядерной транслокации FoxP3 в них методом проточной цитометрии с визуализацией. Методом иммуноферментного анализа оценивали концентрацию инсулина, пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9), сортилина. Стандартными методами определяли содержание показателей углеводного обмена и липидного спектра крови.

Результаты. Количественное содержание Трег- и Tconv-лимфоцитов не различалось в группах пациентов с различной выраженностью атеросклероза. Однако группа пациентов с GS ≥ 20 баллов характеризовалась более низкой интенсивностью флуоресценции нуклеарного FoxP3 в Трег-лимфоцитах и Tconv-лимфоцитах. В общей выборке пациентов индекс GS имел тенденцию к обратной взаимосвязи с интенсивностью флуоресценции FoxP3 в ядрах Трег-лимфоцитов ($r_s = -0,476$) и Tconv-лимфоцитов ($r_s = -0,526$). Количественные и качественные показатели FoxP3+ Трег и FoxP3+ Tconv-лимфоцитов характеризовались наличием многочисленных корреляционных взаимосвязей с содержанием PCSK9, сортилина, аполипопротеина В (апо-В) и соотношением триглицеридов/холестерола липопротеинов высокой плотности (ТГ/ХС-ЛВП).

Заключение. Интенсивность флуоресценции FoxP3 в ядре Tconv-лимфоцитов является более чувствительным маркером иммунорегуляторного дисбаланса при хронической ИБС по сравнению с количественным содержанием FoxP3+ Т-клеток в циркулирующей крови, которое остается практически неизменным по мере нарастания выраженности атеросклероза. При этом маркеры метаболизма липидов находятся в тесной взаимосвязи как с количественными, так и качественными параметрами FoxP3+ Т-лимфоцитов.

| | |
|--|--|
| Ключевые слова: | транскрипционный фактор FoxP3, регуляторные Т-лимфоциты, конвенционные Т-лимфоциты, проточная цитометрия с визуализацией, PCSK9, сортилин, ишемическая болезнь сердца. |
| Конфликт интересов: | авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. |
| Прозрачность финансовой деятельности: | никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Статья подготовлена в рамках темы фундаментальных исследований № АААА-А15-115123110026-3. |

✉ Кологривова Ирина Вячеславовна, e-mail: ikologrivova@gmail.com.

Соответствие принципам этики: информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 146 от 16.06.2016 г.).

Для цитирования: Кологривова И.В., Сулова Т.Е., Кошельская О.А., Харитоновна О.А., Трубачева О.А., Кравченко Е.С. Циркулирующие FoxP3+ Т-лимфоциты при хронической ишемической болезни сердца: взаимосвязь с тяжестью атеросклероза и состоянием обмена липидов. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2021;36(2):45–51. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-45-51>.

Circulating FoxP3+ T-lymphocytes in chronic coronary artery disease: Associations with the severity of atherosclerosis and lipid metabolism

Irina V. Kologrivova, Tatiana E. Suslova, Olga A. Koshelskaya,
Olga A. Kharitonova, Oksana A. Trubacheva, Elena S. Kravchenko

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Introduction. The transcription factor forkhead box protein P3 (FoxP3) is a major regulator of T-regulatory (Treg) lymphocytes and may be expressed in T-conventional (Tconv) lymphocytes at the stage of their activation. The aim of the present study was to evaluate the quantities and features of FoxP3+ Tconv and Treg lymphocytes and their relationships with the parameters of lipid metabolism in patients with chronic coronary artery disease (CAD) depending on the severity of coronary atherosclerosis.

Material and Methods. The study comprised 14 patients (8 men and 6 women) aged 66.5 ± 9.0 years with verified chronic CAD. All the patients underwent coronary angiography and assessment of atherosclerosis severity by calculation of Gensini Score index (GS). Patients were divided into the following groups: group 1 had $GS < 20$; group 2 had $GS \geq 20$. The absolute and relative counts of FoxP3+ Treg and Tconv lymphocytes and degree of FoxP3 nuclear translocation were evaluated in all patients by imaging flow cytometry. Concentrations of insulin, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), and sortilin were assessed using enzyme-linked immunosorbent assay. Parameters of glucose metabolism and serum lipid spectrum were determined by the standard methods.

Results. Counts of Treg and Tconv lymphocytes did not differ between groups of patients with different severity of atherosclerosis. However, patients with $GS \geq 20$ had lower intensity of nuclear FoxP3 fluorescence in Treg and Tconv lymphocytes. GS index in the entire group of CAD patients tended to be negatively associated with the fluorescence intensity of FoxP3 in the nuclei of Treg ($r_s = -0.476$) and Tconv lymphocytes ($r_s = -0.526$). Multiple correlations existed between the quantitative and qualitative parameters of FoxP3+ Treg and FoxP3+ Tconv lymphocytes and metabolic parameters such as concentrations of PCSK9, sortilin, apolipoprotein B, and triglycerides/HDL cholesterol ratio.

Conclusion. FoxP3 fluorescence intensity in the nuclei of T conventional lymphocytes was more sensitive marker of immunoregulatory imbalance in chronic CAD compared to counts of FoxP3+ T cells in the peripheral blood, which remained nearly unaltered with the increase in atherosclerosis severity. At the same time, markers of lipid metabolism were tightly associated with both quantitative and qualitative features of FoxP3+ T-lymphocytes.

Keywords: transcription factor FoxP3, regulatory T-lymphocytes, conventional T-lymphocytes, imaging flow cytometry, PCSK9, sortilin, coronary artery disease.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. This work was completed within the framework of fundamental study No. AAAA-A15-115123110026-3.

Adherence to ethical standards: informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of Cardiology Research Institute of Tomsk NRMЦ (protocol No. 146 from 16.06.2016).

For citation: Kologrivova I.V., Suslova T.E., Koshelskaya O.A., Kharitonova O.A., Trubacheva O.A., Kravchenko E.S. Circulating FoxP3+ T-lymphocytes in chronic coronary artery disease: Associations with the severity of atherosclerosis and lipid metabolism. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;36(2):45–51. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-45-51>.

Введение

Т-регуляторные (Treg) лимфоциты обладают значительным иммунорегуляторным потенциалом в ходе развития атеросклероза. Показано сниженное содержание Treg-лимфоцитов в нестабильных бляшках по сравнению с нормальной стенкой сосуда и со стабильными бляшками [1]. Искусственно индуцированный дефицит Treg-лимфоцитов в циркуляции ассоциировался с неэффективностью агрессивной липидснижающей терапии в отношении предотвращения прогрессии атеросклероза [2].

Транскрипционный фактор forkhead box protein P3 (FoxP3) является главным регулятором активности Treg-лимфоцитов [3]. До недавнего времени внутридермальный маркер FoxP3 считался «золотым стандартом» определения Treg. Однако вскоре были получены сведения о том, что конвенционные («нерегуляторные») Т-лимфоциты (Tconv) также экспрессируют FoxP3 на определенном этапе активации. Но в Tconv-клетках FoxP3 преимущественно локализовался в ядре и не приводил к индукции иммуносупрессорной активности клеток, характерной для Treg-лимфоцитов [3].

Ранее мы показали, что иммунорегуляторный дисбаланс при нарушениях углеводного обмена и развитии диастолической дисфункции проявляется, в том числе в снижении содержания циркулирующих FoxP3+ Treg-лимфоцитов [4]. Однако содержание Treg-клеток в периферической крови не всегда отражает тяжесть развития атеросклероза, что затрудняет трансляцию экспериментальных данных в клинику [5]. В то же время новые технологии, доступные в современной проточной цитометрии, позволяющие оценивать субклеточную локализацию внутриклеточных маркеров, которая зачастую является более чувствительной к воздействию различных патогенетических факторов. Данные об особенностях конвенционных FoxP3+ Т-лимфоцитов при стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) и о субклеточной локализации FoxP3 в конвенционных и регуляторных лимфоцитах в доступной литературе на сегодняшний день отсутствуют.

Появляется все больше доказательств в пользу тесной взаимосвязи между липидным обменом и Treg-лимфоцитами [6]. Учитывая липидную природу нарушений, лежащих в основе атерогенеза, изучение взаимодействия между FoxP3+ клетками и показателями липидного обмена приобретает особую актуальность. В последнее время внимание мирового сообщества привлекает пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9), которая является ферментом, опосредующим деградацию рецепторов к холестеролу липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) [7]. Сортилин представляет собой внутриклеточный высокоаффинный рецептор PCSK9 и оказывает влияние на ее секрецию клетками печени [8]. Сведения о вкладе данных маркеров липидного обмена в иммунологическую регуляцию у пациентов с атеросклерозом являются крайне немногочисленными и зачастую противоречивыми.

Цель исследования: изучение количественного содержания и качественных характеристик FoxP3+ Tconv и Treg-лимфоцитов и их взаимосвязи с показателями липидного обмена у пациентов с хронической ИБС в зависимости от тяжести коронарного атеросклероза.

Материал и методы

В исследование вошли 14 пациентов с документированной хронической ИБС, госпитализированных

в клинику НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом и составлен в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения являлись перенесенное менее 6 мес. назад острое сосудистое осложнение или аортокоронарное шунтирование, развитие или обострение воспалительных заболеваний, тяжелая сопутствующая патология (печеночная, почечная недостаточность, онкологические заболевания), отказ от участия в исследовании. Всем пациентам проводилась ангиография на ангиографическом комплексе Artis one и Digitron-3NAC компьютерной системе (Siemens Shenzhen Magnetic Resonance Ltd., Shenzhen, China). Тяжесть атеросклероза оценивалась путем расчета индекса Gensini Score (GS) [9]. Медиана GS в общей выборке пациентов составила 20 баллов. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от значений GS: в 1-ю группу вошли пациенты с GS < 20 баллов, во 2-ю группу – с GS ≥ 20 баллов (табл. 1).

Содержание FoxP3+ Treg- и Tconv-лимфоцитов оценивали методом проточной цитометрии с визуализацией (прибор Amnis FlowSight, Luminex, США) во фракции мононуклеарных лейкоцитов, полученных из гепаринизированной крови методом центрифугирования на градиенте плотности Histoopaque 1077, Sigma Aldrich, USA). Для фенотипирования клеток использовали моноклональные антитела FITC-анти-CD4, APC-анти-CD25, PE-анти-FoxP3 и 7-амино-актиномицин Д для окрашивания ядра (7-AAD) (BD eBiosciences, USA). Клетки с фенотипом CD4+FoxP3+CD25^{high} являлись Treg-лимфоцитами; клетки с фенотипом CD4+FoxP3+CD25^{lo} – Tconv-лимфоцитами. Для обработки данных использовали программное обеспечение INSPIRE и IDEAS 6.2 (Amnis, Luminex). Для оценки уровня ядерной локализации FoxP3 применяли мастер обработки изображений Nuclear Localization Wizard. Рассчитывали относительное и абсолютное количество клеток, используя результаты общего анализа крови.

Стандартные биохимические методы применялись для оценки содержания глюкозы в крови, гликированного гемоглобина и параметров липидного спектра (общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерол липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП), ХС липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП), аполипопротеинов В (апо-В) и аполипопротеинов А₁ (апо-А₁)). Методом иммуноферментного анализа определяли содержание инсулина (Accubind, Monobind, США), PCSK9 (R&D Systems, США), сортилина (Aviscera Bioscience, США).

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). Для описания признаков с отличным от нормального распределением использовали медиану и межквартильный интервал. Различия числовых характеристик в двух независимых группах пациентов выявляли с помощью критерия Манна – Уитни. Для сравнения качественных и полуколичественных признаков применяли точный критерий Фишера. Ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r_s) использовали для оценки взаимосвязи между признаками. Результаты статистического анализа считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1. Characteristics of recruited patients

| Параметры Parameters | Пациенты с GS < 20 баллов, n = 6 Patients with GS < 20, n = 6 | Пациенты с GS ≥ 20 баллов, n = 8 Patients with GS ≥ 20, n = 8 | p |
|--|--|--|-------|
| Пол (мужчины/женщины) Sex (men/women) | 2/4 | 6/2 | 0,277 |
| Возраст, лет Age, years | 68,0 (66,0; 69,0) | 58,0 (50,0; 68,0) | 0,108 |
| Пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе, n (%) Patients with history of myocardial infarction, n (%) | 1 (17) | 3 (38) | 0,580 |
| Пациенты с артериальной гипертензией, n (%) Patients with hypertension, n (%) | 6 (100) | 8 (100) | – |
| Длительность артериальной гипертензии, лет Hypertension duration, years | 19,5 (15,0; 20,0) | 17,5 (11,0; 35,0) | 0,987 |
| Пациенты с сахарным диабетом 2-го типа, n (%) Patients with type 2 diabetes mellitus, n (%) | 3 (50) | 4 (50) | 0,998 |
| Длительность сахарного диабета 2-го типа, лет Duration of diabetes mellitus type 2, years | 0,5 (0; 3,0) | 1,5 (0; 7,0) | 0,573 |
| Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. Systolic blood pressure, mmHg | 124,0 (108,5; 139,5) | 138,0 (124,0; 150,0) | 0,228 |
| Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст. Diastolic blood pressure, mmHg | 71,0 (61,5; 82,0) | 77,5 (65,0; 78,0) | 0,755 |
| Пациенты-курильщики, n (%) Smokers, n (%) | 1 (17) | 2 (25) | 0,998 |
| Терапия статинами, n (%) Statin therapy, n (%) | 6 (100) | 8 (100) | – |
| Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ² | 28,8 (25,7; 32,0) | 29,7 (24,4; 32,5) | 0,950 |
| Окружность талии, см Waist circumference, cm | 96,0 (93,0; 97,0) | 104,0 (98,0; 110,5) | 0,284 |
| Индекс Gensini Score, баллы Gensini Score index, points | 15,5 (0; 17,5) | 44,0 (36,0; 101,3) | 0,001 |

Результаты

Пациенты 1-й и 2-й групп не различались по относительному и абсолютному содержанию FoxP3+ Treg- и Tconv-лимфоцитов, а также по доле T-лимфоцитов с ядерной локализацией FoxP3 в зависимости от величин

GS. Однако в группе пациентов с GS > 20 баллов мы обнаружили более низкую интенсивность флуоресценции нуклеарного FoxP3 в Treg-лимфоцитах и статистически значимое снижение интенсивности флуоресценции FoxP3 в ядре Tconv-лимфоцитов (табл. 2).

Таблица 2. FoxP3+ субпопуляции T-регуляторных и T-конвенционных лимфоцитов у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца в зависимости от величины индекса Gensini Score

Table 2. FoxP3+ subpopulations of T-regulatory and T-conventional lymphocytes in patients with chronic coronary artery disease depending on the Gensini Score values

| Параметры Parameters | Пациенты с GS < 20 баллов, n = 6 Patients with GS < 20, n = 6 | Пациенты с GS ≥ 20 баллов, n = 8 Patients with GS ≥ 20, n = 8 | p |
|---|--|--|-------|
| Относительное содержание FoxP3+ Treg, % FoxP3+ Treg frequency, % | 7,94 (6,20; 9,54) | 6,66 (6,20; 7,75) | 0,414 |
| Абсолютное содержание FoxP3+ Treg, ×10 ⁷ /л FoxP3+ Treg absolute counts, ×10 ⁷ /L | 7,56 (5,61; 8,47) | 7,79 (3,85; 11,41) | 0,973 |
| Относительное содержание FoxP3+ Tconv, % FoxP3+ Tconv frequency, % | 1,53 (1,19; 1,77) | 1,59 (1,45; 1,94) | 0,755 |
| Абсолютное содержание FoxP3+ Tconv, ×10 ⁷ /л FoxP3+ Tconv, absolute counts, ×10 ⁷ /L | 1,51 (0,69; 1,60) | 1,53 (0,79; 2,65) | 0,662 |
| Частота Treg-клеток с ядерной локализацией FoxP3, % Frequency of Tregs with FoxP3 nuclear localization, % | 98,40 (96,80; 99,10) | 98,20 (93,70; 98,60) | 0,662 |
| Абсолютное содержание Treg-клеток с ядерной локализацией FoxP3, ×10 ⁷ /л Absolute counts of Tregs with FoxP3 nuclear localization, ×10 ⁷ /L | 6,86 (5,43; 8,31) | 7,70 (3,63; 11,24) | 0,852 |
| FoxP3 Bright Detail Intensity в ядре Treg FoxP3 Bright Detail Intensity in Treg nucleus | 32,50 (18,80; 40,60) | 2,45 (1,05; 4,22) | 0,181 |
| Частота Tconv-клеток с ядерной локализацией FoxP3, % Frequency of Tconv with FoxP3 nuclear localization, % | 85,85 (83,00; 90,30) | 96,05 (53,80; 98,10) | 0,491 |
| Абсолютное содержание Tconv-клеток с ядерной локализацией FoxP3, ×10 ⁷ /л Absolute counts of Tconv with FoxP3 nuclear localization, ×10 ⁷ /L | 0,93 (0,57; 1,33) | 1,27 (0,52; 2,59) | 0,491 |
| FoxP3 Bright Detail Intensity в ядре Tconv FoxP3 Bright Detail Intensity in Tconv nucleus | 10,04 (4,71; 14,90) | 6,06 (4,64; 11,65) | 0,029 |

Показатели углеводного и липидного обменов были сопоставимы в группах пациентов с различным уровнем GS, за исключением содержания ХС-ЛВП, которое было ниже у пациентов с GS > 20 баллов (табл. 3).

В результате корреляционного анализа мы выявили тенденцию к существованию обратной взаимосвязи между количеством Treg-клеток с ядерной локализацией FoxP3 и индексом GS ($r_s = -0,681$) только в группе паци-

ентов с GS > 20 баллов. В общей выборке пациентов со стабильной ИБС индекс GS имел тенденцию к обратной взаимосвязи с интенсивностью флуоресценции FoxP3 в ядрах Treg-лимфоцитов ($r_s = -0,476$) и Tconv-лимфоцитов ($r_s = -0,526$). Количественные и качественные показатели FoxP3+ Treg и FoxP3+ Tconv-лимфоцитов характеризовались наличием многочисленных корреляционных взаимосвязей с параметрами липидного обмена (табл. 4).

Таблица 3. Метаболические параметры у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца в зависимости от величины индекса Gensini Score

Table 3. Metabolic parameters in patients with chronic CAD depending on the Gensini Score index values

| Параметры Parameters | Пациенты с GS < 20 баллов, n = 6 Patients with GS < 20, n = 6 | Пациенты с GS ≥ 20 баллов, n = 8 Patients with GS ≥ 20, n = 8 | p |
|---|--|--|-------|
| Глюкоза, мМ Glucose, mM | 5,78 (5,25; 6,00) | 6,71 (5,69; 7,36) | 0,181 |
| Гликированный гемоглобин, % Glycated hemoglobin, % | 6,07 (5,81; 8,40) | 6,35 (5,67; 8,28) | 0,931 |
| Инсулин, мкМЕ/мл Insulin, μIU/mL | 5,91 (5,70; 8,31) | 4,19 (3,73; 5,44) | 0,177 |
| ОХС, мМ TC, mM | 3,10 (2,94; 4,61) | 3,73 (3,32; 4,32) | 0,491 |
| ТГ, мМ TG, mM | 1,05 (0,70; 1,95) | 1,52 (1,21; 2,02) | 0,345 |
| ХС-ЛВП, мМ HDL-C, mM | 1,40 (1,23; 1,68) | 1,06 (0,98; 1,23) | 0,029 |
| ХС-ЛНП, мМ LDL-C, mM | 1,38 (1,06; 2,50) | 1,94 (1,58; 2,49) | 0,345 |
| ТГ/ХС-ЛВП TG/HDL-C | 0,82 (0,56; 1,34) | 1,47 (0,96; 1,93) | 0,059 |
| ХС-ЛНП/ХС-ЛВП LDL-C/HDL-C | 1,10 (0,86; 1,49) | 1,88 (1,29; 2,49) | 0,108 |
| Аполипопротеин В, мг/дл Apolipoprotein B, mg/dL | 63,81 (61,20; 83,25) | 91,73 (80,50; 160,85) | 0,247 |
| Аполипопротеин А1, мг/дл Apolipoprotein A1, mg/dL | 191,03 (177,18; 207,65) | 182,03 (142,57; 194,27) | 0,329 |
| PCSK-9, нг/мл PCSK-9, ng/mL | 188,40 (170,00; 208,20) | 233,95 (174,30; 287,50) | 0,352 |
| Сортилин, нг/мл Sortilin, ng/mL | 10,71 (4,57; 167,23) | 59,24 (5,76; 113,54) | 0,993 |

Таблица 4. Корреляционные взаимосвязи между метаболическими показателями и параметрами FoxP3+ лимфоцитов

Table 4. Correlations between metabolic parameters and parameters of FoxP3+ lymphocytes

| Параметры Parameters | r_s | | | | | | |
|--------------------------------------|--------------------|--|---|---|---|---|--|
| | FoxP3+ Tconv, % | FoxP3+ Treg, ×10 ⁷ /л (×10 ⁷ /L) | FoxP3+ Tconv, ×10 ⁷ /л (×10 ⁷ /L) | Treg с ядерной локализацией FoxP3, % Treg with nucle- ar FoxP3, % | Treg с ядерной локализацией FoxP3, ×10 ⁷ /л Treg with nuclear FoxP3, ×10 ⁷ /L | Tconv с ядерной локализацией FoxP3, ×10 ⁷ /л Tconv with nuclear FoxP3, ×10 ⁷ /L | FoxP3 Bright Detail Intensi- ty Treg |
| ТГ/ХС-ЛВП TG/HDL-C | - | - | - | - | - | - | -0,578 |
| PCSK9 PCSK9 | -0,552 | - | -0,709 | - | - | -0,648 | - |
| Аполипопротеин В Apolipoprotein B | - | 0,727 | 0,573 | - | 0,709 | - | - |
| Сортилин Sortilin | -0,552 | - | - | 0,689 | - | - | - |

Обсуждение

О важной роли транскрипционного фактора FoxP3 в работе Treg- лимфоцитов и поддержании иммунорегуляторного гомеостаза свидетельствуют тяжелые аутоиммунные патологии, которые развиваются при его мутации [10]. Функциональная активность FoxP3 регулируется на уровне эпигенетических модификаций, транскрипции, взаимодействия с микро-РНК, а также на уровне посттрансляционных процессов, заключающихся в убиквитинировании, ацети-

лировании и фосфорилировании различных аминокислотных остатков FoxP3. Именно изменения на посттрансляционном уровне могут рассматриваться в качестве ключевого фактора, опосредующего изменение субклеточной локализации FoxP3 [10]. Имеются данные о том, что точная локализация внутри ядра также отражает функциональную активность FoxP3: в центре ядра он находится в активированном состоянии, в то время как локализация на периферии ассоциируется с его инактивацией [11].

В нашей работе единственным параметром, отличающимся у пациентов с более выраженным атеросклерозом, была сниженная интенсивность флуоресценции FoxP3 в ядре. Данный феномен косвенно свидетельствует о меньшем содержании транскрипционного фактора FoxP3 в ядре каждой отдельной клетки. Причем мы выявили изменения именно в ядрах конвенционных FoxP3 T-лимфоцитов. Сведений о содержании и эффектах FoxP3+ Tconv-лимфоцитов при атеросклерозе в доступной литературе мы не обнаружили, тогда как широко обсуждается высокая пластичность Treg клеток, которые способны терять иммуносупрессорные свойства и трансформироваться в провоспалительные T-лимфоциты под влиянием IL-6 и IL-1 β -опосредованного сигналинга [10]. Вероятно, хроническое воспаление при атеросклерозе ассоциируется со сниженной экспрессией и повышенной деградацией FoxP3 в Treg-лимфоцитах [12].

Исходя из полученных нами данных корреляционно-го анализа, наиболее перспективными модуляторами активности FoxP3+ клеток можно рассматривать соотношение ТГ/ХС-ЛВП, апо-В, PCSK9 и сортилин. Нарушения липидного спектра являются критическими для поддержания жизнеспособности Treg-лимфоцитов. Так, С.М. Rueda и соавт. (2017) установили, что ЛВП выступают в роли антиапоптотического фактора Treg, в то время как на наивные CD4+ лимфоциты и T-клетки памяти ЛВП не влияют [6]. Снижение внутриклеточного транспорта триглицеридов в Treg-лимфоциты, напротив, оказывает положительное влияние на рекрутинг и аккумуляцию этих клеток в очагах хронического воспаления [13].

Мы выявили прямую взаимосвязь между содержанием апо-В и абсолютным количеством регуляторных и конвенционных FoxP3+ T-лимфоцитов. Апо-В является одним из доказанных эпитопов, вызывающих активацию T-клеток в ходе атерогенеза. Наличие в пуле T-лимфоцитов апо-В-специфичных эффекторных клеток свойственно для пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов, в то время как у здоровых людей выявляются исключительно апо-В-специфичные Treg [14].

PCSK9 способна оказывать провоспалительные эффекты не только за счет увеличения содержания холестерина, но и за счет прямого взаимодействия с клет-

ками иммунной системы. *In vitro* PCSK9 увеличивала продукцию провоспалительных цитокинов макрофагами и синовиоцитами. Пациенты с ремиссией ревматоидного артрита характеризовались меньшим содержанием сывороточной PCSK9 по сравнению с пациентами, у которых ремиссия не была достигнута [15]. Согласно нашим данным, PCSK9 также может вносить вклад в поляризацию Treg в сторону конвенционных лимфоцитов, поскольку ее уровень в сыворотке отрицательно коррелировал с количеством FoxP3+ Tconv-лимфоцитов и уровнем в них ядерной локализации FoxP3.

Сортилин вовлечен в секрецию PCSK9 [16]. В то же время деплеция Treg-лимфоцитов ассоциировалась со снижением продукции сортилина в печени [13]. Несмотря на то, что наши данные и результаты, полученные другими исследователями, однозначно свидетельствуют о вовлеченности сортилина в регуляцию метаболизма и воспаления, требуются дальнейшие исследования для выяснения его непосредственной роли в этих процессах. Кроме того, сведения о вкладе сортилина в формирование атеросклеротической бляшки также являются противоречивыми [14]. Среди пациентов, включенных в наше исследование, уровни сортилина характеризовались высокой вариабельностью и не зависели от тяжести атеросклеротического поражения коронарных артерий.

Заключение

Таким образом, интенсивность флуоресценции FoxP3 в ядре T-конвенционных лимфоцитов является более чувствительным маркером иммунорегуляторного дисбаланса при хронической ИБС по сравнению с количественным содержанием FoxP3+ T-клеток в циркулирующей крови, которое остается практически неизменным по мере нарастания выраженности атеросклероза. При этом маркеры метаболизма липидов находятся в тесной взаимосвязи как с количественными, так и с качественными параметрами FoxP3+ T-лимфоцитов. Целесообразно применение методов углубленного молекулярно-генетического анализа для изучения транскрипционных характеристик транскрипционного фактора FoxP3 при атеросклерозе.

Литература / References

- Dietel B., Cicha I., Voskens C.J., Verhoeven E., Achenbach S., Garlachs C.D. De-created numbers of regulatory T cells are associated with human atherosclerotic lesion vulnerability and inversely correlate with infiltrated mature dendritic cells. *Atherosclerosis*. 2013;230(1):92–99. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.06.014.
- Sharma M., Schlegel M.P., Afonso M.S., Brown E.J., Rahman K., Weinstein A. et al. Regulatory T cells license macrophage pro-resolving functions during atherosclerosis regression. *Circ. Res*. 2020;127(3):335–353. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.316461.
- Magg T., Mannert J., Ellwart J.W., Schmid I., Albert M.H. Subcellular localization of FOXP3 in human regulatory and nonregulatory T cells. *Eur. J. Immunol*. 2012;42(6):1627–1638. DOI: 10.1002/eji.201141838.
- Кологривова И.В., Суслова Т.Е., Винницкая И.В., Кошельская О.А., Бощенко А.А., Трубачева О.А. Иммунорегуляторный дисбаланс и структурно-функциональное состояние сердца у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Медицинская иммунология*. 2018;20(6):833–846. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-6-833-846.
- Кологривова И.В., Суслова Т.Е., Винницкая И.В., Кошельская О.А., Бощенко А.А., Трубачева О.А. Immunoregulatory imbalance and functional state of the heart in patients with diabetes mellitus type 2. *Medical Immunology (Russia)*. 2018;20(6):833–846 (In Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-2018-6-833-846.
- Lin Y.Z., Lu S.H., Lu Z.D., Huang Y., Shi Y., Liu L. et al. Downregulation of CD4+LAP+ and CD4+CD25+ regulatory T cells in acute coronary syndromes. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:764082. DOI: 10.1155/2013/764082.
- Rueda C.M., Rodríguez-Perea A.L., Moreno-Fernandez M., Jackson C.M., Melchior J.T., Davidson W.S. et al. High density lipoproteins selectively promote the survival of human regulatory T cells. *J. Lipid. Res*. 2017;58(8):1514–1523. DOI: 10.1194/jlr.M072835.
- Frostegård J., Ahmed S., Hafström I., Ajeganova S., Rahman M. Low levels of PCSK9 are associated with remission in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF- α : potential underlying mechanisms. *Arthritis Res. Ther*. 2021;23(1):32. DOI: 10.1186/s13075-020-02386-7.
- Gustafsen C., Kjolby M., Nyegaard M., Mattheisen M., Lundhede J., Butenschøn H. et al. The hypercholesterolemia-risk gene SORT1 facilitates PCSK9 secretion. *Cell Metab*. 2014;19(2):310–318. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.12.006.
- Gensini G.G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am. J. Cardiol*. 1983;51(3):606. DOI: 10.1016/S0002-9149(83)80105-2.
- Colamatteo A., Carbone F., Bruzzaniti S., Galgani M., Fusco C., Maniscalco G.T. et al. Molecular mechanisms controlling Foxp3 expression in health and autoimmunity: from epigenetics to post-translational regulation. *Front. Immunol*. 2020;10:3136. DOI: 10.3389/fimmu.2019.03136.

11. Kwon H.K., Chen H.M., Mathis D., Benoist C. Different molecular complexes that mediate transcriptional induction and repression by FoxP3. *Nat. Immunol.* 2017;18(11):1238–1248. DOI: 10.1038/ni.3835.
12. Hwang S.M., Sharma G., Verma R., Byun S., Rudra D., Im S.H. Inflammation-induced Id2 promotes plasticity in regulatory T cells. *Nat. Commun.* 2018;9(1):4736. DOI: 10.1038/s41467-018-07254-2.
13. Rodia C.N., Li D., Tambini N.S., Johnson Z.K., Jellison E.R., Vella A.T. et al. ApoC-III overexpression and LDLR^{-/-} protect mice from DSS-colitis: Identifying a new role for lipoprotein metabolism in Tregs. *bioRxiv.* 2019;823690. DOI: 10.1101/823690.
14. Kimura T., Kobiyama K., Winkels H., Tse K., Miller J., Vassallo M. et al. Regulatory CD4⁺ T cells recognize major histocompatibility complex class II molecule-restricted peptide epitopes of apolipoprotein B. *Circulation.* 2018;138(11):1130–1143. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031420.
15. Klingenberg R., Gerdes N., Badeau R.M., Gisterá A., Strothoff D., Ketelhuth D.F. et al. Depletion of FOXP3⁺ regulatory T cells promotes hypercholesterolemia and atherosclerosis. *J. Clin. Invest.* 2013;123(3):1323–1334. DOI: 10.1172/JCI63891.
16. Goettsch C., Kjolby M., Aikawa E. Sortilin and its multiple roles in cardiovascular and metabolic diseases. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2018;38(1):19–25. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.310292.

Информация о вкладе авторов

Кологривова И.В. предложила концепцию исследования, разработала его протокол, проводила проточную цитометрию с визуализацией, анализировала и интерпретировала данные, написала первую версию рукописи.

Суслова Т.Е. предложила концепцию исследования, разработала его протокол, внесла вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Кошельская О.А. организовала обследование пациентов и взятие крови, внесла вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Харитоновна О.А. организовала обследование пациентов и взятие крови.

Трубачева О.А. проводила проточную цитометрию с визуализацией. Кравченко Е.С. выполняла иммуноферментный анализ.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ругаясь за их точность и безупречность.

Сведения об авторах

Кологривова Ирина Вячеславовна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение клинической лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-4537-0008.

E-mail: ikologrivova@gmail.com.

Суслова Татьяна Евгеньевна, канд. мед. наук, заведующий отделением клинической лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-9645-6720.

E-mail: tes@cardio-tomsk.ru.

Кошельская Ольга Анатольевна, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, отделение атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-6679-1269.

E-mail: koshel@live.ru.

Харитоновна Ольга Анатольевна, младший научный сотрудник, отделение атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-2818-5882.


E-mail: hoa@cardio-tomsk.ru.

Трубачева Оксана Александровна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение клинической лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-1253-3352.

E-mail: otrubacheva@inbox.ru.

Кравченко Елена Сергеевна, младший научный сотрудник, отделение клинической лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-1235-9956.

E-mail: nikonovaes@gmail.com.

 **Кологривова Ирина Вячеславовна**, e-mail: ikologrivova@gmail.com.

Information on author contributions

Kologrivova I.V. suggested a conception of study and elaborated its protocol, performed imaging flow cytometry, analyzed and interpreted data, created the initial version of the manuscript.

Suslova T.E. suggested a conception of study and elaborated its protocol, edited the initial version of the manuscript.

Koshelskaya O.A. organized patients' examination and blood collection, edited the initial version of the manuscript.

Kharitonova O.A. organized patient examinations and blood collection.

Trubacheva O.A. performed imaging flow cytometry.

Kravchenko E.S. performed enzyme-linked immunosorbent assay.

All the authors approved the submission of the manuscript and agreed to be responsible for all the aspects of the work, guarantee their accuracy and impeccability.

Information about the authors

Irina V. Kologrivova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Clinical Diagnostic Laboratory, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-4537-0008.

E-mail: ikologrivova@gmail.com.

Tatiana E. Suslova, Cand. Sci. (Med.), Head of Clinical Diagnostic Laboratory, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-9645-6720.

E-mail: tes@cardio-tomsk.ru.

Olga A. Koshelskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Research Scientist, Department of Atherosclerosis and Coronary Artery Disease, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences ORCID 0000-0002-6679-1269.

E-mail: koshel@live.ru.

Olga A. Kharitonova, Junior Research Scientist, Department of Atherosclerosis and Coronary Artery Disease, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences ORCID 0000-0002-2818-5882.

E-mail: hoa@cardio-tomsk.ru.

Oksana A. Trubacheva, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Clinical Diagnostic Laboratory, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-1253-3352.

E-mail: otrubacheva@inbox.ru.

Elena S. Kravchenko, Junior Research Scientist, Clinical Diagnostic Laboratory, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-1235-9956.

E-mail: nikonovaes@gmail.com.

 **Irina V. Kologrivova**, e-mail: ikologrivova@gmail.com.

Received March 22, 2021

Поступила 22.03.2021

Особенности продукции интерлейкина-19 у пациентов с атеросклерозом

Ю.В. Саранчина¹, С.В. Дутова¹, О.Ю. Килина¹, Н.В. Ханарин^{1, 3},
Т.С. Кулакова^{1, 2}

¹ Хакасский государственный университет имени Н.Ф. Катанова,
655017, Российская Федерация, Республика Хакасия, Абакан, пр. Ленина, 90

² Усть-Абаканская районная больница,
655102, Российская Федерация, Республика Хакасия, Усть-Абакан, ул. Дзержинского, 7

³ Медицинский центр «Допплер»,
655001, Российская Федерация, Республика Хакасия, Абакан, ул. Торосова, 15

Аннотация

Цель: изучить особенности локальной и системной продукции интерлейкина-19 у пациентов с атеросклерозом.

Материал и методы. Обследованы 46 пациентов, проходивших лечение по поводу артериальной гипертензии в терапевтическом отделении Республиканской клинической больницы им. Г.Я. Ремишевской, из них 26 женщин и 20 мужчин. Верификация атеросклеротического поражения сосудов проводилась с помощью ультразвукового исследования. Средний возраст обследуемых составил $63,4 \pm 3,2$ года. В контрольную группу вошли 40 человек (23 женщины и 17 мужчин, средний возраст – $44,7 \pm 5,5$ лет), не имеющих атеросклероза (АС). Изучению подвергались образцы атеросклеротических бляшек (АБ) и венозная кровь. АБ были получены путем эндартерэктомии, затем они подвергались гомогенизации с последующим ферментативным гидролизом в течение 1 ч при температуре 37°C коллагеназой IV Gibco (Thermo Scientific) в присутствии ингибиторов протеиназ III Gibco (Thermo Scientific). Регистрировался сывороточный уровень цитокинов (в контрольной группе и у пациентов с АС) и в гомогенате АБ (у пациентов с АС) методом иммуноферментного анализа. Для оценки цитокин-продуцирующей способности лейкоцитов крови и лейкоцитов, выделенных из АБ, определялась спонтанная и фитогемагглютинин (ФГА)-индуцированная продукция цитокинов при их культивировании в среде RPMI-1640.

Результаты. Сывороточный уровень ИЛ-19 у больных АС не имел статистически значимых различий по сравнению с группой контроля. В группе больных с АС наблюдалось статистически значимое увеличение спонтанной экспрессии ИЛ-19 лейкоцитами крови по сравнению с контрольной группой в 2 раза. При сравнении содержания ИЛ-19 в сыворотке крови и гомогенате АБ у пациентов с АС статистически значимых различий не установлено ($p = 0,182$). Уровень ФГА-индуцированной продукции ИЛ-19 лейкоцитами бляшки был статистически значимо ниже, чем у лейкоцитов крови.

Выводы. Таким образом, выявлено, что резервные возможности к синтезу ИЛ-19 у лейкоцитов, входящих в состав АБ, снижаются, что приводит к прогрессированию воспаления. Полученные результаты свидетельствуют о противоатерогенной роли ИЛ-19 и о том, что в АБ сохраняются механизмы отрицательной регуляции воспаления за счет продукции ИЛ-19.

| | |
|--|--|
| Ключевые слова: | интерлейкин-19, лейкоциты, атеросклероз, атеросклеротическая бляшка, воспаление. |
| Конфликт интересов: | авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. |
| Прозрачность финансовой деятельности: | никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Результаты получены в рамках выполнения государственного задания Минобрнауки России (задание № 17.9545.2017/БЧ). |
| Соответствие принципам этики: | информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом Хакасского государственного университета им. Н.Ф. Катанова (протокол № 5 от 27.01.2017 г.). |
| Для цитирования: | Саранчина Ю.В., Дутова С.В., Килина О.Ю., Ханарин Н.В., Кулакова Т.С. Особенности продукции интерлейкина-19 у пациентов с атеросклерозом. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2021;36(2):52–60. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-52-60 . |

Features of interleukin-19 production in patients with atherosclerosis

Julia V. Saranchina¹, Svetlana V. Dutova¹, Oksana Y. Kilina¹,
Nikolai V. Khanarin^{1, 3}, Tatyana S. Kulakova^{1, 2}

¹ Khakass State University named after N.F. Katanov,
90, Lenin ave., Abakan, 655017, Republic of Khakassia, Russian Federation

² Ust-Abakan District Hospital,
7, Dzerzhinsky str., Ust-Abakan, 655102, Republic of Khakassia, Russian Federation

³ Doppler Medical Center,
15, Torosova str., Abakan, 655001, Republic of Khakassia, Russian Federation

Abstract

Objective. To study the features of local and systemic production of interleukin-19 in patients with atherosclerosis.

Material and Methods. The study comprised a total of 46 patients (26 women and 20 men) treated for arterial hypertension in the therapeutic department of Republican Clinical Hospital named after G.Y. Remishevskaya. The mean age of subjects was 63.4 ± 3.2 years. The control group included 40 patients (23 women and 17 men aged 44.7 ± 5.5 years) who did not have atherosclerosis. Samples of atherosclerotic plaques and venous blood were examined. Atherosclerotic plaques were obtained by endarterectomy and then subjected to homogenization followed by enzymatic hydrolysis for 1 h at 37 °C with collagenase IV in the presence of proteinase III inhibitors. The serum levels of cytokines (in the control group and in patients with atherosclerosis) and in the atherosclerotic plaque homogenate (in patients with atherosclerosis) were determined by ELISA. To assess the cytokine-producing capacity of blood leukocytes and white blood cells isolated from atherosclerotic plaques, spontaneous and phytohemagglutinin (PHA)-induced cytokine production was determined when the cells were cultured in RPMI-1640.

Results. The serum levels of IL-19 did not significantly differ between the patients with atherosclerosis and the control group. A statistically significant two-fold increase in the spontaneous expression of IL-19 by blood leukocytes was observed in the group of patients with atherosclerosis in comparison with the control group. When comparing the contents of IL-19 in blood serum and atherosclerotic plaque homogenate in patients with atherosclerosis, no statistically significant differences were found ($p = 0.182$). The level of PHA-induced IL-19 production by the atherosclerotic plaque white blood cells was significantly lower than that of blood leucocytes.

Conclusion. The study showed that the reserve capacity for IL-19 synthesis in the atherosclerotic plaque white blood cells decreases leading to the progression of inflammation. The obtained results suggest that IL-19 plays the anti-atherogenic role and its production is involved in the maintaining the mechanisms for down-regulation of inflammation in atherosclerotic plaques.

| | |
|--|---|
| Keywords: | interleukin-19, white blood cells, atherosclerosis, atherosclerotic plaque, inflammation. |
| Conflict of interest: | the authors do not declare a conflict of interest. |
| Financial disclosure: | no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. The results were obtained within the framework of the state task of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (task No. 17.9545.2017/BCH). |
| Adherence to ethical standards: | informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of Khakass State University named after N.F. Katanov (protocol No. 5 from 27.01.2017). |
| For citation: | Saranchina J.V., Dutova S.V., Kilina O.Y., Khanarin N.V., Kulakova T.S. Features of interleukin-19 production in patients with atherosclerosis. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2021;36(2):52–60. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-52-60 . |

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в частности, ишемическая болезнь сердца и ее осложнение – инфаркт миокарда, являются главной причиной смертности населения как в России, так и в зарубежных странах (по данным Росстата, 2019). Одной из ключевых причин развития ССЗ является атеросклероз (АС). АС коронарных сосудов опасен своими осложнениями, такими как окклюзия сосуда, разрыв атеросклеротической бляшки (АБ) с последующим тромбообразованием, что может привести к острому коронарному синдрому и внезапной сердечной смерти. Осложнения АС являются одними из наиболее частых причин инвалидности и смертности в большинстве стран мира.

АС представляет собой комплексное мультифакторное заболевание средних и крупных артерий, в котором задействованы множественные генетические и экологические факторы. В связи с высокой заболеваемостью и смертностью от ССЗ, особенно в трудоспособном возрасте, с каждым годом возрастает значимость раннего прогнозирования их риска развития.

К настоящему моменту выполнено большое количество исследований, раскрывающих этиологию и механизмы развития АС, выявлено много потенциальных маркеров, в том числе содержащихся в сыворотке крови, ассоциированных с развитием АС [1–3]. Установлено, что решающее значение для развития АБ имеет воспалительный процесс, клеточные и гуморальные компоненты которого принимают участие на разных этапах атерогенеза. Именно от взаимодействия про- и противовоспалительных реакций зависит исход патологического процесса при АС и его осложнениях [4]. Несмотря на доказанную значимость цитокиновой регуляции в данном патологическом процессе, роль отдельных цитокинов продолжает изучаться.

Одним из возможных кандидатов на роль ингибирования таргетирования воспаления является интерлейкин-19 [5–8]. Тем не менее функции и возможности использования этого цитокина не вполне исследованы и описаны, в связи с чем необходимо более подробно изучить его роль в патогенезе АС.

Цель исследования: изучение особенностей локальной и системной продукции интерлейкина-19 у пациентов с АС.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 46 пациентов (26 женщин и 20 мужчин), проходивших лечение по поводу артериальной гипертензии в терапевтическом отделении Республиканской клинической больницы им. Г.Я. Ремизовской. Верификация атеросклеротического поражения сосудов проводилась с помощью ультразвукового исследования. Ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий выполнялось на ультразвуковом сканере Philips En Visor (Philips, Нидерланды) с многочастотным датчиком с рабочей частотой 5–10 МГц. АБ определялись как локальное утолщение стенки сосуда на 50% или больше по сравнению с окружающими участками стенки или как очаговое утолщение комплекса интима-медиа более 1,5 мм выступающего в просвет сосуда. Оценивалось наличие АБ и стенозов в 6 областях брахиоцефального бассейна: обе общие сонные артерии, обе бифуркации и обе внутренние сонные артерии. Процент стеноза был рассчитан локально в поперечном сечении в области

максимального сужения просвета сосуда (Рекомендации Европейского общества сосудистых хирургов, 2017). Средний возраст обследуемых составил $63,4 \pm 3,2$ года. В контрольную группу вошли 40 человек (23 женщины и 17 мужчин, средний возраст $44,7 \pm 5,5$ лет), не имеющих атеросклеротического поражения стенок сосудов, острых и хронических заболеваний в фазе обострения, не принимающих противовоспалительные и антимикробные препараты.

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией и получило положительное заключение этического комитета Хакасского государственного университета им. Н.Ф. Катанова (г. Абакан, 27.01.2017 г., протокол № 5). Все испытуемые дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В качестве материала для исследования в группе пациентов с АС (основная группа) выступали образцы АБ и венозная кровь, в контрольной группе – только венозная кровь. АБ были получены путем эндартерэктомии, затем они подвергались гомогенизации с последующим ферментативным гидролизом в течение 1 ч при температуре 37°C коллагеназой IV Gibco (Thermo Scientific) в присутствии ингибиторов протеиназ III Gibco (Thermo Scientific). Из полученного гомогената АБ центрифугированием выделяли мононуклеарные лейкоциты на градиенте плотности фиколл-урографин $1,077\text{ г/см}^3$, доводили до концентрации 2 млн клеток в 1 мл культуральной среды. Выделенные мононуклеары культивировали в полной среде RPMI-1640 в пенициллиновых флаконах в течение 24 ч при температуре 37°C . Выделение мононуклеарных лейкоцитов из крови проводили по вышеописанному методу. Для оценки цитокин-продуцирующей способности лейкоцитов крови и лейкоцитов, выделенных из АБ, определяли спонтанную и митоген-индуцированную продукцию цитокинов. В качестве митогена для стимуляции Т-лимфоцитов использовали фитогемагглютинин (ФГА) (Sigma-Aldrich) в рабочей концентрации 6 мкг/мл (добавляли 10 мкл на 1 мл культуральной среды).

Уровень ИЛ-19 определяли в сыворотке крови, гомогенате АБ и супернатантах спонтанной и ФГА-индуцированной лейкоцывзвеси методом иммуноферментного анализа с помощью наборов фирмы eBioscience (Австрия).

Статистический анализ данных включал описание количественных показателей медианами (*Me*) и межквартильными интервалами (*Q1*; *Q3*). Для сравнения групп использовали непараметрические критерии Манна – Уитни и Вилкоксона. Для оценки взаимосвязи между изучаемыми показателями проводили подсчет коэффициента корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия и корреляции при $p \leq 0,05$. Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ STATISTICA 8.0.

Результаты

Сывороточный уровень ИЛ-19 у больных АС не имел статистически значимых различий по сравнению с группой контроля и составил $113,5 (88,91–120,29)$ пг/мл и $116,67 (108,22–142,02)$ пг/мл соответственно (табл. 1).

При оценке спонтанной продукции цитокина было установлено, что в группе больных с АС наблюдалось статистически значимое увеличение экспрессии ИЛ-19 по сравнению с контрольной группой в 2 раза [$204,78 (108,22–257,88)$ пг/мл и $103,39 (84,09–110,64)$ пг/мл соответственно, $p = 0,05$].

Таблица 1. Уровень ИЛ-19 в сыворотке крови и индуцированная продукция интерлейкина лейкоцитами крови

Table 1. Blood serum levels of IL-19 and its induced production by blood leukocytes

| Показатели Indicators | | Контрольная группа Control group | Больные с АС Patients with atherosclerosis | <i>p</i> |
|---|--|-------------------------------------|---|----------|
| Сывороточный уровень ИЛ-19, пг/мл Serum level of IL-19, pg/mL | | 116,67 (108,22–142,02) | 113,05 (88,91–120,29) | 0,46 |
| Продукция ИЛ-19 лейкоцитами крови, пг/мл IL-19 production by blood leukocytes, pg/mL | Спонтанная продукция Spontaneous production | 103,39 (84,09–110,64) | 204,78 (108,22–257,88) | 0,05 |
| | ФГА-индуцированная продукция РНА-induced production | 110,64 (102,19–127,53) | 174,60 (114,26–756,33) | 0,07 |
| | Индекс стимуляции Stimulation Index | 1,13 (1,02–1,17) | 1,19 (0,79–2,57) | 0,91 |

Примечание: жирным шрифтом и закрашенными ячейками выделены статистически значимые различия по показателям.

Note: the boldface and shaded cells indicate statistically significant differences between the indicators.

Полученные данные отражают активацию клеток-продуцентов *in vivo*. ФГА-индуцированная продукция данного цитокина также имела тенденцию к повышению у больных с АС, однако статистически значимых различий не выявлено. Результаты расчета индекса стимуляции в обеих обследуемых группах находились на одном уровне и не имели статистически значимых различий. Следовательно, резервные возможности лейкоцитов крови больных с АС к продукции ИЛ-19 сохраняются на высоком уровне, что, вероятно, может быть обусловлено началом или разгаром процессов, регулируемых этим цитокином.

При сравнении содержания ИЛ-19 в сыворотке крови и гомогенате АБ у пациентов с АС статистически значимых различий не установлено ($p = 0,182$). Так, сывороточный уровень цитокина составил 113,05 (88,91–120,29) пг/мл, в то время как в гомогенате АБ – 96,15 (88,91–108,22) пг/мл. Результаты корреляционного анализа показали отрицательную связь между уровнем ИЛ-19 в сыворотке и гомогенате АБ, однако она не имела статистической значимости ($R = -0,009$; $p = 0,97$). Так как в данном случае происходит сравнение продукции цитокинов на местном и системном уровне, то очевидным является то, что при снижении уровня продукции цитокинов в АБ повышается продукция цитокинов лейкоцитами, находящимися в системном кровотоке, т. е. происходит вовлечение в патологический процесс всего организма, что свидетельствует о протективной роли данного цитокина.

Повышение продукции данного цитокина в сыворотке крови приводит к изменению соотношения Th1/Th2 в сторону Th2 в результате угнетения выработки INF γ и усиления продукции IL-4 и IL-13, усиливает синтез клетками внутриклеточных белковых факторов-регуляторов апоптоза (молекул bcl-2). Кроме того, IL-19 влияет на дифференцировку Th-клеток, вызывая секрецию IL-10, что приводит к подавлению воспалительного процесса [9–11].

Таким образом, ИЛ-19 способствует стабилизации бляшки, а значит, снижает риск ее разрыва и осложнений. Однако, как мы видим, этот механизм регуляции иммунного ответа является неэффективным. Вероятно, это обусловлено взаимодействием ИЛ-19 с другими регуляторными цитокинами, которые не дают проявиться его функции в полной мере. Также, возможно, неэффективность ИЛ-19 обусловлена наличием полиморфизма генов, приводящего к низкой продукции цитокина, или низкой эффективностью его связывания с рецепторами.

Спонтанная продукция ИЛ-19 лейкоцитами, выделенными из АБ, не имела статистически значимых различий по сравнению с уровнем данного цитокина, продуцируемого лейкоцитами крови, и составила 113,05 (87,10–157,71) пг/мл и 204,78 (108,22–257,88) пг/мл соответственно (табл. 2).

Уровень ФГА-индуцированной продукции ИЛ-19 лейкоцитами АБ был равен 111,84 (89,52–182,45) пг/мл, что было статистически значимо ниже, чем у лейкоцитов крови 174,60 (114,26–756,33) пг/мл ($p = 0,04$).

Таблица 2. Результаты определения уровня продукции ИЛ-19 лейкоцитами крови и лейкоцитами, выделенными из атеросклеротической бляшки, у пациентов с атеросклерозом

Table 2. Results of determining the level of IL-19 production by blood leukocytes and white blood cells isolated from the atherosclerotic plaques in patients with atherosclerosis

| Продукция ИЛ-19, пг/мл IL-19 production, pg/mL | Лейкоциты, выделенные из крови White blood cells isolated from the blood | Лейкоциты, выделенные из АБ White blood cells isolated from the atherosclerotic plaques | <i>p</i> |
|--|---|--|----------|
| Спонтанная продукция Spontaneous production | 204,78 (108,22–257,88) | 113,05 (87,10–157,71) | 0,13 |
| ФГА-индуцированная продукция РНА-induced production | 174,60 (114,26–756,33) | 111,84 (89,52–182,45) | 0,04 |
| Индекс стимуляции Stimulation Index | 1,19 (0,79–2,57) | 1,00 (0,80–1,39) | 0,34 |

Примечание: жирным шрифтом и закрашенными ячейками выделены статистически значимые различия по показателям.

Note: the boldface and shaded cells indicate statistically significant differences between the indicators.

Соответственно, индекс стимуляции лейкоцитов АБ был снижен по сравнению с лейкоцитами периферической крови, но статистически значимых различий выявлено не было. Таким образом, у лейкоцитов крови существуют резервные возможности к продукции ИЛ-19, а у лейкоцитов в составе АБ значительно снижены, что приводит к прогрессированию патологического процесса, т. е. в отношении синтеза ИЛ-19 у лейкоцитов формируется дефект на местном уровне.

Результаты корреляционного анализа между показателями продукции ИЛ-19 лейкоцитами крови и АБ показали, что при снижении местного уровня данного цитокина наблюдается его гиперпродукция в сыворотке, что может рассматриваться как благоприятный прогностический признак (табл. 3).

Таблица 3. Результаты корреляционного анализа продукции ИЛ-19 лейкоцитами крови и атеросклеротической бляшки
Table 3. The results of correlation analysis of IL-19 production by blood and atherosclerotic plaque leukocytes

| Показатели Indicators | ИС продукции ИЛ-19 лейкоцитами крови Stimulation Index of IL-19 production by blood leukocytes | | ФГА-индуцированная продукция ИЛ-19 лейкоцитами АБ PHA-induced IL-19 production by atherosclerotic plaque leukocytes |
|--|---|--------------|--|
| | <i>R</i> | <i>p</i> | |
| Сывороточный уровень ИЛ-19 Serum level of IL-19 | <i>R</i> | -0,57 | – |
| | <i>p</i> | 0,018 | – |
| Спонтанная продукция ИЛ-19, синтезируемая лейкоцитами крови Spontaneous production of IL-19 by blood leukocytes | <i>R</i> | -0,03 | 0,63 |
| | <i>p</i> | 0,91 | 0,04 |

Примечание: *R* – коэффициент корреляции Спирмена, *p* – уровень статистической значимости, жирным шрифтом и закрашенными ячейками выделены статистически значимые различия по показателям.

Note: *R* – the Spearman correlation coefficient, *p* – the level of statistical significance. The boldface and shaded cells indicate statistically significant differences between the indicators.

Обсуждение

Существует мнение, что дефицит ИЛ-19 может вызвать активацию пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток (Vascular Smooth Muscle Cells, VSMC) и синтеза провоспалительных цитокинов (включая ИЛ-1 β и TNF α) [12, 13], что подтверждено исследованиями с использованием нокаутных по ИЛ-19 мышей [14, 15]. Полученные данные позволили авторам предположить возможность использования ИЛ-19 в качестве мощного супрессора развития АС.

В настоящее время появились новые факты в пользу этого предположения. Целью исследования группы ученых Медицинских университетов Филадельфии и Нью-Йорка в 2016 г. явилось определение возможности экзогенного ИЛ-19 снижать прогрессирование атеросклеротического поражения сосудов и описание возможных молекулярных механизмов действия этого противовоспалительного цитокина. Мышам, нокаутным по рецептору липопротеинов низкой плотности (LDLR $^{-/-}$), давали корм с повышенным содержанием холестерина в течение 12 нед., затем вводили рекомбинантный ИЛ-19 (животным контрольной группы – фосфатно-буферный солевой раствор) в течение еще 8 нед. Авторы статьи считают, что

ИЛ-19 остановил прогрессирование АС, так как только у мышей контрольной группы констатировали увеличение числа макрофагов на 54%. Кроме того, при анализе атеросклеротических поражений сосудов у мышей экспериментальной группы (получавших ИЛ-19) выявили ключевые показатели регрессии АС: уменьшение общего числа макрофагов и увеличение содержания маркеров макрофагов фенотипа M2 (участвуют в иммунных реакциях Th2 типа, стимулируют процессы пролиферации и ангиогенеза). Дополнительные исследования показали, что ИЛ-19 способствует активации основных путей, ведущих к поляризации иммунного ответа в сторону увеличения числа Th2 лимфоцитов и M2 макрофагов: сигнальных белков-активаторов транскрипции (Signal transducer and activator of transcription, STAT3, STAT6), транскрипционного Kruppel 4 подобного фактора (Kruppel-like factor 4) и ядерных рецепторов гамма, активируемых пероксисомными пролифераторами (Peroxisome proliferator-activated receptors gamma PPAR γ). Поэтому ИЛ-19 может уменьшать индуцированное цитокинами воспаление *in vivo*. Таким образом, авторы описали новую роль ИЛ-19 в регулировании липидного метаболизма макрофагов с помощью γ -рецепторной регуляции поглощения холестерина, зависимой от пероксисомных пролифераторов, а также увеличения оттока холестерина, опосредованного АТФ-связывающим кассетным транспортером (ATP-binding cassette transporter – ABCA1). Эти факты свидетельствуют о том, что ИЛ-19 может останавливать прогрессирование АС, регулируя как роль макрофагов в воспалении, так и метаболизм липидов макрофагов [14].

Результаты еще одного исследования показали важную роль ИЛ-19 в пролиферации и трансформации VSMC. Именно трансформация VSMC в пенистые клетки приводит к увеличению размера АБ и снижению их стабильности, является ключевым, но недостаточно понимаемым этапом атерогенеза. Авторы статьи установили, что ИЛ-19 индуцирует экспрессию мышечно-специфичной микроРНК (miR133a) в VSMC. По мнению авторов, miR133a может уменьшать экспрессию белкового адаптера рецептора липопротеинов низкой плотности 1 (Low-density lipoprotein receptor adapter protein 1 – LDLRAP1) – адаптерного белка, который необходим для интернализации рецептора липопротеинов низкой плотности (LDL). Таким образом, ИЛ-19 уменьшает накопление липидов в VSMC и поглощение ими окисленных LDL в miR133a-зависимом механизме. Исследователи доказали, что LDLRAP1 экспрессируется в АБ и неоинтимальном слое VSMC мышей и участках артерий человека, поврежденных атеросклеротическим процессом. Возможность стимуляции экспрессии miR133a в VSMC с помощью ИЛ-19 доказывает неизвестную ранее связь между метаболизмом сосудистых липидов и воспалением и может рассматриваться в качестве новой терапевтической мишени для борьбы с сосудистыми воспалительными заболеваниями [15].

Еще один факт, свидетельствующий о важной роли ИЛ-19 в процессе пролиферации VSMC, описан в работе A. Nergam и соавт. [16]. Авторы приводят доказательства того, что противовоспалительный ИЛ-19 снижает функцию мРНК-связывающего белка (mRNA-Stability Protein HuR) в VSMC человека, что, возможно, снижает их способность к пролиферации. При анализе многочисленных современных данных о роли цитокинов в иммунных процессах, связанных с АС, полученных с помощью животных

модельных систем, D.P. Ramji и T.S. Davies (2015) отмечают, что IL-19 действительно способствует уменьшению проявлений АС [8].

В настоящее время экспериментально установлены следующие механизмы противоатерогенного действия IL-19: Th2-поляризация иммунного ответа, уменьшение адгезии лейкоцитов, подавление экспрессии генов провоспалительных цитокинов, снижение неоптимальной гиперплазии путем уменьшения активации VSMC [17].

Основным продуцентом ИЛ-19 в АБ являются моноциты. Активация Th0 ведет к поляризации иммунного ответа по Th2-типу за счет продукции ИЛ-4 и ИЛ-10, что в свою очередь приводит к подавлению продукции провоспалительных цитокинов. Также активируются Treg-лимфоциты, супрессирующие иммунный ответ и способству-

ющие уменьшению хронического воспаления. Активация транскрипционных факторов и ядерных рецепторов клеток (STAT3, STAT6, Kruppel-like factor 4, PPAR γ) приводит к активации макрофагов M2-типа, что способствует повышению ангиогенных цитокинов и усилению ангиогенеза. Кроме того, ИЛ-19 оказывает влияние на гладкомышечные клетки за счет снижения функции мРНК связывающего белка, что ведет к снижению способности VSMC к пролиферации и индукции miR133a, который уменьшает экспрессию LDLRAP1, что снижает неоптимальную гиперплазию, лежащую в основе формирования АБ [17, 18]. В результате ранее проведенного обзора литературы о функциональном значении ИЛ-19 в воспалительных процессах и атерогенезе, а также на основании полученных результатов была обобщена роль ИЛ-19 в патогенезе АС (рис. 1).

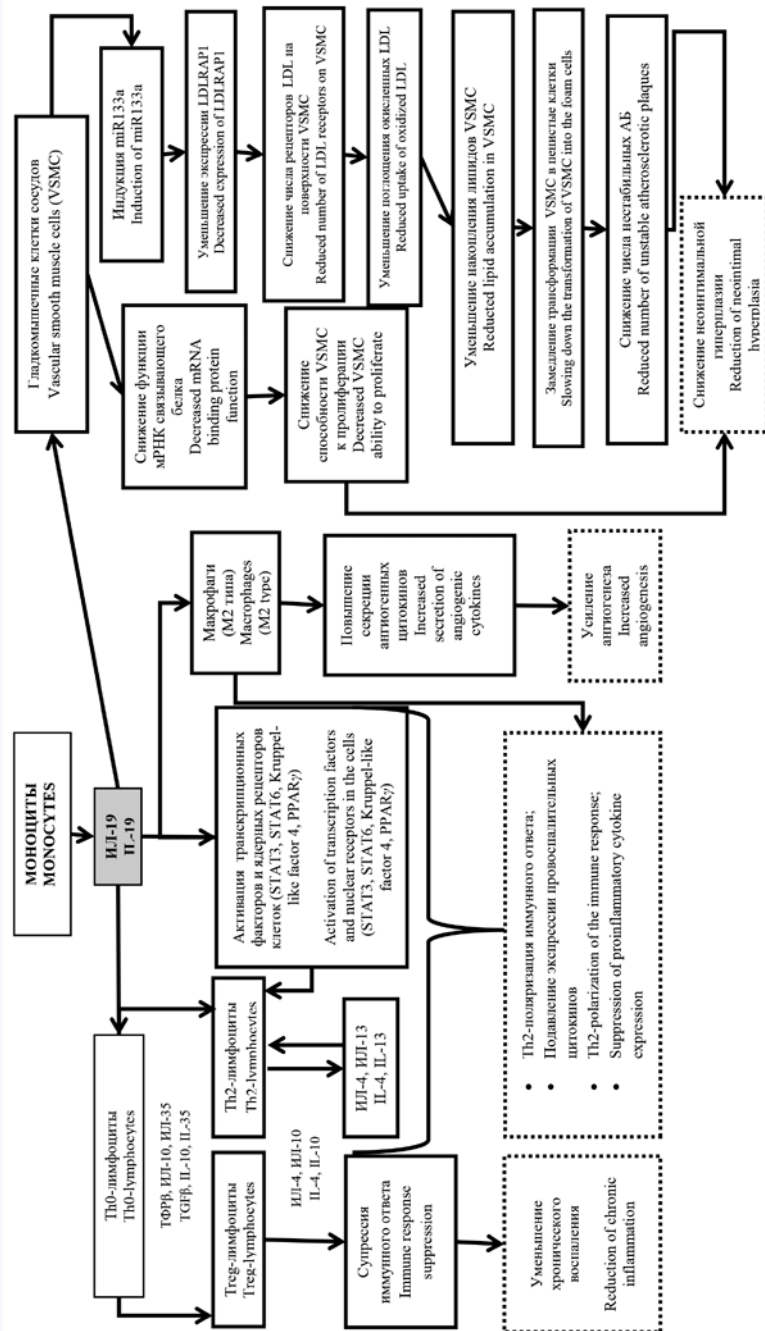


Рис. 1. Роль ИЛ-19 в патогенезе атеросклероза [15–20]
 Fig. 1. The role of IL-19 in the pathogenesis of atherosclerosis [15–20]

По результатам проведенного исследования можно предположить, как происходит регуляция функций ИЛ-19 в патогенезе АС. На ранних этапах формирования АБ макрофаги продуцируют провоспалительные цитокины, такие как ФНО-альфа, ИФН-гамма и другие, что приводит к развитию воспалительных реакций в стенке сосуда. В то же время повышение продукции провоспалительных цитокинов запускает каскад активации противовоспалительных цитокинов, что приводит к увеличению экспрессии и интерлейкина-19 [19]. ИЛ-19 способствует угнетению воспаления в бляшке за счет активации Т-ре-

гуляторных лимфоцитов, Th2-поляризации иммунного ответа и снижения неоинтимальной гиперплазии [20]. Однако при длительном воспалении наблюдается истощение резервов продукции ИЛ-19, что запускает порочный круг при воспалительном процессе в АБ. Но при этом наблюдается повышение продукции ИЛ-19 на системном уровне, что также способствует подавлению воспаления и стабилизации бляшки (рис. 2).

В этом заключается проатерогенный эффект ИЛ-19, который реализуется именно за счет генерализованной продукции.

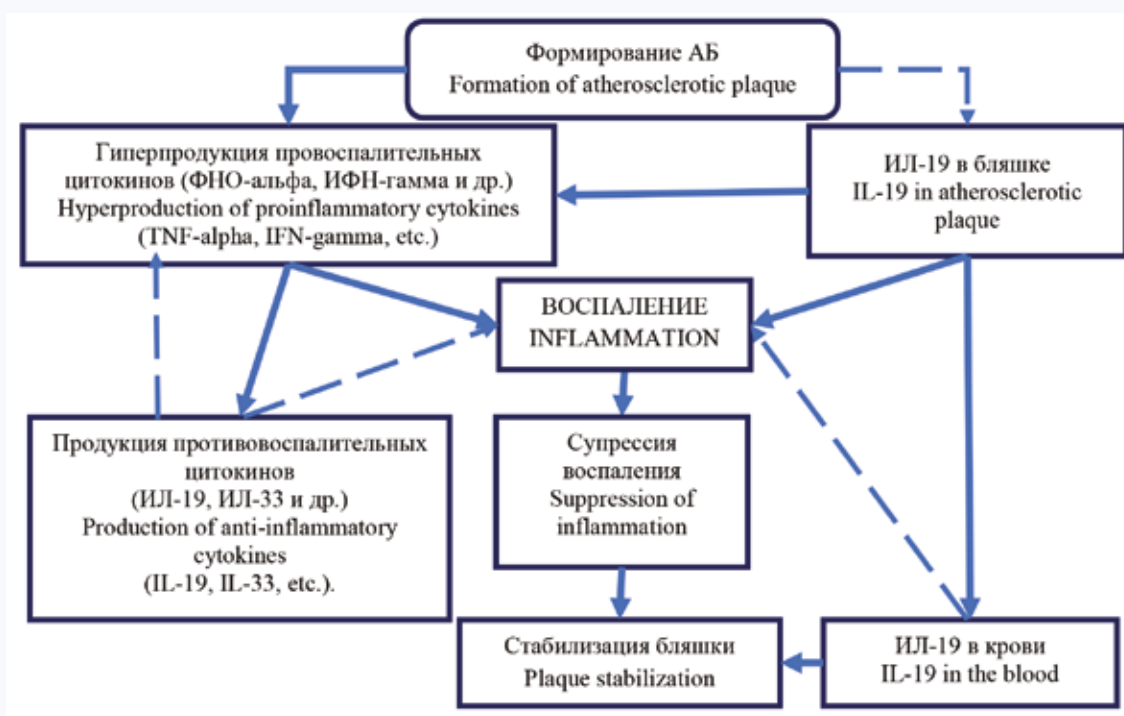


Рис. 2. Регуляция воспалительного процесса в патогенезе развития атеросклероза ИЛ-19
Примечание: сплошные стрелки – активационный сигнал, стрелки пунктиром – ингибирующий сигнал.

Fig. 2. The IL-19-dependent regulation of inflammatory process in the pathogenesis of atherosclerosis
Note: the solid arrows are the activation signal; the dotted arrows are the inhibitory signal.

Согласно нашим исследованиям, индуцированная продукция цитокина в АБ находится в положительной взаимосвязи со спонтанной продукцией лейкоцитов крови, т. е. продукции этого цитокина должно быть достаточно для остановки формирования воспаления в АБ, но по каким-то причинам этого не происходит. Вероятно, на одном из этапов патогенеза действие цитокина оказывается неэффективным. Возможными причинами данного явления могут быть следующие: во-первых, нарушение экспрессии рецепторов на клетках-мишенях; во-вторых, подавление активности экспрессии цитокина другими интерлейкинами, например, ИЛ-33, который обладает схожими эффектами с ИЛ-19 по запуску Th2-лимфоцитов. Кроме того, ИЛ-33 снижает активность моноцитов и их адгезии к стенке сосуда, а продуцентами ИЛ-19 как раз являются моноциты; в-третьих, возможно, происходит выработка антагонистов рецепторов ИЛ-19, которая ме-

шает цитокинам связываться с рецепторами на клетках, это также может быть обусловлено полиморфизмом генов цитокиновых рецепторов.

Заключение

Таким образом, при снижении резервных возможностей лейкоцитов, входящих в состав АБ, происходит подавление активности ИЛ-19, что приводит к прогрессированию воспаления. Однако за счет компенсаторного повышения экспрессии цитокина на системном уровне механизмы привлечения моноцитов и пролиферации гладкомышечных клеток в стенке сосуда ингибируются, и формируется стабильная бляшка. Полученные результаты свидетельствуют в пользу проатерогенной роли ИЛ-19 и того, что в АБ сохраняются механизмы отрицательной регуляции воспаления за счет продукции ИЛ-19.

Литература

1. Логаткина А.В., Бондарь С.С., Аржников В.В., Терехов И.В. Продукция цитокинов, растворимых форм костимуляторных молекул и окиси азота у пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне низкоинтенсивной микроволновой терапии. *Вестник новых медицинских технологий*. 2016;(1):82–92. DOI: 10.12737/18560.
2. Синеглазова А.В., Мезенцева Е.А., Никушкина К.В. Ведущие провоспалительные цитокины и атеросклероз при ревматоидном артрите у женщин. *Российский иммунологический журнал*. 2015;9(2):105–109.
3. Хадарцев А.А., Логаткина А.В., Терехов И.В., Бондарь С.С., Бондарь Н.В. Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента на концентрацию в плазме крови цитокинов и вазоактивных молекул у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией. *Терапевтический архив*. 2017;89(12):97–102. DOI: 10.17116/terarkh2017891297-102.
4. Anuradha R., Munisankar S., Dolla C., Kumaran P., Nutman T.B., Babu S. Modulation of CD4(+) and CD8(+) T-cell function by interleukin 19 and interleukin 24 during filarial infections. *J. Infect. Dis.* 2016;213(5):811–815. DOI: 10.1093/infdis/jiv497.
5. Auguet T., Aragonès G., Guiu-Jurado E., Berlanga A., Curriu M., Martínez S. et al. Adipo/cytokines in atherosclerotic secretomes: increased visfatin levels in unstable carotid plaque. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2016;16(1):149. DOI: 10.1186/s12872-016-0320-5.
6. Bobryshev Y.V., Ivanova E.A., Chistiakov D.A., Nikiforov N.G., Orekhov A.N. Macrophages and their role in atherosclerosis: Pathophysiology and transcriptome analysis. *Biomed Res. Int.* 2016;2016:9582430. DOI: 10.1155/2016/9582430.
7. Bruns D.R., Ghincea A.R., Ghincea C.V., Azuma Y.-T., Watson P.A., Autier M.V. et al. Interleukin-19 is cardioprotective in dominant negative cyclic adenosine monophosphate response-element binding protein-mediated heart failure in a sex-specific manner. *World J. Cardiol.* 2017;9(8):673–684. DOI: 10.4330/wjc.v9.i8.673.
8. Ramji D.P., Davies T.S. Cytokines in atherosclerosis: Key players in all stages of disease and promising therapeutic targets. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015;26(6):673–685. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2015.04.003.
9. Fatkhullina A.R., Peshkova I.O., Koltsova E.K. The role of cytokines in the development of atherosclerosis. *Biochemistry (Mosc.)*. 2016;81(11):1358–1370. DOI: 10.1134/s0006297916110134.
10. Fujimoto Y., Azuma Y.-T., Matsuo Y., Kuwamura M., Kuramoto N., Miki M. et al. Interleukin-19 contributes as a protective factor in experimen-

References

1. Logatkina A.V., Bondar S.S., Arjnikov V.V., Terekhov I.V. The conditions of production of cytokines, soluble of co-stimulatory molecules, intracellular signaling pathways and nitric oxide in patients with coronary heart disease on the background of low-intensity microwave therapy. *Journal of New Medical Technologies*. 2016;(1):82–92 (In Russ.). DOI: 10.12737/18560.
2. Sineglazova A.V., Mezentceva E.A., Nikushkina K.V. Leading proinflammatory cytokines and atherosclerosis in rheumatoid arthritis in women. *Russian Journal of Immunology*. 2015;9(2):105–109 (In Russ.).
3. Khadartcev A.A., Logatkina A.V., Terekhov I.V., Bondar' S.S., Bondar' N.V. Effect of an angiotensin-converting enzyme inhibitor on the plasma concentration of cytokines and vasoactive molecules in patients with coronary heart disease and arterial hypertension. *Therapeutic Archive*. 2017;89(12):97–102 (In Russ.). DOI: 10.17116/terarkh2017891297-102.
4. Anuradha R., Munisankar S., Dolla C., Kumaran P., Nutman T.B., Babu S. Modulation of CD4(+) and CD8(+) T-cell function by interleukin 19 and interleukin 24 during filarial infections. *J. Infect. Dis.* 2016;213(5):811–815. DOI: 10.1093/infdis/jiv497.
5. Auguet T., Aragonès G., Guiu-Jurado E., Berlanga A., Curriu M., Martínez S. et al. Adipo/cytokines in atherosclerotic secretomes: increased visfatin levels in unstable carotid plaque. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2016;16(1):149. DOI: 10.1186/s12872-016-0320-5.
6. Bobryshev Y.V., Ivanova E.A., Chistiakov D.A., Nikiforov N.G., Orekhov A.N. Macrophages and their role in atherosclerosis: Pathophysiology and transcriptome analysis. *Biomed Res. Int.* 2016;2016:9582430. DOI: 10.1155/2016/9582430.
7. Bruns D.R., Ghincea A.R., Ghincea C.V., Azuma Y.-T., Watson P.A., Autier M.V. et al. Interleukin-19 is cardioprotective in dominant negative cyclic adenosine monophosphate response-element binding protein-mediated heart failure in a sex-specific manner. *World J. Cardiol.* 2017;9(8):673–684. DOI: 10.4330/wjc.v9.i8.673.

- tal Th2-mediated colitis. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 2017;390(3):261–268. DOI: 10.1007/s00210-016-1329-0.
11. Gabunia K., Ellison S., Kelemen S., Kako F., Cornwell W.D., Rogers T.J. et al. IL-19 halts progression of atherosclerotic plaque, polarizes, and increases cholesterol uptake and efflux in macrophages. *Am. J. Pathol.* 2016;186(5):1361–1374. DOI: 10.1016/j.ajpath.2015.12.023.
12. Gabunia K., Herman A.B., Ray M., Kelemen S.E., England R.N., Cadena R.D. et al. Induction of MiR133a expression by IL-19 targets LDLRAPI and reduces oxLDL uptake in VSMC. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2017;(105):38–48. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2017.02.005.
13. Herman A., Haines D., Autieril M.V. The anti-inflammatory cytokine IL-19 reduces mRNA-stability protein HuR function in human vascular smooth muscle cells. *FASEB J.* 2016;30(S1):1209.11. DOI: 10.1096/fasebj.30.1_supplement.1209.11.
14. Kako F., Gabunia K., Ray M., Kelemen S.E., England R.N., Kako B. et al. Interleukin-19 induces angiogenesis in the absence of hypoxia by direct and indirect immune mechanisms. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2016;310(11):C931–C941. DOI: 10.1152/ajpcell.00006.2016.
15. Li L., Yu Zh.-Q., Hu J.-Y., Xu J.-Y., Liu F., Zhao G.C. et al. Association between interleukin-19 and angiotensin-2 with vascular complications in type 2 diabetes. *J. Diabetes Investig.* 2016;7(6):895–900. DOI: 10.1111/jdi.12519.
16. Min X., Lu M., Tu S., Wang X., Zhou C., Wang S. et al. Serum cytokine profile in relation to the severity of coronary artery disease. *Biomed Res. Int.* 2017;2017:4013685. DOI: 10.1155/2017/4013685.
17. Дутова С.В., Саранчина Ю.В., Килина О.Ю., Ханарин Н.В., Кулакова Т.С., Емельсон Ю.А. Интерлейкин 19: роль в атерогенезе и воспалительных процессах, перспективы использования (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. 2019;26(3):68–74. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16311.
18. Steinert A., Linas I., Kaya B., Ibrahim M., Schlitzer A., Hruz P. et al. The stimulation of macrophages with TLR ligands supports increased IL-19 expression in inflammatory bowel disease patients and in colitis models. *J. Immunol.* 2017;199(7):2570–2584. DOI: 10.4049/jimmunol.1700350.
19. Xie W., Fang L., Gan S., Xuan H. Interleukin-19 alleviates brain injury by anti-inflammatory effects in a mice model of focal cerebral ischemia. *Brain Res.* 2016;1650:172–177. DOI: 10.1016/j.brainres.2016.09.006.
20. Yan W., Song Y., Zhou L., Jiang J., Yang F., Duan Q. et al. Immune cell repertoire and their mediators in patients with acute myocardial infarction or stable angina pectoris. *Int. J. Med. Sci.* 2017;14(2):181–190. DOI: 10.7150/ijms.17119.
8. Ramji D.P., Davies T.S. Cytokines in atherosclerosis: Key players in all stages of disease and promising therapeutic targets. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015;26(6):673–685. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2015.04.003.
9. Fatkhullina A.R., Peshkova I.O., Koltsova E.K. The role of cytokines in the development of atherosclerosis. *Biochemistry (Mosc.)*. 2016;81(11):1358–1370. DOI: 10.1134/s0006297916110134.
10. Fujimoto Y., Azuma Y.-T., Matsuo Y., Kuwamura M., Kuramoto N., Miki M. et al. Interleukin-19 contributes as a protective factor in experimental Th2-mediated colitis. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 2017;390(3):261–268. DOI: 10.1007/s00210-016-1329-0.
11. Gabunia K., Ellison S., Kelemen S., Kako F., Cornwell W.D., Rogers T.J. et al. IL-19 halts progression of atherosclerotic plaque, polarizes, and increases cholesterol uptake and efflux in macrophages. *Am. J. Pathol.* 2016;186(5):1361–1374. DOI: 10.1016/j.ajpath.2015.12.023.
12. Gabunia K., Herman A.B., Ray M., Kelemen S.E., England R.N., Cadena R.D. et al. Induction of MiR133a expression by IL-19 targets LDLRAPI and reduces oxLDL uptake in VSMC. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2017;(105):38–48. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2017.02.005.
13. Herman A., Haines D., Autieril M.V. The anti-inflammatory cytokine IL-19 reduces mRNA-stability protein HuR function in human vascular smooth muscle cells. *FASEB J.* 2016;30(S1):1209.11. DOI: 10.1096/fasebj.30.1_supplement.1209.11.
14. Kako F., Gabunia K., Ray M., Kelemen S.E., England R.N., Kako B. et al. Interleukin-19 induces angiogenesis in the absence of hypoxia by direct and indirect immune mechanisms. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2016;310(11):C931–C941. DOI: 10.1152/ajpcell.00006.2016.
15. Li L., Yu Zh.-Q., Hu J.-Y., Xu J.-Y., Liu F., Zhao G.C. et al. Association between interleukin-19 and angiotensin-2 with vascular complications in type 2 diabetes. *J. Diabetes Investig.* 2016;7(6):895–900. DOI: 10.1111/jdi.12519.
16. Min X., Lu M., Tu S., Wang X., Zhou C., Wang S. et al. Serum cytokine profile in relation to the severity of coronary artery disease. *Biomed Res. Int.* 2017;2017:4013685. DOI: 10.1155/2017/4013685.

17. Dutova S.V., Saranchina Yu.V., Kilina O.Y., Khanarin N.V., Kulakova T.S., Evelson Yu.A. Interleukin 19: Role in atherogenesis and inflammation processes, applications prospects (literature review). *Journal of New Medical Technologies*. 2019;26(3):68–74 (In Russ.). DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16311.
18. Steinert A., Linas I., Kaya B., Ibrahim M., Schlitzer A., Hruz P. et al. The stimulation of macrophages with TLR ligands supports increased IL-19 expression in inflammatory bowel disease patients and in colitis models. *J. Immunol.* 2017;199(7):2570–2584. DOI: 10.4049/jimmunol.1700350.
19. Xie W., Fang L., Gan S., Xuan H. Interleukin-19 alleviates brain injury by anti-inflammatory effects in a mice model of focal cerebral ischemia. *Brain Res.* 2016;1650:172–177. DOI: 10.1016/j.brainres.2016.09.006.
20. Yan W., Song Y., Zhou L., Jiang J., Yang F., Duan Q. et al. Immune cell repertoire and their mediators in patients with acute myocardial infarction or stable angina pectoris. *Int. J. Med. Sci.* 2017;14(2):181–190. DOI: 10.7150/ijms.17119.

Благодарности

Авторы выражают благодарность за помощь в организации забора материала для проведения исследований канд. мед. наук, врачу сердечно-сосудистому хирургу Республиканской клинической больницы

им. Г.Я. Ремишевской П.И. Шандакову; канд. мед. наук, доценту кафедры пропедевтики внутренних болезней Новосибирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации Н.Г. Польща.

Информация о вкладе авторов

Килина О.Ю., Дутова С.В., Саранчина Ю.В. предложили концепцию исследования, разработали его протокол.

Килина О.Ю., Ханарин Н.В., Кулакова Т.С. организовали сбор данных, сформировали выборку пациентов.

Саранчина Ю.В., Дутова С.В. провели оценку уровня интерлейкина-19 в крови и образцах атеросклеротических бляшек, анализировали и интерпретировали данные, написали первую версию рукописи, вместе с Килиной О.Ю. внесли вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Information on author contributions

Kilina O.Y., Dutova S.V., and Saranchina J.V. proposed the concept of the study and developed the protocol.

Kilina O.Y., Khanarin N.V., and Kulakova T.S. organized data collection and formed a sample of patients.

Saranchina J.V. and Dutova S.V. assessed the levels of interleukin-19 in the blood and atherosclerotic plaque samples, analyzed and interpreted data, wrote the first version of the manuscript, and, together with O.Y. Kilina, contributed to the revision of original version of the manuscript.

All authors gave their final consent to submit the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for its accuracy and integrity.

Сведения об авторах

Саранчина Юлия Владимировна, канд. биол. наук, доцент кафедры фундаментальной медицины и гигиены, Хакасский государственный университет имени Н.Ф. Катанова. ORCID 0000-0002-2697-7317.

E-mail: July.saran4ina2010@yandex.ru.

Дутова Светлана Вячеславовна, д-р фарм. наук, доцент, заведующий кафедрой фундаментальной медицины и гигиены, Хакасский государственный университет имени Н.Ф. Катанова. ORCID 0000-0002-1849-7735.

E-mail: coluria@mail.ru.

Килина Оксана Юрьевна, д-р мед. наук, директор медико-психолого-социального института, Хакасский государственный университет имени Н.Ф. Катанова. ORCID 0000-0002-8862-3282.

E-mail: okilina@mail.ru.

Ханарин Николай Владимирович, канд. мед. наук, доцент кафедры общепрофессиональных дисциплин, Хакасский государственный университет имени Н.Ф. Катанова; директор Медицинского центра «Допплер». ORCID 0000-0002-4850-1627.

E-mail: hanarinn@yandex.ru.

Татьяна Сергеевна Кулакова, аспирант кафедры внутренних болезней, Хакасский государственный университет имени Н.Ф. Катанова; заместитель главного врача Усть-Абаканской районной больницы. ORCID 0000-0002-9528-2535.

E-mail: hardinatatyana@mail.ru.

 **Саранчина Юлия Владимировна**, e-mail: july.saran4ina2010@yandex.ru.

Information about the authors

Julia V. Saranchina, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Department of Fundamental Medicine and Hygiene, Khakass State University named after N.F. Katanov. ORCID 0000-0002-2697-7317.

E-mail: July.saran4ina2010@yandex.ru.

Svetlana V. Dutova, Dr. Sci (Med.), Docent, Head of the Department of Fundamental Medicine and Hygiene, Khakass State University named after N.F. Katanov. ORCID 0000-0002-1849-7735.

E-mail: coluria@mail.ru.

Oksana Y. Kilina, Dr. Sci (Med.), Director, Medical-Psychological-Social Institute, Khakass State University named after N.F. Katanov. ORCID 0000-0002-8862-3282.

E-mail: okilina@mail.ru.

Nikolai V. Khanarin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of General Professional Disciplines, Khakass State University named after N.F. Katanov, director of the Doppler Medical Center. ORCID 0000-0002-4850-1627.

E-mail: hanarinn@yandex.ru.

Tatyana S. Kulakova, Postgraduate Student, Department of Internal Diseases, Khakass State University named after N.F. Katanov; Deputy Chief Physician, Ust-Abakan District Hospital. ORCID 0000-0002-9528-2535.

E-mail: hardinatatyana@mail.ru.

 **Julia V. Saranchina**, e-mail: july.saran4ina2010@yandex.ru.

Received March 27, 2021

Поступила 27.03.2021



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-61-69>

УДК 616.127-005.8:616.61-003.2

Особенности макрофагальной инфильтрации почек у пациентов с инфарктом миокарда

М.А. Керчева^{1,2}, В.В. Рябов^{1,2}, М.С. Ребенкова², Б. Ким², А.Н. Рябцева¹,
А.А. Колмаков¹, А.Э. Гомбожапова^{1,2}, Ю.Г. Кжышковска^{3,4}

¹ Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

² Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

³ Национальный исследовательский Томский государственный университет, 634028, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 36

⁴ Гейдельбергский университет, 68167, Гейдельберг, Германия

Аннотация

Цель: определить особенности фенотипического состава макрофагальной инфильтрации почек и его взаимосвязи с клинико-анамнестическими данными у пациентов, умерших в разные сроки после инфаркта миокарда (ИМ).

Материал и методы. Анализировался материал (срезы почек), забранный у пациентов ($n = 30$), умерших от ИМ I типа. Макрофагальную инфильтрацию почек оценивали с помощью иммуногистохимического исследования с применением антител (CD68, CD80, CD163, CD206, стабиллин-1).

Результаты. Возраст включенных в исследование пациентов составил $74,8 \pm 9,8$ лет, в 87% случаев встречался ИМ с подъемом сегмента ST (ИМспST), уровень креатинина на момент госпитализации составлял $115,1 \pm 79$ мкмоль/л. Выявлена выраженная гетерогенность фенотипов клеток в ткани почек: количество CD163+ клеток составило 55 (32; 97), CD68+ 30 (23; 51), CD206+ 4 (2; 6), CD80+ 3 (2; 5), стабиллин-1+ 2 (1; 3). У пациентов с наступлением летального исхода до 3-х сут ИМ преобладали клетки CD163+ и CD68+ ($p < 0,05$). В случае наступления летального исхода после 3-х сут ИМ количество CD163+ клеток было максимальным, клеток CD68+ было меньше, однако их количество преобладало над количеством клеток с иными фенотипами ($p < 0,05$). Количество CD206+ клеток снижалось с 4-х сут ИМ от 6 (5; 8) до 2 (1; 2) подобно количеству CD80+ клеток – от 5 (3; 5) до 2 (1; 2) ($p < 0,05$). Неблагоприятные сердечно-сосудистые осложнения имели корреляционные связи с количеством CD80+ и CD206+ клеток, тяжесть поражения коронарного русла – с количеством CD68+ и CD80+ клеток, развитие аневризмы ЛЖ – с количеством стабиллин-1+ и CD163+ клеток.

Заключение. Макрофагальная инфильтрация почек характеризуется выраженной гетерогенностью в зависимости от сроков смерти после ИМ. В ранние сроки ИМ преобладают CD163+ и CD68+ клетки, в поздние сроки – CD163+ клетки. Меняется число CD80+ и CD206+ клеток, снижаясь с 4-х сут ИМ. Наличие множественных корреляционных связей между количеством клеток макрофагального ряда в почках и развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИМ актуализирует дальнейшее изучение данного направления.

| | |
|--|---|
| Ключевые слова: | инфаркт миокарда, макрофаги, сердечная недостаточность, почечная недостаточность, ремоделирование сердца. |
| Конфликт интересов: | авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. |
| Прозрачность финансовой деятельности: | никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-60005. |
| Для цитирования: | Керчева М.А., Рябов В.В., Ребенкова М.С., Ким Б., Рябцева А.Н., Колмаков А.А., Гомбожапова А.Э., Кжышковска Ю.Г. Особенности макрофагальной инфильтрации почек у пациентов с инфарктом миокарда. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2021;36(2):61–69. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-61-69 . |

✉ Керчева Мария Анатольевна, e-mail: mariakercheva@mail.ru.

Features of renal macrophage infiltration in patients with myocardial infarction

Maria A. Kercheva^{1,2}, Vyacheslav V. Ryabov^{1,2}, Maria S. Rebenkova²,
Boris Kim², Anastasia N. Ryabtseva¹, Aydar A. Kolmakov¹,
Alexandra E. Gombozhapova^{1,2}, Julia G. Kzhyshkowska^{3,4}

¹ Siberian State Medical University,
2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

³ National Research Tomsk State University,
36, Lenin ave., Tomsk, 634050, Russian Federation

⁴ University of Heidelberg,
1-3, Theodor-Kutzer Ufer, Mannheim 68167, Germany

Abstract

Purpose. To characterise phenotypic heterogeneity of renal macrophage infiltration and its relationships with clinical and medical history data in patients who died at different times after myocardial infarction (MI).

Material and Methods. We analyzed the material (kidney sections) collected from patients ($n = 30$) who died from type 1 MI. Renal macrophage infiltration was assessed by the immunohistochemistry method using antibodies to CD68, CD80, CD163, CD206, and stabilin-1.

Results. The study included patients with MI aged 74.8 ± 9.8 years. ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) was diagnosed in 87% of patients; the creatinine level was $115.1 \pm 79 \mu\text{mol/L}$ at admission to hospital. The study showed a significant heterogeneity of macrophage phenotypes in renal tissue: the counts of CD163+, CD68+, CD206+, CD80+, and stabilin-1+ cells were 55 (27; 55), 30 (27; 56), 4 (2; 6), 3 (2; 5), and 2 (1; 3) per field of view, respectively. The CD163+ and CD68+ macrophages were predominant cell types in patients who died within three days after MI onset ($p < 0.05$). In case of fatal outcome that occurred after three days of MI, the count of CD163+ cells was the highest and exceeded the number of CD68+ cells, which, nevertheless, prevailed over other cell phenotypes ($p < 0.05$). Starting from day 4 of MI, the counts of CD206+ cells decreased from 6 (5; 8) to 2 (1; 2) similarly to a decrease in CD80+ count from 5 (3; 5) to 2 (1; 2) ($p < 0.05$). The rate of adverse cardiovascular complications and the severity of coronary lesions were associated with CD80+ and CD206+ cell counts; the development of left ventricular aneurysm was associated with the numbers of stabilin-1+ and CD163+ cells.

Conclusion. Renal macrophage infiltration was characterized by a pronounced cellular heterogeneity that depended on the timing of death after MI. The CD163+ and CD68+ cells predominated at the early stages of MI; the CD163+ cells were predominant at the later stages. The CD80+ and CD206+ cell counts changed quantitatively, decreasing from day 4 of MI. The presence of multiple correlation relationships between the cells of macrophage lineage in the kidneys and the development of adverse cardiovascular complications in patients with MI provides rationale for further studies.

| | |
|------------------------------|---|
| Keywords: | myocardial infarction, macrophages, kidney failure, heart failure, cardiac remodeling. |
| Conflict of interest: | the authors do not declare a conflict of interest. |
| Financial disclosure: | no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. The study was funded by RFBR to the research project No. 19-315-60005. |
| For citation: | Kercheva M.A., Ryabov V.V., Rebenkova M.S., Kim B., Ryabtseva A.N., Kolmakov A.A., Gombozhapova A.E., Kzhyshkowska J.G. Features of renal macrophage infiltration in patients with myocardial infarction. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2021;36(2):61–69. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-61-69 . |

Введение

Наличие кардиоренального синдрома (КРС) осложняет течение постинфарктного периода в 40% случаев [1, 2] и служит барьером для улучшения прогноза и снижения смертности у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) [3].

Известно, что развитие постинфарктного ремоделирования сердца связано с активацией системы врожденного иммунитета в ответ на острую ишемию миокарда и гибель кардиомиоцитов [4]. В ответ на повреждение миокарда запускается воспалительная реакция с привлечением клеток иммунной системы – моноцитов/макрофагов (мф) [5]. Поступившие в миокард с током крови моноциты поляризуются в мф с провоспалительным фенотипом (M1 типа), начинается фаза воспаления, которая с 3-х сут ИМ сменяется фазой регенерации, основными участниками которой являются мф с противовоспалительным фенотипом (M2 типа) [6, 7]. Существуют экспериментальные данные, указывающие на наличие кардиоренальных и ренокардиальных взаимоотношений, что проявляется изменением макрофагального состава почки в провоспалительном направлении в ответ на ишемию миокарда и поляризацию воспалительных мф сердца. При этом имеются данные об обратной связи, отражающие тот факт, что провоспалительная поляризация мф почки в ответ на ишемию миокарда и/или повреждение почки индуцирует или усугубляет провоспалительную реакцию мф сердца, нарушает контролируемое привлечение и скоординированный переход воспаления в заживление, что в конечном итоге приводит к затяжной воспалительной реакции, характеризующейся неблагоприятным прогнозом [7–9]. Однако данное утверждение не подкреплено результатами *in vivo* у человека и требует дальнейшего изучения.

Цель исследования: определение фенотипического состава макрофагальной инфильтрации почек и его взаимосвязи с клинико-анамнестическими данными у пациентов, умерших в разные сроки после ИМ.

Материал и методы

В нашей работе в качестве объекта исследования выступали фрагменты почек, полученные во время аутопсии у пациентов ($n = 30$), умерших от ИМ I типа в период с 2013 по 2014 гг. Критерии исключения: ИМ II–V типов, онкологические заболевания, инфекционные осложнения (сепсис, пневмония), клапанные пороки, требующие хирургического вмешательства. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и было одобрено локальным этическим комитетом (выписка из протокола № 128 от 23.12.2014 г.). Патологоанатомическое вскрытие осуществлялось согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 6 июня 2013 г. № 354н. Подписание информированного согласия пациентов не проводилось, что не противоречило правилам исследования согласно Хельсинкской декларации («Информированное согласие», пункт 32).

Аутопсия выполнялась в течение 24 ч после смерти пациента на базе патологоанатомического отделения. Забранный материал фиксировался в 10% забуференном формалине в течение суток, после чего проводилась стандартная гистологическая проводка и заливка в парафин в аппарате Thermo Scientific Excelsior ES. Парафиновые блоки хранились в архиве в течение 6 лет. Затем из них с помощью ротационного микротомы Thermo Scientific HM355S были выполнены микротомные срезы почки с

последующим нанесением материала на стекла с L-полилизинным покрытием.

Макрофагальная инфильтрация почек была оценена с помощью иммуногистохимического исследования. С целью иммунофенотипирования мф использовали антитела к общему маркеру мф CD68, антитела к маркеру мф M1 типа CD80 и антитела к маркерам мф M2 типа – CD163, CD206, стабиллин-1. Применялась система визуализации HRP-DAB (horseradishperoxidase-3,3'-diaminobenzidine, пероксидаза-3,3'-диаминобензидин). Подсчет мф в почке проводился в светлом поле двумя независимыми специалистами на микроскопе Axio Imager M2, Zeiss. Согласно срокам наступления летального исхода после ИМ пациенты были разделены на две группы: 1-я группа — умершие в течение первых 3 сут от начала заболевания, 2-я группа — умершие в срок с 4-х по 21-е сут.

Обработка данных осуществлялась с использованием статистического пакета STATISTICA 12.0. Нормальность количественных данных проверялась по критерию Шапиро – Уилка. Возраст пациентов и уровень креатинина при поступлении в стационар описывались средним значением (M) и стандартным отклонением (SD), остальные количественные показатели, не имевшие нормального распределения, – медианой (Me) и интерквартильным интервалом ($Q_1; Q_3$). Категориальные показатели описывались частотами и процентами. Для сравнения количественных показателей в независимых группах использовался критерий Манна – Уитни, для сравнения категориальных признаков – χ^2 (критерий Пирсона) и точный критерий Фишера. Корреляционные связи между количеством клеток и клинико-анамнестическими данными выявлялись с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Проверка статистических гипотез проводилась по уровню значимости $p = 0,05$.

Результаты

Основные клинико-анамнестические данные пациентов представлены в таблице 1.

Результаты иммуногистохимического анализа макрофагальной инфильтрации почек у пациентов, умерших от ИМ, представлены на рисунке 1. Данные об изменении количества клеток в зависимости от сроков ИМ указаны в таблице 2.

Согласно полученным данным, в почках пациентов, умерших от ИМ, присутствовали как мф M2, так и мф M1 типа. При этом количество CD163+ и CD68+ клеток в раннюю фазу ИМ было значимо выше, чем клеток с иными фенотипами ($p = 0,0001$), наименьшим было количество стабиллин-1+ клеток ($p = 0,001$). В позднюю фазу ИМ количество CD68+ клеток стало значимо меньше, чем CD163+ клеток ($p = 0,001$), однако оставалось выше, чем количество клеток с иными фенотипами, которые, в свою очередь, количественно друг от друга не отличались (см. табл. 2, рис. 1).

Количество CD206+ клеток ($p = 0,0001$) в почках, как и количество CD80+ клеток, снижалось относительно раннего периода ИМ к позднему периоду ($p = 0,001$) (см. табл. 2).

Основные корреляционные связи между количеством клеток макрофагального ряда в почках и клинико-анамнестическими данными представлены на рисунке 2.

Наиболее часто с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИМ ассоциировалось количество CD80+ и CD206+ клеток: низкий уровень CD206+ клеток в раннюю фазу ИМ был ассоциирован с высоким риском разрыва стенки ЛЖ.

Таблица 1. Клинико-anamnestические характеристики пациентов, включенных в исследование

Table 1. Clinical and medical history characteristics of patients enrolled in the study

| Параметры Characteristics | Все пациенты All patients | 1-я группа Group 1 | 2-я группа Group 2 |
|--|------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Количество пациентов, <i>n</i> (%) Number of patients, <i>n</i> (%) | 30 (100) | 17 (57) | 13 (43) |
| Возраст, лет Age, years | 74,8 ± 9,8 | 73 ± 9,3 | 77 ± 10,1 |
| Мужской пол, <i>n</i> (%) Male gender, <i>n</i> (%) | 12 (39) | 7 (42) | 5 (38) |
| ИМсрСТ, <i>n</i> (%) STEMI, <i>n</i> (%) | 26 (87) | 16 (94) | 10 (77) |
| Локализация инфаркта MI localization | | | |
| Передний ИМ, <i>n</i> (%) Anterior MI, <i>n</i> (%) | 10 (33) | 8 (47) | 2 (15) |
| Задний ИМ, <i>n</i> (%) Posterior MI, <i>n</i> (%) | 8 (27) | 3 (18) | 5 (38) |
| Циркулярный, <i>n</i> (%) Anterior-inferior MI, <i>n</i> (%) | 12 (40) | 6 (35) | 6 (46) |
| Факторы риска ИБС Risk factors for CAD | | | |
| СД, <i>n</i> (%) Diabetes mellitus, <i>n</i> (%) | 9 (30) | 4 (23) | 5 (38) |
| ГБ, <i>n</i> (%) History of hypertension, <i>n</i> (%) | 30 (100) | 17 (100) | 13 (100) |
| Ожирение, <i>n</i> (%) Obesity, <i>n</i> (%) | 10 (33) | 6 (35) | 4 (31) |
| Дислипидемия, <i>n</i> (%) Dyslipidemia, <i>n</i> (%) | 8 (27%) | 2 (12) | 6 (46)* |
| Курение, <i>n</i> (%) Smoking history, <i>n</i> (%) | 5 (17) | 2 (12) | 3 (23) |
| Наличие в анамнезе Medical history | | | |
| НРС, <i>n</i> (%) Arrhythmias, <i>n</i> (%) | 5 (17) | 0 | 5 (38) |
| Повторный ИМ, <i>n</i> (%) Recurrent MI, <i>n</i> (%) | 16 (53) | 7 (42) | 9 (69) |
| ХСН, <i>n</i> (%) CHF, <i>n</i> (%) | 15 (50) | 6 (35) | 9 (69) |
| ХОБЛ, <i>n</i> (%) COPD, <i>n</i> (%) | 11 (37) | 7 (42) | 4 (31) |
| МКБ, <i>n</i> (%) Kidney stone disease, <i>n</i> (%) | 4 (13) | 1 (6) | 3 (23) |
| ХБП на момент госпитализации, <i>n</i> (%) CKD at the time of hospitalization, <i>n</i> (%) | 10 (33) | 3 (18) | 7 (54)* |
| Уровень креатинина на момент госпитализации, мкмоль/л Creatinine level at the time of hospitalization, μmol/L | 115,1 ± 79 | 150 ± 80,5 | 155,4 ± 7 9 |
| СКФ на момент госпитализации, мл/мин/1,73м ² Glomerular filtration rate at the time of hospitalization, mL/min/1.73 m ² | 44 ± 26 | 48 ± 18 | 42 ± 30 |
| Поражение коронарного русла, стенозы более 70% Angiography data, lesions > 70% | | | |
| Ствол ЛКА, <i>n</i> (%) Left main disease, <i>n</i> (%) | 3 (10) | 0 | 3 (23) |
| ПНА, <i>n</i> (%) LAD, <i>n</i> (%) | 16 (53) | 7 (42) | 9 (69) |
| ОА, <i>n</i> (%) LCX, <i>n</i> (%) | 14 (47) | 6 (35) | 8 (61) |
| ПКА, <i>n</i> (%) RCA, <i>n</i> (%) | 13 (43) | 8 (47) | 5 (38) |
| Осложнения ИМ Complications following MI | | | |
| ОСН при поступлении (> I ФК), <i>n</i> (%) AHF at admission (> I FC), <i>n</i> (%) | 22 (73) | 15 (88) | 7 (54)* |
| Аневризма ЛЖ, <i>n</i> (%) LV aneurysm, <i>n</i> (%) | 7 (23) | 4 (23) | 3 (23) |
| Рецидив ИМ, <i>n</i> (%) Recurrent MI, <i>n</i> (%) | 8 (27) | 1 (6) | 7 (54)* |
| Постинфарктная стенокардия, <i>n</i> (%) Postinfarction angina, <i>n</i> (%) | 9 (30) | 1 (6) | 7 (54)* |

Окончание табл. 1
 End of table 1

| | Причина смерти Cause of death | | |
|--|----------------------------------|---------|-----------|
| Кардиогенный шок, n (%) Cardiogenic shock, n (%) | 25 (86) | 12 (70) | 13 (100)* |
| Разрыв миокарда, n (%) Cardiac rupture, n (%) | 2 (7) | 2 (28) | 0 |
| Аритмогенный шок (ФЖ), n (%) Arrhythmogenic shock (VF), n (%) | 2 (7) | 1 (6) | 1 (8) |

Примечание: * – статистически значимые различия между группами.

Аббревиатуры: ИМспСТ – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИМ – инфаркт миокарда, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СД – сахарный диабет, ГБ – гипертоническая болезнь, НРС – нарушение ритма сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, МКБ – мочекаменная болезнь, ХБП – хроническая болезнь почек, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ЛКА – левая коронарная артерия, ПНА – передняя нисходящая артерия, ОА – огибающая артерия, ПКА – правая коронарная артерия, ОСН – острая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, ЛЖ – левый желудочек, ФЖ – фибрилляция желудочков.

Note: * – statistically significant differences between groups.

Abbreviations: STEMI – ST-segment elevation myocardial infarction, MI – myocardial infarction, CAD – coronary artery disease, CHF – chronic heart failure, COPD – chronic obstructive pulmonary disease, CKD – chronic kidney disease, LAD – left anterior descending artery, LCX – left circumflex artery, RCA – right coronary artery, AHF – acute heart failure, FC – functional class, LV – left ventricular, VF – ventricular fibrillation.

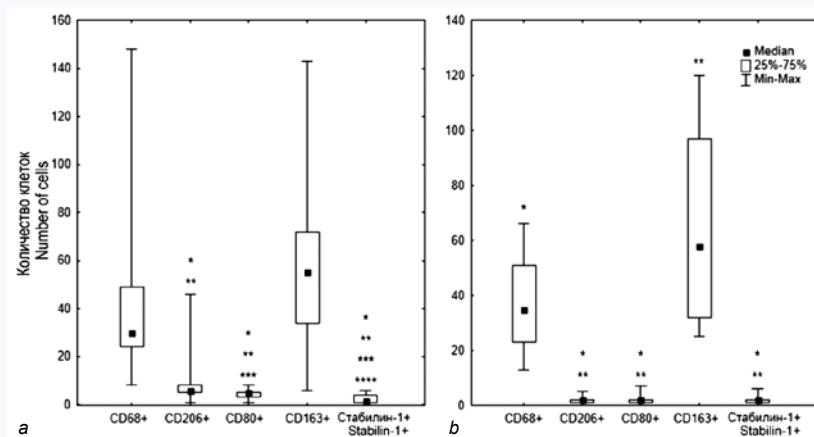


Рис. 1. Структура фенотипического разнообразия макрофагальной инфильтрации почек у пациентов, умерших от инфаркта миокарда, в зависимости от сроков наступления фатального инфаркта миокарда: а – ранний период, б – отдаленный период)

Примечание: * – статистически значимое отличие относительно количества клеток CD163+, ** – относительно количества клеток CD68+, *** – относительно количества клеток CD206+, **** – относительно количества клеток CD80+.

Fig. 1. Phenotypic diversity of macrophage infiltration of the kidneys in patients with myocardial infarction and fatal outcome, depending on the timing of the infarction: a – early period, b – long-term period

Note: * – statistically significant difference relative to the number of CD163+ cells, ** – relative to the number of CD68+ cells, *** – relative to the number of CD206+ cells, **** – relative to the number of CD80+ cells.

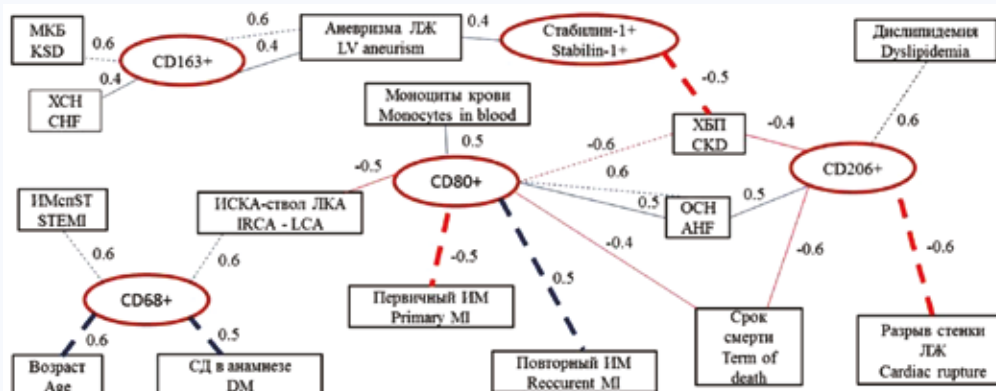


Рис. 2. Корреляции между количеством клеток макрофагального ряда и клинико-анамнестическими данными у пациентов, умерших от инфаркта миокарда

Примечание: — связи между количеством клеток и параметром в общей выборке, - - - для 1-й группы, для 2-й группы, ИМ – инфаркт миокарда, ИСКА – инфаркт-связанная коронарная артерия, ЛЖ – левый желудочек, ЛКА – левая коронарная артерия, МКБ – мочекаменная болезнь, ОСН – острая сердечная недостаточность, СД – сахарный диабет, ХБП – хроническая болезнь почек, XCH – хроническая сердечная недостаточность.

Fig. 2. Correlations between macrophage counts and clinical data in patients with MI and fatal outcome

Note: Relationships between cell counts and parameters over the entire patient sample (—), group 1 (- - -), and group 2 (.....). Abbreviations: AHF – acute heart failure, CHF – chronic heart failure, CKD – chronic kidney disease, DM – diabetes mellitus, IRCA – infarction-related coronary artery, KSD – kidney stone disease, LV – left ventricle, LCA – left coronary artery, MI – myocardial infarction, STEMI – ST-segment elevation myocardial infarction.

Таблица 2. Сравнение фенотипов почечных макрофагов у пациентов, умерших в разные сроки после инфаркта миокарда

Table 2. Comparison of renal macrophage phenotypes in patients died at different times after MI

| Параметры клетки Cells | Все пациенты All patients | 1-я группа Group 1 | 2-я группа Group 2 |
|---------------------------|------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| CD 163+ | 55,5 (28; 47) | 55 (27; 55) | 58 (25; 57) |
| CD 206+ | 4,0 (6,5; 11) | 6 (7,5; 15) | 2 (0,9; 2)* |
| CD 68+ | 30,0 (23; 40) | 30 (27; 56) | 35 (13; 30) |
| CD 80+ | 3 (1,6; 2,7) | 5 (1,3; 2,8) | 2 (1,2; 2,7)* |
| Стабилин-1 Stabilin-1+ | 2 (1,2; 2,1) | 1,5 (1,2; 2,6) | 2 (1; 2,5) |

Примечание: * – статистически значимые различия между группами.

Note: * – statistically significant differences between groups.

Значительное количество CD80+ и CD206+ клеток было связано с большей частотой развития острой сердечной недостаточности (СН) и более ранним сроком наступления летального исхода ($p < 0,05$). Также стоит обратить внимание на наличие прямой взаимосвязи между количеством стабилин-1+ и CD163+ клеток и частотой развития аневризмы ЛЖ (см. рис. 2).

Количество CD163+ и CD80+ клеток связано с наличием в анамнезе сердечно-сосудистой патологии: так, высокий уровень CD163+ клеток был ассоциирован с большей частотой встречаемости в анамнезе хронической СН, а большее количество CD80+ клеток было связано с наличием у пациентов в анамнезе повторного ИМ. Количество CD163+, CD80+, CD206+ и стабилин-1+ клеток было связано с наличием в анамнезе патологии почек: так, высокий уровень CD163+ клеток был ассоциирован с наличием в анамнезе МКБ, а меньшее количество CD80+, CD206+ и стабилин-1+ клеток – с наличием в анамнезе ХБП. Количество CD68+ и CD80+ клеток было связано с тяжестью поражения коронарного русла: так, меньшее количество CD80+ и большее количество CD68+ клеток было связано с преимущественным поражением ствола ЛКА. Бóльшее количество CD68+ клеток помимо этого было связано и с большей частотой развития ИМспСТ (см. рис. 2).

Обсуждение

Основная парадигма взаимоотношений «сердце – почка», базирующаяся на активации ренин-ангиотензиновой системы (РААС) с последующим повреждением паренхимы почек, повышением артериального давления и развитием гипертрофии миокарда, продемонстрировала свою состоятельность уже несколько десятилетий назад [7, 10, 11]. Отличные результаты показало и применение нейрогормональной терапии, направленной на подавление активации РААС, у пациентов с СН [12]. Однако пределы ее возможностей, вероятно, были достигнуты, ведь несмотря на применение современной терапии ИМ в полном объеме, включающей в том числе и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II, у 40% пациентов, перенесших ИМ, функция почек к моменту выписки из стационара так и не нормализуется [1, 2].

Не так давно в условиях эксперимента на животных было выявлено участие системы врожденного иммунитета в развитии как СН, так и почечной недостаточности

(ПН) [7, 13–15]. Изменения макрофагальной инфильтрации почек влияли как на изменение макрофагальной инфильтрации сердца, так и на исход заболевания. Стоит отметить, что ранее уже предпринимались попытки изучения особенностей макрофагальной инфильтрации почек и ее динамики, связи с клинико-анамнестическими данными у отдельных групп пациентов – с ХБП, гломерулосклерозом, нефропатией, СД 2-го типа [15]. Однако результаты этих исследований немногочисленны и неоднозначны. Ясно одно, что при различных повреждениях почек одни и те же фенотипы мф могут вести себя по-разному, проявляя как профибротический, так и противифибротический эффект [16]. В случае с ишемическим повреждением почки при ИМ также остается неясным, какой из этих эффектов связан с благоприятным исходом.

В нашу выборку были включены пациенты преимущественно с ИМспСТ, наиболее частой причиной смерти служил кардиогенный шок. Анализируемые нами группы пациентов были сопоставимы по основному клинико-анамнестическим данным, однако по количеству рецидивов ИМ и постинфарктной стенокардии они отличались, что, вероятно, обусловлено разными сроками наступления летального исхода. Согласно полученным нами результатам, ХБП реже встречалась у пациентов с более ранним сроком наступления летального исхода. Возможно, это обусловлено тем, что в острый период ИМ наличие острой СН, являющейся триггером для развития КРС, чаще регистрировалось у этой группы пациентов. В нашем исследовании при анализе мф инфильтрации почек мы опирались на классическую схему деления мф на два основных фенотипа: M1 и M2 типа – про- и противовоспалительные [4]. Понимая, что мф M1 и M2 типа представляют две крайности спектра с континуумом промежуточных фенотипов между ними, нами была предпринята попытка оценить целый спектр маркеров почечных мф у пациентов с ИМ.

Нами было выявлено присутствие в тканях почек у больных ИМ мф как 1-го, так и 2-го фенотипов в ранние и отдаленные сроки ИМ. Известно, что макрофагальный состав почки в норме представлен в основном тканевыми мф, обладающими противовоспалительным фенотипом (M2) и осуществляющими функцию фагоцитоза и поддержания гомеостаза [17]. При истощении пула тканевых мф в результате ИМ происходит их пополнение пришлыми мф. В условиях эксперимента на животных выявлено, что в ходе острой почечной травмы в ответ на повреждение тканевые мф почек под влиянием молекулярных паттернов, связанных с повреждением и патоген-ассоциированных молекулярных паттернов, реализуют функцию фагоцитоза и активно секретируют провоспалительные цитокины [18], после чего в поврежденную ткань почек рекрутируются естественные клетки-киллеры, нейтрофилы и воспалительные моноциты [15]. Воспалительные моноциты поляризуются в мф M1 типа при участии провоспалительных медиаторов (интерферон- γ), запускается процесс воспаления [4], после чего активизируются Th2-клетки и регуляторные T-клетки, происходит секреция цитокинов интерлейкинов-4 и -10, мф M1 типа поляризуются до M2 фенотипа – происходит разрешение воспаления и восстановление тканей – наступает фаза регенерации [15]. Как было сказано ранее, мф почек могут пополняться как из моноцитов кровотока, так и из эмбриональных предшественников [19]. В нашем случае наличие прямой связи между количеством CD80+ клеток и уровнем циркулирующих

в крови моноцитов может отражать эти данные. Преимуществом инфильтрация почек CD68+ и CD163+ клетками в течение всего раннего периода наблюдения и последующее преобладание CD163+ клеток в позднюю фазу ИМ может указывать на тот факт, что CD163+ клетки представляют собой пул тканевых мф, а CD68+ клетки – пул пришлых мф, рекрутированных в почечную ткань в связи с ее острым повреждением.

Известно, что при двухфазной реакции в тканях в ответ на ишемию фаза воспаления сменяется фазой регенерации с преобладанием мф M2 типа и снижением мф M1 типа [4, 7]. Однако в нашей выборке происходит снижение как CD80+ (M1 тип), так и CD206+ (M2 тип) клеток уже к 4-м сут ИМ, что, вероятно, ассоциировано с замедлением пролиферации канальцевых клеток и регенерации почек [15]. Этот факт может указывать и на недостаточную регенерацию/заживление миокарда и ассоциирован с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ИМ [20]. Наряду с этим стоит отметить, что значимое снижение CD80+ клеток в регенераторную фазу отражает естественное течение воспалительной реакции после ИМ [4, 19]. Количество CD80+ и CD206+ клеток наиболее часто связано с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений, таких как высокий риск разрыва стенки ЛЖ, острая СН и скорое наступление летального исхода, что отражает участие клеток данных фенотипов в процессах развития ремоделирования миокарда и прогрессирования СН у пациентов с ИМ. Наличие обратной связи между количеством CD80+, CD206+ клеток и частотой развития ХБП, скорее всего, отражает участие данных клеток в процессах ее развития у пациентов с ИМ. Интересным представляется и тот факт, что наряду с большим количеством CD68+ клеток, количество CD80+ клеток было связано с тяжестью поражения коронарного русла, что также отражает участие активации системы врожденного иммунитета в процессах развития СН [4]. Однако, несмотря на активную вовлеченность CD80+ клеток в процессы развития СН и ПН, в условиях эксперимента отмечено повышение мф M1 типа в воспалительную фазу за счет поляризации тканевых мф почки и пополнения пула мф пришлыми моноцитами [15]. В нашей же выборке подобные данные не выявлены, что также может быть ассоциировано с неблагоприятным прогнозом. У мышей в условиях эксперимента подавление активности экспрессии генов, ответственных за секрецию белков S100A8 и S100A9, участвующих в процессе поляризации мф M2 типа в мф M1 типа в раннюю фазу ИМ путем экс-

прессии фактора некроза опухоли почечными мф и индуцирования секреции колониестимулирующего фактора эндотелием подоцитов, ведет к снижению адаптивного ответа миокарда и развитию его гипертрофии и фиброза в ответ на гемодинамическую перегрузку [7, 21]. Повышение концентрации колониестимулирующего фактора в плазме индуцирует пролиферацию мф LубClo в сердце мыши, аналога мф человека типа M2, которая посредством секреции амфирегулина запускает гипертрофический паракринный путь в сердце и поляризацию мф M1 типа в M2 тип в тканях сердца и почек. У этих мышей отмечается дилатация полостей сердца и увеличение смертности в течение 28 сут после ИМ по сравнению с мышами с активной экспрессией генов [7].

Кроме того, нами был проанализирован новый перспективный маркер мф M2 типа – стабиллин-1+. Количество стабиллин-1+ клеток при ИМ в нашей выборке не снижалось в течение всего периода наблюдения и было минимальным относительно прочих маркеров мф. Ранее было показано, что рецепторы стабиллина-1 регулируют миграцию Т- и В-лимфоцитов и гранулоцитов в очаг повреждения и обладают противовоспалительной активностью, препятствуя развитию фиброза при хроническом воспалении [22]. Однако литературные данные относительно роли этого маркера весьма неоднозначны; исследования, посвященные роли рецептора стабиллин-1 при поражениях почек, единичны [22]. В нашей выборке зарегистрировано наличие ассоциаций между большим количеством стабиллин-1+ клеток и высокой частотой развития аневризмы ЛЖ, наряду с количеством CD163+ клеток. Также выявлено наличие обратной связи между количеством этих клеток в ранний период ИМ и наличием ХБП в анамнезе, что может указывать на участие клеток с данным фенотипом в процессах регенерации как почек, так и миокарда.

Заключение

Макрофагальная инфильтрация почек характеризуется выраженной гетерогенностью в зависимости от сроков смерти после ИМ. В ранние сроки инфаркта преобладают CD163+ и CD68+ клетки, в поздние сроки – CD163+ клетки. Меняется число CD80+ и CD206+ клеток, снижаясь с 4-х сут ИМ. Наличие множественных корреляционных связей между количеством клеток макрофагального ряда в почках и развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИМ актуализирует дальнейшее изучение данного направления.

Литература / References

1. Reinstadler S.J., Kronbichler A., Reindl M., Feistritzer H.J., Innerhofer V., Mayr A. et al. Acute kidney injury is associated with microvascular myocardial damage following myocardial infarction. *Kidney Int.* 2017;92(3):743–750. DOI: 10.1016/j.kint.2017.02.016.
2. Kofman N., Margolis G., Gal-Oz A., Letourneau-Shesaf S., Keren G., Rozenbaum Z. et al. Long-term renal outcomes and mortality following renal injury among myocardial infarction patients treated by primary percutaneous intervention. *Coron. Artery Dis.* 2019;30(2):87–92. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000678.
3. Collet J.P., Thiele H., Barbato E., Barthélémy O., Bauersachs J., Bhatt D.L. et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2021;42(14):1289–1367. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
4. Gombozhapova A., Rogovskaya Y., Shurupov V., Rebenkova M., Kzhyskowska J., Popov S.V. et al. Macrophage activation and polarization in post-infarction cardiac remodeling. *J. Biomed. Sci.* 2017;24(1):13. DOI: 10.1186/s12929-017-0322-3.
5. Mosser D.M., Edwards J.P. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat. Rev. Immunol.* 2008;8(12):958–969. DOI: 10.1038/nri2448.
6. Mann D.L., McMurray J.J., Packer M., Swedberg K., Borer J.S., Colucci W.S. et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: Results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation.* 2004;109(13):1594–1602. DOI: 10.1161/01.CIR.0000124490.27666.B2.
7. Fujii K., Shibata M., Nakayama Y., Ogata F., Matsumoto S., Noshita K. et al. A heart-brain-kidney network controls adaptation to cardiac stress through tissue macrophage activation. *Nat. Med.* 2017;23(5):611–622. DOI: 10.1038/nm.4326.
8. Nahrendorf M., Swirski F.K. Monocyte and macrophage heterogeneity in the heart. *Circ. Res.* 2013;112(12):1624–1633. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.300890.
9. Wang C., Pei Y.Y., Ma Y.H., Ma X.L., Liu Z.W., Zhu J.H. et al. Risk factors for acute kidney injury in patients with acute myocardial infarction.

- tion. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2019;132(14):1660–1665. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000293.
10. Chalikias G., Serif L., Kikas P., Thomaidis A., Stakos D., Makrygiannis D. et al. Long-term impact of acute kidney injury on prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.* 2019;283:48–54. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.01.070.
 11. Kaesler N., Babler A., Floege J., Kramann R. Cardiac remodeling in chronic kidney disease. *Toxins (Basel)*. 2020;12(3):161. DOI: 10.3390/toxins12030161.
 12. Yusuf S., Pfeffer M.A., Swedberg K., Granger C.B., Held P., McMurray J.J. et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362(9386):777–781. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14285-7.
 13. Salman I.M. Cardiovascular autonomic dysfunction in chronic kidney disease: A comprehensive review. *Curr. Hypertens. Rep.* 2015;17(8):59. DOI: 10.1007/s11906-015-0571-z.
 14. Silljé H.H.W., de Boer R.A. Heart failure: Macrophages take centre stage in the heart-brain431 kidney axis. *Nat. Rev. Nephrol.* 2017;13(7):388–390. DOI: 10.1038/nrneph.2017.73.
 15. Chen T., Cao Q., Wang Y., Harris D.C.H. M2 macrophages in kidney disease: Biology, therapies, and perspectives. *Kidney Int.* 2019;95(4):760–773. DOI: 10.1016/j.kint.2018.10.041.
 16. Huen S.C., Cantley L.G. Macrophages in renal injury and repair. *Annu. Rev. Physiol.* 2017;79:449–469. DOI: 10.1146/annurev-physiol-022516-034219.
 17. Kercheva M., Gusakova A.M., Ryabova T.R., Suslova T.E., Kzhyskowska J., Ryabov V.V. Serum levels of bone morphogenetic proteins 2 and 4 in patients with acute myocardial infarction. *Cells*. 2020;9(10):2179. DOI: 10.3390/cells9102179.
 18. Wen Y., Crowley S.D. The varying roles of macrophages in kidney injury and repair. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2020;29(3):286–292. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000595.
 19. Ginhoux F., Guilliams M. Tissue-resident macrophage ontogeny and homeostasis. *Immunity*. 2016;44(3):439–449. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.02.024.
 20. Kercheva M., Ryabova T., Gusakova A., Suslova T.E., Ryabov V., Karpov R.S. Serum soluble ST2 and adverse left ventricular remodeling in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin. Med. Insights. Cardiol.* 2019;13:1179546819842804. DOI: 10.1177/1179546819842804.
 21. Shirani J., Meera S., Dilsizian V. The cardiorenal axis: Myocardial perfusion, metabolism, and innervation. *Curr. Cardiol. Rep.* 2019;21(7):60. DOI: 10.1007/s11886-019-1147-3.
 22. Ikezumi Y., Kondoh T., Matsumoto Y., Kumagai N., Kaneko M., Hasegawa H. et al. Steroid treatment promotes an M2 anti-inflammatory macrophage phenotype in childhood lupus nephritis. *Pediatr. Nephrol.* 2021;36(2):349–359. DOI: 10.1007/s00467-020-04734-w.

Информация о вкладе авторов

Керчева М.А., Рябов В.В., Гомбожапова А.Э. – разработка дизайна исследования, протокола исследования, подготовка базы данных.

Кжышкowska Ю.Г. – формирование концепции исследования.

Ребенкова М.С., Ким Б. – подготовка первичного материала (срезы почек), выполнение иммуногистохимического исследования, подсчет клеток.

Рябцева А.Н., Колмаков А.А. – статистическая обработка результатов, участие в написании первичного варианта рукописи.

Керчева М.А. – статистическая обработка результатов, написание конечного варианта рукописи.

Рябов В.В. – коррекция первичной рукописи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ругаясь за их точность и безупречность.

Information on author contributions

Kercheva M.A., Ryabov V.V., and Gombozhapova A.E. – development of study design, research protocol, and database preparation.

Kzhyskowska Yu.G. – development of study concept.

Rebenkova M.S. and Kim B. – preparation of primary study material (kidney sections), performance of immunohistochemical studies, and cell counting.

Ryabtseva A.N. and Kolmakov A.A. – statistical processing of data and contribution to writing the primary version of the manuscript.

Kercheva M.A. – statistical processing of data and writing the final version of the manuscript.

Ryabov V.V. – revision of primary version of the manuscript.

All authors have given final approval to submit the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work vouching for their accuracy and perfection.

Сведения об авторах

Керчева Мария Анатольевна, младший научный сотрудник ЦНИЛ, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-кардиолог, отделение неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-1444-1037.
E-mail: mariakercheva@mail.ru.

Рябов Вячеслав Валерьевич, д-р мед. наук, заместитель директора по научной и лечебной работе, заведующий отделением неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; заведующий кафедрой кардиологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-4358-7329.
E-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru.

Ребенкова Мария Сергеевна, младший научный сотрудник, лаборатория молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-3496-0224.
E-mail: mariambf@mail.ru.

Ким Борис, лаборант-исследователь, лаборатория молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Information about the authors

Maria A. Kercheva, Cand. Sci. (Med.), Junior Research Scientist, Central Research Laboratory, Siberian State Medical University; Cardiologist, Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-1444-1037.
E-mail: mariakercheva@mail.ru.

Vyacheslav V. Ryabov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Leading Research Fellow, Laboratory for Translational Cell and Molecular Biomedicine, Professor, Department of Cardiology, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0002-4358-7329.
E-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru.

Maria S. Rebenkova, Junior Research Scientist, Laboratory of Molecular and Cellular Pathology and Gene Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-3496-0224.
E-mail: mariambf@mail.ru.

Boris Kim, Laboratory Assistant, Laboratory of Molecular and Cellular Pathology and Gene Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
E-mail: kim_boris@list.ru.

Anastasia N. Ryabtseva, Sixth-Year Medical Student, Faculty of Medicine, Siberian State Medical University.
E-mail: reabtsevaacia@mail.ru.

E-mail: kim_boris@list.ru.

Рябцева Анастасия Николаевна, студент 6-го курса лечебного факультета, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.

E-mail: reabtsevaacia@mail.ru.

Колмаков Айдар Алексеевич, студент 6-го курса лечебного факультета, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.

E-mail: aydar_kolmakov@mail.ru.

Гомбожапова Александра Энхэевна, младший научный сотрудник, врач-кардиолог, отделение неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ассистент кафедры ФПК и ППС, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. . ORCID 0000-0003-1281-3714.

E-mail: gombozhapova@gmail.com.

Кжышковска Юлия Георгиевна, д-р биол. наук, профессор, заведующий отделом врожденного иммунитета и иммунологической толерантности, Институт трансфузионной медицины и иммунологии медицинского факультета, Гейдельбергский университет (Гейдельберг, Германия); руководитель лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, Национальный исследовательский Томский государственный университет. ORCID 0000-0003-0898-3075.

E-mail: julia.kzhyshkowska@googlemail.com.

 **Керчева Мария Анатольевна**, e-mail: mariakercheva@mail.ru.

Aydar A. Kolmakov, Sixth-Year Medical Student, Faculty of Medicine, Siberian State Medical University.

E-mail: aydar_kolmakov@mail.ru.

Alexandra E. Gombozhapova, Junior Research Scientist, Cardiologist, Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Assistant Professor, Faculty of Professional Retraining and Advanced Training, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0003-1281-3714.

E-mail: gombozhapova@gmail.com.

Julia G. Kzhyshkowska, Dr. Sci. (Med.), Professor; Head of the Department of Innate Immunity and Immunological Tolerance, Institute of Transfusion Medicine and Immunology, Faculty of Medicine, University of Heidelberg; Head of the Laboratory of Translational Cellular and Molecular Biomedicine, National Research Tomsk State University. ORCID 0000-0003-0898-3075.

E-mail: julia.kzhyshkowska@googlemail.com.

 **Maria A. Kercheva**, e-mail: mariakercheva@mail.ru.

Received April 22, 2021

Поступила 22.04.2021

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-70-75>

УДК 616.124.2-008-039.55:616.15-071

Исследование содержания кардиотрофина-1 в сыворотке крови у пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией и пациентов с тяжелой левожелудочковой дисфункцией

О.Н. Огуркова, Е.Н. Павлюкова, Т.Е. Сулова

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Актуальность. Кардиотрофин-1 (СТ-1) является представителем суперсемейства интерлейкина-6 (IL-6) и ассоциирован с патологией сердечно-сосудистой системы. Продукция СТ-1 повышается в ответ на растяжение стенки миокарда, увеличение его жесткости, а также модулируется широким спектром нейрогормонов и пептидов, что дает возможность использовать мониторинг СТ-1 как маркер биомеханического стресса. Однако диагностическая значимость СТ-1 у пациентов с диастолической сердечной недостаточностью (СН) при гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) является недостаточно исследованной.

Цель: изучить содержание СТ-1 в сыворотке крови и его взаимосвязь с уровнем натрийуретического пептида (NT-proBNP) у больных обструктивной ГКМП и у пациентов с тяжелой левожелудочковой дисфункцией (ЛЖД).

Материал и методы. Анализ выполнен у 76 больных обструктивной ГКМП и у 31 пациента с тяжелой ЛЖД с третьим типом постинфарктного ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) и фракцией выброса (ФВ) менее 30%. Определение СТ-1 и высокочувствительного С-реактивного белка проводили иммуноферментным методом. Исследование содержания NT-proBNP в сыворотке крови выполняли методом мультиплексного иммуноанализа с использованием системы FLEXMAP 3D Luminex Corporation.

Результаты. Содержание СТ-1 в сыворотке крови у больных обструктивной ГКМП выше, чем в группе пациентов с тяжелой ЛЖД. Исследование концентрации NT-proBNP в сыворотке крови показало увеличение содержания в обеих группах пациентов. Медиана концентрации NT-proBNP и С-реактивного белка у пациентов с тяжелой ЛЖД была повышена по сравнению с медианой концентрации у больных обструктивной ГКМП.

Заключение. У больных обструктивной ГКМП с хронической диастолической СН показано увеличение содержания СТ-1 в сыворотке крови. Повышение содержания СТ-1 у больных обструктивной ГКМП с хронической диастолической СН прямо взаимосвязано с увеличением уровня NT-proBNP.

| | |
|--|--|
| Ключевые слова: | кардиотрофин-1, биомаркеры, воспаление, сердечная недостаточность, гипертрофическая кардиомиопатия, дисфункция левого желудочка. |
| Конфликт интересов: | авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. |
| Прозрачность финансовой деятельности: | никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. |
| Соответствие принципам этики: | исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 151 от 22.12.2016 г.). |
| Для цитирования: | Огуркова О.Н., Павлюкова Е.Н., Сулова Т.Е. Исследование содержания кардиотрофина-1 в сыворотке крови у пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией и пациентов с тяжелой левожелудочковой дисфункцией. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2021;36(2):70–75. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-70-75 . |

Serum levels of cardiotrophin-1 in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy and in patients with severe left ventricular dysfunction

Oksana N. Ogurkova, Elena N. Pavlyukova, Tatiana E. Suslova

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Relevance. Cardiotrophin-1 (CT-1) is a member of interleukin-6 (IL-6) superfamily and is associated with cardiovascular pathology. The production of CT-1 increases in response to myocardial wall stretching and increase in its rigidity and is also modulated by a wide range of neurohormones and peptides, which allows to monitor CT-1 as a marker of biomechanical stress. However, the prognostic significance of CT-1 in patients with diastolic heart failure with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) remains poorly understood.

Objective. To study the blood serum cardiotrophin-1 contents and their relationships with NT-proBNP in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy and in patients with severe left ventricular (LV) dysfunction.

Material and Methods. The study comprised a total of 76 patients with obstructive HCM and 31 patients with severe LV dysfunction. The group of patients with HCM comprised patients with obstructive form; the group of patients with severe LV dysfunction included patients with the third type of post-infarction LV remodeling and ejection fraction (EF) of less than 30%. The determination of cardiotrophin-1 and highly sensitive C-reactive protein was carried out by the enzyme immunoassay. The study of NT-proBNP content in blood serum was performed by multiplex immunoassay using the FLEXMAP 3D Luminex Corporation system.

Results. The content of cardiotrophin-1 in the blood serum of patients with obstructive HCM was higher than in the group of patients with severe LV dysfunction. The study of NT-proBNP concentrations in the blood serum showed increases in the content in both groups of patients. The median concentrations of NT-proBNP and C-reactive protein in patients with severe LV dysfunction were increased compared to the median concentration in patients with obstructive HCM.

Conclusion. The study showed an increase in cardiotrophin-1 content in the blood serum in patients with obstructive HCM with chronic diastolic heart failure. The increase in cardiotrophin-1 content was directly associated with the increase in NT-proBNP level in patients with obstructive HCM with chronic diastolic heart failure.

| | |
|--|---|
| Keywords: | cardiotrophin-1, biomarkers, inflammation, heart failure, hypertrophic cardiomyopathy, left ventricular dysfunction. |
| Conflict of interest: | the authors do not declare a conflict of interest. |
| Financial disclosure: | no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. |
| Adherence to ethical standards: | informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of Cardiology Research Institute of Tomsk NRMC (protocol No. 151 from 22.12.2016). |
| For citation: | Ogurkova O.N., Pavlyukova E.N., Suslova T.E. Serum levels of cardiotrophin-1 in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy and in patients with severe left ventricular dysfunction. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2021;36(2):70–75. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-70-75 . |

Введение

Кардиотрофин-1 (CT-1) является представителем суперсемейства интерлейкина-6 (IL-6) с промитотическими и пролиферативными свойствами и ассоциирован с патологией сердечно-сосудистой системы. Показано, что избыточная продукция CT-1 вызывает гипертрофию и гиперплазию кардиомиоцитов и взаимосвязана с провоспалительными цитокинами, что вносит вклад в ремоделирование сердца [1]. Реализация эффекта CT-1 связана с вовлечением системы вторичных мессенджеров, ассоциированных со специфическими внутриклеточны-

ми регуляторными молекулами, такими как JAK, тирозинкиназа, MAPK, MEK [2]. Установлено, что продукция CT-1 повышается в ответ на растяжение стенки миокарда, увеличение его жесткости, а также модулируется довольно широким спектром нейрогормонов и пептидов. В целом CT-1 выступает независимым мессенджером IL-6-зависимых воспалительных процессов, способных оказывать самостоятельное влияние на клинические исходы у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) [2, 3].

В настоящее время показано, что неблагоприятные исходы гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) чаще связаны с прогрессированием симптомов хронической сердечной недостаточности (ХСН) с I–II до III–IV функционального класса (ФК) согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (НУНА). У пациентов с ГКМП симптомы ХСН имеют два основных патофизиологических механизма: с одной стороны, они возникают в результате выраженной динамической обструкции выводного отдела левого желудочка (ЛЖ) и развитием диастолической СН; с другой стороны, симптомы ХСН возникают в результате прогрессирования дисфункции ЛЖ, сопровождаясь обширным фиброзом миокарда и ремоделированием камер сердца [4]. Традиционно ХСН и ее тяжесть ассоциируют со снижением систолической функции ЛЖ, которую обычно оценивают по его фракции выброса (ФВ). Однако у части больных признаки недостаточности кровообращения отмечают при незначительно измененной или даже нормальной систолической функции ЛЖ, в таких случаях используется термин «ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ» [4, 5]. Пациенты с систолической дисфункцией ЛЖ легко идентифицируются с помощью современных визуализирующих технологий, но гораздо чаще у пациентов с ГКМП прогрессирование симптомов ХСН происходит при сохраненной систолической функции ЛЖ (85–90%) и представляет собой один из наименее изученных синдромов при ГКМП [4].

Имеются данные, что содержание СТ-1 в сыворотке или плазме крови может рассматриваться как независимый маркер гипертрофии миокарда в когортах пациентов с различными кардиоваскулярными заболеваниями [6–8]. Существование тесной взаимосвязи между уровнем СТ-1 в плазме крови и выраженностью митральной регургитации или тяжестью стеноза устья аорты, по мнению некоторых исследователей, дает возможность использовать мониторинг СТ-1 как маркер биомеханического стресса наряду с такими известными молекулами, как натрийуретический пептид (NT-proBNP) [9, 10]. Диагностическая значимость СТ-1 при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, включая застойную СН, активно обсуждается, однако данные о СТ-1 у пациентов с диастолической СН при ГКМП ограничены.

Цель: изучить содержание СТ-1 в сыворотке крови и его взаимосвязь с уровнем NT-proBNP у больных обструктивной ГКМП и у пациентов с тяжелой ЛЖД.

Материал и методы

Анализ выполнен у 76 больных обструктивной ГКМП в возрасте $48,84 \pm 14,83$ лет и у 31 пациента с тяжелой левожелудочковой дисфункцией (ЛЖД) в возрасте $55,44 \pm 11,97$ лет. Группу пациентов с ГКМП составили больные обструктивной формой с пиковым градиентом в выводном отделе (ВО) ЛЖ – $75,5 \pm 29,0$ мм рт. ст. (медиана (Me) – $73,0$ мм рт. ст.) и с индексом массы миокарда $160,4 \pm 47,3$ г/м². Диагноз ГКМП устанавливался в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов на основании увеличения толщины стенки ЛЖ более 15 мм хотя бы в одном сегменте [11]. Все больные ГКМП принимали адекватную медикаментозную терапию (бета-адреноблокаторы или блокаторы кальциевых каналов верапамилового ряда), на фоне которой в покое пиковый градиент давления в ВО ЛЖ сохранялся на

уровне более 50 мм рт. ст. В группу пациентов с тяжелой ЛЖД вошли больные с третьим типом постинфарктного ремоделирования ЛЖ [12] и ФВ менее 30%. Критериями включения в эту группу служили наличие синусового ритма, конечный диастолический объем ЛЖ ≥ 180 мл, индекс нарушения локальной сократимости ≥ 2 усл. ед., стенозирующий коронарный атеросклероз левой коронарной артерии и/или 3 коронарных артерий. Выполненное исследование соответствовало принципам, изложенным в Хельсинкской декларации, все испытуемые дали свое письменное информированное согласие до включения в исследование. Протокол исследования был одобрен комитетом по этике учреждения (№ 151 от 22.12.2016 г.).

Образцы крови брали на этапе включения пациентов в исследование. Определение СТ-1, высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP) в сыворотке крови проводили иммуноферментным методом с помощью диагностических наборов фирм «Ray Bio®» Human СТ-1 (Cardiotrophin-1), «Biomerica» hsCRP ELISA Kit. Исследование содержания NT-proBNP в сыворотке крови выполняли методом мультиплексного иммуноанализа с использованием системы FLEXMAP 3D Luminex Corporation, MILLIPLEX map Human Cardiovascular Disease Panel 1. В работе количественные данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q_1 ; Q_3). Категориальные данные описывали частотами и процентами. Достоверность различий количественных показателей в группах определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа и критериев Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса. Для оценки корреляционных взаимоотношений между изучаемыми показателями применяли корреляционный анализ с расчетом коэффициентов корреляции Пирсона и Спирмена. Критическое значение уровня значимости (p) принимали равным 0,05, что является достаточным для медико-биологических исследований. Исследование проведено с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Медицинская геномика» Томского НИМЦ.

Результаты

Все обследованные пациенты в группах были сопоставимы по возрасту, полу, они не имели статистически значимой разницы по уровню систолического и диастолического артериального давления (АД), частоте сердечных сокращений (ЧСС). Терапия, принимаемая пациентами на момент включения в исследование, соответствовала современным рекомендациям. У всех пациентов с ГКМП отмечалась хроническая диастолическая СН, из них II ФК СН по НУНА зарегистрирован у 27 (35,52%), III ФК – у 49 (64,47%) больных. В группе пациентов с тяжелой ЛЖД и ФВ менее 30% III ФК систолической СН, согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (НУНА), отмечался у 15 (48,39%), IV ФК – у 16 (51,61%) человек.

Анализ показал, что у больных обструктивной ГКМП содержание СТ-1 в сыворотке крови выше, чем в группе пациентов с тяжелой ЛЖД. Для определения СН оценивали содержание NT-proBNP, было выявлено изменение содержания NT-proBNP в сыворотке крови у всех пациентов, включенных в исследование, значения превышали патологически значимый уровень 125 пг/мл (таблица).

Медиана концентрации NT-proBNP у пациентов с обструктивной ГКМП была снижена по сравнению с пациентами с тяжелой ЛЖД.

Таблица. Лабораторная характеристика пациентов на момент включения в исследование, *Me (Q₁; Q₃)*

Table. Baseline laboratory characteristics of patients, *Me (Q₁; Q₃)*

| Параметры Parameters | ГКМП (n=76) Hypertrophic cardiomyopathy (n=76) | Тяжелая ЛЖД (n=31) Severe left ventricular dysfunction (n=31) | p-value |
|--|---|--|---------|
| Кардиотрофин-1, пг/мл Cardiotrophin-1, pg/mL | 28,82 (21,59; 50,07) | 23,99 (15,68; 32,54) | <0,05 |
| NT-проBNP, пг/мл NT-proBNP, pg/mL | 230,76 (103,39; 404,69) | 339,41 (183,93; 445,67) | <0,05 |
| Высокочувствительный С-реактивный белок, мг/л Highly sensitive C-reactive protein, mg/L | 1,30 (0,58; 3,16) | 2,16 (1,16; 9,01) | <0,05 |

Примечание: NT-проBNP – N-концевой фрагмент натрийуретического пептида.

Note: NT-proBNP – N-terminal fragment of the natriuretic peptide.

В качестве дополнительной риск-стратификации, наряду с уже ставшим «золотым стандартом» определением содержания NT-проBNP, нами был изучен биомаркер воспаления – hsCRP. У пациентов с ЛЖД по сравнению с больными обструктивной ГКМП отмечено повышенное содержание высокочувствительного С-реактивного белка. При проведении корреляционного анализа была установлена положительная взаимосвязь между содержанием СТ-1 и уровнем NT-проBNP ($r = 0,86$; $p < 0,05$) в группе больных обструктивной ГКМП, данная взаимосвязь отсутствовала во группе пациентов с тяжелой ЛЖД.

Обсуждение

На протяжении последних десятилетий активно изучаются сывороточные биомаркеры, отражающие различные патофизиологические механизмы патологии сердечно-сосудистой системы, рассматривается их роль и значение в диагностике, оценке эффективности лечения ХСН и прогнозировании неблагоприятных кардиоваскулярных событий [9, 13]. Особый интерес представляет исследование содержания кардиотрофина-1 в сыворотке

крови. Данные нашего исследования показывают, что уровень СТ-1 повышен у пациентов с обструктивной ГКМП с хронической диастолической СН и прямо связан с содержанием NT-проBNP в сыворотке крови.

СТ-1 относится к семейству цитокинов интерлейкина-6 и регулирует разнообразие биологических процессов, таких как иммунный ответ, воспаление, кроветворение, выживаемость нейронов, оказывает воздействие на сердечно-сосудистую систему [13, 14]. Внутриклеточные механизмы представителей суперсемейства IL-6, в частности СТ-1, опосредуются gp130-JAK-STAT-MAP-зависимой сигнальной системой, характер экспрессии которой определяет направление переключения метаболических процессов, это приводит к тому, что одни и те же внешние стимулы в различных условиях способствуют реализации потенциально разнонаправленных биологических эффектов [1, 2]. СТ-1 оказывает аутопаракринное влияние на кардиомиоциты посредством формирования комплекса с gp130 в сочетании с рецептором фактора ингибирования лейкоза (leukaemia inhibitory factor – LIF) (LIFR-β), рисунок 1.

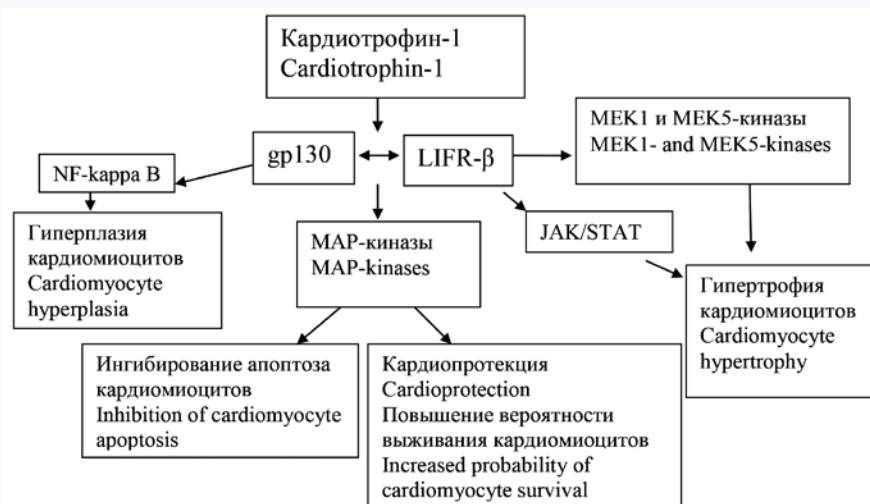


Рис. 1. Внутриклеточные механизмы действия кардиотрофина-1
Fig. 1. Intracellular mechanisms of cardiotrophin-1

Согласно исследованиям, СТ-1 рассматривается как фактор, модулирующий выживаемость миокарда при ишемии и реперфузии. По данным О. Zolk и соавт. (2005), СТ-1 не только опосредует возникновение гипертрофии

миокарда ЛЖ и миокардиального ремоделирования, предотвращает интенсификацию апоптоза кардиомиоцитов в ишемизированном миокарде, но и ответственен за формирование эффективного механизма прекондицио-

нирования, снижающего вероятность наступления смертельного исхода в первые минуты после возникновения окклюзии инфаркт-зависимой коронарной артерии [15]. Повышенная концентрация в плазме крови СТ-1 и солубилизованного рецептора gp130 также определяется в избыточных титрах у пациентов с острой и хронической СН [6, 7]. Согласно исследованиям, плазменный СТ-1 предсказывал смерть или СН независимо от возраста, пола, предшествующего острого инфаркта миокарда, сывороточного креатинина, аналогично NT-proBNP, поэтому комбинированное использование двух биологических маркеров клинических исходов СТ-1 и NT-proBNP повышает прогностическую ценность метода [2, 7]. Уровень СТ-1 в некоторой мере отражает экспрессию информационной РНК IL-6, играющей важную роль в системной провоспалительной активации у больных с СН, СТ-1 может стимулировать продукцию TNF α циркулирующими моноцитами, что в итоге поддерживает интенсивность провоспалительной активации в отсутствие антигенной стимуляции [3].

СТ-1 является важнейшим универсальным индуктором внутриклеточных сигнальных систем и занимает центральное место в системе регулирования адекватности морфологического «ответа» на разнообразные функциональные потребности сердечно-сосудистой системы, что позволяет рассматривать его как маркер риска возникно-

вения и выраженности избыточного кардиоваскулярного ремоделирования. В экспериментальных исследованиях M. Jougasaki и соавт. (2003) установлено, что растяжение стенки миокарда желудочков первоначально приводит к повышению экспрессии информационной РНК СТ-1 и только затем к индукции синтеза NT-proBNP [16]. Таким образом, повышенные уровни СТ-1 представляют собой более раннюю стадию нейрогуморального каскада, который приводит к повышению уровня NT-proBNP в плазме [2]. Продолжающаяся стимуляция синтеза NT-proBNP и СТ-1, вызванная растяжением желудочков и циркулирующими цитокинами, способствует структурному ремоделированию и может стать дезадаптивной при прогрессировании СН [7]. Можно предположить, что установленная положительная взаимосвязь с маркером биомеханического стресса NT-proBNP у пациентов с обструктивной ГКМП с хронической диастолической СН является предиктором нарастания декомпенсации СН, указывая на неблагоприятный прогноз.

Заключение

У больных обструктивной ГКМП с хронической диастолической СН показано увеличение содержания СТ-1 в сыворотке крови. Повышение содержания СТ-1 у больных обструктивной ГКМП с хронической диастолической СН прямо взаимосвязано с увеличением уровня NT-proBNP.

Литература

1. Stejskal D., Ruzicka V. Cardiostrophin-1. Review. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech. Repub.* 2008;152(1):9–19. DOI: 10.5507/bp.2008.002.
2. Березин А.Е. Кардиострофин-1 – новый прогностический маркер сердечной недостаточности (обзор литературы). *Укр. мед. часопис.* 2012;1(87):75–80.
3. Martinez-Martinez E., Brugnolaro C., Ibarrola J., Ravassa S., Buonafine M., Lopez B. et al. CT-1 (Cardiostrophin-1)-Gal-3 (Glectin-3) axis in cardiac fibrosis and inflammation. *Hypertension.* 2019;73(3):602–611. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11874.
4. Комиссарова С.М., Захарова Е.Ю., Ринейская Н.М., Гайдель И.К. Гипертрофическая кардиомиопатия: прогностическая роль объема фиброза миокарда как предиктора прогрессирования хронической сердечной недостаточности. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2020;35(2):75–80. DOI: 10.29001/2073-8552-2020-35-2-75-80.
5. Celik A., Sahin S., Koc F., Karayakali M., Mehmet S., Benli I. et al. Cardiostrophin-1 plasma levels are increased in patients with diastolic heart failure. *Med. Sci. Monit.* 2012;18(1):CR25–31. DOI: 10.12659/msm.882197.
6. Latchman D.S. Cardiostrophin-1 (CT-1): A novel hypertrophic and cardioprotective agent. *Int. J. Exp. Pathol.* 1999;80(4):189–196. DOI: 10.1046/j.1365-2613.1999.00114.x.
7. Lopez B., Gonzalez A., Querejeta R., Larman M., Rabago G., Diez J. Association of cardiostrophin-1 with myocardial fibrosis in hypertensive patients with heart failure. *Hypertension.* 2014;63(3):483–489. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02654.
8. Ионин В.А., Заславская Е.Л., Петрищева Е.Ю., Барашкова Е.И., Скуридин Д.С., Филатова А.Г. и др. Кардиострофин-1 – новый фактор риска фибрилляции предсердий у больных с висцеральным ожирением и метаболическим синдромом. *Артериальная гипертензия.* 2020;26(4):383–390. DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-4-383-390.

References

1. Stejskal D., Ruzicka V. Cardiostrophin-1. Review. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech. Repub.* 2008;152(1):9–19. DOI: 10.5507/bp.2008.002.
2. Berezin A.E. Cardiostrophin-1 – a new prognostic marker of heart failure (literature review). *Ukrainian Medical Journal.* 2012;1(87):75–80 (In Russ.).

9. Колесник М.Ю. Роль кардиострофина-1 и аннексина V в ремоделировании миокарда спонтанно гипертонивных крыс с экспериментальным сахарным диабетом. *Морфология.* 2013;7(3):60–64.
10. Hogas S., Bilha S.C., Branisteanu D., Hogas M., Gaipov A., Kanbay M. et al. Potential novel biomarkers of cardiovascular dysfunction and disease: Cardiostrophin-1, adipokines and galectin-3. *Arch. Med. Sci.* 2017;13(4):897–913. DOI: 10.5114/aoms.2016.58664.
11. Elliot P.M., Anastasakis A., Borger M.A., Borggreve M., Cecchi F., Charron P. et al. ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2014;35(39):2733–2779. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu284.
12. Di Donato M., Castelvechio S., Kukulski T., Bussadori G., Giacomazzi F., Frigiola A. et al. Surgical ventricular restoration: Left ventricular shape influence on cardiac function, clinical status, and survival. *Ann. Thorac. Surg.* 2009;87(2):455–462. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2008.10.071.
13. Asrih M., Mach F., Quercioli A., Dallegri F., Montecucco F. Update on the pathophysiological activities of the cardiac molecule cardiostrophin-1 in obesity. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:370715. DOI: 10.1155/2013/370715.
14. Lopez-Andres N., Inigo C., Gallego I., Diez J., Fortuno M. Aldosterone induces cardiostrophin-1 expression in HL-1 adult cardiomyocytes. *Endocrinology.* 2008;149(10):4970–4978. DOI: 10.1210/en.2008-0120.
15. Zolk O., Engmann S., Munzel F., Krajcik R. Chronic cardiostrophin-1 stimulation impairs contractile function in reconstituted heart tissue. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2005;288(6):E1214–1221. DOI: 10.1152/ajpendo.00261.2004.
16. Jougasaki M., Tachibana I., Luchner A., Leskinen H., Redfield M.M., Burnett J.C. Jr. Augmented cardiac cardiostrophin-1 in experimental congestive heart failure. *Circulation.* 2000;101(1):14–17. DOI: 10.1161/01.CIR.101.1.14.

3. Martinez-Martinez E., Brugnolaro C., Ibarrola J., Ravassa S., Buonafine M., Lopez B. et al. CT-1 (Cardiostrophin-1)-Gal-3 (Glectin-3) axis in cardiac fibrosis and inflammation. *Hypertension.* 2019;73(3):602–611. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11874.
4. Комиссарова С.С., Захарова Е.Ю., Ринейская Н.М., Гайдель И.К. Hypertrophic cardiomyopathy: Prognostic value of myocardial fibrosis volume as a predictor of chronic heart failure progression. *The Siberian Journal of*

- Clinical and Experimental Medicine*.2020;35(2):75–80 (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2020-35-2-75-80.
5. Celik A., Sahin S., Koc F., Karayakali M., Mehmet S., Benli I. et al. Cardiotrophin-1 plasma levels are increased in patients with diastolic heart failure. *Med. Sci. Monit.* 2012;18(1):CR25–31. DOI: 10.12659/msm.882197.
 6. Latchman D.S. Cardiotrophin-1 (CT-1): A novel hypertrophic and cardioprotective agent. *Int. J. Exp. Pathol.*1999;80(4):189–196. DOI: 10.1046/j.1365-2613.1999.00114.x.
 7. Lopez B., Gonzalez A., Querejeta R., Larman M., Rabago G., Diez J. Association of cardiotrophin-1 with myocardial fibrosis in hypertensive patients with heart failure. *Hypertension*. 2014;63(3):483–489. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02654.
 8. Ionin V.A., Zaslavskaya E.L., Petrishcheva E.Y., Barashkova E.I., Skuridin D.S., Filatova A.G., Baranova E.I. Is cardiotrophin-1 a new risk factor of atrial fibrillation in patients with visceral obesity and metabolic syndrome? *Arterial Hypertension*. 2020;26(4):383–390 (In Russ.). DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-4-383-390.
 9. Kolesnik M.Yu. The role of cardiotrophin-1 and annexin V in myocardial remodeling in spontaneously hypertensive rats with experimental diabetes mellitus. *Morphologia*. 2013;7(3):60–64 (In Russ.).
 10. Hogas S., Bilha S.C., Branisteanu D., Hogas M., Gaipov A., Kanbay M. et al. Potential novel biomarkers of cardiovascular dysfunction and disease: Cardiotrophin-1, adipokines and galectin-3. *Arch. Med. Sci.* 2017;13(4):897–913. DOI: 10.5114/aoms.2016.58664.
 11. Elliot P.M., Anastasakis A., Borger M.A., Borggreffe M., Cecchi F., Charon P. et al. ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2014;35(39):2733–2779. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu284.
 12. Di Donato M., Castelveccchio S., Kukulski T., Bussadori G., Giacomazzi F., Frigiola A. et al. Surgical ventricular restoration: Left ventricular shape influence on cardiac function, clinical status, and survival. *Ann. Thorac. Surg.* 2009;87(2):455–462. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.10.071.
 13. Asrih M., Mach F., Quercioli A., Dallegri F., Montecucco F. Update on the pathophysiological activities of the cardiac molecule cardiotrophin-1 in obesity. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:370715. DOI: 10.1155/2013/370715.
 14. Lopez-Andres N., Inigo C., Gallego I., Diez J., Fortuno M. Aldosterone induces cardiotrophin-1 expression in HL-1 adult cardiomyocytes. *Endocrinology*. 2008;149(10):4970–4978. DOI: 10.1210/en.2008-0120.
 15. Zolk O., Engmann S., Munzel F., Krajcik R. Chronic cardiotrophin-1 stimulation impairs contractile function in reconstituted heart tissue. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2005;288(6):E1214–1221. DOI: 10.1152/ajpendo.00261.2004.
 16. Jougasaki M., Tachibana I., Luchner A., Leskinen H., Redfield M.M., Burnett J.C. Jr. Augmented cardiac cardiotrophin-1 in experimental congestive heart failure. *Circulation*. 2000;101(1):14–17. DOI: 10.1161/01.CIR.101.1.14.

Информация о вкладе авторов

Огуркова О.Н. организовала сбор и обработку материала (периферическая венозная кровь) для создания биобанка замороженных образцов, сбор данных пациентов, выполнила определение биомаркеров воспаления и ремоделирования миокарда в сыворотке крови, провела статистический анализ и интерпретацию полученных данных, написала первую версию рукописи.

Павлюкова Е.Н. предложила концепцию исследования, сформировала выборку пациентов, выполнила комплекс клинико-инструментальных методов исследования включая проведение эхокардиографии (ЭхоКГ), чреспищеводной ЭхоКГ (ЧПЭхоКГ) в двухмерном режиме и трехмерной визуализации в реальном масштабе времени с последующей 3D количественной реконструкцией МК на ультразвуковой системе Vivid E9 (GE Healthcare), внесла вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Сулова Т.Е. принимала активное участие в обсуждении результатов, внесла существенный вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ругаясь за их точность и безупречность.

Сведения об авторах

Огуркова Оксана Николаевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение клинической лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-8397-0296.

E-mail: ogurkovaon@mail.ru.

Павлюкова Елена Николаевна, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-3081-9477.

E-mail: pavluk@cardio-tomsk.ru.

Сулова Татьяна Евгеньевна, канд. мед. наук, заведующий отделением клинической лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-9645-6720.

E-mail: tes@cardio-tomsk.ru.

 **Огуркова Оксана Николаевна**, e-mail: ogurkovaon@mail.ru.

Information on author contributions

Ogurkova O.N. organized the collection and processing of study material (peripheral venous blood) to create a biobank of frozen samples, collected patient data, assessed blood serum biomarkers for inflammation and myocardial remodeling, performed statistical analysis and data interpretation, and wrote the first version of the manuscript.

Pavlyukova E.N. proposed study concept, formed patient sample, performed clinical and instrumental studies including echocardiography and transesophageal echocardiography in two-dimensional (2D) mode and real time three-dimensional (3D) visualization with following quantitative 3D-reconstruction using Vivid E9 ultrasound system (GE Healthcare), and contributed to the revision of original version of the manuscript.

Suslova T.E. essentially contributed to the discussion of results and the revision of original version of the manuscript.

All authors have given their final consent to submit the manuscript.

Information about the authors

Oksana N. Ogurkova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Clinical Diagnostic Laboratory, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-8397-0296.


E-mail: ogurkovaon@mail.ru.

Elena N. Pavlyukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Atherosclerosis and Coronary Artery Disease, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-3081-9477.

E-mail: pavluk@cardio-tomsk.ru.

Tatiana E. Suslova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Clinical Diagnostic Laboratory, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-9645-6720.

E-mail: tes@cardio-tomsk.ru.

 **Oksana N. Ogurkova**, e-mail: ogurkovaon@mail.ru.

Received May 06, 2021

Поступила 06.05.2021

Комбинированный протокол дистантного ишемического кондиционирования как метод кардиопротекции у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Е.А. Коренева, Т.Л. Денисевич, А.Г. Мрочек, В.И. Стельмашок

Республиканский научно-практический центр «Кардиология» Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 220036, Беларусь, Минск, ул. Р. Люксембург, 110Б

Аннотация

Введение. В настоящее время не существует общепринятой стратегии по ограничению реперфузионного повреждения (РП), наступающего после восстановления коронарного кровотока у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ). В данной статье исследована эффективность одного из перспективных методов кардиопротекции.

Материал и методы. Настоящее исследование являлось открытым проспективным рандомизированным контролируемым. Пациенты с диагнозом: ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) передней стенки левого желудочка (ЛЖ) были распределены в контрольную группу (КГ, $n = 44$), где выполнялось стандартное первичное чрескожное коронарное вмешательство (пЧКВ), и основную группу (ОГ, $n = 43$), где на фоне пЧКВ проводилось дистантное ишемическое перекондиционирование (ДИперК) в комбинации с посткондиционированием (ДИпостК). Эффективность ДИК оценивалась по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца.

Результаты. Медианы объема зоны некроза (ЗН) миокарда ЛЖ были достоверно выше у пациентов КГ: 44,8 (33,6; 55,5) против 52,7 (35,5; 73,9) мл в ОГ, $p = 0,039$ на 10-е сут ИМ и через 6 мес. (34,0 (25,8; 39,8) мл и 46,0 (32,8; 55,0) мл соответственно, $p = 0,004$). Пациенты обеих групп не различались по показателю зоны рискованного миокарда (ЗР) относительно объема миокарда (ОМ) ЛЖ: 40 (35; 45)% и 43 (34; 49)% в ОГ и КГ соответственно, $p = 0,232$. Группы статистически значимо различались по показателю ЗН/ЗР: 70,3 (65,1; 86,6)% в КГ и 63,5 (52,7; 72,0)% в ОГ, $p = 0,014$, индексу спасенного миокарда (ИСМ): 29,7 (13,5; 34,9)% в КГ и 36,5 (28,0; 47,3)% в ОГ, $p = 0,014$. Выявлена тенденция к большей сохранности ОМ ЛЖ в ОГ по сравнению с КГ к 6-му мес. наблюдения ($p = 0,073$). Группы статистически значимо различались по медиане объема микроваскулярной обструкции (МВО): 1,9 (1,4; 2,9) мл в ОГ и 2,5 (1,8; 8,1) мл в КГ, $p = 0,049$ и доле МВО в ОМ ЛЖ: 0,94 (0,79; 1,37)% в ОГ; 1,50 (0,89; 3,66)% в КГ, $p = 0,046$.

Заключение. Метод ДИК способствует ограничению размера инфаркта и МВО, а также связан с увеличением ИСМ у пациентов с ИМпST.

| | |
|--|--|
| Ключевые слова: | инфаркт миокарда, ишемически-реперфузионное повреждение, дистантное ишемическое кондиционирование, зона некроза, зона риска, микроваскулярная обструкция. |
| Конфликт интересов: | авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. |
| Прозрачность финансовой деятельности: | никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Исследование было выполнено за счет бюджетного финансирования. |
| Соответствие принципам этики: | информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом Республиканского научно-практического центра «Кардиология» Министерства здравоохранения Республики Беларусь (протокол № 7 от 19.12.2016 г.). |
| Для цитирования: | Коренева Е.А., Денисевич Т.Л., Мрочек А.Г., Стельмашок В.И. Комбинированный протокол дистантного ишемического кондиционирования как метод кардиопротекции у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2021;36(2):76–83. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-76-83 . |

Combined protocol for remote ischemic conditioning as the method of cardioprotection in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction

Eugenia A. Koreneva, Tatiana L. Denisevich, Alexander G. Mrochek,
Valery I. Stelmashok

Republican Scientific and Practical Centre “Cardiology”,
110B, R. Luxemburg str., Minsk, 220036, Belarus

Abstract

Background. There is currently no commonly accepted strategy for limiting the reperfusion injury that occurs after revascularization in patients with myocardial infarction. This study aimed to investigate the efficacy of a promising cardioprotective method.

Material and Methods. Patients with acute anterior ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) ($n = 87$) were included in an open-label prospective randomized controlled trial. Control group comprised patients with STEMI who underwent only primary percutaneous coronary intervention (PPCI) ($n = 44$). Patients of intervention group ($n = 43$) underwent PPCI and remote ischemic preconditioning combined with postconditioning (RIC). The efficacy of RIC was assessed based on cardiac magnetic resonance (CMR) imaging data.

Results. The medians of left ventricular (LV) infarct size were significantly higher in patients of control group: 44.8 (33.6; 55.5) versus 52.7 (35.5; 73.9) mL ($p = 0.039$) at day 10 after STEMI and 34.0 (25.8; 39.8) mL versus 46.0 (32.8; 55.0) mL six months after STEMI in control and intervention groups, respectively ($p = 0.004$). The groups of patients did not differ in the sizes of area at risk relative to the total LV myocardial volume: 40 (35; 45) and 43 (34; 49)% in control and intervention groups, respectively ($p = 0.232$). The groups significantly differed in the ratios of infarct size to area at risk: 70.3 (65.1; 86.6)% in control group versus 63.5 (52.7; 72.0)% in intervention group ($p = 0.014$) as well as in the myocardial salvage indexes: 29.7 (13.5; 34.9)% in control group versus 36.5 (28.0; 47.3)% in intervention group ($p = 0.014$). The study showed the tendency to greater LV myocardial salvage in intervention group versus control group at six-months follow-up ($p = 0.073$). The groups significantly differed in the medians of microvascular obstruction volume: 1.9 (1.4; 2.9) mL in intervention group versus 2.5 (1.8; 3.1) mL in control group ($p = 0.049$) as well as in the proportions of microvascular obstruction in the LV myocardium: 0.94 (0.79; 1.37)% in intervention group versus 1.50 (0.89; 3.66)% in control group ($p = 0.046$).

Conclusion. The RIC method combined with PPCI contributed to the limitation of infarct and microvascular obstruction sizes and was associated with an increase in the myocardial salvage index in STEMI patients.

| | |
|--|---|
| Keywords: | myocardial infarction, remote ischemic conditioning, ischemia-reperfusion injury, infarct size, area at risk, microvascular obstruction. |
| Conflict of interest: | the authors do not declare a conflict of interest. |
| Financial disclosure: | no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. The study was carried out at the expense of budgetary funding. |
| Adherence to ethical standards: | informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of the Republican Scientific and Practical Centre “Cardiology” (protocol No. 7 from 19.12.2016). |
| For citation: | Koreneva E.A., Denisevich T.L., Mrochek A.G., Stelmashok V.I. Combined protocol for remote ischemic conditioning as the method of cardioprotection in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2021;36(2):76–83. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-76-83 . |

Введение

Острый инфаркт миокарда (ИМ) является одной из ведущих причин смертности в развитых странах. Современная реперфузия миокарда считается наиболее эффективным способом в борьбе с ишемическим поражением сердечной мышцы, однако восстановление кровотока в инфаркт-связанной артерии (ИСА) может

спровоцировать развитие дальнейшей парадоксальной дисфункции кардиомиоцитов, известной как реперфузионное повреждение (РП) [1]. Морфологически ишемическое повреждение характеризуется истощением запасов гликогена, набуханием митохондрий и разрывами сарколеммы за счет дисфункции ионных насосов, ацидоза и перегрузки Ca^{2+} . Вышеописанные трансформации приводят к образованию активных формы кислорода (АФК)

и разрушению ДНК. Реперфузия миокарда усугубляет эти изменения, вызывая нескоординированное миофибрилярное сокращение в ответ на увеличение циркулирования Ca^{2+} между саркоплазматическим ретикулумом и цитозолем [2]. Реперфузия связана с еще более избыточным образованием АФК, чем при ишемии и повышенной протеолитической активностью кальпаина [3], который переваривает цитоскелет и белки сарколеммы. РП может проявляться аритмиями, «оглушением» и геморрагическим пропитыванием миокарда, микроваскулярной обструкцией (МВО) и, как следствие, увеличением зоны инфаркта. Все вышеописанные проявления РП могут стать причиной злокачественного течения сердечной недостаточности и внезапной коронарной смерти [4]. Среди пациентов, перенесших острый ИМ, подвергавшихся реперфузионной терапии, общемировой показатель сердечно-сосудистой смертности в течение первого года составляет 11% [5]. Своевременная постановка диагноза, применение оптимального способа реваскуляризации и адекватная медикаментозная терапия могут значительно ограничить ишемическое повреждение при остром ИМ. Однако стратегии по созданию условий, ограничивающих вклад РП, пока не принято. Одним из наиболее перспективных направлений по защите миокарда можно считать **ишемическое кондиционирование** – собирательный термин, объединяющий феномены, суть которых заключается в активации эндогенных механизмов кардиопротекции в ответ на кратковременную ишемию самого миокарда или анатомически удаленного от сердца органа (**дистантное ишемическое кондиционирование – ДИК**) [6]. ДИК как метод неинвазивен, легко воспроизводим, и может быть вызван до (прекондиционирование), во время коронарной окклюзии (**перкондиционирование**) и после реперфузии (**посткондиционирование**). ДИК не создает временной задержки для восстановления кровотока в ИСА. Некоторые одноцентровые исследования продемонстрировали уменьшение размера некроза (основного фактора, определяющего прогноз у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST – ИМпST), после выполнения процедуры **дистантного ишемического перкондиционирования (ДИперК)** или **дистантного ишемического посткондиционирования (ДИпостК)** на фоне первичного чрескожного коронарного вмешательства (пЧКВ) по сравнению только со стандартным пЧКВ [7]. Однако более значимые кардиопротективные эффекты следует ожидать при сочетанном применении различных видов ДИК, что может быть обусловлено суммированием реализуемых при их применении позитивных свойств за счет различных механизмов действия [8]. Также следует констатировать, что эффект комбинации различных видов ДИК у пациентов с ИМ ранее не изучался. В связи с этим обозначенная проблема нам представляется актуальной и нерешенной, что послужило основанием для проведения дальнейших исследований в указанном направлении.

Цель исследования: оценить эффективность **ДИперК** в комбинации с поздним **ДИпостК (ДИК)** у пациентов с острым ИМпST в течение 6 мес.

Материал и методы

Данное исследование являлось открытым проспективным рандомизированным контролируемым. Использовалась рандомизация методом конвертов. Пациенты, поступившие в РНПЦ «Кардиология» с диагнозом: ИМпST передней стенки левого желудочка (ЛЖ), после подписа-

ния информированного согласия (протокол заседания этического комитета, одобрявшего исследование, № 7 от 19.12.2016 г.) были случайным образом распределены в контрольную группу (КГ), где выполнялось стандартное пЧКВ, и основную группу (ОГ), где на фоне пЧКВ проводилась процедура ДИК (4 последовательных пятиминутных цикла компрессии/декомпрессии верхней конечности манжетой тонометра до и через 90 мин после реперфузии). Критериями исключения из исследования являлись: возраст менее 18 лет, длительность болевого синдрома менее 90 мин либо более 6 ч, ИМ, реваскуляризация или тромболитическая терапия в анамнезе, кардиогенный шок, сахарный диабет, наличие абсолютных противопоказаний к выполнению магнитно-резонансной томографии (МРТ). Пациенты направлялись в ангиографический кабинет без задержек, минуя приемное отделение. В ходе проведения коронарографии ранее включенные пациенты исключались из исследования, если выявлялась любая из нижеперечисленных особенностей: мультифокальное поражение, отсутствие острого окклюзирования в бассейне ИСА, ИСА являлась любая артерия, за исключением передней межжелудочковой ветви. Следует отметить, что пациенты обеих групп получали стандартную медикаментозную терапию согласно клиническим протоколам лечения ИМ (постановление МЗ РБ № 59 от 06.06.2017 г.). За период с 01.01.2017 г. по 01.01.2020 г. в исследование включены 87 пациентов. Ниже в таблице 1 представлены их клинические характеристики, достоверно не различающиеся между изучаемыми группами на момент поступления.

Таблица 1. Клинико-anamнестические характеристики и лабораторные показатели пациентов основной и контрольной групп при поступлении в стационар

Table 1. Baseline clinical characteristics, medical history, and laboratory parameters of patients in control and intervention groups at admission to hospital

| Признаки Parameters | ОГ (n = 43) Intervention group (n = 43) | КГ (n = 44) Control group (n = 44) | p |
|--|--|--|-------|
| Мужской пол, n (%) Male sex, n (%) | 36 (84,4) | 39 (88,6) | >0,05 |
| Возраст, лет, M ± σ Age, years, M ± σ | 55,7 ± 9,0 | 54,5 ± 7,0 | >0,05 |
| Индекс массы тела, кг/м ² , M ± σ Body mass index, kg/m ² , M ± σ | 27,4 ± 2,3 | 27,9 ± 2,5 | >0,05 |
| Текущие курильщики и ранее курившие лица, n (%) Previous and current smokers, n (%) | 21 (48,8) | 23 (52,7) | >0,05 |
| Артериальная гипертензия, n (%) Hypertension, n (%) | 28 (65,1) | 30 (75) | >0,05 |
| 1-й степени, n (%) Stage 1, n (%) | 18 (67,9) | 16 (53,3) | |
| 2-й степени, n (%) Stage 2, n (%) | 8 (29,0) | 12 (40,0) | |
| 3-й степени, n (%) Stage 3, n (%) | 2 (7,1) | 2 (6,7) | |
| Killip I, n (%) | 42 (97,7) | 39 (97,5) | >0,05 |
| Гликемия при поступлении, ммоль/л (Me (Q ₁ ; Q ₃)) Glycemia at admission, mmol/L (Me (Q ₁ ; Q ₃)) | 8,2 (7,1;9,5) | 8,5 (6,7; 9,4) | >0,05 |
| Время боль-баллон, мин (Me (Q ₁ ; Q ₃)) Pain to balloon time, min (Me (Q ₁ ; Q ₃)) | 200 (155;217) | 174 160; 260) | >0,05 |

Окончание табл. 1
End of table 1

| | | | |
|--|----------------------|----------------------|-------|
| Тромбаспирация, <i>n</i> (%) Thrombectomy, <i>n</i> (%) | 20 (46,5) | 18 (41,9) | >0,05 |
| Количество стентов (<i>Me</i> (Q_1 ; Q_3)) Stents (<i>Me</i> (Q_1 ; Q_3)) | 1,23 (1,00; 2,00) | 1,28 (1,00; 2,00) | >0,05 |
| TIMI = 0 до реканализации, <i>n</i> (%) TIMI = 0 before recanalization, <i>n</i> (%) | 32 (74,4) | 32 (72,7) | >0,05 |
| TIMI = 3 после реканализации, <i>n</i> (%) TIMI = 3 after recanalization, <i>n</i> (%) | 38 (88,4) | 40 (90,9) | >0,05 |

Для оценки повреждения миокарда ЛЖ проводилась MPT с контрастным усилением на томографе Siemens Aera напряженностью 1,5 Т в раннем (7–10-е сут) и в среднесрочном (6 мес.) периодах после включения пациента в исследование. Статистический анализ полученных данных был выполнен при помощи компьютерного пакета программ STATISTICA. При сравнении двух независимых выборок использовался *U*-критерий Манна – Уитни. Количественная оценка величины межгрупповых различий проводилась по размеру эффекта (ES – Effect Size), который вычислялся по методу Г. Вендта (ES < 0,50 – малый эффект, ES 0,50–0,79 – средний эффект, ES ≥ 0,80 – большой эффект). Количественные величины представлены как медиана, верхняя граница первого квартиля выборки, верхняя граница третьего квартиля выборки (*Me* (Q_1 ; Q_3)). При описании качественных величин приведены их абсолютные значения, а также доли в процентах (*n*, %).

Результаты

В большинстве исследований размер ИМ является наиболее надежным критерием оценки ишемически-реперфузионного повреждения, а уменьшение размера инфаркта – наиболее значимым показателем эффективности метода кардиопротекции [9]. Для оценки эффективности метода ДИК в остром периоде ИМ и в течение последующих 6 мес. наблюдения использовали абсолютные значения зоны рискованного миокарда (ЗР) и зоны некроза (ЗН), а также относительные показатели, выраженные в процентах: отношение ЗН к ЗР, ЗР к объему миокарда (ОМ) ЛЖ. С помощью абсолютных значений ЗН и ЗР определяли такой важный показатель, как индекс спасенного миокарда (ИСМ) (часть кардиомиоцитов, которые удалось спасти от необратимого повреждения). В данном исследовании на 10-е сут после развития острого ИМ медианы объема ЗН миокарда ЛЖ, оцениваемые по данным MPT сердца в фазу отсроченного накопления гадолиний-содержащего вещества, были достоверно выше у пациентов КГ по сравнению с ОГ ($p = 0,039$), таблица 2. Аналогичные межгрупповые различия сохранились и на этапе обследования через 6 мес. после ИМ ($p = 0,004$). В обеих группах к 6-му мес. наблюдения выявлено статистически значимое уменьшение абсолютных значений данного показателя ($p < 0,001$). Значения ES свидетельствовали о большом размере статистического эффекта в ОГ (ES = 0,87) и о среднем размере в КГ (ES = 0,73).

Таким образом, в ОГ не только размер инфаркта был изначально меньше, но и степень его уменьшения была больше, что свидетельствует о достоверном ограничении размера необратимого повреждения миокарда ЛЖ после выполнения процедуры ДИК по сравнению со стандартным лечением ($p = 0,039$).

Таблица 2. Показатели объема зоны некроза левого желудочка после изолированного пЧКВ и пЧКВ в сочетании с ДИК у пациентов в остром периоде и через 6 мес. от развития инфаркта миокарда (*Me* (Q_1 ; Q_3)), мл
Table 2. Infarct size parameters in the left ventricle of patients after primary percutaneous intervention (PPCI) and PPCI combined with remote ischemic preconditioning and postconditioning at day 10 and six months after myocardial infarction (*Me* (Q_1 ; Q_3)), mL

| Сроки Time | Группы Groups | | <i>p</i> (по критерию Манна – Уитни) <i>p</i> (Mann – Whitney) |
|---|--|---|---|
| | ОГ (<i>n</i> = 43) Intervention group (<i>n</i> = 43) | КГ (<i>n</i> = 44) Control group (<i>n</i> = 44) | |
| Через 10 сут Day 10 | 44,8 (33,6; 55,5) | 52,7 (35,5; 73,9) | 0,039 |
| Через 6 мес. Month 6 | 34,0 (25,8; 39,8) | 46,0 (32,8; 55,0) | 0,004 |
| <i>p</i> (по критерию Вилкоксона) <i>p</i> (Wilcoxon test) | <0,001 | <0,001 | – |

Часть миокарда, подвергающуюся ишемии вследствие окклюзии ИСА, называют ЗР. Во время ишемического повреждения в ЗР формируется интерстициальный отек миокарда вследствие повышенной проницаемости капилляров, который сохраняется не менее 4 нед., поэтому ЗР может быть оценена методом MPT в течение всего острого периода ИМ [10]. В данном исследовании ОГ и КГ не различались по относительному показателю ЗР, определенному на 10-е сут, который составил 40 (35; 45)% и 43 (34; 49)% в ОГ и КГ соответственно ($p = 0,232$).

Не получено значимых межгрупповых различий и по медианам абсолютных размеров ЗР на стадии острого ИМ: 74,8 (59,4; 92,1) мл в ОГ и 75,6 (60,0; 93,1) мл в КГ ($p = 0,772$). Группы исследования были также сопоставимы по показателю ЗР относительно ОМ ЛЖ, скорректированного на площадь поверхности тела пациента: 18,7 (16,2; 22,4)%/м² в ОГ и 20,9 (16,7; 25,1)%/м² в КГ, $p = 0,138$. Полученные нами данные указывают на отсутствие влияния метода ДИК на размер ЗР.

Медиана и интерквартильный ЗРмах отношения ЗН к ЗР в группах исследования отражены на рисунке 1. ОГ и КГ статистически значимо различались по данному показателю, что свидетельствует об ограничении размера повреждения у пациентов, перенесших ИМ и прошедших процедуру ДИК на верхней конечности. Следует отметить, что в исследовании G. Crimi и соавт. (2013), в котором кардиопротекция выполнена методом ДИперК на нижней конечности, не получено значимого различия групп после стандартного пЧКВ и после пЧКВ в сочетании с ДИперК по показателю отношения ЗН к ЗР (72 ± 19% и 72 ± 17% соответственно, $p = 0,980$) [11].

Таким образом, межгрупповые различия по показателю отношения ЗН к ЗР могут быть обусловлены предлагаемым методом кардиопротекции.

Общепринятым показателем оценки эффекта кардиопротекции у пациентов с ИМ является ИСМ, который позволяет нивелировать различия в размерах ЗР, обусловленные вариабельностью зон васкуляризации ИСА [12]. В целом, ИСМ – это количественная мера эффективности воздействия. Данный показатель особенно важен, так как с его помощью можно унифицировать результаты, что позволяет сравнивать данные различных исследований между собой.

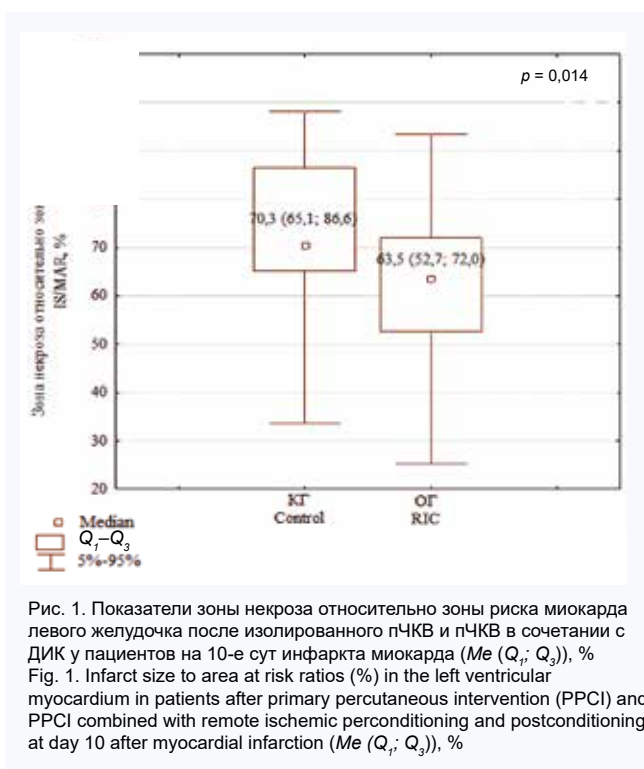


Рис. 1. Показатели зоны некроза относительно зоны риска миокарда левого желудочка после изолированного пЧКВ и пЧКВ в сочетании с ДИК у пациентов на 10-е сут инфаркта миокарда ($Me (Q_1; Q_3)$), %
Fig. 1. Infarct size to area at risk ratios (%) in the left ventricular myocardium in patients after primary percutaneous intervention (PPCI) and PPCI combined with remote ischemic preconditioning and postconditioning at day 10 after myocardial infarction ($Me (Q_1; Q_3)$), %

ИСМ после применения пЧКВ в сочетании с ДИК отражен на рисунке 2. Аналогичные данные были получены и в нескольких других исследованиях, где применяли различные виды ДИК. Так, ИСМ был выше после ДИК, как продемонстрировано в работах J. Lonborg и соавт. (2010) (34 против 25% в контроле, $p = 0,012$) [13] и Н.Е. Botcker и соавт. (2010) (45% по сравнению с 25% в контроле, $p = 0,033$) [14]. При этом в исследованиях S.K. White и соавт. (2015) [15] и К. Munk и соавт. (2010) [16] не показаны преимущества методов ДИК по влиянию на ИСМ.

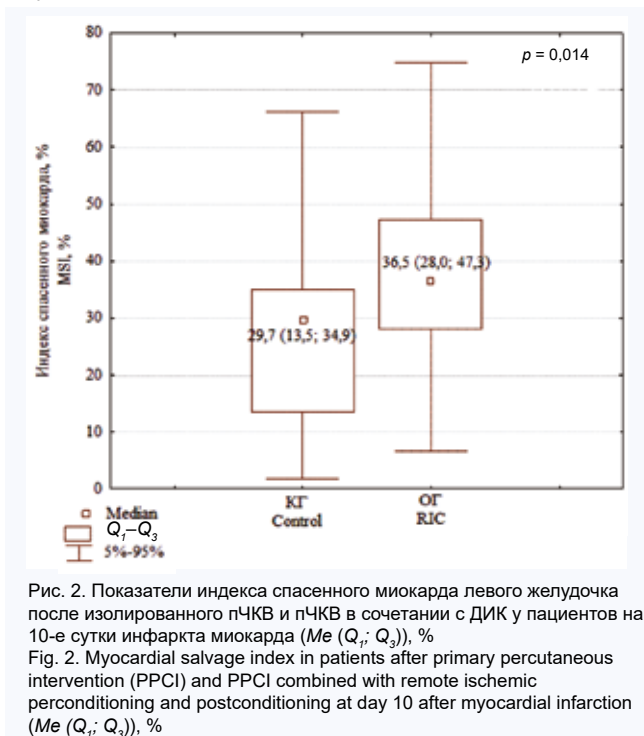


Рис. 2. Показатели индекса спасенного миокарда левого желудочка после изолированного пЧКВ и пЧКВ в сочетании с ДИК у пациентов на 10-е сутки инфаркта миокарда ($Me (Q_1; Q_3)$), %
Fig. 2. Myocardial salvage index in patients after primary percutaneous intervention (PPCI) and PPCI combined with remote ischemic preconditioning and postconditioning at day 10 after myocardial infarction ($Me (Q_1; Q_3)$), %

Структурно-геометрическая адаптация миокарда к новым условиям функционирования, наступающим после ИМ, выражается изменением формы и толщины стенок ЛЖ. В результате преобладания скорости дилатации над процессом гипертрофии миокарда ЛЖ он становится более тонкостенным, нарушается геометрия его полости с переходом к гемодинамически невыгодной сферической форме [17]. Как видно из таблицы 3, не получено значимого различия групповых медиан показателя ОМ ЛЖ в острый период после перенесенного ИМ ($p = 0,270$). В течение 6 мес. наблюдения сердечная мышца пациентов подвергалась процессу структурных и геометрических изменений, который выражался в уменьшении ОМ ЛЖ в обеих группах ($p < 0,001$). При анализе данного параметра через 6 мес. выявлена тенденция к большей сохранности массы кардиомиоцитов в ОГ по сравнению с КГ ($p = 0,073$). Более выраженное прогрессирование истончения миокарда в КГ подтверждали индивидуальные показатели динамики ОМ ЛЖ: медианные значения снижения показателя на 11% по сравнению со снижением на 3% в ОГ ($p < 0,001$). Полученные результаты могут свидетельствовать о дезадапционном характере ремоделирования ЛЖ в группе, где не применялось ДИК. Размер статистического эффекта разницы значений ОМ ЛЖ на 10-е сут и через 6 мес. после ИМ в КГ соответствовал большому негативному эффекту ($ES = 0,95$), в ОГ – среднему эффекту ($ES = 0,77$).

Таблица 3. Показатели объема миокарда левого желудочка после изолированного пЧКВ и пЧКВ в сочетании с ДИК у пациентов в остром периоде и через 6 мес от развития инфаркта миокарда ($Me (Q_1; Q_3)$), мл

Table 3. Left ventricular volume in patients after primary percutaneous intervention (PPCI) and PPCI combined with remote ischemic preconditioning and postconditioning at day 10 and six month after myocardial infarction ($Me (Q_1; Q_3)$), mL

| Сроки Time | Группы Groups | | p (по критерию Манна – Уитни) p (Mann-Whitney) |
|--|---|--|---|
| | ОГ ($n = 43$) Intervention group ($n = 43$) | КГ ($n = 44$) Control group ($n = 44$) | |
| Через 10 сут Day 10 | 181 (160; 204) | 202 (164; 218) | 0,270 |
| Через 6 мес. Month 6 | 178 (159; 190) | 166 (142; 184) | 0,073 |
| p (по критерию Вилкоксона) p (Wilcoxon) | < 0,001 | < 0,001 | – |

Наши данные согласуются с результатами J. Lonborg и соавт., опубликованными в 2012 г., которые также продемонстрировали тенденцию к меньшему ОМ ЛЖ в отсроченном периоде после развития ИМ (3 мес.) в группе пациентов с изолированным пЧКВ: 150 ± 33 по сравнению с 165 ± 41 мл в группе пациентов, подвергавшихся ДИпостК после пЧКВ ($p = 0,055$) [13].

Отсутствие адекватной перфузии миокарда на микрососудистом уровне после успешно выполненной реваскуляризации коронарной артерии получило название «no-reflow». В основе развития данного феномена лежит, в первую очередь, МВО, что, по данным МРТ в режиме отсроченного накопления, может быть оценено качественно и количественно. Не было выявлено межгруппового различия по частоте МВО на 10-е сут

развития ИМ: 46,5% в ОГ и 56,8% в КГ соответственно ($p = 0,444$), таблица 4. При этом группы статистически значимо различались по количественному показателю объема МВО: 1,9 (1,4; 2,9) мл в ОГ и 2,5 (1,8; 8,1) мл в КГ ($p = 0,049$), рисунок 3.

Таблица 4. Показатели микроваскулярной обструкции после изолированного пЧКВ и пЧКВ в сочетании с ДИК у пациентов на 10-е сут после инфаркта миокарда

Table 4. Microvascular obstruction in patients after primary percutaneous intervention (PPCI) and PPCI combined with remote ischemic preconditioning and postconditioning at day 10 and six month after myocardial infarction

| Показатели Parameters | Группы Groups | | p (по критерию Манна – Уитни) p (Mann – Whitney) |
|---|--|---|---|
| | ОГ ($n = 43$) Intervention group ($n = 43$) | КГ ($n = 44$) Control group ($n = 44$) | |
| МВО, n (%) Microvascular obstruction, n (%) | 20 (46,5) | 25 (56,8) | 0,444 |
| МВО/ОМ ЛЖ, % (Me (Q_1 ; Q_3)) Microvascular obstruction/ left ventricular myocardial volume, % (Me (Q_1 ; Q_3)) | 0,94 (0,79; 1,37) | 1,50 (0,89; 3,66) | 0,046 |

Доля МВО в общем объеме миокарда ЛЖ после пЧКВ в сочетании с процедурой ДИК была достоверно меньше, чем после изолированного пЧКВ ($p = 0,046$).

Согласно исследованию M. Van Kranenburg и соавт., МВО является не менее значимым, чем размер ЗН независимым предиктором ремоделирования миокарда ЛЖ и неблагоприятных исходов через 2 года от развития у пациентов ИМпСТ [18]. Ценность МВО в сочетании с размером ЗН в прогнозировании смертности от всех причин и частоты повторных госпитализаций по поводу сердечной недостаточности в течение 1 года была продемонстрирована S. De Waha и соавт. в метаанализе из 7 рандомизированных контролируемых исследований ($n = 1688$) [19]. Значимость комплексной оценки МВО и ЗН в прогнозировании указанных исходов в более отдаленном периоде наблюдения (в течение 5,5 лет, $n = 810$) подтверждена в работе R. Symons и соавт. [20].

Закключение

Выполнение ДИК на фоне пЧКВ способствовало существенному ограничению размера необратимого по-

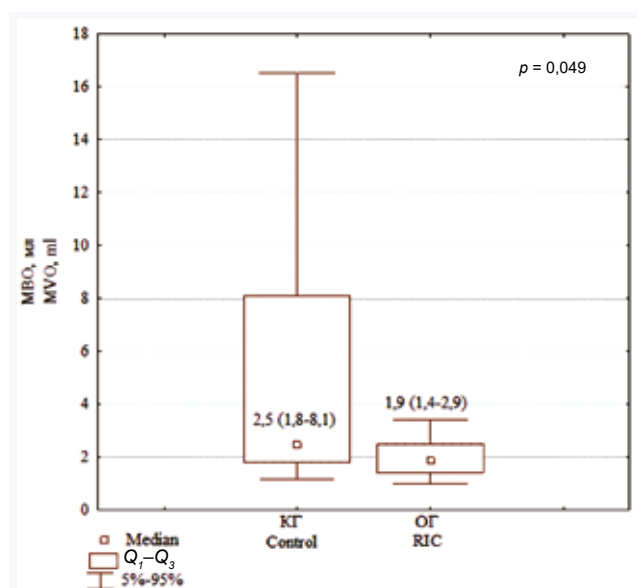


Рис. 3. Показатель микроваскулярной обструкции после изолированного пЧКВ и пЧКВ в сочетании с ДИК на 10-е сут после инфаркта миокарда (Me (Q_1 ; Q_3)), мл

Fig. 3. Microvascular obstruction in patients after primary percutaneous intervention (PPCI) and PPCI combined with remote ischemic preconditioning and postconditioning at day 10 after myocardial infarction (Me (Q_1 ; Q_3)), mL

вреждения миокарда ЛЖ, о чем свидетельствовали больший ИСМ ($p = 0,014$), более низкие, чем после изолированного пЧКВ значения абсолютного показателя ЗН ЛЖ в остром ($p = 0,039$) и среднесрочном периодах ИМ ($p = 0,004$), отношения ЗН к ОМ ЛЖ через 6 мес. наблюдения ($p = 0,017$).

После ДИК пациенты характеризовались меньшим абсолютным и относительным размерами МВО ($p = 0,049$; $p = 0,046$) по сравнению с изолированным пЧКВ.

Предложенный метод кардиопротекции предотвращал прогрессирование ремоделирования ЛЖ в среднесрочном периоде после ИМ, что подтверждается менее выраженным снижением ОМ ЛЖ (на 3% по сравнению с 11% в КГ, $p < 0,001$).

Таким образом, на основании полученных результатов можно считать, что метод дистантного ишемического перкондиционирования в комбинации с поздним посткондиционированием обладает выраженной кардиопротективной силой в ограничении ишемически-реперфузионного повреждения у пациентов с острым ИМпСТ.

Литература / References

- Heusch G. Postconditioning: Old wine in a new bottle? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004;44(5):1111–1112. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.06.013.
- Piper H.M., Meuter K., Schifer C. Cellular mechanisms of ischemia-reperfusion injury. *Ann. Thorac. Surg.* 2003;75(2):644–648. DOI: 10.1016/s0003-4975(02)04686-6.
- Inserte J., Hernando V., Garcia-Dorado D. Contribution of calpains to myocardial ischaemia/reperfusion injury. *Cardiovasc. Res.* 2012;96(1):23–31. DOI: 10.1093/cvr/cvs232.
- Yellon D.M., Ackbarkhan A.K., Balgobin V., Bulluck H., Deelchand A., Dhuny M.R. et al. Remote ischemic conditioning reduces myo-

- cardial infarct size in STEMI patients treated by thrombolysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015;65(25):2764–2765. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.02.082.
- Kleinbongard P., Baars T., Möhlenkamp S., Kahlert P., Erbel R., Heusch G. Aspirate from human stented native coronary arteries vs. saphenous vein grafts: more endothelin but less particulate debris. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2015;305(8):1222–1229. DOI: 10.1152/ajpheart.00358.2013.
- Мрочек А.Г., Басалай М.В., Барсукевич В.Ч., Гурин А.В. Эндогенные феномены кардиопротекции и их механизмы. *Кардиология в Беларуси.* 2014;(3):88–109. Mrochek A., Basalai M., Barsukevich V., Gurin A. Endogenous phe-

- nomena of cardioprotection and its mechanisms. *Cardiology in Belarus*. 2014;(3):88–109 (In Russ.).
- Hausenloy D.J., Kharbanda R.K., Møller U.K., Ramlall M., Aarøe J., Butler R. et al. Effect of remote ischemic conditioning on clinical outcomes at 12 months in acute myocardial infarction patients: the CONDI-2/ERIC-PPCI trial. *Lancet*. 2019;394(10207):1415–1424. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32039-2.
 - Schulz R., Kelm M., Heusch G. Nitric oxide in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Cardiovasc. Res*. 2004;61(3):402–413. DOI: 10.1016/j.cardiores.2003.09.019.
 - Reimer K.A., Jennings R.B. The “wavefront phenomenon” of myocardial ischemic cell death. II. Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow. *Lab. Invest*. 1979;40(6):633–644.
 - Garcia-Dorado D., Andres-Villarreal M., Ruiz-Meana M., Inserte J., Barba I. Myocardial edema: A translational view. *J. Mol. Cell Cardiol*. 2012;52(5):931–939. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2012.01.010.
 - Crimi G., Pica S., Raineri C., Bramucci E., De Ferrari G.M., Klersy C. et al. Remote ischemic postconditioning of the lower limb during primary percutaneous coronary intervention safely reduces enzymatic infarct size in anterior myocardial infarction: A randomized controlled trial. *JACC Cardiovasc. Interv*. 2013;6(10):1055–1063. DOI: 10.1016/j.jcin.2013.05.011.
 - Bøtker H.E., Kaltoft A.K., Pedersen S.F., Kim W.Y. Measuring myocardial salvage. *Cardiovasc. Res*. 2012;94(2):266–275. DOI: 10.1093/cvr/cvs081.
 - Lønborg J., Kelbaek H., Vejstrup N., Jørgensen E., Helqvist S., Saunamäki K. et al. Cardioprotective effects of ischemic postconditioning in patients treated with primary percutaneous coronary intervention, evaluated by magnetic resonance. *Circ. Cardiovasc. Interv*. 2010;3(1):34–41. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.109.905521.
 - Bøtker H.E., Kharbanda R., Schmidt M.R., Bøttcher M., Kaltoft A.K., Terkelsen C.J. et al. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: A randomised trial. *Lancet*. 2010;375(9716):727–734. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)62001-8.
 - White S.K., Frohlich G.M., Sado D.M., Maestrini V., Fontana M., Treibel T.A. et al. Remote ischemic conditioning reduces myocardial infarct size and edema in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc. Interv*. 2015;8(1B):178–188. DOI: 10.1016/j.jcin.2014.05.015.
 - Munk K., Andersen N.H., Schmidt M.R., Nielsen S.S., Terkelsen C.J., Sloth E. et al. Remote ischemic conditioning in patients with myocardial infarction treated with primary angioplasty: Impact on left ventricular function assessed by comprehensive echocardiography and gated single-photon emission CT. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2010;3(6):656–662. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.110.957340.
 - Willenheimer R. Left ventricular remodelling and dysfunction. Can the process be prevented? *Int. J. Cardiol*. 2000;72(2):143–150. DOI: 10.1016/s0167-5273(99)00182-5.
 - Van Kranenburg M., Magro M., Thiele H., de Waha S., Eitel I., Cochet A. et al. Prognostic value of microvascular obstruction and infarct size, as measured by CMR in STEMI patients. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2014;7(9):930–939. DOI: 10.1016/j.jcmg.2014.05.010.
 - De Waha S., Patel M.R., Granger C.B., Ohman E.M., Maehara A., Eitel I. et al. Relationship between microvascular obstruction and adverse events following primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: an individual patient data pooled analysis from seven randomized trials. *Eur. Heart J*. 2017;38(47):3502–3510. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx414.
 - Symons R., Pontone G., Schwitter J., Francone M., Iglesias J.F., Barison A. et al. Long-Term Incremental Prognostic Value of Cardiovascular Magnetic Resonance After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Study of the Collaborative Registry on CMR in STEMI. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2018;11(6):813–825. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.05.023.

Благодарности

Авторы выражают благодарность А.В. Гурину, Д.В. Романовскому, Ю.И. Стельмашку, С.А. Савенко, которые помогли провести это исследование. Также мы благодарим пациентов, добровольно принявших участие в исследовании, чтобы помочь другим.

Информация о вкладе авторов

Мрочек А.Г. предложил концепцию исследования и разработал его протокол.

Коренева Е.А., Стельмашок В.И. организовали сбор данных, сформировали выборку пациентов и выполнили предложенную процедуру дистантного ишемического кондиционирования.

Коренева Е.А. осуществила анализ данных МРТ.

Денисевич Т.Л. провела анализ и интерпретацию данных, участвовала в обсуждении результатов.

Коренева Е.А., Денисевич Т.Л., Стельмашок В.И. написали первую версию рукописи, вместе с Мрочком А.Г. внесли вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ругаясь за их точность и безупречность.

Сведения об авторах

Коренева Евгения Александровна, младший научный сотрудник, лаборатория неотложной и интервенционной кардиологии, Республиканский научно-практический центр «Кардиология» Министерства здравоохранения Республики Беларусь. ORCID 0000-0001-9473-6833.
E-mail: nezapaminajka@mail.ru.

Мрочек Александр Геннадьевич, д-р мед. наук, профессор, академик Академии наук Республики Беларусь. ORCID 0000-0002-2484-1723.
E-mail: science@cardio.by.

Стельмашок Валерий Иванович, д-р мед. наук, доцент, заведующий лабораторией неотложной и интервенционной кардиологии, Респу-

Information on author contributions

Mrochek A.G. proposed study concept and developed study protocol.

Koreneva E.A. and Stelmashok V.I. organized data collection, formed patient sample, and performed the proposed procedure for remote ischemic conditioning.

Koreneva E.A. analyzed magnetic resonance imaging data.

Denisevich T.L. analyzed and interpreted data and contributed to discussion of results.

Koreneva E.A., Denisevich T.L., and Stelmashok V.I. wrote the first version of the manuscript and, together with Mrochek A.G., contributed to revision of the first draft of the manuscript.

All authors gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and flawlessness.

Information about the authors

Eugenia A. Koreneva, Junior Research Scientist, Laboratory of Emergency and Interventional Cardiology, Republican Scientific and Practical Centre “Cardiology”. ORCID 0000-0001-9473-6833.

E-mail: nezapaminajka@mail.ru.


Alexander G. Mrochek, Dr. Sci. (Med.), Professor, Full Member of the National Academy of Sciences of Belarus. ORCID 0000-0002-2484-1723.

E-mail: science@cardio.by.

Valery I. Stelmashok, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Chief of the Laboratory of Emergency and Interventional Cardiology, Republican Scientific

бликанский научно-практический центр «Кардиология» Министерства здравоохранения Республики Беларусь. ORCID 0000-0002-4533-3728.
E-mail: stelval@yandex.by.

Денисевич Татьяна Леонидовна, научный сотрудник, лаборатория хронической сердечной недостаточности, Республиканский научно-практический центр «Кардиология» Министерства здравоохранения Республики Беларусь. ORCID 0000-0001-7817-0331.
E-mail: tatiana_leo@mail.ru.

 **Коренева Евгения Александровна**, e-mail: nezapaminajka@mail.ru.

and Practical Centre "Cardiology". ORCID 0000-0002-4533-3728.
E-mail: stelval@yandex.by.

Tatiana L. Denisevich, Research Scientist, Laboratory of Chronic Heart Failure, Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology". ORCID 0000-0001-7817-0331.
E-mail: tatiana_leo@mail.ru.

 **Eugenia A. Koreneva**, e-mail: nezapaminajka@mail.ru.

Received April 11, 2021

Поступила 11.04.2021

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-84-91>
УДК 618.11-006.2

Поляризация макрофагального клеточного центра в процессе эволюции эндометриоидной кисты яичника

Р.В. Украинец^{1, 2}, Ю.С. Корнева^{1, 2}

¹ Смоленский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 214019, Российская Федерация, Смоленск, ул. Крупской, 28

² Смоленский областной институт патологии, 214020, Российская Федерация, Смоленск, пр. Гагарина, 27

Аннотация

В ткани эндометриоидной гетеротопии (ЭГ) центром регуляции гомеостаза являются макрофаги, которые управляют изменениями кооперации клеточных элементов и являются одним из наиболее важных звеньев в понимании патогенеза эндометриоза.

Цель исследования: оценка особенности расположения, характера и силы корреляционных связей между макрофагами/сидерофагами и другими клеточными популяциями стенки эндометриоидных кист на различных этапах их формирования.

Материал и методы. В исследование были включены 57 пациенток с гистологически верифицированным диагнозом «эндометриоидная киста яичника». Предварительно на основании ряда морфологических признаков все исследуемые эндометриоидные кисты были поделены на «молодые», «зрелые» и «старые». В стенке кисты после окраски гематоксилином и эозином на увеличении $\times 400$ подсчитывали количество макрофагов/сидерофагов, лимфоцитов, нейтрофилов и эозинофилов в 10 полях зрения в различных зонах стенки кисты.

Результаты. Динамика изменения расположения, характера и силы корреляционных связей показала, что при созревании и старении эндометриоидной кисты яичника происходит функциональная деструкция макрофагального клеточного центра. Данный процесс обусловлен недостаточной васкуляризацией ЭГ, нарастанием давления внутри кисты, а также постепенным уплотнением подлежащей фиброзной прослойки, что приводит к атрофии эндометриоидной выстилки и неспособности макрофагального клеточного центра к сохранению гомеостаза. Данные изменения являются причиной полного истощения макрофагального клеточного центра за счет поляризации макрофагов и последующего образования сидерофагов.

Выводы. При отсутствии обновления пула эндометрий-ассоциированных макрофагов (ЭНАМ) ЭГ со временем обречена на гибель за счет деструкции макрофагального клеточного центра, контролирующего ее гомеостаз.

| | |
|--|---|
| Ключевые слова: | эндометриоидная киста яичника, макрофаги, сидерофаги. |
| Конфликт интересов: | авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. |
| Прозрачность финансовой деятельности: | никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. |
| Соответствие принципам этики: | информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом Смоленского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 7 от 04.03.2019 г.). |
| Для цитирования: | Украинец Р.В., Корнева Ю.С. Поляризация макрофагального клеточного центра в процессе эволюции эндометриоидной кисты яичника. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2021;36(2):84–91. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-84-91 . |

Polarization of macrophage cellular center during endometrioid cyst evolution

Roman V. Ukrainets^{1,2}, Yulia S. Korneva^{1,2}

¹ Smolensk State Medical University,
28, Krupskoy str., Smolensk, 214019, Russian Federation

² Smolensk Regional Institute of Pathology,
27, Gagarin ave., Smolensk, 214020, Russian Federation

Abstract

Introduction. Macrophages are the center of homeostasis regulation in endometrioid heterotopia tissue. Being one of the most important elements in understanding the pathogenesis of endometriosis, macrophages control the changes in the cooperation of cellular elements.

Aim. The aim of the study was to assess the location, nature, and strength of correlation relationships between the macrophages/siderophages and other cell populations in the endometrioid cysts wall at various stages of their formation.

Material and Methods. The study comprised 57 patients with a histologically verified diagnosis of endometrioid ovarian cyst. All the studied endometrioid cysts were divided into “young”, “mature”, and “old” based on the morphological features. The macrophages/siderophages, lymphocytes, neutrophils, and eosinophils were counted in 10 visual fields in the cyst wall after staining with hematoxylin and eosin at ×400 magnification at the different layers of cyst wall.

Results. The dynamics of changes in the location, direction, and strength of correlations showed that the functional destruction of macrophage cell center occurred during maturation and aging of the ovarian endometrioid cyst. This process was caused by an insufficient vascularization of endometrioid heterotopia, increasing pressure inside the cyst, and the gradual compaction of underlying fibrous layer, which lead to the atrophy of endometrioid lining and inability of macrophage cell center to maintain homeostasis. These changes caused a complete depletion of macrophage cell center due to macrophage polarization and subsequent formation of siderophages.

Conclusion. In the absence of endometrium-associated macrophage pool renewal, endometrioid heterotopia eventually subside due to the destruction of macrophage cell center that controls its homeostasis.

| | |
|--|---|
| Keywords: | endometrioid ovarian cyst, macrophages, siderophages. |
| Conflict of interest: | the authors do not declare a conflict of interest. |
| Financial disclosure: | no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. |
| Adherence to ethical standards: | informed consent was obtained from all the patients before operation. The study was approved by the Ethics Committee of Smolensk State Medical University (protocol No. 7 from 04.03.2019). |
| For citation: | Ukrainets R.V., Korneva Y.S. Polarization of macrophage cellular center during endometrioid cyst evolution. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2021;36(2):84–91. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-84-91 . |

Введение

На сегодняшний день патогенез эндометриоза остается нераскрытой загадкой для науки. Данное заболевание имеет негативное влияние на психическое, физическое и социальное благополучие, тем самым ухудшая качество жизни и репродуктивное здоровье женщин. Одним из наиболее перспективных направлений в исследовании патогенеза эндометриоза является изучение особенностей его клеточного микроокружения. Представляя ткань эндометриоидной кисты яичника в качестве биологической системы, следует подразумевать иерархичный порядок взаимоотношений ее составных элементов, где одни клеточные популяции выступают в роли управляющих структур, а другие – им подчиняющихся структур [1]. В ткани нормального эндометрия центром регуляции гомеостаза являются макрофаги, которые управляют изменениями

кооперации клеточных элементов в эндометрии на протяжении менструального цикла, благодаря многообразию их функций [2]. Известно, что под действием эстрогенов в фазу пролиферации в ткани эндометрия реализуется его репарация и ремоделирование, а также ангиогенез, что обеспечивает противовоспалительная субпопуляция макрофагов (M2) [3–5]. Еще в 1998 г. W.P. Dmowski и соавт. обратили внимание на особенности взаимодействия данной клеточной популяции с ретроградно заброшенными клетками эндометрия и указали на роль макрофагов в патогенезе эндометриоза [6], а результаты исследований К.А. Smith и соавт. показали, что именно подтип M2 макрофагов инфильтрирует эндометриоидные очаги [7]. Некоторые исследователи даже считают, что эндометриоз – это и вовсе болезнь макрофагов [8]. Таким образом, макрофаги, находящиеся в составе ткани эндометрия в норме и в эндометриоидной гетеротопии (ЭГ), обладают

значительным сходством спектра выполняемых функций, что позволяет сделать вывод о наиболее вероятном происхождении макрофагов в составе ЭГ из резидентных эндометрий-ассоциированных макрофагов (ЭНАМ), оставшихся в составе гематозендометриального конгломерата (ГЭК) и поддерживающих его гомеостаз в новых условиях, не приспособленных для существования нормального эндометрия. Следовательно, ГЭК и ЭГ изначально имеют тканеспецифичный клеточный центр управления гомеостазом в виде кооперации ЭНАМ с основной функцией репарацией и регенерацией тканей эндометрия/ЭГ, для чего также требуется и достаточная васкуляризация за счет формирования микроциркуляторного русла.

Цель исследования: оценить взаимодействие макрофагального клеточного центра ЭГ с другими клеточными популяциями в ходе созревания и старения эндометриодной кисты яичника на основании расположения, характера и силы корреляционных связей между количествами клеточных популяций в разных отделах стенки эндометриодной кисты.

Материал и методы

В исследование были включены 57 пациенток (средний возраст 33,5 лет, возрастной интервал – от 19 до 47 лет) с гистологически верифицированным диагнозом «эн-

дометриодная киста яичника», находившихся на лечении в гинекологическом отделении ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Смоленска в 2018 г. Для морфометрического исследования в стенке эндометриодной кисты после окраски гематоксилином и эозином на увеличении $\times 400$ исследовали клеточное микроокружение в пределах эндометриодной выстилки (в собственной пластинке эндометриодной выстилки и в пределах маточного эпителия) и клеточное микроокружение в пределах подлежащей фиброзной прослойки (рис. 1). В 10 полях зрения отдельно во всех вышеперечисленных структурах подсчитывали количество макрофагов/сидерофагов, лимфоцитов, нейтрофилов и эозинофилов. На основании морфологических изменений в стенке эндометриодной кисты все случаи были разделены на «молодые» (20 случаев), «зрелые» (26 случаев) и «старые» (11 случаев) кисты (рис. 2).

Статистическая обработка исследуемых данных была проведена в программе STATISTICA 10.0. Поиск корреляционных связей количеств клеток разных типов осуществлен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R), оценивая результаты по шкале Чеддока. Результаты считались статистически значимыми при уровне $p \leq 0,05$. На рисунке 3 приведены условные обозначения, используемые далее по тексту.

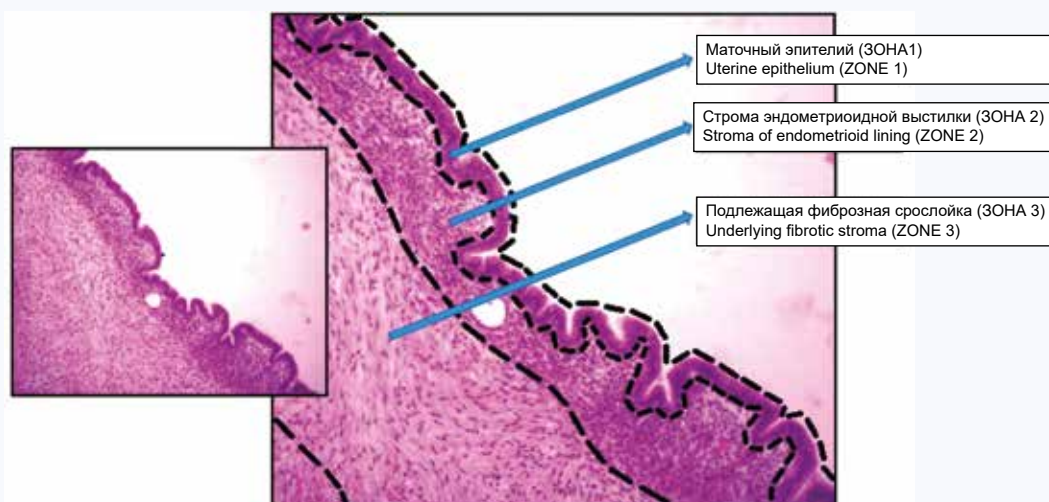


Рис. 1. Условные обозначения исследуемых гистологических областей стенки эндометриодной кисты яичника (Г–Э; увеличение $\times 40$)
Fig. 1. Labeling for the investigated histological areas in the wall of endometrioid cyst (H–E; $\times 40$)

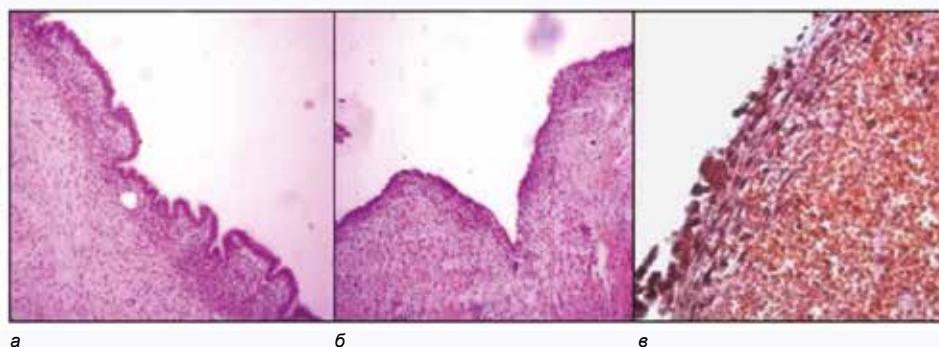


Рис. 2. Типы эндометриодных кист яичника: а – «молодая» эндометриодная киста; б – «зрелая» эндометриодная киста; в – «старая» эндометриодная киста. (Г–Э; увеличение $\times 40$)
Fig. 2. Types of endometrioid ovarian cysts: а – “immature” endometrioid cyst; б – “mature” endometrioid cyst; в – “old” endometrioid cyst (H–E; $\times 40$)



Рис. 3. Условные обозначения для схематических изображений, используемых в тексте
Fig. 3. Labeling for the schematic images presented in the text

Результаты и обсуждение

Корреляционные связи количеств клеточного микроокружения «молодой» эндометриоидной кисты

«Молодая» эндометриоидная киста имеет наиболее сохраненную гистоархитектонику своей выстилки: покровный маточный эпителий высокий с вытянутыми гиперхромными ядрами, в строме эндометриоидной выстилки можно встретить маточные железы. Строма

эндометриоидной выстилки преимущественно инфильтрирована макрофагами и лимфоцитами с примесью небольшого количества нейтрофилов и единичных эозинофилов (таблица). Фиброзная прослойка, отделяющая ЭГ от тека-стромы яичника, представлена рыхлой соединительной тканью с неравномерно выраженными очагами уплотнения за счет склерозирования (см. рис. 2а).

Таблица. Количественные характеристики клеточных популяций в исследуемых зонах стенки эндометриоидной кисты

Table. Quantitative characteristics of cellular populations in the investigated zones of endometrioid cyst wall

| Тип кисты Type of cyst | Зона в стенке кисты Zone in the cyst wall | Клеточная популяция ($Me [Q_{25}, Q_{75}]$) Cell population ($Me [Q_{25}, Q_{75}]$) | | | | |
|---|--|--|---------------------------|---------------------------|--------------------------|----------------------------|
| | | Лимфоциты Lymphocytes | Нейтрофилы Neutrophils | Эозинофилы Eosinophils | Макрофаги Macrophages | Сидерофаги Siderophages |
| «Молодая» эндометриоидная киста "Immature" endometrioid cyst | Зона 1 Zone 1 | 4 [2, 8] | 1 [0, 4] | 0 [0, 0] | 2 [1, 3] | 0 [0, 0] |
| | Зона 2 Zone 2 | 16 [11, 24] | 12 [4, 25] | 0 [0, 0] | 6 [5, 9] | 1 [0, 2] |
| | Зона 3 Zone 3 | 18 [13, 26] | 2 [1, 7] | 0 [0, 0] | 5 [2, 8] | 0 [0, 0] |
| «Зрелая» эндометриоидная киста "Mature" endometrioid cyst | Зона 1 Zone 1 | 2 [1, 5] | 2 [0, 3] | 0 [0, 0] | 1 [0, 2] | 0 [0, 0] |
| | Зона 2 Zone 2 | 29 [18, 43] | 10 [6, 18] | 0 [0, 0] | 8 [5, 16] | 7 [5, 13] |
| | Зона 3 Zone 3 | 23 [12, 38] | 3 [1, 9] | 0 [0, 0] | 5 [3, 9] | 0 [0, 0] |
| «Старая» эндометриоидная киста "Old" endometrioid cyst | Зона 1 Zone 1 | 2 [1, 3] | 0 [0, 1] | 0 [0, 0] | 2 [1, 4] | 0 [0, 0] |
| | Зона 2 Zone 2 | 18 [13, 23] | 5 [1, 14] | 0 [0, 0] | 9 [6, 15] | 9 [5, 16] |
| | Зона 3 Zone 3 | 19 [14, 27] | 1 [0, 3] | 0 [0, 0] | 5 [3, 11] | 0 [0, 0] |

ЭНАМ, составляющие клеточный центр управления гомеостазом ткани ЭГ, представлены противовоспалительной субпопуляцией (M2) и не предназначены для реализации фагоцитоза. Обратим внимание на особенности корреляционных связей между макрофагами в различных зонах (рис. 4). Обнаружены положительные корреляционные связи между макрофагами, располагающимися в маточном эпителии и строме эндометриоидной выстилки, а также между макрофагами в строме эндометриоидной выстилки и подлежащей фиброзной прослойке. Вероятно, именно строма эндометриоидной выстилки

является основным местом локализации ЭНАМ, откуда они уже распространяются в маточный эпителий и подлежащую фиброзную прослойку.

Изучив характер корреляционных связей между макрофагами и другими клеточными популяциями, выявили две разнонаправленные связи с лимфоцитами: отрицательную корреляционную связь между внутриэпителиально расположенными макрофагами и лимфоцитами и положительную корреляционную связь между макрофагами и лимфоцитами подлежащей фиброзной прослойки. Помимо этого, макрофаги подлежащей

фиброзной прослойки и стромы эндометриоидной выстилки имеют отрицательные корреляционные связи с нейтрофилами в маточном эпителии и строме эндометриоидной выстилки.

Учитывая тот факт, что ЭНАМ относятся к противовоспалительному фенотипу, наличие отрицательных корреляционных связей с гранулоцитами, являющимися морфологическим субстратом острого воспаления, вполне очевидно.

Сидерофаги на этом этапе формируют следующие корреляционные связи: отрицательные с нейтрофилами в маточном эпителии и строме эндометриоидной выстилки, а положительную – с нейтрофилами подлежащей фиброзной прослойки. Вероятно, увеличение количества нейтрофилов и постепенное распространение их в подлежащую фиброзную прослойку создает условия для ее уплотнения за счет отека, вызывающего

компрессию сосудов, что нарушает кровоснабжение, устранение последствий которых возможно за счет сидерофагов.

Таким образом, увеличение количества нейтрофилов является морфологическим проявлением острой воспалительной реакции на повреждение прилежащей тека-стромы в ходе роста эндометриоидной кисты яичника. Отек и уплотнение подлежащей фиброзной прослойки создают условия для необходимости поляризации ЭНАМ с активацией функции фагоцитоза [9]. Возможность поляризации макрофагов в ткани эндометрия посредством IL-6 показана M.F. Nie и соавт. [10]. Положительная корреляционная связь между сидерофагами и макрофагами стромы эндометриоидной выстилки подтверждает зависимость данных клеточных популяций друг от друга, что говорит о возможности перехода представителей макрофагального клеточного центра из одного фенотипа в другой.

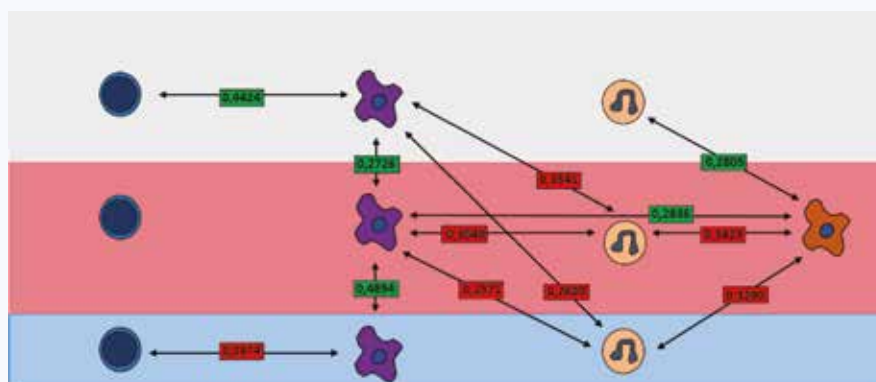


Рис. 4. Корреляционные связи макрофагов и сидерофагов в стенке «молодой» эндометриоидной кисты
Fig. 4. Macrophage and siderophage correlations in the wall of "immature" endometrioid cyst

Структура корреляционных связей количеств клеточного микроокружения «зрелой» эндометриоидной кисты

Отличия «зрелой» эндометриоидной кисты от «молодой» заключаются в следующем: поверхность эндометриоидной выстилки становится ровной и больше не имеет сосочковых выростов. Покровный маточный эпителий уплощен, ядра эпителиоцитов менее интенсивно окрашены; эпителий обильно инфильтрирован макрофагами, лимфоцитами и нейтрофилами. Строма эндометриоидной выстилки имеет более выраженную полиморфноклеточную инфильтрацию; преимущественно вокруг сосудов имеются группы сидерофагов, возрастает плотность инфильтрации нейтрофилами и эозинофилами (см. таблицу). Маточные железы в строме эндометриоидной выстилки отсутствуют. Подлежащая фиброзная прослойка, отделяющая ЭГ от тека-стромы яичника, представлена плотной соединительной тканью без прослоек рыхлой соединительной ткани, как это наблюдалось в «молодой» эндометриоидной кисте яичника (см. рис. 2б).

Корреляционные связи между макрофагами в различных зонах сохраняют свое количество, расположение и характер, однако меняется их сила. Так, между внутриэпителиальными макрофагами и макрофагами стромы эндометриоидной выстилки наблюдается значительное ослабление силы корреляционной связи; однако меж-

ду макрофагами стромы эндометриоидной выстилки и подлежащей фиброзной прослойки сила связи, наоборот, возрастает. Как уже было сказано, макрофагальный клеточный центр играет ведущую роль в поддержании гомеостаза ЭГ, однако при «созревании» эндометриоидной кисты формируемые связи между макрофагами и другими морфологическими структурами претерпевают изменения. Ослабление силы связи между макрофагами стромы эндометриоидной выстилки и внутриэпителиальными макрофагами совпадает с результатами описательной микроскопии – внутренняя поверхность кисты теряет сосочкообразную структуру в поверхностных отделах, а маточный эпителий значительно уплощается. ЭГ, реагируя на циклические изменения гормонального фона, способна менструировать. Данный процесс может пройти бесследно для любой поверхностно лежащей гетеротопии, но только не для эндометриоидной кисты яичника. По сути, все продукты менструального распада оказываются заключенными в ограниченной полости без возможности выхода, что с каждой последующей менструацией повышает давление внутри кисты. Подобные условия неблагоприятно сказываются на эндометриоидной выстилке ввиду того, что постоянное давление провоцирует гипоксию с последующим формированием склеротических изменений в данной области, что также отражается и на подлежащей фиброзной прослойке. Данные изменения создают неблагоприятный фон для нормального

функционирования макрофагального клеточного центра. Следовательно, атрофия поверхностного отдела эндометриоидной выстилки кисты яичника показывает, что макрофагальный клеточный центр уже не в состоянии поддерживать ее гомеостаз на должном уровне. В свою очередь формирование связи большей силы между макрофагами стромы эндометриоидной выстилки и подлежащей фиброзной прослойки говорит об усилении влияния макрофагального клеточного центра на барьерную функцию, что, вероятно, отражает несостоятельность ее функции к этому моменту. И действительно, при оценке гистологических срезов наблюдается значительное уплотнение подлежащей фиброзной прослойки, в которой уже не встречаются участки рыхлой соединительной ткани. Помимо этого, определяется значительное увеличение количества гранулоцитов во всех зонах стенки эндометриоидной кисты, поэтому можно предположить, что барьерная функция фиброзной прослойки действительно нарушена. Между лимфоцитами и макрофагами количество связей увеличилось с двух до четырех, и они, как и в «молодой» эндометриоидной кисте разнонаправленные; соотношение положительных корреляционных связей к отрицательным в «молодой» эндометриоидной кисте составляет 1+/1- и сохраняется у «зрелой» эндометриоидной кисты, несмотря на увеличение количества связей (2+/2-). Так, сохраняются отрицательные корреляционные связи между макрофагами и гранулоцитами, однако частично меняется их расположение ввиду изменения гистоархитектоники эндометриоидной кисты, связанной с атрофией поверхностных отделов эндометриоидной выстилки и уплотнения подлежащей фиброзной стромы. Уплотнение фиброзной прослойки на границе тека-стромы и ткани ЭГ – это вынужденная мера макрофагального клеточного центра для сохранения гомеостаза ЭГ. Однако в последующем это приведет к более тяжелым последствиям, а именно к нарушению васкуляризации ЭГ, что проявляется нарушениями кровоснабжения в данной об-

ласти, для коррекции которых необходимы сидерофаги, в большом количестве определяемые в тканях «зрелой» эндометриоидной кисты.

Резкое увеличение количества сидерофагов – отличительный признак «зрелых» эндометриоидных кист, что может свидетельствовать о возникающих нарушениях кровоснабжения тканей гетеротопии. Существенные изменения претерпевают и корреляционные связи между сидерофагами и другими клеточными популяциями. Так, имеются три корреляционные связи между сидерофагами и лимфоцитами различных локализаций, при этом с внутриэпителиальными лимфоцитами прослеживается отрицательная связь, а с лимфоцитами стромы эндометриоидной выстилки и подлежащей фиброзной прослойки – положительная. Помимо этого, сидерофаги формируют уже две положительные корреляционные связи с макрофагами, сила которых также увеличивается. Эти изменения показывают, что сидерофаги – это представители клеточной популяции макрофагов, которые, вероятнее всего, посредством поляризации своего фенотипа перешли из противовоспалительной субпопуляции (M2) к провоспалительной субпопуляции (M1) для осуществления фагоцитоза гемосидерина и сохранения гомеостаза гетеротопии. Так или иначе, кровоснабжение ткани «зрелой» эндометриоидной кисты нарушено, что приводит к постепенной атрофии ее выстилки, начиная с наиболее отдаленных поверхностных отделов. С этого момента главная задача макрофагального клеточного центра – формирование достаточного количества сидерофагов, и теперь сидерофаг – одна из ключевых фигур в составе ткани ЭГ, что подтверждает значительное увеличение количества образуемых ими корреляционных связей в ткани «зрелой» эндометриоидной кисты в сравнении с «молодой» (рис. 5). Реперфузионное повреждение ткани ЭГ приводит к избыточному накоплению железосодержащих соединений, что в последующем вызывает уже вторичное повреждение посредством окислительного стресса [11, 12].

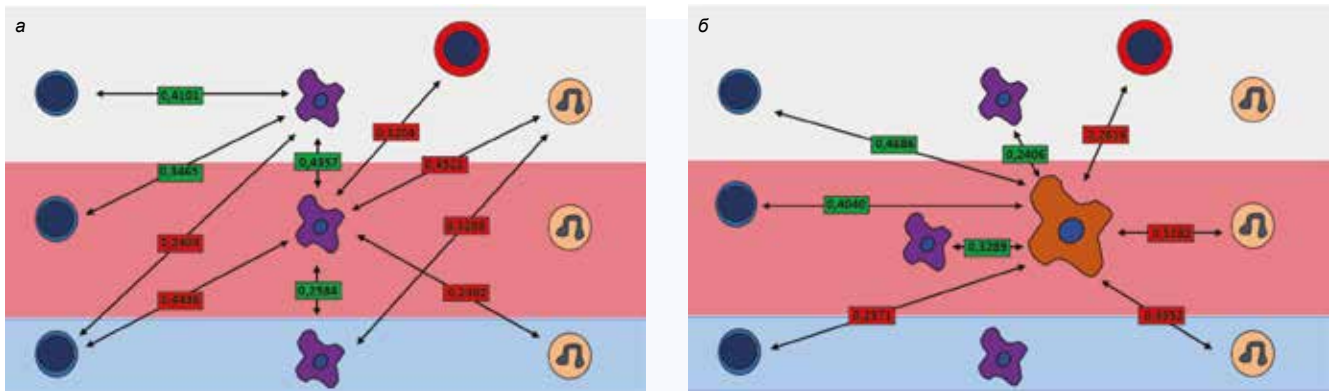


Рис. 5. Корреляционные связи макрофагов (а) и сидерофагов (б) в ткани «молодой» эндометриоидной кисты
Fig. 5. Macrophage (a) and siderophage (b) correlations in "mature" endometrioid cyst wall

Структура корреляционных связей количества клеточного микроокружения «старой» эндометриоидной кисты

В ходе эволюции «старая» эндометриоидная киста также приобретает ряд морфологических особенностей: поверхностный отдел эндометриоидной выстилки остается ровным и не имеет сосочкообразных выростов; покровный маточный эпителий также уплощен, однако в ча-

сти поля зрения уже отсутствует; внутриэпителиально по-прежнему располагается множество макрофагов, лимфоцитов и нейтрофилов. Строма эндометриоидной выстилки в сравнении со «зрелой» кистой истончена, имеет схожую по плотности полиморфноклеточную инфильтрацию; сидерофаги теперь располагаются не только вокруг сосудов микроциркуляторного русла, но и в более отдаленных фрагментах стромы, в том числе и в подлежащей фиброзной прослойке (см. таблицу). Маточные железы в

пределах стромы эндометриоидной выстилки отсутствуют. Подлежащая фиброзная прослойка, отделяющая ЭГ от тека-стромы яичника, представлена плотной соединительной тканью (см. рис. 2в).

Старение эндометриоидной кисты сопровождается продолжающимся изменением структуры корреляционных связей между одноименными клеточными популяциями. Макрофаги во всех исследуемых зонах больше не формируют корреляционных связей между собой, но все еще сохраняют ряд корреляционных связей с другими клеточными популяциями (рис. 6). Так, остается неизменным отрицательный характер связей между макрофагами и гранулоцитами. К моменту трансформации эндометриоидной кисты в «старую» количество корреляционных связей между данными клеточными популяциями снижается с четырех до трех. Также макрофаги продолжают сохранять корреляционные связи с лимфоцитами, однако структура этих связей меняется. Обнаружены три корреляционные связи различного характера между макрофагами и лимфоцитами, среди которых имеется одна отрицательная и две положительные (т. е. соотношение становится 2/1, а не 1/1, как это было ранее). Корреляционные связи сидерофагов с другими клеточными популяциями претерпевают колоссальные изменения. В сравнении с «молодой» и «зрелой» эндометриоидными кистами практически все корреляционные связи утрачены. К моменту формирования «старой» эндометриоидной кисты сохраняется един-

ственная положительная корреляционная связь между сидерофагами и макрофагами подлежащей фиброзной прослойки.

Таким образом, структура корреляционных связей макрофагального клеточного центра полностью разрушена. Пул резидентных ЭНАМ полностью истощен за счет поляризации до провоспалительного фенотипа (M1) и последующим образованием сидерофагов. Единичные макрофаги больше не способны поддерживать гомеостаз ЭГ, что отражается на ее морфологии в виде отсутствия сосочкообразных выростов; уплощенного покровного маточного эпителия, отсутствующего в некоторых полях зрения; истончения стромы эндометриоидной выстилки, в то время как подлежащая фиброзная прослойка представлена исключительно плотной соединительной тканью. Единственная положительная корреляционная связь между макрофагами подлежащей фиброзной прослойки и сидерофагами показывает, что фиброзная прослойка является наиболее стабильной структурой в «старой» эндометриоидной кисте, одна из функций которой на данный момент – это поддержание пула сидерофагов. Требуются особые механизмы для постоянного поддержания количества резидентных макрофагов, с учетом их органной специфичности [13], что в норме имеет место в зутопически расположенном эндометрии в отличие от аномально расположенной ЭГ.

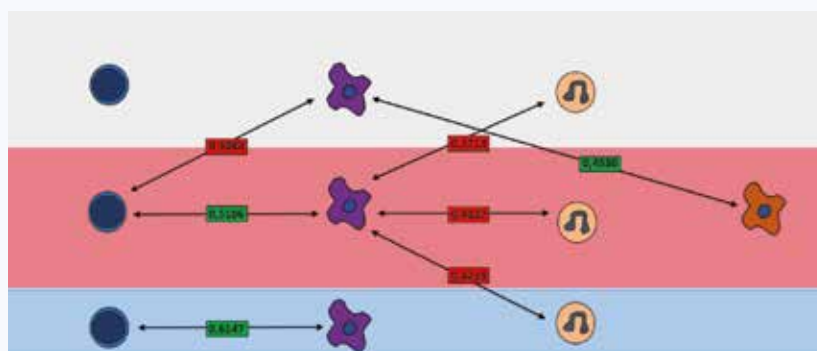


Рис. 6. Корреляционные связи макрофагов и сидерофагов в ткани «старой» эндометриоидной кисты
Fig. 6. Macrophage and siderophage correlations in "old" endometrioid cyst wall

Заключение

В данной работе показаны основные этапы взаимодействия макрофагального клеточного центра ЭГ с другими клеточными популяциями в ходе созревания и старения эндометриоидной кисты яичника. Недостаточная васкуляризация ЭГ, нарастание давления внутри кисты, а также постепенное уплотнение подлежащей фиброзной

прослойки ведут к атрофии эндометриоидной выстилки и неспособности макрофагального клеточного центра поддерживать гомеостаз, что приводит к его полному истощению за счет поляризации с последующим образованием сидерофагов. Таким образом, при отсутствии обновления пула ЭНАМ ЭГ со временем обречена на гибель за счет деструкции макрофагального клеточного центра поддержания гомеостаза.

Литература

1. Украинцев Р.В., Корнева Ю.С., Доросевич А.Е. Гематоэндометриальный конгломерат и изменение его микроокружения как первичный этап формирования эндометриоза брюшины. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2019;19(4):37–41. DOI: 10.17116/rosakush20191904137.
2. Украинцев Р.В., Корнева Ю.С., Доросевич А.Е. Макрофаг – центральное звено коммуникационной системы ткани эндометрия. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2019;8(4):74–80. DOI: 10.18499/2225-7357-2019-8-4-74-80.
3. Mantovani A., Sica A., Sozzani S., Allavena P., Vecchi A., Locati M. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol.* 2004;25:677–686. DOI: 10.1016/j.it.2004.09.015.
4. Mantovani A. Macrophage diversity and polarization: *In vivo* veritas. *Blood*. 2006;108(2):408–409. DOI: 10.1182/blood-2006-05-019430.
5. Thiruchelvam U., Dransfield I., Saunders P.T.K., Critchley H.O.D. The importance of the macrophage within the human endometrium. *J. Leukoc. Biol.* 2013;93(2):217–225. DOI: 10.1189/jlb.0712327.
6. Dmowski W.P., Gebel H., Braun D.P. Decreased apoptosis and sensitivity to macrophage mediated cytolysis of endometrial cells in endo-

- metriosis. *Hum. Reprod. Update.* 1998;4(5):696–701. DOI: 10.1093/humupd/4.5.696.
- Smith K.A., Pearson C.B., Hachey A.M., Xia D.L., Wachtman L.M. Alternative activation of macrophages in rhesus macaques (*Macaca mulatta*) with endometriosis. *Comp. Med.* 2012;62(4):303–310.
 - Capobianco A., Rovere-Querini P. Endometriosis, a disease of the macrophage. *Front. Immunol.* 2013;4:9. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00009.
 - Лямина С.В., Малышев И.Ю. Поляризация макрофагов в современной концепции формирования иммунного ответа. *Фундаментальные исследования.* 2014;(10):930–935.
 - Nie M.F., Xie Q., Wu Y.H., He H., Zou L.-J., She X.-L. et al. Serum and ectopic endometrium from women with endometriosis modulate macrophage M1/M2 polarization via the smad2/smads3 pathway. *J. Immunol. Res.* 2018;2018:6285813. DOI: 10.1155/2018/6285813.
 - Morris C.J., Earl J.R., Trenam C.W., Blake D.R. Reactive oxygen species and iron – a dangerous partnership in inflammation. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 1995;27(2):109–122. DOI: 10.1016/1357-2725(94)00084-O.
 - O'Connell M.J., Ward R.J., Baum H., Peters T.J. The role of iron in ferritin – and haemosiderin – mediated lipid peroxidation in liposomes. *Biochem. J.* 1985;229(1):135–139. DOI: 10.1042/bj2290135.
 - Hogg C., Horne A.W., Greaves E. Endometriosis-associated macrophages: origin, phenotype, and function. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2020;11:7. DOI: 10.3389/fendo.2020.00007.

References

- Ukraine R.V., Korneva Yu.S., Dorosevich A.E. Hemato-endometrial conglomerate and changes to its microenvironment as the primary stage of formation of peritoneal endometriosis. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2019;19(4):37–41 (In Russ.). DOI: 10.17116/rosakush20191904137.
- Ukraine R.V., Korneva Yu.S., Dorosevich A.E. Macrophage – the central link of the endometrial tissue communication system. *Journal of Anatomy and Gistopathology.* 2019;8(4):74–80 (In Russ.). DOI: 10.18499/2225-7357-2019-8-4-74-80.
- Mantovani A., Sica A., Sozzani S., Allavena P., Vecchi A., Locati M. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol.* 2004;25:677–686. DOI: 10.1016/j.it.2004.09.015.
- Mantovani A. Macrophage diversity and polarization: *In vivo* veritas. *Blood.* 2006;108(2):408–409. DOI: 10.1182/blood-2006-05-019430.
- Thiruchelvam U., Dransfield I., Saunders P.T.K., Critchley H.O.D. The importance of the macrophage within the human endometrium. *J. Leukoc. Biol.* 2013;93(2):217–225. DOI: 10.1189/jlb.0712327.
- Dmowski W.P., Gebel H., Braun D.P. Decreased apoptosis and sensitivity to macrophage mediated cytolysis of endometrial cells in endometriosis. *Hum. Reprod. Update.* 1998;4(5):696–701. DOI: 10.1093/humupd/4.5.696.
- Smith K.A., Pearson C.B., Hachey A.M., Xia D.L., Wachtman L.M. Alternative activation of macrophages in rhesus macaques (*Macaca mulatta*) with endometriosis. *Comp. Med.* 2012;62(4):303–310.
- Capobianco A., Rovere-Querini P. Endometriosis, a disease of the macrophage. *Front. Immunol.* 2013;4:9. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00009.
- Lyamina S.V., Malyshev I.Yu. Macrophage polarization in the modern concept of immune response development. *Fundamental Research.* 2014;(10):930–935 (In Russ.).
- Nie M.F., Xie Q., Wu Y.H., He H., Zou L.-J., She X.-L. et al. Serum and ectopic endometrium from women with endometriosis modulate macrophage M1/M2 polarization via the smad2/smads3 pathway. *J. Immunol. Res.* 2018;2018:6285813. DOI: 10.1155/2018/6285813.
- Morris C.J., Earl J.R., Trenam C.W., Blake D.R. Reactive oxygen species and iron – a dangerous partnership in inflammation. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 1995;27(2):109–122. DOI: 10.1016/1357-2725(94)00084-O.
- O'Connell M.J., Ward R.J., Baum H., Peters T.J. The role of iron in ferritin – and haemosiderin – mediated lipid peroxidation in liposomes. *Biochem. J.* 1985;229(1):135–139. DOI: 10.1042/bj2290135.
- Hogg C., Horne A.W., Greaves E. Endometriosis-associated macrophages: origin, phenotype, and function. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2020;11:7. DOI: 10.3389/fendo.2020.00007.

Информация о вкладе авторов

Украинец Р.В. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста.

Корнева Ю.С. – концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование.

Information on author contributions

Ukrainets R.V. – research concept and design, collection and processing of data, and writing the manuscript.

Korneva Yu.S. – research concept and design, writing the text, and editing the manuscript.

Сведения об авторах

Украинец Роман Вадимович, врач-патологоанатом, отделение клинической патологии № 2, Смоленский областной институт патологии; ассистент кафедры патологической анатомии, Смоленский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-0590-1399.

E-mail: ukrainets.roman@yandex.ru.

Корнева Юлия Сергеевна, канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии, Смоленский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-патологоанатом, отделение клинической патологии № 2, Смоленский областной институт патологии. ORCID 0000-0002-8080-904X.

E-mail: ksu1546@yandex.ru.

 **Корнева Юлия Сергеевна**, e-mail: ksu1546@yandex.ru.

Information about the authors

Roman V. Ukrainets, Pathologist, Department of Clinical Pathology No. 2, Smolensk Regional Institute of Pathology; Assistant Professor, Department of Pathological Anatomy, Smolensk State Medical University. ORCID 0000-0002-0590-1399.

E-mail: ukrainets.roman@yandex.ru.

Yulia S. Korneva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pathological Anatomy, Smolensk State Medical University; Pathologist, Department of Clinical Pathology No. 2, Smolensk Regional Institute of Pathology. ORCID 0000-0002-8080-904X.

E-mail: ksu1546@yandex.ru.

 **Yulia S. Korneva**, e-mail: ksu1546@yandex.ru.

Received October 27, 2020

Поступила 27.10.2020



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-92-97>
УДК 616.211-002-056.43-079.4

Дифференциальная диагностика эндотипов аллергического ринита

А.В. Климов, З.В. Салахутдинова, Н.А. Пронина, Г.А. Кузнецов

Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

Цель исследования: дифференциальная диагностика эндотипов аллергического ринита по ключевым аллергологическим показателям в смешанной группе пациентов.

Материал и методы. Обследованы 48 больных обоего пола в возрасте 18–60 лет с тремя эндотипами аллергического ринита: классическим, локальным и «двойным аллергическим». Осуществлялся сбор аллергологического анамнеза, включая информацию о наследственной отягощенности болезнями атопической природы, видеориноскопия, определение общего IgE в сыворотке крови, проведение кожных аллергопроб на предмет выявления сенсibilизации к аллергенам клещей домашней пыли и пыльцевым аллергенам, исследование показателей эозинофильного воспаления (эозинофильный катионный белок – ЭКБ, интерлейкин-5 – IL5, содержание эозинофилов в крови и назальном секрете).

Результаты. Содержание общего IgE в крови позволило разделить общую группу больных на две подгруппы: с высоким ($n = 22$) и низким значением содержания IgE ($n = 26$). У большинства пациентов в этих подгруппах наблюдались также противоположные показатели кожных аллергопроб: положительные – в случаях высокого IgE и наоборот. Уточняющее разделение общей группы с помощью кластерного анализа дало возможность категоризировать три подгруппы больных: с классическим аллергическим ринитом ($n = 22$), с локальным аллергическим ринитом ($n = 22$) и с «двойным аллергическим ринитом» ($n = 4$). Кроме того, выявлено статистически значимое увеличение частоты сопутствующего тревожного расстройства при локальном аллергическом рините.

Заключение. Результаты проведенных исследований раскрывают перспективы нового направления в изучении эндотипов аллергического ринита – исследование нейроиммунных взаимодействий в срыве аллергенной толерантности при данной патологии.

| | |
|--|---|
| Ключевые слова: | локальный аллергический ринит, воспаление, эозинофильный катионный белок, IL5, общий IgE, эозинофилы, кожные аллергопробы. Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. |
| Конфликт интересов: | авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. |
| Прозрачность финансовой деятельности: | никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. |
| Соответствие принципам этики: | информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом Сибирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 4314 от 19.10.2015 г.). |
| Для цитирования: | Климов А.В., Салахутдинова З.В., Пронина Н.А., Кузнецов Г.А. Дифференциальная диагностика эндотипов аллергического ринита. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2021;36(2):92–97. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-92-97 . |

Differentiating the endotypes in allergic rhinitis

Andrew V. Klimov, Zinaida V. Salahutdinova, Natalia A. Pronina,
Gleb A. Kuznetsov

Siberian State Medical University,
2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

Aim. The aim of the study was to differentiate the endotypes in allergic rhinitis by key allergy markers in a mixed group of patients.

Material and Methods. The study comprised a total of 48 patients, men and women, aged 18-60 years suffering from three endotypes of allergic rhinitis including the classic, local, and dual allergic rhinitis. The standard diagnostics of allergic rhinitis included taking a history of allergies, family history of allergic disease, video rhinoscopy, serum total IgE level assessment, allergy skin tests to house dust mite and pollen allergens, and study of eosinophilic inflammation parameters (eosinophil cationic protein, interleukin-5 (IL5), and eosinophil counts in blood and nasal secretion).

Results. Based on total IgE level, the general group of patients was divided to two subgroups: subgroup 1 comprised patients with high IgE level ($n = 22$); subgroup 2 comprised patients with low IgE level ($n = 26$). Most of patients in these groups had contradictory results of allergy skin tests i.e. positive allergy skin test results in case of high IgE level (group 1) and vice versa. Cluster analysis-based examinations of general group allowed to categorize three subgroups of patients: patients with classic allergic rhinitis ($n = 22$), local allergic rhinitis ($n = 22$), and dual allergic rhinitis ($n = 4$). Besides, an increased rate of anxiety disorder was found in patients with local allergic rhinitis ($p < 0.001$).

Conclusion. The obtained data showed promise for a new research trend in studying allergic rhinitis endotypes, namely: investigation of neuroimmune relationships in allergic tolerance disruption in the presence of this pathology.

| | |
|--|---|
| Keywords: | local allergic rhinitis, inflammation, eosinophil cationic protein, IL5, serum IgE, eosinophils, allergy skin test. |
| Conflict of interest: | the authors do not declare a conflict of interest. |
| Financial disclosure: | no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. |
| Adherence to ethical standards: | informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of the Siberian State Medical University (protocol No. 4314 from 19.10.2015) |
| For citation: | Klimov A.V., Salahutdinova Z.V., Pronina N.A., Kuznetsov G.A. Differentiating the endotypes in allergic rhinitis. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2021;36(2):92–97. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-92-97 . |

Введение

В современных согласительных ринологических документах аллергическому риниту отводится особое место [1]. Это связано не только с ростом заболеваемости и распространенности данной патологии, повышением экономических затрат на диагностику и лечение, но и с описанием наряду с известным классическим аллергическим ринитом новых эндотипов (патогенетических вариантов) болезни – локального аллергического ринита и «двойного аллергического ринита» [2, 3].

До настоящего времени не известны причины формирования новых эндотипов аллергического ринита. Возможно, это связано с особенностями эозинофильного воспаления [4–6], эпигеномными нарушениями [7], отличительными чертами иннервации различных аллергических органов-мишеней [8], т. к. установлено, что своеобразные аллергические эндотипы встречаются только в пределах органов респираторного тракта и конъюнктив. С целью дифференциальной диагностики эндотипов аллергического ринита были исследованы ключевые аллергологические показатели в смешанной группе пациентов.

Материал и методы

На первом этапе в смешанной группе больных обоего пола в возрасте 18–60 лет ($n = 85$) осуществлялся сбор аллергологического анамнеза, включая информацию о наследственной отягощенности болезнями атопической природы, видеориноскопия, определение общего IgE в сыворотке крови и проведение кожных аллергопроб на предмет выявления сенсibilизации к аллергенам клещей домашней пыли и пыльцевым аллергенам [9]. На этом этапе из общей группы были исключены пациенты с неаллергическим ринитом, включая ринит с эозинофильным синдромом [10, 11]. С учетом трудности дифференциальной диагностики аллергического ринита и неаллергического ринита с эозинофильным синдромом для исключения последнего принималось во внимание сочетание выраженной anosмии, превышение в назальном секрете эозинофилов более 25% и чрезмерное повышение эозинофильного катионного белка (ЭКБ) более 100 нг/мл.

Критериями исключения были: онкопатология, клиническая психопатология, аутоиммунные болезни, острые

инфекции, хроническая обструктивная болезнь легких, беременность, отсутствие информированного согласия на проведение исследований. Отобранная группа состояла из 48 человек (19 мужчин, 29 женщин), средний возраст $39 \pm 2,0$ лет. На интуитивном уровне было понятно, что в данную группу должны были попасть пациенты с классическим и локальным аллергическим ринитом. В качестве сопутствующей патологии принималась во внимание бронхиальная астма, а также пищевая аллергия и тревожное расстройство, которое верифицировалось согласно опроснику Spitzer [12].

На втором этапе в отобранной группе было проведено исследование показателей эозинофильного воспаления: эозинофилов крови и носовой слизи, содержания интерлейкина-5 (IL5) и ЭКБ в крови. Окраска и подсчет эозинофилов осуществлялся общепринятым методом, определение концентрации IL5 – иммунохемилюминесцентным способом с использованием набора ROCHE cobas e800602 ROCHE Diagnostics (Switzerland); нижний пороговый уровень чувствительности, заявленный производителем, составлял более 1,5 пг/мл. Концентрация ЭКБ оценивалась с помощью иммунофлуоресцентного анализа с набором IMMUNOCAP AR250 Phadia SAC (Sweden); нижний пороговый уровень чувствительности – более 0,5 нг/мл.

Полученные результаты обрабатывались при помощи пакета статистических программ SPSS 26.0 (IBM SPSS STATISTICS, США). Описание количественных показателей выполнялось с указанием медианы (Me), 25-го и 75-го квартилей (Q_1 ; Q_3), а описание качественных показателей – с приведением абсолютной и относительной

частоты встречаемости. Сравнение качественных показателей проводилось с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона. Для внутригруппового сравнения количественных показателей двух независимых выборок применялся U -критерий Манна – Уитни. Связь между количественными показателями оценивалась с помощью непараметрического метода ранговой корреляции Спирмена. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В общей группе обследованных больных было 34 пациента с круглогодичным, 8 – с сезонным и 6 – с комбинированным аллергическим ринитом. У 15 (31,2%) больных была легкая интермиттирующая форма болезни, у 27 (56,3%) – легкая персистирующая, у 5 (10,4%) – среднетяжелая интермиттирующая, у одного (2,1%) – среднетяжелая к тяжелой. У 29 (60,4%) пациентов в анамнезе была выявлена отягощенная семейная наследственность по atopическим болезням. Видеориноскопия, проведенная квалифицированным оториноларингологом, с определением характерных признаков аллергического воспаления слизистой носа, таких как отечность и синюшность, позволила судить о всех пациентах как о страдающих аллергическим ринитом вне зависимости от эндотипа (рис. 1).

На рисунке 2 представлены результаты исследования содержания общего IgE в крови больных, которые дали возможность разделить общую группу на две подгруппы: 1-ю – с высоким содержанием IgE – 254,5 (201; 370) ЕД/мл и 2-ю – с низким содержанием IgE – 38 (20; 78,3) ЕД/мл, $p < 0,001$.

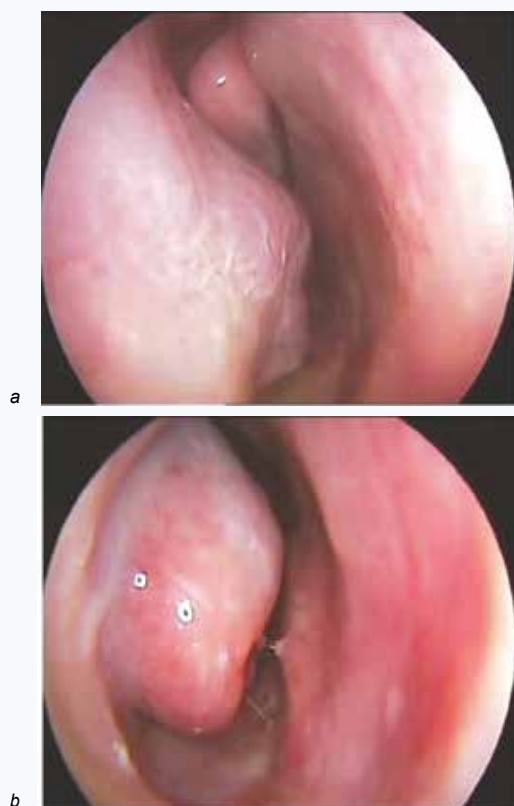


Рис. 1. Видеориноскопическая картина слизистой носа при аллергическом рините: классический ринит (а), локальный аллергический ринит (b)
Fig. 1. Rhinoscopy imaging in classic allergic rhinitis (a) and local allergic rhinitis (b)

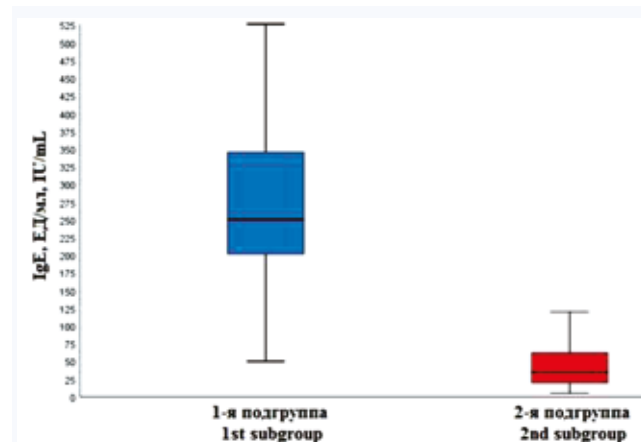


Рис. 2. Содержание общего IgE (ЕД/мл) в крови больных общей группы с аллергическим ринитом
Fig. 2. Serum IgE levels (IU/mL) in general group of patients with allergic rhinitis

У всех пациентов 1-й подгруппы (100%) и только у четырех (15,4%) 2-й подгруппы (у которых был диагностирован сезонный ринит) были положительные результаты аллергопроб. Разница была статистически значимой ($p < 0,001$). Данные о структуре сопутствующей патологии отражены в таблице 1. Как видно из таблицы 1, бронхиальная астма встречалась чаще во 2-й подгруппе, а пищевая аллергия – в 1-й. Однако оба показателя были недостаточны. Отмечено статистически значимое повышение частоты тревожного расстройства во 2-й подгруппе.

В таблице 2 отражено содержание общего IgE и показателей аллергического эозинофильного воспаления.

Таблица 1. Сопутствующая патология при аллергическом рините ($Me (Q_1; Q_3)$)

Table 1. Concomitant pathologies in allergic rhinitis ($Me (Q_1; Q_3)$)

| Сопутствующая патология Accompanying pathology | Общая группа, $n = 48$ General group, $n = 48$ | | 1-я подгруппа, $n = 22$ Subgroup 1, $n = 22$ | | 2-я подгруппа, $n = 26$ Subgroup 2, $n = 26$ | | p |
|---|---|------|---|------|---|------|--------|
| | n | % | n | % | n | % | |
| Бронхиальная астма Bronchial asthma | 10 | 20,8 | 2 | 9,1 | 8 | 30,8 | 0,084 |
| Пищевая аллергия Food allergy | 8 | 16,7 | 6 | 27,3 | 2 | 7,7 | 0,119 |
| Тревожное расстройство Anxiety disorder | 22 | 45,8 | 4 | 18,2 | 18 | 69,2 | <0,001 |

Таблица 2. Содержание общего IgE и показателей эозинофильного воспаления ($Me (Q_1; Q_3)$)

Table 2. Serum IgE levels and eosinophilic inflammation characteristics ($Me (Q_1; Q_3)$)

| Показатели Parameters | Общая группа, $n = 48$ General group, $n = 48$ | 1-я подгруппа, $n = 22$ Subgroup 1, $n = 22$ | 2-я подгруппа, $n = 26$ Subgroup 2, $n = 26$ | p |
|--|---|---|---|--------|
| IgE, ЕД/мл IgE, IU/mL | 106 (34,3; 247,5) | 254,5 (201; 370) | 38 (20; 78,3) | <0,001 |
| IL5, пг/мл, pg/mL | 3,35 (2,2; 4,4) | 3,25 (2,3; 4,6) | 3,5 (1,9; 4,4) | 0,583 |
| ЭКБ, нг/мл ECP, ng/mL | 36 (28; 44) | 34 (27,75; 40,5) | 39 (28,5; 46,5) | 0,263 |
| Эозинофилы крови, % Blood eosinophils, % | 5 (3; 6,8) | 5 (3,8; 7) | 5 (3; 6,3) | 0,487 |
| Эозинофилы носового секрета, % Nasal eosinophils, % | 8,5 (5,3; 11) | 8 (5,8; 12) | 9,5 (5; 11) | 0,795 |

Как видно из таблицы 2, за исключением содержания общего IgE, о чем было сказано выше, достоверной разницы в содержании исследованных показателей эозинофильного воспаления в подгруппах аллергического ринита не обнаружено.

При проведении корреляционного анализа в 1-й подгруппе выявлена достоверная ($p < 0,001$) связь средней силы ($r = 0,644$) между содержанием эозинофилов крови и назального секрета. Статистически значимые результаты анализа средней силы во 2-й подгруппе отражены в таблице 3.

Таблица 3. Корреляции между показателями во 2-й подгруппе

Table 3. Correlations between the parameters in subgroup 2

| Показатели Parameters | IL5 | | ЭКБ ECP | | Эозинофилы крови Blood eosinophils | |
|--|------|-------|------------|-------|---------------------------------------|-------|
| | r | p | r | p | r | p |
| ЭКБ ECP | 0,41 | 0,038 | – | – | – | – |
| Эозинофилы крови Blood eosinophils | – | – | 0,427 | 0,029 | – | – |
| Эозинофилы назального секрета Nasal eosinophils | – | – | – | – | 0,559 | 0,003 |

Как видно из результатов проведенного корреляционного анализа, при аллергическом рините имеется достоверная связь средней силы между показателями эозинофильного воспаления.

Для уточнения распределения больных был проведен кластерный анализ – классификационный многомерный анализ, который предназначен для объединения разных переменных в кластеры (классы) таким образом, чтобы в один кластер попадали максимально схожие переменные, при этом переменные в различных кластерах максимально отличались друг от друга. Уточняющее разделение общей группы с помощью кластерного анализа дало возможность получить три подгруппы больных: с классическим аллергическим ринитом ($n = 22$), локальным аллергическим ринитом ($n = 22$) и «двойным аллергическим ринитом» ($n = 4$).

Обсуждение

Локальный аллергический ринит является новым заболеванием, актуальным для современной аллергологии, оториноларингологии и ринологии [13]. Внимание специалистов в течение последних 10 лет привлек тот факт, что у части пациентов с аллергическим ринитом не наблюдалось повышения общего IgE, положительных аллергопроб и сопутствующих атопических болезней вне респираторного тракта [14]. Эти больные долгие годы относились к группе неаллергических ринитов и получали неадекватную терапию.

В нашем исследовании пациенты 1-й подгруппы демонстрируют все черты классического аллергического ринита, пациенты 2-й подгруппы – черты локального аллергического ринита, а четверо больных – «двойного аллергического ринита». Это относится, прежде всего, к содержанию общего IgE и показателям кожных аллергопроб. Однако для дифференциальной диагностики трех эндотипов ринита проблемой является то, что при неаллергических ринитах тоже нет повышения IgE и положительных аллергопроб. Видеориноскопия с известной

вероятностью дает возможность выявлять аллергический характер воспаления слизистой нижней раковины носа, но не может служить критерием дифференциации трех эндотипов аллергического ринита. Показатели эозинофильного воспаления, по нашим данным, продемонстрировали свою идентичность при всех эндотипах, т. е. они не могут служить основой дифференциальной диагностики.

Разработан «золотой стандарт» диагностики локального аллергического ринита [2, 15] путем провокационных ингаляций с причинно-значимыми аллергенами [16]. Метод является высокочувствительным и специфичным, однако пока он не нашел своего широкого распространения.

Литература / References

1. Wise S.K., Lin S.Y., Toskala E., Orlandi R.R., Akdis A.A., Alt J.A. et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2018;8(2):108–352. DOI: 10.1002/alr.22073.
2. Maoz-Segal R., Machnes-Maayan D., Veksler-Offengenden I., Frizinsky S., Hajyahia S., Agmon-Levin N.S. Local allergic rhinitis: An old story but a new entity. In book: Rhinosinusitis; by ed. B.S. Gendeh, M. Turkalj. London: IntechOpen; 2019:1–9. DOI: 10.5772/intechopen.86212.
3. Климов А.В., Калюжин О.В., Климов В.В., Свиридова В.С. Аллергический ринит и феномен энтопии. *Бюллетень сибирской медицины.* 2020;19(3):137–143. DOI: 10.20538/1682-0363-2020-3-137-143. Klimov A.V., Kalyugin O.V., Klimov V.V., Sviridova V.S. Allergic rhinitis and the phenomenon of entopy. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2020;19(3):137–143 (In Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2020-3-137-143.
4. Chen Y., Yang M., Deng J., Wang K., Shi J., Sun Y. Elevated levels of activated and pathogenic eosinophils characterize moderate-severe house dust mite allergic rhinitis. *J. Immunol. Res.* 2020;8085615. DOI: 10.1155/2020/8085615.
5. Kirgezen T., Server E.A., Turanoğlu F.S., Yiğit Ö., Uzun H., Durmuş S. Salivary eosinophil cationic protein in allergic rhinitis. *Turk. Arch. Otorhinolaryngol.* 2019;57(2):91–94. DOI: 10.5152/tao.2019.4127.
6. Crestani E., Lohman I.C., Guerra S., Wright A.L., Halonen M. Association of IL-5 cytokine production and in vivo IgE levels in infants and parents. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007;120(4):820–826. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.05.033.
7. Bellanti J.A., Settiple R.A. Genetics, epigenetics, and allergic disease: A gun loaded by genetics and a trigger pulled by epigenetics. *Allergy and Asthma Proc.* 2019;40(2):73–75. DOI: 10.2500/aap.2019.40.4206.
8. Voisin T., Bouvier A., Chiu I.V. Neuro-immune interactions in allergic diseases: Novel targets for therapeutics. *Int. Immunol.* 2017;29(6):247–261. DOI: 10.1093/intimm/dxx040.
9. Klimov V.V. From basic to clinical immunology. Springer Nature: Cham; 2019:377. DOI: 10.1007/978-3-030-03323-1.

Информация о вкладе авторов

Климов А.В. предложил концепцию исследования и его протокол, организовал сбор данных и проведение видеориноскопии.

Салахутдинова З.В., Пронина Н.А. провели исследование показателей эозинофильного воспаления, IgE, постановку кожных аллергопроб.

Кузнецов Г.А. осуществил исследование эозинофилов крови и назального секрета и статистическую обработку всех данных.

Все авторы участвовали в анализе результатов, написании черновика, обсуждении текста статьи и ее положений.

Сведения об авторах

Климов Андрей Владимирович, канд. мед. наук, ассистент кафедры оториноларингологии, доцент кафедры иммунологии и аллергологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-2776-5834.

E-mail: klimov.lor@mail.ru.

Заключение

До настоящего времени не известны механизмы срыва аллергенной толерантности при локальном аллергическом рините и их отличие от классического ринита. Тот факт, что нами выявлена достоверная частота тревожного расстройства при локальном рините, может свидетельствовать о вовлеченности в патогенез этого эндотипа нейтроиммунной системы, т. е. системы нейротрансмиттеров [17, 18], что требует дальнейших углубленных исследований. Отдельные поисковые работы, проведенные в этом направлении, показали новизну и актуальность данной области исследований [19, 20].

10. Ellis A.K., Keith P.K. Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2006;6(3):215–220. DOI: 10.1007/s11882-006-0037-0.
11. Kramer M.F., Burow G., Pfrogner E., Rasp G. *In vitro* diagnosis of chronic nasal inflammation. *Clin. Exp. Allergy.* 2004;34(7):1086–1092. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2004.01989.x.
12. Spitzer R.L., Kroenke K., Williams J.B.W., Lowe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder. The GAD-7. *Arch. Intern. Med.* 2006;166(10):1092–1097. DOI: 10.1001/archinte.166.10.1092.
13. Powe D.G., Bonnin A.J., Jones N.S. 'Entopy': local allergy paradigm. *Clin. Exp. Allergy.* 2010;40(7):987–997. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2010.03536.x.
14. Rondón C., Canto G., Blanca M. Local allergic rhinitis: A new entity, characterization and further studies. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2010;10(1):1–7. DOI: 10.1097/ACI.0b013e328334f5fb.
15. Eguluz-Gracia I., Pérez-Sánchez N., Bogas G., Campo P., Rondón C. How to diagnose and treat local allergic rhinitis: A challenge for clinicians. *J. Clin. Med.* 2019;8(7):1062. DOI: 10.3390/jcm8071062.
16. Wojas O., Samoliński B., Krzych-Falta E. Local allergic rhinitis: nasal allergen provocation testing as a good tool in the differential diagnosis. *Int. J. Occup. Environ. Health.* 2020;33(2):241–246. DOI: 10.13075/ijoh.1896.01503.
17. Hodo T.W., de Aquino M.T.P., Shimamoto A., Shanker A. Critical neurotransmitters in the neuroimmune network. *Front. Immunol.* 2020;11:1869. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01869.
18. Kabata H., Artis D. Neuro-immune crosstalk and allergic inflammation. *J. Clin. Invest.* 2019;129(4):1475–1482. DOI: 10.1172/JCI124609.
19. Gostner J.M., Becker K., Kofler H., Strasser B., Fuchs D. Tryptophan metabolism in allergic disorders. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2016;169(4):203–215. DOI: 10.1159/000445500.
20. Gotovina J., Pranger C.L., Jensen A.N., Wagner S., Kothgassner O.D., Mothes-Luksch N. et al. Elevated oxytocin and noradrenaline indicate higher stress levels in allergic rhinitis patients: Implications for the skin prick diagnosis in a pilot study. *PLoS One.* 2018;13(5):e0196879. DOI: 10.1371/journal.pone.0196879.

Information on author contributions

Klimov A.V. proposed the concept and protocol of the study, organized accumulation of data, and performed video rhinoscopy.

Salahutdinova Z.V. and Pronina N.A. performed study of eosinophilic inflammation, IgE tests, and clinical allergic skin tests.

Kuznetsov G.A. studied blood and nasal eosinophil counts and performed statistical analysis of data. All authors contributed to analysis of the results, writing the draft of the manuscript, and discussing the text and essential content of the article.

Information about the authors

Andrew V. Klimov, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Oto-Rhino-Laryngology; Associate Professor, Department of Immunology and Allergology, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0002-2776-5834.

E-mail: klimov.lor@mail.ru.

Салахутдинова Зинаида Владимировна, аспирант кафедры иммунологии и аллергологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-9087-2555.

E-mail: zina-volujko@yandex.ru.

Пронина Наталья Александровна, канд. мед. наук, ассистент кафедры иммунологии и аллергологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-4225-0182.

E-mail: pronin1998@yandex.ru.

Кузнецов Глеб Александрович, студент 6-го курса медико-биологического факультета, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-9443-7224.

E-mail: kuznetsov.gleb199710@gmail.com.

 **Климов Андрей Владимирович**, e-mail: klimov.lor@mail.ru.

Zinaida V. Salahutdinova, Postgraduate Student, Department of Immunology and Allergology, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0001-9087-2555.


E-mail: zina-volujko@yandex.ru.

Natalia A. Pronina, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Immunology and Allergology, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0003-4225-0182.

E-mail: pronin1998@yandex.ru.

Gleb A. Kuznetsov, Undergraduate Student, Medico-Biological Faculty, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0002-9443-7224.

E-mail: kuznetsov.gleb199710@gmail.com.

 **Andrew V. Klimov**, e-mail: klimov.lor@mail.ru.

Received March 15, 2021

Поступила 15.03.2021



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-98-106>

УДК 616.61-002.3-002.2-036.82/83-053.2(1-21)

Опыт реабилитации детей с хроническим пиелонефритом в условиях промышленного города

Ю.В. Фаткина¹, Н.П. Степаненко¹, О.Г. Берестнева², И.А. Лызин²

¹ Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства, 636035, Российская Федерация, Томская обл., Северск, ул. Мира, 4

² Национальный исследовательский Томский политехнический университет, 634050, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 30

Аннотация

Неизменно высокая частота патологии органов мочевой системы у детей диктует необходимость поиска новых методов лечения и профилактики пиелонефритов.

Цель: изучить некоторые клинико-лабораторные показатели состояния здоровья у детей с хроническим пиелонефритом, проживающих в условиях промышленного города Томска, и оценить эффективность различных схем восстановительного лечения.

Материал и методы. Проведено нефроурологическое обследование 58 детей в возрасте от 7 до 12 лет, имеющих диагноз: хронический пиелонефрит. Использовались две схемы, в которые входили прием минеральной воды и физиотерапевтические методы лечения.

Результаты и обсуждение. Выявлено до лечения: оксалатурия – у 22,41% детей, микроэритроцитурия – у 17,24% детей, а также значимое увеличение содержания нитратов/нитритов в сыворотке крови и в утренней порции мочи, микроальбуминурия (МАУ), что свидетельствует о нестабильности цитомембран, воспалительном процессе в почечной ткани.

Заключение. Назначение маломинерализованной хлоридно-сульфатной магниево-натриевой воды в комплексе с лечебной физической культурой, ручным массажем, аппликациями сапропеля, интерференц-терапией, энтеральной оксигенотерапией приводит к нормализации указанных показателей в основной группе (ОГ).

| | |
|--|---|
| Ключевые слова: | хронический пиелонефрит, дети, лечение, реабилитация, нестабильность цитомембран, оксид азота, микроальбуминурия, минеральная вода, физиотерапевтические методы |
| Конфликт интересов: | авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. |
| Прозрачность финансовой деятельности: | никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. |
| Соответствие принципам этики: | информированное согласие получено от каждого законного представителя пациента. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Сибирского федерального научно-клинического центра Федерального медико-биологического агентства (протокол № 2 от 11.04.2014 г.). |
| Для цитирования: | Фаткина Ю.В., Степаненко Н.П., Берестнева О.Г., Лызин И.А. Опыт реабилитации детей с хроническим пиелонефритом в условиях промышленного города. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2021;36(2):98–106. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-98-106 . |

Experience of rehabilitation in children with chronic pyelonephritis living in industrial city

Julia V. Fatkina¹, Nina P. Stepanenko¹, Olga G. Berestneva², Ivan A. Lyzin²

¹ Siberian Federal Scientific and Clinical Center of Federal Medical and Biological Agency, 4, Mira str., Seversk, 636035, Russian Federation

² National Research Tomsk Polytechnic University, 30, Lenina ave., Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

The consistently high frequency of pathology of urinary system in children dictates the need to find new methods for the treatment and prevention of pyelonephritis.

Goal. To study clinical and laboratory indicators of health status in children with chronic pyelonephritis living in the industrial city of Tomsk and evaluate the effectiveness of various rehabilitation treatment regimens.

Material and Methods. The kidney and urology examinations were performed in 58 children with a diagnosis of chronic pyelonephritis aged 7 to 12 years. Two treatment schemes including administration of mineral water and physiotherapy were used.

Results and Discussion. The following symptoms were detected before treatment: oxaluria in 22.41% of children, microhematuria in 17.24% of children, significant increase in serum and morning urine nitrate/nitrite levels, and microalbuminuria suggesting the instability of cell membranes and inflammatory process in renal tissue.

Conclusion. The administration of low-mineralized magnesium-sodium chloride-sulfate water in combination with physical therapy, manual massage, sapropel applications, interference therapy, and enteric oxygen therapy lead to normalization of clinical and laboratory health status indicators in the main group of patients.

| | |
|--|---|
| Keywords: | chronic pyelonephritis, children, treatment, rehabilitation, cell membrane instability, nitric oxide, microalbuminuria, mineral water, physiotherapy methods. |
| Conflict of interest: | the authors do not declare a conflict of interest. |
| Financial disclosure: | no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. |
| Adherence to ethical standards: | informed consent was obtained from each legal representative of patient. The study was approved by the Local Ethics Committee of Siberian Federal Scientific and Clinical Center of Federal Medical and Biological Agency (protocol No. 2 from 11.04.14). |
| For citation: | Fatkina J.V., Stepanenko N.P., Berestneva O.G., Lyzin I.A. Experience of rehabilitation in children with chronic pyelonephritis living in industrial city. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2021;36(2):98–106. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-98-106 . |

Введение

Уровень распространения заболеваний органов мочевой системы в детской популяции остается стабильно высоким [1], особенно в промышленных городах [1, 2]. Согласно статистическим материалам по общей заболеваемости детского населения России (0–4 лет), в 2017 г. болезни мочеполовой системы составляли до 9191,0 на 100 000 детского населения (0–14 лет) [3], где ведущее место принадлежало пиелонефриту [2]. Значительную роль в развитии почечной патологии имеет воздействие неблагоприятных антенатальных [4], экологических факторов [2, 5].

Одной из главных задач современной медицины является поиск новых подходов к профилактике и лечению хронических пиелонефритов. Немедикаментозные методы лечения (внутренний прием минеральной воды, физиотерапия) занимают достойное место в комплексном лечении хронических заболеваний почек, благодаря возможности этапного длительного применения, хорошей

переносимости, редким побочным действиям. Минеральные воды обоснованно и успешно применяются при заболеваниях почек и мочевыводящих путей, значительно повышают эффективность медицинской реабилитации у больных с хроническим пиелонефритом, что подтверждено многочисленными авторами [1, 6, 7].

Минеральные воды, обогащенные ионами кальция, магния, обладают противовоспалительным, гипоаллергенным действием, уменьшают проницаемость мембран, регулируют осмотический гомеостаз клеток. Кроме того, ионы магния являются антагонистами оксалата кальция [8]. Наличие гидрокарбоната в применяемой минеральной воде способствует растворению и удалению слизи из мочевыводящих путей [7], оказывает диуретическое действие [9].

Цель исследования: изучить некоторые клинико-лабораторные показатели состояния здоровья у детей с хроническим пиелонефритом, проживающих в условиях промышленного города Томска, и оценить эффективность различных схем восстановительного лечения.

Материал и методы

Исследование проводили на территории промышленных городов Томск и Северск, где средняя величина суммарного показателя загрязнения почвы (СПЗ) – 51 [10], интервал от 32 до 127 показывает высокую степень загрязнения с опасным уровнем заболеваемости, особенно у детей [11]. Для г. Томска характерно загрязнение почв химическими элементами с превышением фоновых концентраций (коэффициенты концентрации – КК Yb₃, Cs₃, Cr_{2,6}, Lu_{2,5}, Th₂, Ce_{1,7}, Hf_{1,7}, Sm_{1,5}, La_{1,5}, Sc_{1,5}, U_{4,8}, Rb_{4,5}, Ba_{4,4}, Tb₈, Br₇, Sb_{5,4}, Ta_{5,3}, Pb_{3,5}, Sb_{5,4}, Ta_{5,3}, Hg₂, Sn₂) [10, 12]. В окрестностях с. Лучаново Томской области в среднем валовое содержание химических элементов первого и второго классов опасности ниже предельно допустимых концентраций (ПДК) и ориентировочно допустимых концентраций (ОДК) для почв и не представляет опасности для окружающей природы [13]. Уровни показателей проб питьевой воды в г. Томске, г. Северске и с. Лучаново не превышают ПДК [14–16]. Обследованы 58 детей, проживающих в промышленном городе Томске, в возрасте от 7 до 12 лет (средний возраст составил 9,45 ± 0,6 лет) после подписания законным представителем ребенка добровольного информированного согласия, не имеющих противопоказаний к физиотерапевтическому лечению, с верифицированным диагнозом: хронический пиелонефрит, стадия клинико-лабораторной ремиссии. Функция почек сохранена. Указанные условия явились критериями включения. Все дети находились на диспансерном наблюдении в поликлиниках по месту жительства. Диагноз устанавливался после нефроурологического обследования в условиях нефрологического отделения стационара. Критерии исключения были следующими: хронический вторичный пиелонефрит в стадии обострения, хронический калькулезный пиелонефрит, наличие рефлюкс-нефропатии, хронической почечной болезни, сопутствующие соматические заболевания в стадии обострения, индивидуальная непереносимость лечебных факторов, общие противопоказания для физиолечения.

Дополнительно к стандартному обследованию [17] спектрофотометрическим методом определяли содержание нитратов/нитритов в моче, иммунохроматографическим экспресс-тестом (M-ALBU-CHECK-1) – микроальбумин в моче, с помощью реакции с тиабарбитуровой кислотой – содержание малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови и в моче.

Лечение проводили в условиях детского реабилитационного отделения на базе Филиала ТНИИКиФ ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России в течение 24 дней. После стационарного лечения обострения в условиях нефрологического отделения ОГАУЗ Детской больницы № 1 дети в течение первых 3–5 дней после выписки поступали на второй этап реабилитации в детское отделение в стадии клинико-лабораторной ремиссии. Через 6–12 мес. после курса медицинской реабилитации детям проводилось аналогичное контрольное обследование. Группы наблюдения были сопоставимы по возрасту, полу, длительности заболевания и выраженности патологического процесса, месту постоянного проживания (г. Томск или г. Северск), $p > 0,05$.

Основную группу (ОГ) составили 26 детей (средний возраст – 9,46 ± 0,7 лет, средняя длительность заболевания – 4,8 года). Дети, входящие в ОГ ($n = 26$), получали комплекс, включающий диету – стол № 1, лечебную физкультуру ежедневно, внутренний прием маломинара-

лизованной хлоридно-сульфатной магниевно-натриевой воды, ручной массаж пояснично-крестцовой области, аппликации сапропеля на поясничную область, на курс по 10 процедур, проводимых через день, интерференц-терапию по поперечно-перекрестной методике на зону L2-S1 и верхнюю треть передней поверхности бедер частотой 90–100 Гц, 10 ежедневных процедур, кислородный коктейль ежедневно.

Группу сравнения (ГС) составили 32 ребенка (средний возраст – 9,44 ± 0,6 лет, средняя длительность заболевания – 5,09 лет), которые получали аналогичный комплекс, но без приема минеральной воды.

Дизайн исследования – простое, рандомизированное, наблюдательное, ретроспективное, сравнительное исследование.

Контрольную группу (КГ) составили 20 соматически здоровых детей (I и II группы здоровья, средний возраст – 9,41 ± 0,6 лет) без изменений в мочевоом осадке, проживающих в «условно чистом» районе – с. Лучаново.

Для статистической обработки полученных данных использовали программу STATISTICA for Windows 10. Для количественных показателей рассчитывали среднее (M) и стандартную ошибку среднего (m), медиану и квартили $Me [Q_1–Q_3]$. Для качественных признаков вычисляли абсолютные и относительные частоты (%). Различия между двумя группами определяли с использованием t -критерия Стьюдента для сравнения средних значений двух выборок, имевших нормальное распределение, и с применением критерия Манна – Уитни в случае неизвестного закона распределения. Для проверки значимости различия качественных данных использовали критерий χ -квадрат (или точный критерий Фишера в тех случаях, когда χ -квадрат провести невозможно). Оценку динамики показателей проводили по непараметрическому критерию Вилкоксона. Статистическую значимость различий между группами в двух независимых выборках определяли с использованием поправки Бонферрони. Значения $p < 0,05$ рассматривали как диагностически значимые.

Результаты и обсуждение

Анализ анамнеза исследуемых групп детей показал, что 46,93% детей, проживающих в экологически неблагоприятном районе, имели отягощенный наследственный анамнез по заболеваниям органов мочевой системы; 27,58% матерей, 13,79% отцов и 28,57% sibсов имели в анамнезе пиелонефрит, что выше, чем в «условно чистом» районе (15, 5 и 6,66% соответственно, $p < 0,001$). Аномалии развития мочеполовой системы встречаются у 9,48% родителей и 8,3% sibсов детей, страдающих пиелонефритом, и только у 2,5% родителей и 3,33% sibсов детей, входящих в КГ. Профессиональные вредности выявлены только у одной матери ребенка с пиелонефритом (1,72%), $p > 0,05$ (работа медицинской сестрой в рентгенологическом кабинете непосредственно до начала беременности); злоупотребление алкоголем – у 2 отцов (непосредственно за 3 мес. до наступления беременности у супруги; 3,44%), $p > 0,05$; курение – у 6 отцов (непосредственно за 3 мес. до наступления беременности у супруги; 10,34%) $p > 0,05$. Отмечено курение на протяжении всей беременности: у 2 матерей активное (3,44%), $p > 0,05$ и у 4 – пассивное (6,89%), $p > 0,05$; токсикомания, наркомания не выявлены, что сопоставимо с данными родителей детей, входящих в КГ ($p > 0,05$). Осложненное течение беременности в г. Томске и г. Северске имели

20 (34,4%) матерей детей с хроническим пиелонефритом и 5 (25%) ($p < 0,05$) матерей в «условно чистом» с. Лучаново. Среди наиболее значимых факторов нами выделены: гестоз – у 11 (19,64%), угрозы прерывания в I триместре (4–12 нед.) – у 9 (16,07%), анемия во время беременности – у 11 (19,64%), артериальная гипертензия – у 6 (10,34%), гипотензия – у 4 (6,89%), анемия – у 14 (24,3%), гестационный пиелонефрит – у 9 (16,07%) матерей в ОГ и ГС.

Из перенесенных заболеваний в ОГ и ГС зарегистрированы частые острые респираторные заболевания у 35 детей (60,3%) – до 8–12 раз в год (в КГ – 5 детей (25%), $p = 0,043$), наличие хронических очагов инфекции (тонзиллит – у 30 (51,72%) (в КГ – у 5 человек (25%), $p < 0,05$), аденоидит – у 11 (18,9%) (в КГ – у 2 детей (10%)), отит – у 7 (12,06%), множественный кариес – у 3 (5,17%). Аномалии развития мочеполовой системы зафиксированы у 37 (63,79%), функциональные и органические нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта – у 7 (12,06%), (в КГ – у одного ребенка (5%), $p < 0,05$), аллергические реакции – у 7 (12,06%) детей, что значимо выше, чем в КГ (у одного ребенка (5%), $p < 0,05$).

Все вышеперечисленные факторы (осложнения беременности у матерей, отягощенный наследственный анамнез по заболеваниям органов мочевой системы, перенесенные и сопутствующие заболевания) приводят к нарушениям с формированием нестабильности почечных цитомембран и к дальнейшему усилению мембранно-патологических изменений в почечной ткани [4, 18]. Помимо этого, почки избирательно накапливают абиотические тяжелые металлы – Pb, Cd, Ni, что также способствует развитию функциональных и структурных нарушений и детерминирует развитие патологии мочеполовой системы [5, 19]. Таким образом, данные состояния являются важными факторами риска развития хронического пиелонефрита.

При поступлении у детей, входящих в ОГ и ГС, отмечалось снижение аппетита (27 детей – 46,5%), повышенная утомляемость (9 человек – 15,5%), дети жаловались на головные боли (6 детей – 10,3%), дизурические расстройства (10 детей – 17,2%). Болевой синдром (боли в

животе и поясничной области) наблюдался у 9 (15,5%), бледность кожных покровов – у 23 (39,6%), периорбитальный цианоз – у 10 (17,2%) детей.

В результате проведенного лечения в исследуемых группах отмечалась положительная клинико-лабораторная динамика. Значительно купировался болевой и дизурический синдромы, симптомы интоксикации, прошли слабость и утомляемость, отмечалось улучшение аппетита. Более значимые клинические изменения произошли у пациентов, входящих в ОГ. Следует отметить, что переносимость всех комплексов терапии оценена как хорошая, побочных эффектов не отмечено.

При интерпретации динамики показателей общих анализов мочи в начале курса реабилитации отмечалась микроэритроцитурия в ОГ у 4 детей (15,3%) (1,75 (1,5; 2,5) в поле зрения), в ГС – у 6 человек (18,75%) (1,5 (1,25; 2) в поле зрения). В ходе проведенного лечения зарегистрировано урежение случаев микроэритроцитурии, в большей степени в ОГ – в 4 раза (после лечения зарегистрирована у одного ребенка (3,84%) (1–2–2 в поле зрения), $p = 0,04$)), в катмнезе через 12 мес. в ОГ ($n = 18$) показатель оставался стабильным (микроэритроцитурия наблюдалась у одного ребенка (5,5%) (2–2–2 в поле зрения), $p = 0,4$). В ГС урежение микроэритроцитурии произошло в 2 раза ($p = 0,041$), в катмнезе в ГС ($n = 14$) данный показатель не был стабильным и наблюдался у 5 детей (35,71%) (1,5 (1,25; 1,75) в поле зрения), $p = 0,036$). Оксалатурия до лечения зафиксирована в ОГ у 9 детей (34,6%) и в ГС у 2 (6,25%). После лечения произошло урежение случаев оксалатурии в ОГ в 1,8 раза (у 5 детей (19,3%), $p = 0,04$), в ГС оксалатурия была зарегистрирована у 3 детей (9,38%). В катмнезе данный показатель был стабилен ($p > 0,05$) в обеих группах.

В пробах по Зимницкому (табл. 1) четко прослеживалось уменьшение случаев никтурии (в ОГ – в 2,6 раза, в ГС в – 2 раза), исчезновение гиперизостенурии – в обеих группах, исчезновение изостенурии – в ОГ и уменьшение в ГС в 2,5 раза. В катмнезе частота никтурии значимо не увеличилась, уровень стабильности концентрационной функции был выше в ОГ ($p < 0,041$).

Таблица 1. Проба по С.С. Зимницкому у детей, больных хроническим пиелонефритом, абс. (%), ОГ – $n = 26$, ГС – $n = 32$, ОГ катмнез – $n = 18$, ГС катмнез – $n = 16$

Table 1. S.S. Zimnitsky test in children with chronic pyelonephritis, abs. (%), in main group ($n = 26$), comparison group ($n = 32$); in main group catamnesis ($n = 18$), and in comparison group catamnesis ($n = 16$)

| Группы Groups | | | | | | | |
|---|----------------------------------|-----------------------|---|--------------------------------|----------------------------------|-----------------------|---|
| ОГ Main group | | | | ГС Comparison group | | | |
| До лечения Before treatment | После лечения After treatment | Катмнез Catamnesis | p | До лечения Before treatment | После лечения After treatment | Катмнез Catamnesis | p |
| Никтурия, абс. (%) Nocturia, abs. (%) | | | | | | | |
| 21 (80,7) | 8 (30,7) | 8 (44) | $p_1 = 0,00014$ $p_2 = 0,37$ $p_5 = 0,01$ | 22 (68,75) | 11 (34,38) | 7 (43,75) | $p_1 = 0,0001$ $p_2 = 0,26$ $p_3 = 0,022$ $p_4 = 0,172$ $p_5 = 0,049$ |
| Изостенурия, абс. (%) Isosthenuria, abs. (%) | | | | | | | |
| 5 (19,3) | 0 (0) | 1 (5,5) | $p_1 = 0,01$ $p_2 = 0,11$ $p_5 = 0,101$ | 5 (15,63) | 2 (6,25) | 2 (12,5) | $p_1 = 0,041$ $p_2 = 0,235$ $p_3 = 0,1$ $p_4 = 0,245$ $p_5 = 0,389$ |

Окончание табл. 1
End of table 1

| Гиперизостенурия, абс. (%) Hyperisosthenuria, abs. (%) | | | | | | | |
|---|-------|---------|---|-----------|-------|----------|--|
| 5 (19,3) | 0 (0) | 1 (5,5) | $p_1 = 0,01$ $p_2 = 0,12$ $p_5 = 0,1$ | 5 (15,63) | 0 (0) | 1 (6,25) | $p_1 = 0,011$ $p_2 = 0,079$ $p_4 = 0,467$ $p_5 = 0,182$ |

Примечание: p – уровень значимости различий по сравнению с референтными значениями, p_1 – уровень значимости различий по сравнению с показателями до и после лечения в основной группе и в группе сравнения, p_2 – уровень значимости различий по сравнению с показателями после лечения и в катамнезе в основной группе и в группе сравнения, p_3 – уровень значимости различий по сравнению с показателями после лечения между основной группой и группой сравнения, p_4 – уровень значимости различий по сравнению с показателями катамнеза в основной группе и в группе сравнения, p_5 – уровень значимости различий по сравнению с показателями до лечения и в катамнезе в основной группе и в группе сравнения.

Note: p – significance level of differences compared with the reference values, p_1 – significance level of differences compared with the indicators before and after treatment in main and comparison groups, p_2 – significance level of differences compared with the indicators after treatment and in catamnesis in main and comparison groups, p_3 – significance level of differences compared with the indicators after treatment between main and comparison groups, p_4 – significance level of differences compared with the indicators in catamnesis in main and comparison group, p_5 – significance level of differences compared with indicators before treatment and in catamnesis in main and comparison groups.

При интерпретации суточных показателей объема ритма спонтанных мочеиспусканий (табл. 2) следует также отметить урежение случаев никтурии в ОГ в 3 раза, уменьшение случаев малого разового количества мочи (на 33,3% в ОГ и на 18% – в ГС) и большого – на 62,5% в ОГ, на 35,7% – в ГС. После стационарного этапа реабилитации отмечается четкое восстановление ритма спонтанных мочеиспусканий. Так, поллакиурия в ОГ стала наблюдаться реже в 2,3 раза, в ГС – в 2 раза. В то же время случаи редкого мочеиспускания уменьшились в ОГ в 2,8 раза, в ГС – в 2,5 раза. Суточное количество мочи

увеличилось в ОГ на 13,5%, в ГС – на 7,3%, в катамнезе данный показатель соответствовал референтным значениям в обеих группах.

Соотношение выпитой и выделенной жидкости в ОГ до лечения составляло: выпитая жидкость/моча до лечения – 1:0,75, после лечения – 1:0,85; в ГС – до лечения – 1:0,75, после лечения – 1:0,81. Достигнутая положительная динамика сохранялась до 12 мес. в ОГ, что свидетельствует об улучшении функционального состояния почек, в большей степени у пациентов, входящих в ОГ.

Таблица 2. Суточные показатели объема и ритма спонтанных мочеиспусканий детей больных хроническим пиелонефритом, абс. (%), $Me (Q_1-Q_3)$, ОГ – $n = 26$, ГС – $n = 32$, ОГ катамнез – $n = 18$, ГС катамнез – $n = 16$

Table 2. Daily indicators of volume and rhythm of spontaneous urination in children with chronic pyelonephritis, abs. (%), $Me (Q_1-Q_3)$; main group ($n = 26$), comparison group ($n = 32$); main group catamnesis ($n = 18$), comparison group catamnesis ($n = 14$)

| Группы Groups | | | | | | | |
|---|----------------------------------|----------------------------|--|-----------------------------------|----------------------------------|------------------------------|---|
| ОГ Main group | | | | ГС Comparison group | | | |
| До лечения Before treatment | После лечения After treatment | Катамнез Catamnesis | p | До лечения Before treatment | После лечения After treatment | Катамнез Catamnesis | p |
| Никтурия, абс. (%) Nocturia, abs. (%) | | | | | | | |
| 23 (88,46) | 7 (26,9) | 5 (27,7) | $p_1 = 0,001$ $p_2 = 0,475$ $p_5 = 0,001$ | 26 (81,25) | 24 (75) | 8 (50) | $p_1 = 0,08$ $p_2 = 0,043$ $p_3 = 0,0001$ $p_4 = 0,097$ $p_5 = 0,012$ |
| Уменьшенное разовое количество мочи (референтные значения 220–260 мл, 10–12 лет), абс. (%), мл, $Me (Q_1-Q_3)$ Decreased urine volume per void (reference values: 220–260 mL, 10–12 years), abs. (%), mL, $Me (Q_1-Q_3)$ | | | | | | | |
| 12 (46,15) 176 (126–203) | 8 (30,7) 200 (141–218) | 5 (27,7), 196 (174–211) | $p_1 = 0,0004$ $p_2 = 0,195$ $p_5 = 0,002$ | 11 (34,375) 169,7 (131–213) | 9 (28,12) 172 (137–217) | 7 (43,75) 195 (113–206) | $p_1 = 0,08$ $p_2 = 0,144$ $p_3 = 0,414$ $p_4 = 0,172$ $p_5 = 0,268$ |
| Увеличенное разовое количество мочи (референтные значения 220–260 мл, 10–12 лет), абс. (%), мл, $Me (Q_1-Q_3)$ Increased urine volume per void (reference values: 220–260 mL, 10–12 years), abs. (%), mL, $Me (Q_1-Q_3)$ | | | | | | | |
| 8 (30,7), 330 (274–400) | 3 (11,5) 331 (270–400) | 3 (16,6) 299 (292–308) | $p_1 = 0,020$ $p_2 = 0,379$ $p_5 = 0,021$ | 14 (43,75) 307 (286–320) | 9 (2,13) 277 (268–288) | 2 (12,5) 306 (293–320) | $p_1 = 0,011$ $p_2 = 0,04$ $p_3 = 0,062$ $p_4 = 0,18$ $p_5 = 0,013$ |

Окончание табл. 2
End of table 2

| Поллакиурия, абс. (%) Pollakiuria, abs. (%) | | | | | | | |
|--|---------------------|--------------------|---|----------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| 7 (26,9) | 3 (11,5) | 3 (16,6) | $p_1 = 0,020$ $p_2 = 0,321$ $p_5 = 0,222$ | 8 (25) | 4 (12,5) | 5 (31,25) | $p_1 = 0,021$ $p_2 = 0,608$ $p_3 = 0,456$ $p_4 = 0,165$ $p_5 = 0,327$ |
| Редкое мочеиспускание, абс. (%) Rare urination, abs. (%) | | | | | | | |
| 14 (53,8) | 6 (23) | 5 (27,7) | $p_1 = 0,0001$ $p_2 = 0,046$ $p_5 = 0,0002$ | 15 (46,86) | 6 (18,75) | 4 (25) | $p_1 = 0,0007$ $p_2 = 0,17$ $p_3 = 0,345$ $p_4 = 0,415$ $p_5 = 0,155$ |
| Среднее количество мочеиспусканий в сутки, Me (Q ₁ -Q ₃) (референтные значения 6-7) Average number of urinations per day, Me (Q ₁ -Q ₃) (reference values: 6-7) | | | | | | | |
| 5,69 (3-9) $p = 0,042$ | 6 (4-8) | 6,58 (4-9) | $p_1 = 0,207$ $p_2 = 0,11$ $p_5 = 0,061$ | 6,26 (4-11) $p = 0,428$ | 6,96 (4-12) | 6,7 (4-11) | $p_1 = 0,001$ $p_2 = 0,39$ $p_3 = 0,008$ $p_4 = 0,203$ $p_5 = 0,17$ |
| Среднее суточное количество мочи, мл, Me (Q ₁ -Q ₃) (референтные значения 15-20) Average daily urinary output, mL, Me (Q ₁ -Q ₃) (reference value: 15-20) | | | | | | | |
| 1173 (770-1650) $p = 0,047$ | 1332 (1070-1850) | 1553 (900-1870) | $p_1 = 0,0012$ $p_2 = 0,004$ $p_5 = 0,003$ | 1190 (400-2240) $p = 0,04$ | 1277 (630-1700) | 1647 (1520-1760) | $p_1 = 0,1$ $p_2 = 0,005$ $p_3 = 0,009$ $p_4 = 0,474$ $p_5 = 0,004$ |

Примечание: p – уровень значимости различий по сравнению с референтными значениями, p_1 – уровень значимости различий по сравнению с показателями до и после лечения в ОГ и в ГС, p_2 – уровень значимости различий по сравнению с показателями после лечения и в катамнезе в ОГ и в ГС, p_3 – уровень значимости различий по сравнению с показателями после лечения между ОГ и ГС, p_4 – уровень значимости различий по сравнению с показателями катамнеза ОГ и ГС, p_5 – уровень значимости различий по сравнению с показателями до лечения и в катамнезе в ОГ и в ГС.

Note: p – significance level of differences compared with the reference values, p_1 – significance level of differences between the indicators before and after treatment in main and comparison groups, p_2 – significance level of differences between the indicators after treatment and in catamnesis in main and comparison groups, p_3 – significance level of differences compared with the indicators after treatment between main and comparison groups, p_4 – significance level of differences between the catamnesis indicators in main and comparison groups, p_5 – significance level of differences between the indicators before treatment and in catamnesis in main and comparison groups.

Содержание нитратов/нитритов сыворотки крови к началу курса реабилитации было увеличенным в 1,41 раза в ОГ, в 1,25 раза – в ГС, в утренней порции мочи – в 5,7 раза в ОГ, в 5,2 раза в ГС по сравнению с показателями у детей из экологически чистого района (КГ) (табл. 3). В КГ все показатели соответствовали референтным значениям. После лечения регистрировалось снижение исследуемого параметра на 37% в сыворотке крови и моче в ОГ и на 30,4% – в сыворотке крови, 37,5% – в моче в ГС, что говорит о купировании воспалительного процесса в почках к концу лечения.

Значимых изменений МДА в сыворотке крови и моче не регистрировалось в обеих группах детей.

В патогенезе развития пиелонефрита большое значение отводится модифицирующим факторам, в том числе влиянию тяжелых металлов, под воздействием которых, в первую очередь свинца, хрома, никеля, развивается нарушение функций тубулоинтерстициального аппарата почек [19], а микроальбуминурия (МАУ) при нефропатиях свидетельствует о тубулогломерулярном поражении при микробно-воспалительном процессе в почечной ткани [20].

Таблица 3. Содержание нитратов/нитритов в сыворотке крови и в утренней порции мочи у детей, больных хроническим пиелонефритом, Me (Q₁-Q₃), ОГ – n = 26, ГС – n = 32, ОГ катамнез – n = 18, ГС катамнез – n = 16

Table 3. The content of nitrates/nitrites in blood serum and in the morning portion of urine in children with chronic pyelonephritis, Me (Q₁-Q₃), in main group (n = 26), comparison groups (n = 32); main group catamnesis (n = 18), and comparison group catamnesis (n = 16)

| Группы Groups | Нитраты/нитриты в сыворотке крови, мкмоль/л Nitrates/nitrites in blood serum; mcmol/L | | | Нитраты/нитриты в утренней порции мочи, мкмоль/л Nitrates/nitrites in the morning portion of urine, mcmol/L | | |
|--|--|----------------------------------|------------------------|--|----------------------------------|------------------------|
| | До лечения Before treatment | После лечения After treatment | Катамнез Catamnesis | До лечения Before treatment | После лечения After treatment | Катамнез Catamnesis |
| Референтные значения Reference values | 10–20 | | | 0–10 | | |
| КГ Control group n = 20 | 17 (15–18) | | | 7 (4–10) | | |

Окончание табл. 3
End of table 3

| Группы Groups | Нитраты/нитриты в сыворотке крови, мкмоль/л Nitrates/nitrites in blood serum, mcmol/L | | | Нитраты/нитриты в утренней порции мочи, мкмоль/л Nitrates/nitrites in the morning portion of urine, mcmol/L | | |
|------------------------|--|----------------------------------|----------------------------------|--|----------------------------------|----------------------------------|
| | До лечения Before treatment | После лечения After treatment | Катамнез Catamnesis | До лечения Before treatment | После лечения After treatment | Катамнез Catamnesis |
| ОГ Main group | 24 (14–25) $p < 0,041^*$ | 15 (13–19) $p_1 < 0,043^*$ | 16 (12–20) $p_2 < 0,042^*$ | 40 (31–56) $p < 0,048^*$ | 25 (18–61) $p_1 < 0,043^*$ | 21 (17–51) $p_2 < 0,040^*$ |
| ГС Comparison group | 23 (15–26) $p < 0,042^*$ | 16 (14–20) $p_1 < 0,042^*$ | 17 (15–21) $p_2 < 0,042^*$ | 39 (27–54) $p < 0,042^*$ | 27 (21–55) $p_1 < 0,042^*$ | 25 (18–48) $p_2 < 0,042^*$ |

Примечание: * p – уровень значимости различий по сравнению с КГ, * p_1 – уровень значимости различий по сравнению с показателями до лечения, * p_2 – уровень значимости различий по сравнению с показателями после лечения на этапе медицинской реабилитации.

Note: * p – significance level of differences compared with control group, * p_1 – significance level of differences compared with the indicators before treatment, * p_2 – significance level of differences compared with the indicators after treatment at the stage of medical rehabilitation.

Так, в начале курса реабилитации МАУ в ОГ наблюдалась у 42,3% детей (средний уровень – 32,8 (20; 50) мг/л, к концу лечения понизился на 28,97% и составил 22,5 (20; 30) мг/л, $p = 0,034$) а в ГС – у 25% (средний уровень – 28,75 (10; 40) мг/л), к концу лечения понизился на 21,73% и составил 22,5 (10; 30) мг/л, $p = 0,045$). Наличие МАУ в период ремиссии заболевания свидетельствует о необходимости динамического наблюдения и пролонгированной ренопротективной терапии.

Суммируя полученные результаты, следует отметить, что для детей с хроническим пиелонефритом, проживающих в условиях промышленных городов Томска и Северска, характерны значимое увеличение содержания нитратов/нитритов в сыворотке крови и утренней порции мочи, МАУ, явления мочевого синдрома, оксалатурии, гиперизостенурии, изостенурии никтурии, нарушение объема и кратности спонтанных мочеиспусканий, что свидетельствует о нестабильности цитомембран, нарушении концентрационной функции, наличии воспалительного процесса в почечной ткани. Данные показатели могут быть дополнительными диагностическими критериями при оценке выраженности воспалительной реакции в почках на этапе восстановительного лечения.

Назначение комплекса терапии, включающего прием минеральной воды, физических факторов лечения, приводит к достижению полной клинико-лабораторной ремиссии у детей с хроническим вторичным пиелонефритом. У пациентов, входящих в ОГ, частота обострений снизилась с 1,48 до 0,28 раза в год, у пациентов ГС – с 1,41 до 0,37 раза на фоне соблюдения принципов этап-

ности и проведения непрерывной медицинской реабилитации.

Заключение

Для детей, больных хроническим пиелонефритом, проживающих в условиях современного промышленного города, характерны осложнения беременности у матерей, отягощенный наследственный анамнез по заболеваниям органов мочевой системы, высокая частота сопутствующих заболеваний, оксалатурия (22,41% детей), микроэритроцитурия (17,24% детей), гиперизостенурия (17,24% детей), изостенурия (17,24% детей), никтурия (84,48% детей), нарушение объема и кратности спонтанных мочеиспусканий (92,46% детей), а также МАУ (33,92% детей) и увеличение содержания нитратов/нитритов в сыворотке крови и в утренней порции мочи. Определение уровня микроальбумина, содержания нитратов/нитритов в сыворотке крови и в утренней порции мочи может быть использовано для дополнительной диагностики при оценке выраженности воспалительной реакции в почках. В результате комплексной медицинской реабилитации детей, страдающих хроническим пиелонефритом, с применением маломинерализованной хлоридно-сульфатной магниевое-натриевой воды у пациентов, входящих в ОГ, по сравнению с ГС отмечается значимая положительная динамика клинико-лабораторных показателей, свидетельствующая о купировании воспалительных процессов в почках, достижение стойкой длительной ремиссии, сокращение количества обострений хронического пиелонефрита в течение последующих 12 мес. наблюдения.

Литература

- Шведунова Л.Н., Кайсинова А.С., Ефименко Н.В., Дёмина С.В., Пачин С.А., Гайдамака И.И. Санаторно-курортное лечение детей с экологоотягощенным пиелонефритом, ассоциированным с нарушениями пуринового обмена. *Вестник Авиценны*. 2019;21(2):269–273. DOI: 10.25005/2074-0581-2019-21-2-269-273.
- Пухова Т.Г., Спивак Е.М., Леонтьев И.А. Эпидемиология заболеваний органов мочевой системы у детей, проживающих в крупном промышленном городе. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;61(6):89–91. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-6-89-91.
- Поликарпов А.В., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М., Оськов Ю.И., Шелепова Е.А. Общая заболеваемость детского населения России (0–14 лет) в 2017 году: статистические материалы. М.: 2018:145.
- Стяжкина С.Н., Виноходова Е.М., Черненко М.Л., Каримова К.А., Хаметшина А.Н. Влияние заболеваний почек матери на плод. *Вестник науки и образования*. 2015;2(4):103–104.
- Попович Ю.Г. Мониторинг заболеваемости детей с дисбалансом тяжелых металлов. *Наука и здравоохранение*. 2014;(5):62–64.
- Неймарк А.И., Давыдов А.В., Неймарк Б.А., Каблова И.В. Реабилитация больных хроническим пиелонефритом с применением минеральных вод. *Урологические ведомости*. 2019;9(4):31–36. DOI: 10.17816/uroved9431-36.
- Оборин М.С., Аверьянова Н.И. Эффективность включения минеральной воды в терапию гастродуоденита и пиелонефрита с кристаллурией у детей. *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2018;24(4):56–61.
- Тиктинский О.Л., Александров В.П. Мочекаменная болезнь. СПб.: Питер; 2000:384.

9. Слободян Е.И. Санаторно-курортный потенциал в лечении больных на разных стадиях хронической болезни почек. *Здоровье ребенка*. 2014;52(1):110–114.
10. МУ 2.1.7.730-99. Гигиеническая оценка качества почвы населенных мест. Дата введения: 1999-04-05.
11. Язииков Е.Г., Таловская А.В., Жорняк Л.В. Оценка эколого-геохимического состояния территории г. Томска по данным изучения пыле-аэрозолей и почв. Томск: Изд-во Томского политехнического университета; 2010:264.
12. Жорняк Л.В. Микроэлементы в почвогрунтах урбанизированных территорий (на примере г. Томска). Экология Южной Сибири и сопредельных территорий: Труды VIII Международной научной школы-конференции студентов и молодых ученых. 24–26 ноября 2004 г., г. Абакан; под ред. В.В. Аношина. В 2 т., т. 2. Абакан: Изд-во Хакасского государственного университета им. Н.Ф. Кatanова; 2004:12–13.
13. Квасникова З.Н., Евсеева Н.С. Эколого-геохимическая оценка почв антропогенных ландшафтов юго-востока Томской области. *Вестник КрасГАУ*. 2015;(3):7–13.
14. Декларация ООО «Томскводоканал» о качестве питьевой воды, подаваемой в централизованные системы питьевого водоснабжения г. Томска с 01 января по 31 декабря 2019 г.
15. Северский водоканал. Качество воды. URL: <https://seversk-vodokanal.ru/about/water-quality/>
16. Иванова И.С., Лепокурова О.Е. Химический состав питьевых подземных вод юго-западной части Томской области. *Известия Томского политехнического университета. Инжиниринг георесурсов*. 2011;318(1):145–149.
17. Клинические рекомендации. Инфекция мочевыводящих путей у детей. М.; 2018:24.
18. Попова Е.В., Храмова Е.Б., Лебедева К.А., Журавлева Т.Д. Факторы риска и маркеры развития тубулоинтерстициального нефрита у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017;62(4):25–31. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-4-25-31.
19. Штина И.Е. Особенности формирования и лечения хронического необструктивного пиелонефрита у детей, проживающих в условиях воздействия тяжелых металлов. *Пермский медицинский журнал*. 2012;29(1):32–37.
20. Егорова И.Р., Кондратьева Е.И., Терентьева А.А., Суханова Г.А. Состояние протеолитических вазоактивных систем у детей раннего возраста с инфекционными заболеваниями органов мочевой системы. *Вопросы современной педиатрии*. 2008;7(4):52–56.

References

1. Shvedunova L.N., Kaysinova A.S., Efimenko N.V., Dyomina S.V., Pachin S.A., Gaydamaka I.I. SPA treatment of children with environmental-burdened pyelonephritis associated with disorders of purine exchange. *Avicenna Bulletin*. 2019;21(2):269–273 (In Russ.). DOI: 10.25005/2074-0581-2019-21-2-269-273.
2. Pukhova T.G., Spivak E.M., Leontyev I.A. Epidemiology of urinary tract diseases in children living in a large industrial city. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016;61(6):89–91 (In Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-6-89-91.
3. Polikarpov A.B., Aleksandrova G.A., Golubev N.A., Tyurina E.M., Oskov Y.I., Shelepova E.A. General morbidity of children population of Russia (0–14 years) in 2017: Statistical materials. Moscow; 2018:145 (In Russ.).
4. Styazhkina S.N., Vinokhodova E.M., Chernenkova M.L., Karimova K.A., Khametshina A.I.N. Influence of maternal kidney diseases on the fetus. *Bulletin of Science and Education*. 2015;2(4):103–104 (In Russ.).
5. Popovich Yu.G. Monitoring of the incidence of children with an imbalance of heavy metals. *Science and Health*. 2014;(5):62–64 (In Russ.).
6. Neymark A.I., Davydov A.V., Neymark B.A., Kablova I.V. Rehabilitation of patients with chronic pyelonephritis with the use of mineral waters. *Urology Reports*. 2019;9(4):31–36 (In Russ.). DOI: 10.17816/uroved9431-36.
7. Oborin M.S., Averyanova N.I. The effectiveness of the inclusion of mineral water in the treatment of gastroduodenitis and pyelonephritis with crystalluria in children. *Bulletin of Physiotherapy and Balneology*. 2018;24(4):56–61 (In Russ.).
8. Tikitsky O.L., Aleksandrov V.P. Urolithiasis. St. Petersburg: Peter; 2000:384 (In Russ.).
9. Slobodyan E.I. Sanatorium-resort therapy potential in the treatment of patients at different stages of chronic kidney disease. *Clinical Pediatrics*. 2014;52(1):110–114 (In Russ.).
10. Guidelines 2.1.7.730-99. Hygienic assessment of soil quality in populated areas. Date of introduction: 1999-04-05 (In Russ.).
11. Yaziikov E.G., Talovskaya A.V., Zhornyak L.V. Assessment of the ecological and geochemical state of the territory of Tomsk according to the study of dust aerosols and soils. Tomsk: Publishing House of Tomsk Polytechnic University; 2010:264 (In Russ.).
12. Zhornyak L.V. Microelements in the soils of urbanized territories (on the example of Tomsk). Ecology of southern Siberia and adjacent territories: Proceedings of the VIII International Scientific Schools-Conference Students and Young Scientists. November 24–26, 2004, Abakan; ed. V.V. Anyushin. In 2 v., v. 2. Abakan: Publishing House of Khakass State University after named N.F. Katanov; 2004:12–13 (In Russ.).
13. Kvasnikova Z.N., Evseeva N.S. The ecological and geochemical assessment of the anthropogenic landscape soils in the South-East of the Tomsk region. *Bulletin of KrasGAU*. 2015;(3):7–13 (In Russ.).
14. Declaration of LLC “Tomskvodokanal” on the quality of drinking water supplied to centralized drinking water supply systems in Tomsk from January 01 to December 31, 2019 (In Russ.).
15. Seversk vodokanal. Quality of water (In Russ.). URL: <https://seversk-vodokanal.ru/about/water-quality/>
16. Ivanova I.S., Slepokurova O.E. Chemical composition of underground drinking waters of the South-Western part of Tomsk region. *Proceedings of Tomsk Polytechnic University. Engineering of Georesources*. 2011;318(1):145–149 (In Russ.).
17. Clinical guidelines. Urinary tract infection in children. Moscow; 2018:24 (In Russ.).
18. Popova E.V., Khramova E.B., Lebedeva K.A., Zhuravleva T.D. Risk factors and markers of tubulointerstitial nephritis development in children with oxalate-calcium crystalluria. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2017;62(4):25–31 (In Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-4-25-31.
19. Shtina I.E. Features of the formation and treatment of chronic non-obstructive pyelonephritis in children living under the influence of heavy metals. *Perm Medical Journal*. 2012;29(1):32–37 (In Russ.).
20. Yegorova I.R., Kondratieva E.I., Terentyeva A.A., Sukhanova G.A. Characteristics of proteolytic vasoactive systems in children of early age with infectious diseases of the urinary tract. *Current Pediatrics*. 2008;7(4):52–56 (In Russ.).

Информация о вкладе авторов

Фаткина Ю.В. – постановка целей и задач исследования, сбор и анализ данных, формулировка выводов, техническая обработка полученных данных.

Степаненко Н.П. – постановка целей и задач исследования, сбор и анализ данных, формулировка выводов.

Берестнева О.Г. – анализ и интерпретация данных, доработка и редактирование рукописи.

Лызин И.А. – анализ и интерпретация данных, доработка и редактирование рукописи.

Information on author contributions

Fatkina J.V. – setting research goals and objectives, analysis of results, technical processing of acquired data, and drawing conclusions.

Stepanenko N.P. – setting research goals and objectives, analysis of results, and drawing conclusions.

Berestneva O.G. – data analysis and interpretation, revision, and editing of the manuscript.

Lyzin I.A. – data analysis and interpretation, revision, and editing of the manuscript.



Сведения об авторах

Фаткина Юлия Валериевна, младший научный сотрудник, педиатр, Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства. ORCID 0000-0002-7968-8404.

E-mail: solnychko10@rambler.ru.

Степаненко Нина Петровна, канд. мед. наук, педиатр высшей категории, Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства. ORCID 0000-0001-6844-9208.

E-mail: stepanenkoina62@bk.ru.

Берестнева Ольга Григорьевна, д-р техн. наук, профессор отделения информационных технологий, Инженерная школа информационных технологий и робототехники, Национальный исследовательский Томский политехнический университет. ORCID 0000-0002-4243-0637.

E-mail: ogb6@yandex.ru.

Лызин Иван Александрович, аспирант отделения информационных технологий, Инженерная школа информационных технологий и робототехники, Национальный исследовательский Томский политехнический университет. ORCID 0000-0003-2827-441X.

 **Фаткина Юлия Валериевна**, e-mail: solnychko10@rambler.ru.

Information about the authors

Julia V. Fatkina, Junior Research Scientist, Pediatrician, Siberian Federal Scientific and Clinical Center of Federal Medical and Biological Agency. ORCID 0000-0002-7968-8404.

E-mail: solnychko10@rambler.ru.

Nina P. Stepanenko, Cand. Sci. (Med.), Pediatrician of Superior Expert Category, Siberian Federal Scientific and Clinical Center of Federal Medical and Biological Agency. ORCID 0000-0001-6844-9208.

E-mail: stepanenkoina62@bk.ru.

Olga G. Berestneva, Dr. Sci. (Tech.), Professor, Department of Information Technology and Robotics, National Research Tomsk Polytechnic University. ORCID 0000-0002-4243-0637.

E-mail: ogb6@yandex.ru.

Ivan A. Lyzin, Postgraduate Student, Department of Information Technology and Robotics, National Research Tomsk Polytechnic University. ORCID 0000-0003-2827-441X.

 **Julia V. Fatkina**, e-mail: solnychko10@rambler.ru.

Received November 21, 2020

Поступила 21.11.2020

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-107-114>

УДК 616.12-005.4:616.132-089.86:616.12-008.313.2-039.33-089

Сравнительная эффективность и безопасность биатриальной и левопредсердной аблации в хирургическом лечении длительно персистирующей формы фибрилляции предсердий при сопутствующем аортокоронарном шунтировании у больных ишемической болезнью сердца

А.Т. Калыбекова¹, С.С. Рахмонов¹, В.Л. Лукинов², А.М. Чернявский¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации,

630055, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

² Институт вычислительной математики и математической геофизики СО РАН,

630090, Российская Федерация, Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева, 6

Аннотация

Цель: сравнить результаты одномоментной биатриальной (БА) и левопредсердной (ЛПА) хирургической аблации предсердий, проводимой у пациентов с длительно персистирующей формой фибрилляции предсердий (ФП) с сопутствующей ишемической болезнью сердца (ИБС), требующей аортокоронарного шунтирования (АКШ).

Материал и методы. Проспективное рандомизированное одноцентровое слепое исследование проводилось на базе Национального медицинского исследовательского центра имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с 2016 по 2019 гг. В исследование были включены 116 пациентов с длительно персистирующей формой ФП и ИБС. В итоге 116 пациентов были рандомизированы на 2 равные группы: 58 человек (БА + АКШ), 58 человек (ЛПА + АКШ). Пациентам I группы выполняли БА предсердий, пациентам II группы – изолированную ЛПА. Обе группы подверглись операции АКШ совместно с проведением аблации предсердий (ЛПА или БА).

Результаты. Техника БА оказалась более эффективной в сохранении синусового ритма (58%) по сравнению с изолированной ЛПА (31%) через 24 мес. ($p = 0,019$) после хирургического лечения длительно персистирующей формы ФП с сопутствующей АКШ.

Заключение. Техника БА оказалась эффективней изолированной ЛПА в отдаленном послеоперационном периоде 24 мес.

| | |
|--|--|
| Ключевые слова: | фибрилляция предсердий, биатриальная аблация, длительно персистирующая форма, ишемическая болезнь сердца, электрокардиостимулятор, изолированная левопредсердная аблация. |
| Конфликт интересов: | авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. |
| Прозрачность финансовой деятельности: | никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах. |
| Соответствие принципам этики: | информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина (протокол № 52 от 21.11.2018 г.). |
| Для цитирования: | Калыбекова А.Т., Рахмонов С.С., Лукинов В.Л., Чернявский А.М. Сравнительная эффективность и безопасность биатриальной и левопредсердной аблации в хирургическом лечении длительно персистирующей формы фибрилляции предсердий при сопутствующем аортокоронарном шунтировании у больных ишемической болезнью сердца. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2021;36(2):107–114. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-107-114 . |

Калыбекова Айзада Тынычбековна, e-mail: aizadakt@gmail.com.

Comparative efficacy and safety of biatrial versus left atrial ablation in the surgical treatment of long-standing persistent atrial fibrillation with concomitant coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease

Aizada T. Kalybekova¹, Sardor S. Rakhmonov¹, Vitaly L. Lukinov²,
Alexander M. Chernyavskiy¹

¹ Meshalkin National Medical Research Center,
15, Rechkunovskaya str., Novosibirsk, 630055, Russian Federation

² Institute of Computational Mathematics and Mathematical Geophysics of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
6, ac. Lavrentieva ave., Novosibirsk, 630090, Russian Federation

Abstract

Purpose. To compare the results of biatrial (BA) and left atrial ablation (LAA) performed in patients with long-standing persistent atrial fibrillation (AF) with concomitant coronary artery disease (CAD) with indication for coronary artery bypass grafting (CABG).

Material and Methods. A prospective, randomized, single-center, blinded study was conducted on the basis Meshalkin National Medical Research Center in the period from 2016 to 2019. A total of 116 patients with long-standing persistent AF and CAD were randomized into two groups: BA + CABG group ($n = 58$) and LAA + CABG group ($n = 58$). Patients of both groups underwent CABG surgery with the chosen atrial ablation technique (LAA or BA).

Results: BA technique proved to be more effective in maintaining sinus rhythm (58%) compared with isolated LAA (31%) at 24 months ($p = 0.019$) after surgical treatment of long-standing persistent AF with concomitant CABG.

Conclusion: BA technique was more effective than isolated LAA in the late postoperative period of 24 months.

| | |
|---------------------------------------|--|
| Keywords: | atrial fibrillation, biatrial ablation, long-standing persistent form, ischemic heart disease, pacemaker, isolated left atrial ablation. |
| Conflict of interest: | the authors do not declare a conflict of interest. |
| Financial disclosure: | no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. |
| Adherence to ethical standards | informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of Meshalkin National Medical Research Center (protocol No. 52 from 21.11.2018). |
| For citation: | Kalybekova A.T., Rakhmonov S.S., Lukinov V.L., Chernyavskiy A.M. Comparative efficacy and safety of biatrial versus left atrial ablation in the surgical treatment of long-standing persistent atrial fibrillation with concomitant coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2021;36(2):107–114. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-107-114 . |

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее часто встречаемая предсердная аритмия, оказывающая влияние на качество жизни пациентов, заболеваемость и летальность. Данные статистического анализа [1] продемонстрировали, что частота встречаемости ФП во взрослой популяции составляет 3%, а при наличии ассоциированных состояний, в том числе ишемической болезни сердца (ИБС), процент заболеваемости ФП увеличивается в 5 раз, тем самым ухудшая течение ФП и качество жизни пациентов. Согласно клиническим рекомендациям [2], выпущенным сообществом торакаль-

ных хирургов, при наличии ФП и показаний к открытому вмешательству на сердце следует рассмотреть возможность выполнения одномоментной аблации предсердий при хирургии митрального клапана (класс IA), аортокоронарном шунтировании (АКШ) (класс IB) в условиях искусственного кровообращения. На сегодняшний день «золотым стандартом» лечения ФП у больных с сопутствующей сердечной патологией, требующей хирургической коррекции, является хирургическая процедура MAZE, предложенная J. Cox [3]. Эволюция модификаций MAZE позволила длительное время удерживать синусовый ритм, тем самым уменьшая риск развития тромбоэмболических осложнений.

В настоящее время нет единого хирургического метода лечения длительно персистирующей ФП у больных с сопутствующей хирургической патологией сердца. Существует два противоположных мнения касательно анатомического варианта радиочастотной абляции (РЧА): использование схемы изолированной левопредсердной абляции (ЛПА) или выполнение биатриальной абляции (БА) процедуры MAZE.

Цель исследования: сравнение БА схемы РЧА с левопредсердной процедурой.

Задачи исследования:

– Сравнить эффективность БА или ЛПА длительно персистирующей формы ФП у пациентов с показаниями к АКШ в послеоперационном периоде.

– Определить предикторы госпитальной летальности при сочетанном хирургическом лечении ФП и ИБС.

– Определить, при каких условиях целесообразно выполнение ЛПА.

Материал и методы

В период с октября 2016 по май 2019 г. процедура РЧА совместно с АКШ была выполнена 116 пациентам с длительно персистирующей формой ФП и ИБС. Пациенты были слепо разделены на две группы по 58 человек, была проведена блочная рандомизация 1:1 групп с размером блока по 4 пациента с помощью пакета randomizeR версии 1.3 в программе RStudio на языке R [4]. В I группе выполнялась операция АКШ совместно с полной двухпредсердной схемой (БА) процедуры MAZE, во II группе также провели АКШ, но с изолированной левопредсердной схемой MAZE (ЛПА). Группы были сопоставимы по демографическим и клиническим характеристикам (таблица).

Таблица. Дооперационная клиническая характеристика пациентов

Table. Preoperative clinical characteristics of patients

| Переменные Parameters | I группа (БА), n = 58 Group I (BA), n = 58 | II группа (ЛПА), n = 58 Group II (LAA), n = 58 | Различие [95% ДИ] Difference [95% CI] | p |
|---|---|---|--|---------|
| Возраст, лет, МЕД [ИКИ] Age, years, MED [IQR] | 65 [61; 67,75] | 62 [58; 66] | -2 [-4; 0] | 0,050 |
| Пол, мужской, n (%) [95% ДИ] Sex, male, n (%) [95% CI] | 48 (83) [71%; 90%] | 49 (84) [73%; 92%] | ОШ: 1,1 [0,4; 3,5] | >0,999 |
| Длительность ФП, мес., МЕД [ИКИ] Duration of AF, month, MED [IQR] | 48 [12; 120] | 36 [13,5; 114] | 0 [-24; 12] | 0,759 |
| Длительность ИБС, мес., МЕД [ИКИ] Duration of CAD, months, MED [IQR] | 66 [36; 132] | 60 [24; 180] | 0 [-24; 24] | 0,803 |
| ФВ ЛЖ, %, МЕД [ИКИ] LV EF, %, MED [IQR] | 55 [48; 61] | 58 [47,25; 63,75] | 2 [-2; 6] | 0,410 |
| Короткая ось ЛП, мм, МЕД [ИКИ] LA short axis, mm, MED [IQR] | 4,85 [4,4; 5,27] | 4,7 [4,4; 5,4] | 0 [-0,3; 0,2] | 0,916 |
| Длинная ось ЛП, мм, МЕД [ИКИ] LA long axis, mm, MED [IQR] | 6 [5,7; 6,5] | 5,9 [5,3; 6,4] | -0,2 [-0,5; 0,1] | 0,186 |
| Короткая ось ПП, мм, МЕД [ИКИ] RA short axis, mm, MED [IQR] | 4,5 [4,12; 4,9] | 4,3 [4,03; 4,8] | -0,1 [-0,4; 0,1] | 0,351 |
| Длинная ось ПП, мм, МЕД [ИКИ] long axis of RA, mm, MED [IQR] | 5,65 [5,2; 6,2] | 5,65 [5; 6,18] | -0,1 [-0,4; 0,2] | 0,611 |
| Поражение БЦА, n (%) [95% ДИ] BCA lesion, n (%) [95% CI] | 7 (12) [6%; 24%] | 7 (12) [6%; 23%] | ОШ: 1 [0,3; 3,5] | > 0,999 |
| Анамнез ОНМК/ТИА, n (%) [95% ДИ] Stroke in anamnesis, quantity, % [95% CI] | 10 (17) [10%; 29%] | 3 (5) [2%; 14%] | ОШ: 0,3 [0; 1,1] | 0,074 |

Примечание: БА – биатриальная абляция, ЛПА – левопредсердная абляция, ФП – фибрилляция предсердий, ЛП – левое предсердие, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ПП – правое предсердие, БЦА – брахиоцефальные артерии, УЗИ – ультразвуковое исследование, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, МЕД – медиана, ИКИ – интерквартильный интервал. Пол пациентов, поражения БЦА, анамнез ОНМК/ТИА сравнивались точным двусторонним критерием Фишера, остальные непрерывные показатели непарным U-критерием Манна – Уитни.

Note: MED – median; IQR – interquartile range; CI – confidence interval; AF – atrial fibrillation; CAD – coronary artery disease; LV – left ventricular; EF – ejection fraction; LA – left atrial; RA – right atrial; BCA – brachiocephalic arteries.

Patient gender, BCA lesions, and stroke in anamnesis were compared by the exact two-sided Fisher test; other continuous indicators were compared by the unpaired Mann – Whitney U test.

Показания к хирургическому лечению коронарной болезни сердца были определены согласно рекомендациям ESC по ведению пациентов с хронической ИБС [5], многососудистое поражение коронарных артерий являлось основным показанием у всех больных. Согласно рекомендациям HRS/EHRA/ECAS, показанием для выполнения сочетанной процедуры РЧА на открытом сердце была симптоматическая, толерантная к медикаментозному лечению длительно персистирующая форма ФП [6].

Техника выполнения хирургической процедуры

Хирургический доступ к сердцу выполнялся через продольную стернотомию, проводилась канюляция аорты, разделяющая канюляция полых вен (верхняя полая вена канюлируется Г-образной канюлей максимально далеко от ПП, не травмируя ушко). Искусственное кровообращение проводилось в нормотермическом режиме. Кардиоплегия осуществлялась через корень аорты. Процедура абляции проводилась в два основных этапа.

Особенностью процедуры на первом этапе являлось выполнение ее на параллельном искусственном кровообращении без кардиоплегии. Проведение данного этапа возможно без пережатия аорты только при дооперационном исключении тромба в полости ЛП. Сначала диссектором выделяются правые и левые легочные вены и берутся на держалки. При выделении левых легочных вен диатермокоагулятором рассекается связка Маршала, идущая от левой ветви легочной артерии к левой верхнедолевой легочной вене. Подтягивая коллектор легочных вен за держалку, заводят биполярный электрод, после чего держалка удаляется – биполярным электродом аблируются сначала правые легочные вены единым коллектором, затем левые (создается по 2–3 параллельные абляционные линии на каждом коллекторе) до достижения трансмурального эффекта. Левопредсердные линии абляции наносились в соответствии со схемой mini MAZE IV. Во время воздействия на устья легочных вен в среднем проводилось 2–4 аппликации. Количество аппликаций зависело от размера эпикардального жира, который в свою очередь препятствует достижению трансмуральности при абляциях.

После радиочастотной изоляции легочных вен отсекалось ушко ЛП, коронарным отсосом эвакуировалась кровь из полости ЛП, после этого бранши электрода заводились через отсеченное ушко по направлению к верхней и нижней левым легочным венам, выполнялась абляция до достижения трансмурального эффекта. Затем электрод устанавливался через отсеченное ушко по направлению к фиброзному кольцу митрального клапана под пальпаторным контролем хирурга. Наносилась одна абляционная линия до трансмурального эффекта. Электрод извлекался, основание отсеченного ушка ушивалось двурядным непрерывным швом. Линии изоляции в ПП включали линии верхней и нижней полой вены, линии к фиброзному кольцу трикуспидального клапана на 12 ч и латеральную линию. Абляционные линии наносились с помощью орошаемого биполярного электрода (CardioBlate; Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA).

Медикаментозное ведение послеоперационного периода

В послеоперационном периоде все пациенты получали антикоагулянтную терапию (Варфарин до достижения и поддержания целевых значений МНО 2–2,5) или новые оральные антикоагулянты (Дабигатран, Аликсабан, Ривароксабан) как минимум на 8 нед. после хирургической абляции (IIaC) [1].

Согласно рекомендациям ESC по ведению пациентов с ФП [1], рекомендуется длительная терапия оральными антикоагулянтами (ОАК) всех пациентов с высоким тромбоземболическим риском по шкале CHA₂DS₂VASc, несмотря на успешную операцию «Лабиринт» и закрытие ушка ЛП (IC). Плановые осмотры кардиолога нашей клиники в послеоперационном периоде осуществлялись через 30 дней, 8 нед., 12, 24 и 60 мес. На приеме у кардиолога оценивался риск развития тромбоземболических осложнений по шкале CHA₂DS₂VASc. В нашем исследовании у 100% пациентов был высокий риск развития тромбоземболических осложнений ввиду наличия сопутствующих заболеваний (хронической сердечной недостаточности (ХСН), артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД), ТИА в анамнезе и атеросклеротических поражений периферических артерий). Следовательно, у всех пациентов

антикоагулянтная терапия продолжалась длительное время, даже после успешной (отсутствия рецидива) хирургической абляции ФП (IIaC).

Всем пациентам в течение 3 мес. после выписки из стационара назначался Кордарон в дозе 200 мг в сутки, минимум на 3 мес., с целью профилактики ятрогенных аритмий. В случаях отсутствия рецидивов ФП антиаритмическая терапия отменялась. Через 3 мес. у 46,6% (в обеих группах) пациентов была отменена антиаритмическая терапия.

Статистическая обработка результатов

Распределения непрерывных данных испытывались на соответствие с законом нормального распределения по критериям Шапиро – Уилка, гомоскедантность между группами исследовалась с помощью критерия Фишера (F-тестом). Описательные характеристики представлены в виде медианы [первый квартиль; третий квартиль] для непрерывных данных; количества, процента [нижняя граница 95% доверительный интервал (95% ДИ); верхняя граница 95% ДИ] – для бинарных данных с вычислением границ доверительных интервалов по формуле Вильсона. Непрерывные показатели в группах БА и ЛПА сравнивались U-критерием Манна – Уитни, бинарные показатели – точным двусторонним критерием Фишера. Выявление предикторов летальности и возврата ФП проводилось построением однофакторных и многофакторных моделей логистических регрессий с помощью процедур прямого и обратного шага.

Для исследования характера поведения рисков возврата ФП в группах БА и ЛПА в течение 24 мес. после операции строились кривые Каплана – Мейера с 95% доверительными областями, риски сравнивались лог-ранговым критерием, оценка отношения шансов рисков осуществлялась построением модели пропорциональных рисков Кокса. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p = 0,05$, то есть различие считалось статистически значимым, если $p < 0,05$. Вычисления Д проводились в программе RStudio (version 1.3.959 – © 2009-2020 RStudio, Inc., USA) на языке статистических расчетов R (Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>).

Результаты

Госпитальная летальность в I группе (БА) составила 3% (2 пациента), во II группе (ЛПА) 7% (4 пациента), $p = 0,679$. Ни в одном случае летальный исход не был связан с процедурой хирургической абляции предсердий. Причинами смерти в I группе было развитие периоперационного острого инфаркта миокарда (1 пациент) и острой левожелудочковой сердечной недостаточности с последующим развитием полиорганной недостаточности (1 пациент). Во II группе у 3 пациентов летальность была связана с прогрессированием сердечно-легочной недостаточности, у 1 пациента этой группы развился пароксизм ФП с последующим переходом в фибрилляцию желудочков и асистолией без эффекта от реанимационных действий.

Время искусственного кровообращения в I группе составило 100 [83,5; 130] мин, во II группе – 105 [81; 132] мин ($p = 0,909$). Время абляции предсердий статистически значимо отличалось в двух группах: 541 [359,25; 750] и 301 [250;404] в I и II группах соответственно ($p < 0,001$).

С целью выявления предикторов летальности был проведен многофакторный анализ, включавший 19 пара-

метров (возраст, пол, время искусственного кровообращения, время пережатия аорты, короткая и длинная оси ЛП и ПП, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), длительность ФП, хроническая болезнь почек (ХБП), ФК стенокардии и ХСН (NYHA), длительность ИБС, время абляции, постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) в анамнезе, острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе, дисциркуляторная энцефалопатия в анамнезе, ожирение). При построении оптимальной многофакторной модели логистической регрессии мультипликативные значимые предикторы летальности в I группе не зарегистрированы. Однако при построении однофакторных моделей логистической регрессии выявлены следующие отдельные предикторы летальности в I группе: увеличение времени искусственного кровообращения на 1 мин повышает шансы общей летальности в 1,03 [1,01; 1,07] раза ($p = 0,019$); увеличение времени окклюзии аорты на 1 мин повышает шансы общей летальности в 1,04 [1,01; 1,1] раза ($p = 0,032$).

При построении оптимальной многофакторной модели логистической регрессии мультипликативные значимые предикторы летальности в I группе не выявлены. Путем построения однофакторных моделей логистической регрессии определены следующие отдельные предикторы летальности во II группе: отсутствие электрокардиостимулятора ассоциировано с уменьшением шансов летальности в 0,03 [0; 0,26] раза ($p = 0,004$); дисциркуляторная энцефалопатия увеличивает шансы летальности в 35 [3,83; 773,36] раз ($p = 0,004$); повышение длительности операции на 1 с увеличивает шансы летальности в 1,01 [1,001; 1,01] раза ($p = 0,023$); у пациентов с IIБ стадией ХСН по сравнению с пациентами с I и IIA ста-

диями шансы летальности выше в 11 [1,16; 106,76] раз ($p = 0,027$); увеличение длительности ИБС на 1 мес. увеличивает шансы летальности в 1,01 [1,0006; 1,02] раза ($p = 0,040$).

Всем пациентам на 3-и сут послеоперационного периода записывалась электрокардиограмма (ЭКГ). Возврат ФП на госпитальном этапе возник в I группе у 15 пациентов (26%), а во II группе рецидив ФП был зарегистрирован у 33 (58%) пациентов ($p = 0,001$). У 3 (5,3%) пациентов во II группе развилось трепетание предсердий (ТП), в I группе ни у одного пациента ТП не было зафиксировано ($p = 0,324$). В период нахождения в стационаре всем пациентам с рецидивом ФП была предпринята попытка медикаментозного восстановления ритма. На момент выписки у 11 (ОШ 20% при 95% ДИ от 12 до 32%) пациентов I группы отмечалось нарушение ритма сердца, во II группе рецидив ФП выявлен у 19 пациентов (ОШ 35% при 95% ДИ от 24 до 49%; $p = 0,089$). У 19 пациентов (38%) I группы через 24 мес. было отмечено нарушение ритма, во II группе аритмия встречалась чаще – у 34 пациентов (64%), $p = 0,010$. В отдаленном периоде ТП возникло в 1 случае (2%) у пациента I группы и в 6 (11,3%) случаях во II группе ($p = 0,227$). Далее пациенты с ТП были подвергнуты инвазивному электрофизиологическому исследованию (ЭФИ) и катетерной РЧА каватрикуспидальной перешейка с помощью системы CARTO. Во всех случаях после катетерной абляции был восстановлен синусовый ритм.

Свобода от ФП и ТП через 24 мес. после операции составила 58% [46%; 73%] для пациентов I группы и 31% [21%; 47%] для пациентов II группы при наличии статистически значимой разницы (логранг-тест, $p = 0,019$), рисунок 1.

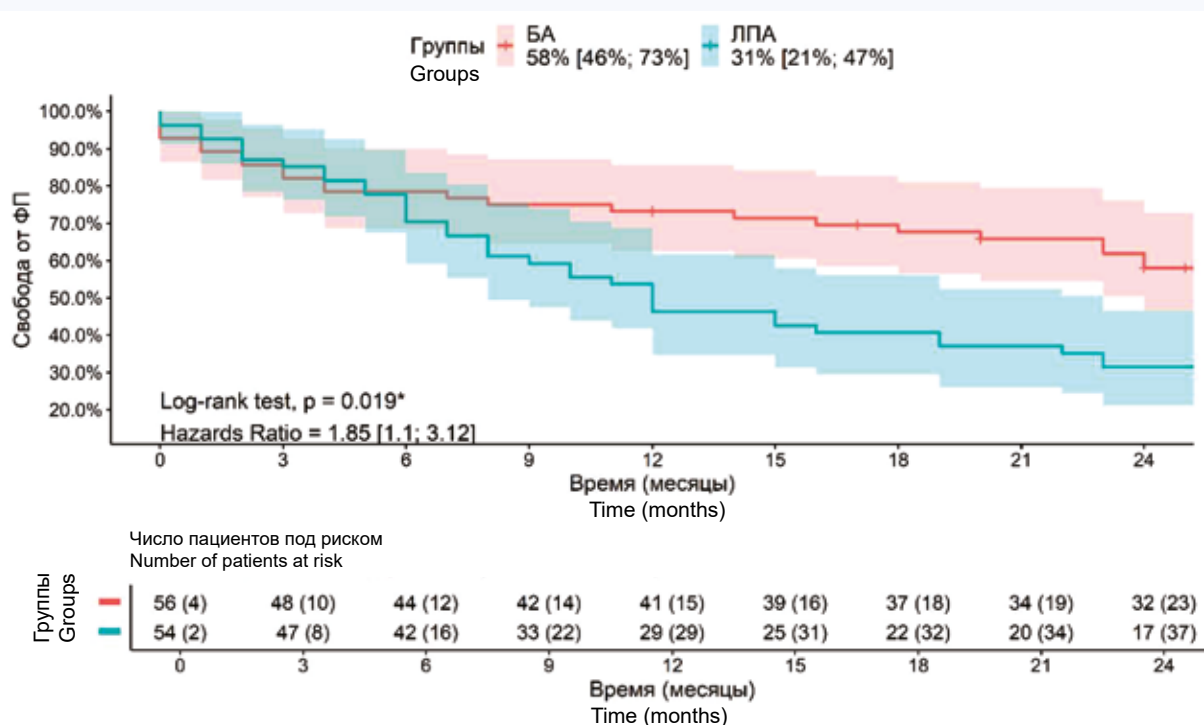


Рис. 1. График Каплана – Мейера. Свобода от фибрилляции предсердий через 24 мес.

Примечание: БА – биатриальная абляция, ЛПА – левопредсердная абляция, ФП – фибрилляция предсердий.

Fig. 1. Kaplan – Mayer curve. Freedom from atrial fibrillation after 24 months

Note: BA – biatrial ablation, LAA – left atrial ablation, AF – atrial fibrillation.

Обсуждение

На сегодняшний день, несмотря на клинические рекомендации, утверждающие, что хирургическая абляция предсердий целесообразна для пациентов с ФП, перенесших операцию на сердце по другим показаниям, клиническое влияние этой процедуры остается неясным. Высока эффективность стандартной биатриальной схемы процедуры MAZE при выполнении сопутствующего хирургического лечения на клапанах сердца или коронарных артериях.

В ранее описанных нами обзорах [7, 8] подробно изучены все исследования ближайших 10 лет по сравнительной характеристике эффективности двух методов хирургической абляции и вариантам развития осложнений. Группой ученых [9] был проведен опрос хирургов о целесообразности выполнения хирургической абляции ФП при сопутствующем хирургическом лечении ИБС или клапанов сердца. Были опрошены 268 кардиохирургов из 18 стран мира, работающих в 80 центрах. В среднем каждый хирург выполнял по 10 операций в год. В результате 94% хирургов посчитали, что хирургическая абляция помогает при симптоматическом течении ФП, 80% – при несимптоматической ФП. 61% хирургов полагают, что процедура помогает избежать тромбоэмболические осложнения ФП, 46% специалистов считают, что хирургическая абляция способствует отказу от антикоагулянтной терапии.

В ретроспективном исследовании [10], включавшем пациентов с персистирующей и длительно персистирующей формами ФП, где сравнивались двухпредсердная и изолированная абляция легочных вен, была показана эффективность биатриальной абляции (63%) в длительном сохранении синусового ритма по сравнению с абляцией легочных вен (45%); $p = 0,039$.

В масштабном систематическом обзоре с метаанализом [11] по сравнению эффективности и безопасности БА и ЛПА с вовлечением 18 ретроспективных исследований с участием 3609 пациентов не было продемонстрировано статистически значимых различий между БА и ЛПА по частоте сохранения синусового ритма, общей смертности и кардиоваскулярных событий, однако частота имплантации постоянного электрокардиостимулятора (ЭКС) в I группе была выше. Однако в других клинических исследованиях была показана эффективность БА [12–22], несмотря на гораздо большее повреждение тканей миокарда предсердий и более высокий риск повреждения

проводящей системы сердца, что требует последующей имплантации постоянного пейсмейкера. Еще один метаанализ с акцентом на имплантационную характеристику ЭКС был проведен нашими коллегами [23], где также была продемонстрирована эффективность БА в сравнении с ЛПА в сохранении синусового ритма, однако при БА был высокий риск кровотечения и имплантации пейсмейкера, чаще из-за развития дисфункции синоатриального узла (САУ). В нашем исследовании была также изучена частота имплантации ЭКС в послеоперационном периоде – между группами не было различий, однако развитие полной атриовентрикулярной блокады в двух группах было статистически значимым ($p = 0,047$).

В нашем исследовании имелся ряд ограничений. Примерно 30% пациентов были опрошены дистанционно, пленки ЭКГ пациентов высланы посредством электронной почты, мессенджеров и далее интерпретированы главным исследователем – кардиологом. Хирургическая абляция проводилась разными хирургами, что также могло повлиять на результаты исследования при использовании разных типов источника энергии. До начала исследования была рассчитана предполагаемая выборка пациентов в 116 человек. В результате нашего исследования показано, что БА абляция должна выполняться у определенной группы пациентов с высоким риском кровотечения, однако необходимо проведение исследования с еще большей выборкой пациентов. Требуется рассмотрение сохранения синусового ритма у пациентов с длительно персистирующей формой ФП в отдаленном послеоперационном периоде (более 2 лет) для оценки длительно сохраняющейся эффективности хирургического лечения ФП.

Выводы

В нашем исследовании техника БА оказалась эффективней ЛПА в сохранении синусового ритма в послеоперационном периоде (24 мес.) после хирургической абляции длительно персистирующей формы ФП с сопутствующим АКШ ($p = 0,019$).

Следует учитывать предикторы госпитальной летальности перед выбором тактики хирургической абляции для лучшего исхода заболевания.

Подход ЛПА предпочтителен у пациентов с высоким риском кровотечения и с предикторами имплантации постоянного ЭКС.

Литература / References

1. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2021;42(5):373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
2. Badhwar V., Rankin J.S., Damiano R.J. Jr., Gillinov A.M., Bakaeen F.G., Edgerton J.R. et al. The Society of Thoracic Surgeons 2017 Clinical Practice Guidelines for the Surgical Treatment of Atrial Fibrillation. *Ann. Thorac. Surg.* 2017;103(1):329–341. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2016.10.076.
3. Stulak J.M., Suri R.M., Burkhart H.M., Daly R.C., Dearani J.A., Greason K.L. et al. Surgical ablation for atrial fibrillation for two decades: are the results of new techniques equivalent to the Cox maze III procedure? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014;147(5):1478–1486. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2013.10.084.
4. Uschner D., Schindler D., Hilgers R., Heussen N. randomizeR: An R Package for the Assessment and Implementation of Randomization in Clinical Trials. *Journal of Statistical Software.* 2018;85(8):1–22. DOI: 10.18637/jss.v085.i08.
5. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2020;41(3):407–477. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425.
6. Calkins H., Hindricks G., Cappato R., Kim Y.H., Saad E.B., Aguinaga L. et al. Document Reviewers: 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Europace.* 2018;20(1):e1–e160. DOI: 10.1093/europace/eux274.
7. Калыбекова А.Т., Чернявский А.М. Сравнительная характеристика биатриальной и левопредсердной абляции в хирургическом лечении длительно персистирующей формы фибрилляции предсердий у пациентов с сочетанной патологией сердца. *Анналы аритмологии.* 2019;16(4):194–203. DOI: 10.15275/annaritm.2019.4.2. Kalybekova A.T., Chernyavskiy A.M. Comparative characteristics of biatrial and left atrial ablation in surgical treatment of long-standing persistent atrial fibrillation in patients with concomitant disease. *Annals of Arrhythmology.* 2019;16(4):194–203 (In Russ.). DOI: 10.15275/annaritm.2019.4.2.

8. Калыбекова А.Т., Рахмонов С.С., Чернявский А.М., Алмазов А.А., Нарциссова Г.П., Мироненко С.П. Одномоментное применение хирургической радиочастотной абляции и аортокоронарного шунтирования у больных длительно персистирующей формой фибрилляции предсердий и ишемической болезнью сердца. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2019;23(4):37–46. DOI: 10.21688/1681-3472-2019-4-37-46.
9. Kalybekova A.T., Rahmonov S.S., Chernyavskiy A.M., Almazov A.A., Narcissova G.P., Mironenko S.P. Contemporary use of surgical radiofrequency ablation and coronary artery bypass in patients with long-standing, persistent atrial fibrillation and coronary heart disease. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2019;23(4):37–46 (In Russ.). DOI: 10.21688/1681-3472-2019-4-37-46.
10. Belley-Cote E.P., Singal R.K., McClure G., Devereaux K., Brady K., An K. et al. Perspective and practice of surgical atrial fibrillation ablation: An international survey of cardiac surgeons. *Europace*. 2019;21(3):445–450. DOI: 10.1093/europace/euy212.
11. Hald M.O., Lauritzen D.J., Heiberg J., Juhl W., Moss E., Vodstrup H.J. Biatrial ablation vs. Pulmonary vein isolation in atrial fibrillation patients undergoing cardiac surgery: a retrospective study. *Scand. Cardiovasc. J*. 2020;55(2):116–121. DOI: 10.1080/14017431.2020.1846775.
12. Li H., Lin X., Ma X., Tao J., Zou R., Yang S. et al. Biatrial Versus Isolated Left Atrial Ablation in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Res. Int*. 2018;2018:3651212. DOI: 10.1155/2018/3651212.
13. Pecha S., Schäfer T., Yildirim Y., Ahmadzade T., Willems S., Reichen-spurner H. et al. Predictors for permanent pacemaker implantation after concomitant surgical ablation for atrial fibrillation. *J. Thorac. Cardiovas. Surg*. 2014;147(3):984–988. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2013.03.012.
14. Meng Z., Dong J., Jiang F. Biatrial ablation versus left atrial ablation with bipolar system in the surgical treatment of atrial fibrillation with mitral valve disease. *Chinese Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2014;30(1):482–485.
15. Gualis J., Castaño M., Martínez-Comendador J.M., Marcos J.M., Martín C., Estévez-Loureiro R. et al. Biatrial vs. isolated left atrial cryoablation for the treatment of long-lasting permanent atrial fibrillation. Midterm recurrence rate. *Arch. Cardiol. Méx*. 2016;86(2):123–129. DOI: 10.1016/j.acmx.2015.09.005.
16. Calo L., Lamberti F., Loricchio M. L., De Ruvo E., Colivicchi F., Bianconi L. et al. Left atrial ablation versus biatrial ablation for persistent and permanent atrial fibrillation: A prospective and randomized study. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2006;47(12):2504–2512. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.02.047.
17. Onorati F., Mariscalco G., Rubino A.S., Serraino F., Santini F., Musazzi A. et al. Impact of lesion sets on mid-term results of surgical ablation procedure for atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2011;57(8):931–940. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.09.055.
18. Albage A., Peterffy M., Kallner G. Learning what works in surgical cryoablation of atrial fibrillation: Results of different application techniques and benefits of prospective follow-up. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg*. 2011;13(5):480–484. DOI: 10.1510/icvts.2011.280735.
19. McCarthy P.M., Kruse J., Shalli S., Ilkhanoff L., Goldberger J.J., Kadish A.H. et al. Where does atrial fibrillation surgery fail? Implications for increasing effectiveness of ablation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2010;139(4):860–867. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2009.12.038.
20. Soni L.K., Cedola S.R., Cogan J., Jiang J., Yang J., Takayama H. et al. Right atrial lesions do not improve the efficacy of a complete left atrial lesion set in the surgical treatment of atrial fibrillation, but they do increase procedural morbidity. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2013;145(2):356–363. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.09.091.
21. Kim J.B., Bang J.H., Jung S.H., Choo S.J., Chung C.H., Lee J.W. Left atrial ablation versus biatrial ablation in the surgical treatment of atrial fibrillation. *Ann. Thorac. Surg*. 2011;92(4):1397–1404. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2011.05.066.
22. Breda J.R., Breda A.N.C.R., Ragoonette R.G., Machado L.N., Neff C.B., de Matos L.L. et al. Comparison of uniatrial and biatrial radiofrequency ablation procedures in atrial fibrillation: Initial results. *Heart Surg. Forum*. 2011;14(5):E271–E275. DOI: 10.1532/HSF98.20101119.
23. Geuzebroek G.S.C., Ballaux P.K.E.W., Van Hemel N.M., Kelder J.C., Defauw J.A.M.T. Medium-term outcome of different surgical methods to cure atrial fibrillation: Is less worse? *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg*. 2008;7(2):201–206. DOI: 10.1510/icvts.2007.159889.
24. Cappabianca G., Ferrarese S., Tutino C., Corazzari C., Matteucci M., Mantovani V. et al. Safety and efficacy of biatrial vs left atrial surgical ablation during concomitant cardiac surgery: A meta-analysis of clinical studies with a focus on the causes of pacemaker implantation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 2019;30(10):2150–2163. DOI: 10.1111/jce.14117.

Информация о вкладе авторов

Калыбекова А.Т. организовала сбор данных, проводила очные и заочные консультации пациентов на до- и послеоперационном этапе, провела оценку полученных результатов, участвовала в написании всех разделов статьи.

Рахмонов С.С. участвовал в разработке протокола исследования, выполнял хирургическое вмешательство.

Лукинов В.Л. сформировал выборку пациентов, провел статистическую обработку полученных данных, участвовал в написании текста статьи.

Чернявский А.М. предложил концепцию исследования и разработал протокол исследования, выполнял хирургическое лечение пациентов, внес вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Сведения об авторах

Калыбекова Айзада Тынычбековна, аспирант, стажер-исследователь, центр хирургии аорты, коронарных и периферических артерий, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-7159-506X.

E-mail: aizadakt@gmail.com.

Рахмонов Сардор Собирович, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, центр хирургии аорты, коронарных и периферических артерий, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-3877-3853.

E-mail: Sardor5507@mail.ru.

Information on author contributions

Kalybekova A.T. organized the collection of data, conducted face-to-face and correspondence consultations of patients at the stage before and after the operation, assessed the results obtained, and participated in the writing of all sections of the article.

Rakhmonov S.S. participated in the development of research protocol and performed surgical intervention.

Lukinov V.L. formed a sample of patients, carried out statistical processing of the obtained data, and participated in writing the text of the article (section of Statistical Analyses).

Chernyavsky A.M. proposed research concept, developed research protocol, performed surgical treatment of patients, and contributed to the revision of original version of the manuscript.

All the authors gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and flawlessness.

Information about the authors

Aizada T. Kalybekova, Postgraduate Student, Research Assistant, Center for Aortic, Coronary, and Peripheral Artery Surgery, Meshalkin National Medical Research Center. E-mail: aizadakt@gmail.com.

E-mail: aizadakt@gmail.com.

Sardor S. Rakhmonov, Cand. Sci. (Med.), Junior Research Scientist, Center of Aortic, Coronary, and Peripheral Artery Surgery, Meshalkin National Medical Research Center. ORCID 0000-0003-3877-3853.

E-mail: Sardor5507@mail.ru.

Vitaly L. Lukinov, Senior Research Scientist, Laboratory of Numerical Analysis of Stochastic Differential Equations, Institute of Computational



Лукинов Виталий Леонидович, канд. физ.-мат. наук, старший научный сотрудник, лаборатория численного анализа стохастических дифференциальных уравнений, Институт вычислительной математики и математической геофизики СО РАН. ORCID 0000-0002-3411-508X.

E-mail: vitaliy.l.lukinov@sci-boost.com.

Чернявский Александр Михайлович, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, центр хирургии аорты, коронарных и периферических артерий; директор Национального медицинского исследовательского центра имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-9818-8678.

E-mail: amchern@mail.ru.


 **Калыбекова Айзада Тынычбековна**, e-mail: aizadakt@gmail.com.

Mathematics and Mathematical Geophysics of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-3411-508X.

E-mail: vitaliy.l.lukinov@sci-boost.com.

Alexander M. Chernyavskyi, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Research Scientist, Center for Aortic, Coronary, and Peripheral Artery Surgery; Director of Meshalkin National Medical Research Center. ORCID 0000-0001-9818-8678.

E-mail: amchern@mail.ru.

 **Aizada T. Kalybekova**, e-mail: aizadakt@gmail.com.

Received April 21, 2021

Поступила 21.04.2021



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-115-122>

УДК 616.12/.13-073.86-073.756.8-053.2

Возможности магнитно-резонансной томографии сердца и магнитно-резонансной ангиографии магистральных сосудов у детей с транспозицией магистральных сосудов

А.А. Малов^{1,2}, Ю.Б. Калиничева², Д.И. Садыкова¹, О.В. Красноперова¹,
Д.Ю. Петрушенко², Ю.С. Мельникова¹

¹ Казанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 420012, Российская Федерация, Казань, ул. Бутлерова, 49

² Детская Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан, 420138, Российская Федерация, Казань, Оренбургский тракт, 140

Аннотация

Цель исследования: демонстрация возможностей магнитно-резонансной томографии (МРТ) и магнитно-резонансной (МР) ангиографии в комплексном обследовании пациентов с различными типами транспозиции магистральных сосудов (ТМС) на до- и послеоперационном этапах.

Материал и методы. Проведено 38 МРТ исследований сердца и сосудов у 33 пациентов с различными формами транспозиции магистральных сосудов.

Результаты. Основной целью проведения МРТ после операции артериального переключения при простой форме ТМС было выявление постоперационных осложнений. У 2 пациентов зарегистрированы рубцовые изменения в стенке левого желудочка (ЛЖ), что явилось основанием для проведения коронарографии. По данным коронарографии, значимых стенозов коронарных артерий, требующих оперативного вмешательства, зафиксировано не было. У 6 пациентов после операции артериального переключения отмечено расширение корня аорты в среднем до +2,85 Z-score, что требует дальнейшего динамического наблюдения. Стеноз ветвей легочной артерии (ЛА) за счет применения маневра Lescompте зарегистрирован у 1 пациента. По результатам МРТ проведено зондирование полостей сердца. Инвазивное измерение давления не выявило значимого стеноза и показаний к хирургическому лечению. МРТ у пациентов с корригированной транспозицией магистральных сосудов (КТМС) применялась в качестве одного из критериев готовности к анатомической коррекции, наряду с эхокардиографией и зондированием полостей сердца.

Заключение. МРТ и МР-ангиография являются «золотым стандартом» в пред- и послеоперационном обследовании пациентов с различными формами ТМС. При использовании МР-ангиографии возможно проведение морфометрии, уточнение взаиморасположения сосудов, в том числе после коррекции ТМС. МРТ в большинстве случаев позволяет корректно дифференцировать морфологию камер сердца, их взаимное расположение, а также дает возможность провести волюметрию, оценить параметры локальной и глобальной сократительной функции желудочков, что играет важнейшую роль в предоперационной оценке и динамическом наблюдении на всех этапах коррекции порока.

| | |
|--|---|
| Ключевые слова: | транспозиция магистральных сосудов, врожденные пороки сердца, магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная ангиография. |
| Конфликт интересов: | авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. |
| Прозрачность финансовой деятельности: | никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. |
| Соответствие принципам этики: | информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено решением этического комитета Казанского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 24 от 13.02.2018 г.). |

✉ Малов Алексей Анатольевич, e-mail: malov_aleksei@inbox.ru.

Для цитирования:

Малов А.А., Калиничева Ю.Б., Садыкова Д.И., Красноперова О.В., Петрушенко Д.Ю., Мельникова Ю.С. Возможности магнитно-резонансной томографии сердца и магнитно-резонансной ангиографии магистральных сосудов у детей с транспозицией магистральных сосудов. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2021;36(2):115–122. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-115-122>.

Capabilities of cardiac magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography of the great vessels in children with transposition of the great vessels

Aleksei A. Malov^{1,2}, Yulia B. Kalinicheva², Dinara I. Sadykova¹,
Olga V. Krasnoperova¹, Denis Yu. Petrushenko², Yulia S. Melnikova¹

¹ Kazan State Medical University,
49, Butlerova str., Kazan, 420012, Russian Federation

² Children's Republican Clinical Hospital,
140, Orenburg tract, Kazan, 420138, Russian Federation

Abstract

Aim. To demonstrate the capabilities of magnetic resonance imaging (MRI) and magnetic resonance (MR) angiography in the complex examination of patients with various types of transposition of great arteries (TGA) at the pre- and postoperative stages.

Material and Methods. A total of 38 MRI studies of the heart and blood vessels were performed in 33 patients with various forms of transposition of great vessels.

Results. The main purpose of MRI was to identify postoperative complications after arterial switch operation for simple TGA. Cicatricial changes in the wall of the left ventricle were revealed in two patients, which was the basis for coronary angiography. Coronary angiography revealed no significant coronary artery stenosis requiring surgical intervention. The aortic root was dilated to an average of + 2.85 Z-score in six patients after arterial switch operation, which required further dynamic observation. Stenosis of the branches of the pulmonary artery due to the use of the Lecompte maneuver was revealed in one patient. Heart catheterization was performed according to the results of MRI. Invasive pressure measurement revealed neither significant stenosis nor indications for surgical treatment. MRI data were used as one of the criteria for anatomical correction readiness in group of patients with congenitally corrected transposition of the great vessels, along with data of echocardiography and heart catheterization.

Conclusion. MRI and MR angiography are the “gold standard” in the pre- and postoperative examination of patients with various forms of TGA. Using MR angiography, it is possible to carry out morphometry and clarify the spatial arrangement of vessels including that after correction of TGA. In most cases, MRI allows to correctly differentiate the morphology of the heart chambers and their relative position. It also allows to perform volumetry and to assess the parameters of local and global contractile function of the ventricles, which is essential for preoperative assessment and dynamic observation at all stages of correction.

Keywords:

transposition of the great arteries, congenital heart defects, magnetic resonance imaging, magnetic resonance angiography.

Conflict of interest:

the authors do not declare a conflict of interest.

Financial disclosure:

no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

Adherence to ethical standards:

informed consent was obtained from each legal representative of patient. The study was approved by the Ethics Committee of the Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (protocol No. 24 from 13.02.2018).

For citation:

Malov A.A., Kalinicheva Y.B., Sadykova D.I., Krasnoperova O.V., Petrushenko D.Yu., Melnikova Y.S. Capabilities of cardiac magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography of the great vessels in children with transposition of the great vessels. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;36(2):115–122. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-115-122>.

Введение

Морфологическим субстратом транспозиции магистральных сосудов (ТМС) является дискордантное желудочково-артериальное соединение. При этом характер соединения предсердий с желудочками может быть как обычным (предсердно-желудочковая конкордантность), так и дискордантным (сочетание предсердно-желудочковой и желудочково-артериальной дискордантности). При изолированной желудочково-артериальной дискордантности формируется один из самых распространенных цианотических врожденных пороков сердца (ВПС), наиболее известный как D-ТМС [1]. Различают простую (в сочетании с открытым артериальным протоком и открытым овальным окном) и сложную формы ТМС (в сочетании с дефектом межжелудочковой перегородки – ДМЖП, стенозом легочной артерии – ЛА, коарктацией аорты и другими ВПС и сосудов) [2]. Вследствие того, что аорта отходит от анатомически правого желудочка (ПЖ), а легочной ствол – от анатомически левого желудочка (ЛЖ), малый и большой круги кровообращения разомкнуты и функционируют не последовательно, а параллельно [3]. Такая циркуляция крови может быть совместимой с жизнью ребенка при наличии шунта на уровне желудочков, предсердий или магистральных сосудов [4]. При сочетании предсердно-желудочковой и желудочково-артериальной дискордантности формируется корригированная транспозиция магистральных сосудов (КТМС), также известная как L-ТМС. При этом морфологически левое артериальное предсердие через трикуспидальный клапан соединяется с морфологически правым желудочком (МПЖ), от которого отходит аорта, располагаясь слева и спереди от легочного ствола. В свою очередь морфологически правое венозное предсердие посредством митрального клапана соединяется с право расположенным морфологически левым желудочком (МЛЖ), от которого отходит ЛА [5]. Системный венозный кровоток из правого предсердия через митральный клапан попадает в МЛЖ, а легочной венозный кровоток поступает из левого предсердия через трикуспидальный клапан в МПЖ [6]. При этом в аорту поступает артериальная кровь, а в ЛА – венозная. Таким образом, внешне пациенты с КТМС не имеют симптомов до определенного возраста. Но находясь в системном положении, МПЖ не способен реагировать на возрастающую нагрузку подобно МЛЖ, в результате чего развивается желудочковая дисфункция, а также дисфункция артериального атриовентрикулярного клапана, что приводит к неконтролируемой сердечной недостаточности во второй декаде жизни.

Методом коррекции ТМС является оперативное вмешательство с целью восстановления нормальных желудочково-артериальных и предсердно-желудочковых соединений, создания гемодинамических условий для дальнейшего оптимального функционирования сердечной-сосудистой системы.

Операцией выбора в настоящее время при лечении новорожденных с D-ТМС является артериальное переключение с использованием приема Lecompte (перемещение легочного ствола на переднюю стенку ПЖ перед аортой) в первые 1–2 нед. жизни [7]. Пациентам с простой формой ТМС и рестриктивным овальным окном рекомендуется баллонная атриосептостомия (процедура Рашкинда), которую проводят сразу после поступления в кардиохирургический центр [8]. Повышение артериального насыщения и восстановление перфузии перифериче-

ских органов после атриосептостомии позволяет выбрать срок радикальной операции в пределах 1–2 нед. после рождения. У некоторых детей сочетание пороков может быть более благоприятным (наличие ДМЖП), и паллиативные вмешательства не требуются. Операция артериального переключения и пластики ДМЖП при таком варианте проводится в возрасте 3–4 нед. При сочетании транспозиции магистральных артерий, ДМЖП и стеноза ЛА оперативное лечение выполняется в более старшем возрасте (1–3 года). Существует несколько вариантов коррекции: операция Раstellли, при которой поток крови из ЛЖ направляется через внутривентрикулярный тоннель в аорту, а ПЖ сообщается с ЛА через клапаносодержащий кондуит [9]; операция Никайдо (транслокация корня аорты) или процедура REV [10, 11].

Немаловажным является и расположение коронарных артерий при ТМС, так как неправильная реимплантация их устьев при артериальном переключении может привести к тяжелой ишемии и некрозу участков миокарда. Среди множества предложенных классификаций в клинике часто используется Лейденская классификация.

Главной проблемой патофизиологии КТМС являются анатомо-физиологические особенности, при которых происходит ремоделирование и снижение сократительной функции ПЖ и, как следствие, развитие трикуспидальной недостаточности [12]. В настоящее время анатомическая коррекция КТМС у детей состоит из комбинации двух хирургических процедур (double switch – двойное переключение): предсердное переключение по методике W. Mustard или A. Senning в сочетании с артериальным переключением. При сопутствующем стенозе/атрезии ЛА операция предсердного переключения сочетается с операцией Раstellли или Никайдо. В большинстве случаев перед операцией двойного переключения необходима тренировка МЛЖ для включения его в системное артериальное кровообращение. С этой целью применяют суживание ствола ЛА с последующим проведением операции двойного переключения.

Существует также метод усиленной тренировки МЛЖ, предложенный в 2015 г. P. Zartner (клиника Асклепиос, Германия). Его суть заключается в увеличении преднагрузки на МЛЖ путем создания ДМЖП и стандартном увеличении постнагрузки путем суживания ЛА [13]. Данный метод подготовки применяется в Детской Республиканской клинической больнице Министерства здравоохранения Республики Татарстан с 2016 г. Критериями готовности МЛЖ к операции двойного переключения являются способность его создавать давление более 80% от системного, индекс массы миокарда более 35 г/м², соотношение индексированной массы МЛЖ к его объему более 1,5, а также синхронное сокращение всех участков МЛЖ с шифтом межжелудочковой перегородки в сторону МПЖ [14]. При значительной дисфункции ПЖ, умеренной гипоплазии ПЖ, а также аномалиях положения и формирования сердца данные операции дополняются созданием двунаправленного кавопульмонального анастомоза Гленна [15].

Пациенты, перенесшие кардиохирургические вмешательства по поводу различных форм транспозиции магистральных сосудов, имеют высокий коэффициент выживаемости (более 90%). В отдаленные сроки большую проблему представляют постоперационные осложнения. К ним относятся дилатация корня аорты, надклапанный стеноз ЛА, стенозы ветвей ЛА, стенозы внутривентрикуляр-

ных тоннелей, коронарные осложнения, нарушения ритма сердца.

Отсроченная диагностика и хирургическое вмешательство подвергают пациентов повышенному пери- и постоперационному риску. Объем и сроки операции основываются на знании пространственного соотношения магистральных артерий, а также волюметрическом анализе желудочков.

Цель исследования: демонстрация возможностей магнитно-резонансной томографии (МРТ) и магнитно-резонансной (МР) ангиографии в комплексном обследовании пациентов с различными типами ТМС на до- и послеоперационном этапах.

Материал и методы

В Детской Республиканской клинической больнице Министерства здравоохранения Республики Татарстан в течение 2 лет проведено 38 исследований сердца и сосудов у 33 пациентов с различными формами ТМС методом МРТ. В эту группу вошли 14 пациентов с простой формой транспозиции магистральных сосудов после операции артериального переключения, 4 пациента со сложными формами транспозиции до и после радикальной коррекции, а также 15 пациентов с КТМС до операции двойного переключения (табл. 1–3).

Таблица 1. Группа 1. Пациенты с простой транспозицией магистральных сосудов после операции артериального переключения

Table 1. Group 1. Patients with simple transposition of the great arteries after arterial switching

| | |
|---|------|
| Мальчики/девочки, <i>n</i> Boys/girls, <i>n</i> | 10/4 |
| Возраст (медиана), лет Age (median), years | 8,4 |
| Прием Лекомпте, % Lecompte maneuver, % | 100 |
| Аномалии коронарных артерий исходно, % Initial anomalies of the coronary arteries, % | 26,6 |

Таблица 2. Группа 2. Пациенты со сложными формами транспозиции магистральных сосудов

Table 2. Group 2. Patients with complex forms of transposition of the great arteries

| | |
|--|------|
| Мальчики/девочки, <i>n</i> Boys/girls, <i>n</i> | 3/1 |
| Возраст, лет Age, years | 0–16 |

Диагнозы:

- ТМС, ДМЖП, стеноз легочной артерии, гипоплазия ЛЖ
- Двойное отхождение от ПЖ, ТМС, множественные ДМЖП
- Аномалия Тауссиг – Бинга после предсердного переключения, закрытия ДМЖП
- ТМС после предсердного переключения

Diagnoses:

- transposition of great arteries, ventricular septal defect, pulmonary artery stenosis, left ventricular hypoplasia
- Double-outlet right ventricle, transposition of great arteries, multiple ventricular septal defects
- Taussig-Bing anomaly after atrial switching, ventricular septal defect closure
- transposition of great arteries after atrial switching

Цель МРТ: определение возможности анатомической коррекции
The purpose of MRI: to determine the possibility of anatomical correction

Таблица 3. Группа 3. Пациенты с корригированной транспозицией магистральных сосудов

Table 3. Group 3. Patients with congenital corrected transposition of the great arteries

| | |
|---|--|
| Возраст (медиана) Age (median) | 37 мес. (3 мес.–9 лет) 37 months (3 months – 9 years) |
| Мальчики/девочки, <i>n</i> Boys/girls, <i>n</i> | 11/4 |
| Диагнозы: Diagnoses: | |
| • Изолированная КТМС | 8 |
| • КТМС, ДМЖП | 2 |
| • КТМС, situs inversus | 2 |
| • КТМС, множественные ДМЖП, коарктация аорты | |
| КТМС, ДМЖП, атрезия легочной артерии Isolated congenitally corrected transposition of the great arteries | 1 |
| • congenitally corrected transposition of the great arteries, ventricular septal defect | |
| • congenitally corrected transposition of the great arteries, situs inversus | |
| • congenitally corrected transposition of the great arteries, multiple ventricular septal defects, aortic coarctation | 2 |
| • congenitally corrected transposition of the great arteries, ventricular septal defect, pulmonary atresia | |
| Трикуспидальная регургитация 34 ст., % Tricuspid regurgitation stage 34, % | 72 |
| Фракция выброса мПЖ, % Ejection fraction of morphologic right ventricle, % | 45 |

Исследования проводились на МР-томографе Toshiba Excelart Vantage-X 1.5T по протоколу. Все исследования у детей раннего возраста выполнялись на фоне медикаментозной седации (ингаляционный наркоз (Севофлуран)).

На сегодняшний день существует достаточно большой арсенал методов диагностики ТМС, среди которых все большее значение приобретает МРТ. Быстрое развитие МР-технологий, появление широкого спектра последовательностей и МР-совместимых наркозных аппаратов позволили получать диагностическое изображение и решать традиционные проблемы, которые возникают в области визуализации ВПС у детей и подростков, а именно: минимизация использования ионизирующих видов излучения, особенно при динамическом наблюдении, точная анатомо-морфологическая оценка сложной анатомии порока, включающая сравнительно малые структуры у ребенка при высоких значениях пульса и дыхания.

Для детальной оценки анатомии и функции сердечно-сосудистой системы у пациентов с ТМС используется широкий спектр последовательностей. Визуализация сердечных структур методом МРТ начинается с обзора пространственной ориентации сердца, взаиморасположения магистральных сосудов и камер сердца. С этой целью применяются короткоимпульсные последовательности спинного эха T1W-TSE/T2W-TSE. В полученных изображениях сигнал от текущей крови, как правило, подавляется, а окружающие ткани выглядят в различных оттенках серого цвета. Основное преимущество последовательностей спинного эха – меньшая восприимчивость к артефактам, вызванным турбулентным потоком и металлическими имплантатами (в том числе

скобами грудины, окклюдерами). TSE представляет собой статическое изображение в конкретную фазу цикла без визуализации движения сердечной мышцы, тока крови и обычно используются для анатомической визуализации порока [16].

Другим наиболее часто используемым режимом визуализации порока является SSFP (steady-state free precession, GRE), применяемый в стандартных плоскостях исследования сердца. В GRE-последовательности кровь выглядит яркой. Режим SSFP обеспечивает более высокий контраст между полостью и миокардом по сравнению со стандартным спиновым эхом. Импульсная последовательность градиентного эхо в кинорежиме (cine) с электрокардиографической синхронизацией позволяет

оценить объем желудочков (конечный диастолический/ систолический объемы, фракцию выброса и массу), что особенно актуально при сложном ремоделировании [17] (рис. 1). Кроме того, визуализация в различных плоскостях в последовательности SSFP дает дополнительную информацию о пространственных соотношениях сердца и окружающих структур на постоперационном этапе наблюдения пациентов с ТМС, особенно при возникновении осложнений (например, при обструкции кондуита). Ограничением для использования изображений SSFP является чувствительность к артефактам, вызванным дыханием, турбулентным током крови и металлическими имплантатами (внутрисердечными стентами или имплантатами клапанов) [18].

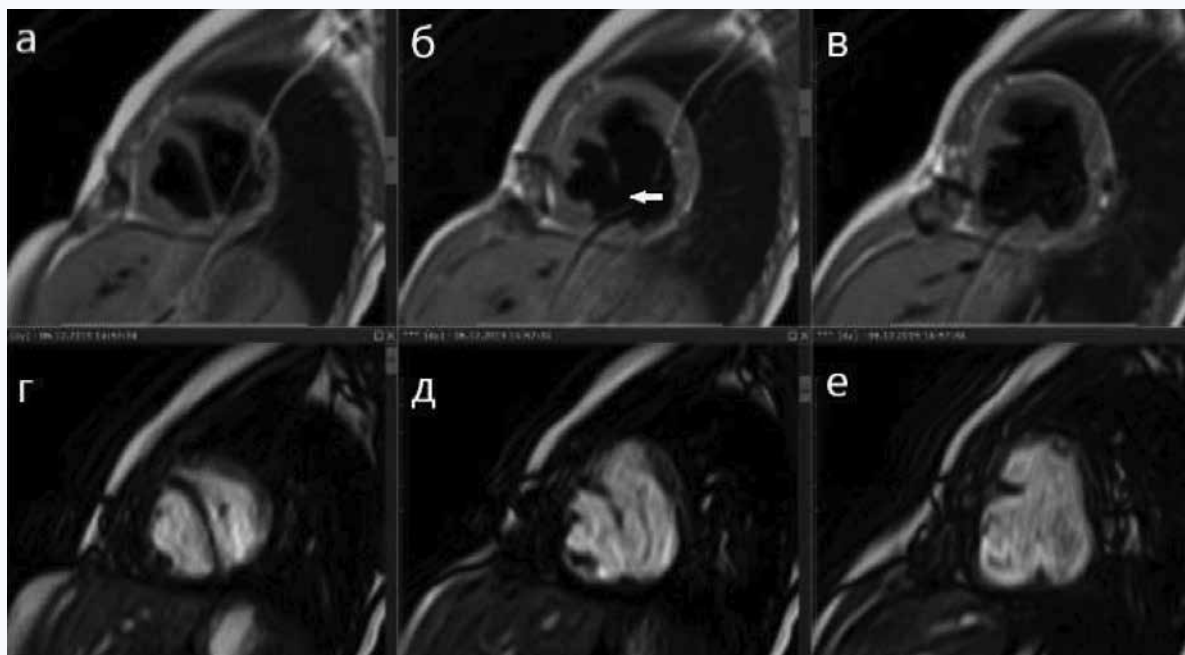


Рис. 1. Серия срезов по короткой оси сердца в режиме T1-TSE (а, б, в) и SSFP (г, д, е) пациента с корригированной транспозицией магистральных сосудов. Стрелкой отмечен крупный дефект межжелудочковой перегородки мышечной части
Fig. 1. A series of sections along the short axis of the heart in the T1-TSE (a, б, в) and SFP (г, д, е) modes in patient with corrected transposition of the great arteries. The arrow indicates a large atrial septal defect of the muscular part

В оценке структуры и гемодинамики ТМС существенную роль играет МР-ангиография. Существует 2 основных ангиографических методики – бесконтрастная МР-ангиография (TOF, времяпролетная) и методика с применением контрастных веществ.

Преимуществом методики TOF является высокое разрешение 2D- и 3D-изображений сердца и сосудов без применения контрастных веществ [19]. Построение изображения при бесконтрастной ангиографии чаще формируется с помощью последовательности SSFP с использованием двойной ЭКГ- и дыхательной синхронизации. Используя толщину среза 0,8–1 мм, возможно визуализировать анатомию коронарных артерий, а также достаточно точно оценить взаимоотношение камер сердца, магистральных сосудов и септальных дефектов (рис. 2). Основными недостатками, препятствующими широкому применению данной методики, являются сложность получения ритмичного, равномерного по глубине дыхания

у детей, чувствительность последовательности к направлению и турбулизации потоков крови.

Традиционно для контрастной МР-ангиографии используют парамагнетики на основе гадолиния, улучшающие пространственную визуализацию сосудов с использованием программ отслеживания болюса контрастного вещества (Visual Prep). МР-ангиография позволяет получать изображения и выполнять морфометрию аорты, ЛА и вен. Пакет 3D данных может быть отформатирован для получения 2D-срезов в любой ориентации или объемно визуализированы в 3D-изображение с толщиной среза 1–1,5 мм (рис. 3). К недостаткам методики можно отнести артефакты металлических стентов и протезов сосудов, затрудняющих визуализацию просвета, чувствительность к дыхательным артефактам, сложность анализа камер сердца в отсутствие ЭКГ-синхронизации, возможные осложнения и противопоказания к введению контрастных веществ.

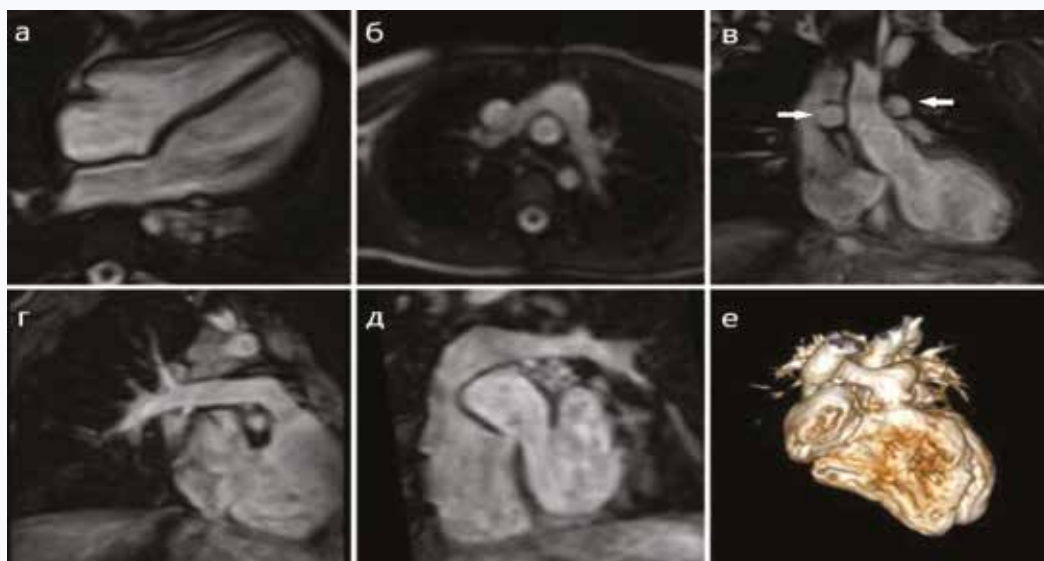


Рис. 2. TOF-ангиография с 3D-реконструкцией изображения (е), демонстрирующая аорту и ветви легочной артерии пациента с транспозицией магистральных сосудов после операции артериального переключения с маневром Lecompte
Fig. 2. Time of flight angiography-angiography with 3D reconstruction of the image (e) showing the aorta and branches of the pulmonary artery in patient with transposition of the great vessels after arterial switch operation with the Lecompte maneuver

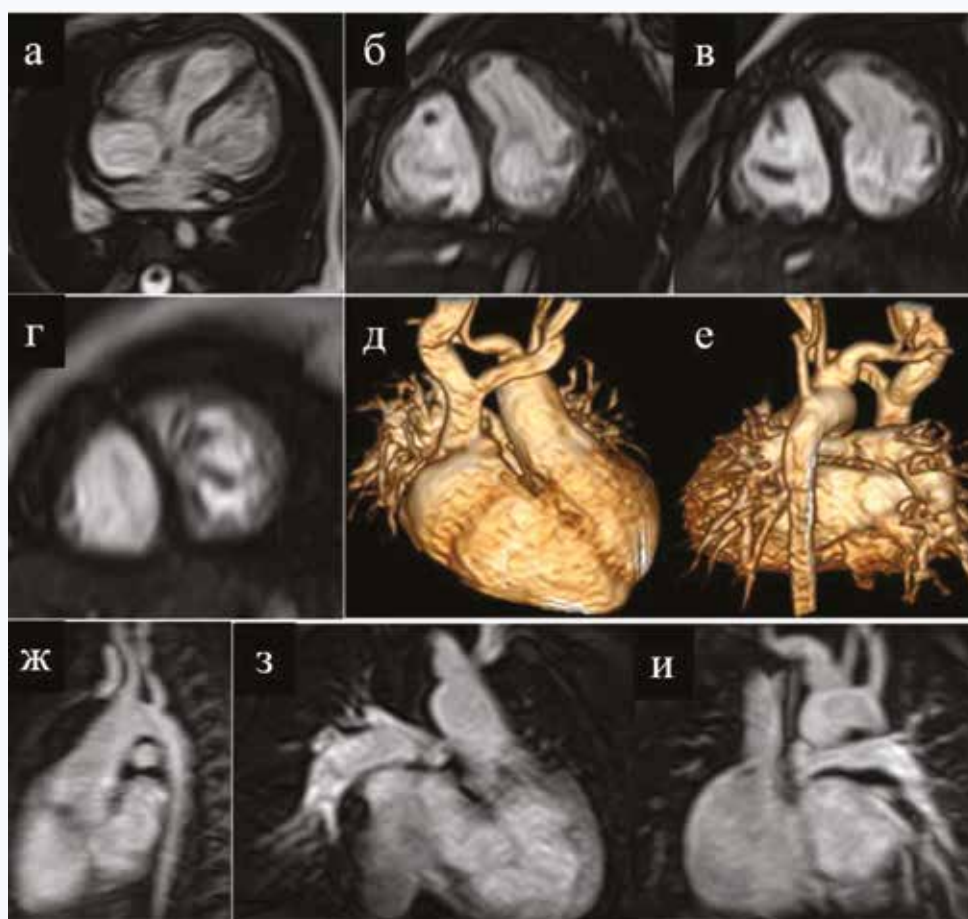


Рис. 3. 4-камерная проекция и серия срезов по короткой оси сердца в кинорежиме SSFP (а, б, в, в) пациента с корригированной транспозицией магистральных сосудов, атрезией легочной артерии 1-го типа, дефект межжелудочковой перегородки. Состояние после создания системно-легочного анастомоза. Контрастная магнитно-резонансная ангиография (д, е, ж, з, и) с 3D-реконструкцией, демонстрирующая аорту и ветви легочной артерии
Fig. 3. Four-chamber projection and a series of sections along the short axis of the heart in the SSFP movie mode (a, b, e, e) of a patient with Corrected TGA, type 1 LA atresia, and ASD. The condition after the creation of a systemic-pulmonary artery anastomosis. Contrast MR angiography (d, e, ж, з, и) with 3D reconstruction showing the aorta and branches of the pulmonary artery

Методика отсроченного контрастирования (Late gadolinium enhancement – LGE) является важным компонентом в постоперационном наблюдении за пациентами с ТМС. На изображениях, полученных с применением LGE, можно визуализировать зоны фиброза (рубца), возникшие как осложнение после реимплантации коронарных артерий при артериальном переключении (тромбоэмболические осложнения, интраоперационные повреждения артерий) или наличие сопутствующих коронарных аномалий, свойственных ТМС [20]. Повышение контрастного вещества с использованием препаратов гадолиния основано на укорочении времени T1W и распределении контрастного вещества внутри ткани. Механизм раннего и позднего усиления связан с различной кинетикой вымывания гадолиния из внеклеточного пространства нормального миокарда и рубцовой ткани. На изображениях, полученных при использовании методики отсроченного контрастирования, зоны рубца выглядят как зоны позднего усиления гадолиния на фоне темного здорового миокарда.

Результаты

У 2 пациентов зарегистрированы рубцовые изменения в стенке ЛЖ, что явилось основанием для проведения коронарографии, по данным которой значимых стенозов коронарных артерий, требующих оперативного вмешательства, выявлено не было. Изменения, определенные на МРТ, были трактованы как результат острого повреждения миокарда в раннем послеоперационном периоде. У 6 пациентов после операции артериального переключения отмечено расширение корня аорты в среднем до +2,85 Z-score, что требует дальнейшего динамического наблюдения. Стеноз ветвей ЛА за счет применения маневра Lescompte определен у 1 пациента. По результатам МРТ проведено зондирование полостей сердца. Инвазивное измерение давления не выявило значимого стеноза и показаний к хирургическому лечению. Проводится динамическое наблюдение.

Для 3 из 4 пациентов группы 2 со сложными формами ТМС была показана возможность выполнения анатомической коррекции.

МРТ у пациентов группы 3 (КТМС) применялась в качестве одного из критериев готовности к анатомической коррекции наряду с эхокардиографией и зондированием полостей сердца (табл. 4).

Дооперационная МР-диагностика проводилась с целью определения объема, сократимости и массы миокарда желудочков (использовались последовательности SSFP, TSE).

Литература / References

- O'Byrne M.L., Glatz A.C., Song L., Griffis H.M., Millenson M.E., Gillespie M.J. et al. Association between variation in preoperative care before arterial switch operation and outcomes in patients with transposition of the great arteries. *Circulation*. 2018;138(19):2119–2129. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036145.
- Chaix M.A., Khairy P. Dextro-transposition of the great arteries: Switching the switch. *Transl. Pediatr.* 2019;8(5):458–461. DOI: 10.21037/tp.2019.05.01.
- Frescura C., Thiene G. The spectrum of congenital heart disease with transposition of the great arteries from the cardiac registry of the University of Padua. *Front. Pediatr.* 2016;4:84. DOI: 10.3389/fped.2016.00084.
- Files M.D., Arya B. Preoperative physiology, imaging and management of transposition of the great arteries. *Semin. Cardiothor. Vasc. Anesth.* 2015;19(3):210–222. DOI: 10.1177/1089253215581851.
- Ma K., Qi L., Hua Z., Yang K., Zhang H., Li S. et al. Effectiveness of bidirectional Glenn shunt placement for palliation in complex congenitally

Таблица 4. Результаты магнитно-резонансной томографии у пациентов с корригированной транспозицией магистральных сосудов

Table 4. MRI results in patients with congenitally corrected transposition of the great arteries

| | |
|--|---|
| Всего выполнено исследований Total studies completed | 20 исследований 20 studies |
| Модифицированная тренировка мЛЖ Modified training of the morphologic left ventricle | 11 пациентов 11 patients |
| МРТ до и после модифицированной тренировки мЛЖ MRI before and after modified training of the morphologic left ventricle | 16 исследований 16 studies |
| Время после модифицированной тренировки мЛЖ Time after modified training of the morphologic left ventricle | 14 мес. 14 months |
| Результаты Results | |
| Индекс массы миокарда (медиана) мЛЖ, г/м ² Morphologic left ventricle myocardial mass index (median), g/m ² | 51 |
| Индекс объема мЛЖ (медиана), мл/м ² Morphologic left ventricle volume index (median), mL/m ² | 54 |
| Трикуспидальная регургитация 12 ст. Tricuspid regurgitation stage 12 | 10 пациентов (91%) 10 patients (91%) |
| Сдвиг межжелудочковой перегородки в сторону мПЖ Shift of interventricular septum towards the morphologic right ventricle | 10 пациентов (91%) 10 patients (91%) |
| Фракция выброса мПЖ Morphologic right ventricle ejection fraction | 55% |

После проведения серии обследований, одним из основных составляющих которых является МРТ сердца, операция двойного переключения выполнена 8 пациентам (5 случаев – в Детской Республиканской клинической больнице Министерства здравоохранения Республики Татарстан).

Заключение

МРТ и МР-ангиография являются «золотым стандартом» в пред- и послеоперационном обследовании пациентов с различными формами ТМС. При использовании МР-ангиографии можно провести морфометрию, уточнить взаиморасположение сосудов, в том числе после коррекции ТМС. МРТ в большинстве случаев позволяет корректно дифференцировать морфологию камер сердца, их взаимное расположение, а также провести волюметрию, оценить параметры локальной и глобальной сократительной функции желудочков, что играет важнейшую роль в предоперационной оценке и динамическом наблюдении на всех этапах коррекции порока.

- corrected transposed great arteries. *Tex. Heart Inst. J.* 2020;47(1):15–22. DOI: 10.14503/THIJ-17-6555.
- Spigel Z., Ziyad M., Caldaroni C. Congenitally corrected transposition of the great arteries: anatomic, physiologic repair, and palliation. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. Pediatr. Card. Surg. Annu.* 2019;22:32–42. DOI: 10.1053/j.pcsu.2019.02.008.
- Morgan C.T., Mertens L., Grotenhuis H., Yoo S.-J., Seed M., Gross-Wortmann L. Understanding the mechanism for branch pulmonary artery stenosis after the arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2017;18(2):180–185. DOI: 10.1093/ehjci/ew046.
- Slodki M., Axt-Fliedner R., Zych-Krekora K., Wolter A., Kawecki A., Enzensberger C. et al. New method to predict need for Rashkind procedure in fetuses with dextro-transposition of the great arteries. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2018;51(4):531–536. DOI: 10.1002/uog.17469.
- Kumar T.K.S. Congenitally corrected transposition of the great arteries. *J. Thorac. Dis.* 2020;12(3):1213–1218. DOI: 10.21037/jtd.2019.10.15.
- Hazekamp M.G., Nevvazhay T., Sojak V. Nikaidoh vs reparation a l'Etage ventriculare vs Rastelli. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. Pediatr. Card.*

- Surg. Annu.* 2018;21:58–63. DOI: 10.1053/j.pcsu.2017.10.001.
- Hermesen J.L., Chen J.M. Surgical considerations in D-transposition of the great arteries. *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2015;19(3):223–232. DOI: 10.1177/1089253215584195.
 - Kutty S., Danfor D.A., Diller G.P., Tutarel O. Contemporary management and outcomes in congenitally corrected transposition of the great arteries. *Heart.* 2018;104(14):1148–1155. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-311032.
 - Chan A., Aijaz A., Zaidi A.N. Surgical outcomes in complex adult congenital heart disease: A brief review. *J. Thorac. Dis.* 2020;12(3):1224–1234. DOI: 10.21037/jtd.2019.12.136.
 - Moe T.G., Bardo D. Long-term outcomes of the arterial switch operation for D-transposition of the great arteries. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2018;61(3-4):360–364. DOI: 10.1016/j.pcad.2018.08.007.
 - Xie L.J., Jiang L., Yang Z.G., Shi K., Xu H., Li R. et al. Assessment of transposition of the great arteries associated with multiple malformations using dual-source computed tomography. *PLOS One.* 2017;12(11):e0187578. DOI: 10.1371/journal.pone.0187578.
 - Muscogiuri G., Suranyi P., Eid M., Szemes A., Griffith L., Pontone G. et al. Pediatric cardiac MR imaging: Practical preoperative assessment. *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.* 2019;27(2):243–262. DOI: 10.1016/j.mric.2019.01.004.
 - Schicchi N., Secinaro A., Muscogiuri G., Ciliberti P., Leonardi B., Santangelo T. et al. Multicenter review: Role of cardiovascular magnetic resonance in diagnostic evaluation, pre-procedural planning and follow-up for patients with congenital heart disease. *Radiol. Med.* 2016;121(5):342–351. DOI: 10.1007/s11547-015-0608-z.
 - Zucker E.J. Cross-sectional imaging of congenital pulmonary artery anomalies. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2019;35(8):1535–1548. DOI: 10.1007/s10554-019-01643-4.
 - Mitchell F.M., Prasad S.K., Greil G.F., Drivas P., Vassiliou V.S., Raphael C.E. Cardiovascular magnetic resonance: Diagnostic utility and specific considerations in the pediatric population. *World J. Clin. Pediatr.* 2016;5(1):1–15. DOI: 10.5409/wjcp.v5.i1.1.
 - Valsangiaco Buechel E.R., Grosse-Wortmann L., Fratz S., Eichhorn J., Sarikouch S., Greil G.F. et al. Indications for cardiovascular magnetic resonance in children with congenital and acquired heart disease: An expert consensus paper of the Imaging Working Group of the AEPIC and the Cardiovascular Magnetic Resonance Section of the EACVI. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2015;16(3):281–297. DOI: 10.1093/ehjci/jeu129.

Информация о вкладе авторов

Малов А.А. – основная идея исследования, постановка целей и задач исследования, анализ результатов, написание основного текста рукописи, подготовка рисунков.

Калиничева Ю.Б. – анализ результатов, формулировка заключения, корректировка и утверждение окончательного варианта рукописи.

Садыкова Д.И. – корректировка и утверждение окончательного варианта рукописи.

Красноперова О.В. – обзор литературы по теме исследования, дизайн, написание основного текста рукописи.

Петрушенко Д.Ю. – анализ результатов, формулировка заключения, корректировка и утверждение окончательного варианта рукописи.

Мельникова Ю.С. – корректировка и утверждение окончательного варианта рукописи.

Information on author contributions

Malov A.A. – study concept, setting research goals and objectives, analyzing the results, writing the manuscript, and creation of figures.

Kalinicheva Yu.B. – analysis of results, formulation of conclusion, revision, and approval of the final version of the manuscript.

Sadykova D.I. – revision and approval of the final version of the manuscript. Krasnoperova O.V. – literature review, study design, and writing the manuscript.

Petrushenko D.Yu. – analysis of results, formulation of conclusion, revision and approval of the final version of the manuscript.

Melnikova Yu.S. – revision and approval of the final version of the manuscript.

Сведения об авторах

Малов Алексей Анатольевич, ассистент, кафедра онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии, Казанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-3261-9986.

E-mail: malov_aleksei@inbox.ru.

Калиничева Юлия Борисовна, канд. мед. наук, врач-кардиолог, отделение кардиохирургии, Детская Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан. ORCID 0000-0003-0164-6762.

E-mail: kalinicheva@mail.ru.

Садыкова Динара Ильгизаровна, д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии, Казанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-6662-3548.

E-mail: sadykovadi@mail.ru.

Красноперова Ольга Викторовна, клинический ординатор, кафедра онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии, Казанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-9330-0886.

E-mail: mns1012@mail.ru.

Петрушенко Денис Юрьевич, канд. мед. наук, заведующий отделением кардиохирургии, Детская Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан. ORCID 0000-0002-2004-3257.

E-mail: petrushenkov@mail.ru.

Мельникова Юлия Сергеевна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра госпитальной педиатрии, Казанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-6633-6381.

E-mail: mus87@mail.ru.

 **Малов Алексей Анатольевич**, e-mail: malov_aleksei@inbox.ru.

Aleksei A. Malov, Assistant Professor, Department of Oncology with the Course of Diagnostic Radiology and Radiation Therapy, Kazan State Medical University. ORCID 0000-0003-3261-9986.

E-mail: malov_aleksei@inbox.ru.

Yulia B. Kalinicheva, Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, Department of Cardiac Surgery, Children's Republican Clinical Hospital. ORCID 0000-0003-0164-6762.

E-mail: kalinicheva@mail.ru.

Dinara I. Sadykova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University. ORCID 0000-0002-6662-3548.

E-mail: sadykovadi@mail.ru.

Olga V. Krasnoperova, Medical Resident, Department of Oncology with the Course of Diagnostic Radiology and Radiation Therapy, Kazan State Medical University. ORCID 0000-0001-9330-0886.

E-mail: mns1012@mail.ru.

Denis Yu. Petrushenko, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Cardiac Surgery, Children's Republican Clinical Hospital. ORCID 0000-0002-2004-3257.

E-mail: petrushenkov@mail.ru.

Yulia S. Melnikova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University. ORCID 0000-0001-6633-6381. E-mail: mus87@mail.ru.

 **Aleksei A. Malov**, e-mail: malov_aleksei@inbox.ru.

Received March 04, 2021

Поступила 04.03.2021



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-123-127>

УДК 616.136.7-77-089:615.472.5.032.13:001.895

Первый случай протезирования почечной артерии сосудистым стент-графтом при реновисцеральном дебраншинге

Г.Г. Насрашвили¹, М.С. Кузнецов¹, Д.С. Панфилов¹, Е.В. Лелик¹,
В.В. Саушкин¹, Р.С. Кожанов¹, Б.Н. Козлов^{1, 2}

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

² Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

В статье продемонстрирован первый клинический случай применения сосудистого стент-графта при протезировании почечной артерии в рамках гибридного лечения пациента с диссекцией аорты, тип Stanford B, с проведением реновисцерального дебраншинга и последующим эндопротезированием аорты. Описаны возможные применяемые подходы к нефропротекции при протезировании почечных артерий, хирургическая техника использования графта, а также особенности и преимущества его применения. Обсуждаются место данной новой техники в хирургии торакоабдоминальной аорты.

| | |
|--|--|
| Ключевые слова: | торакоабдоминальная аневризма аорты, висцеральный дебраншинг, стент-графт, протезирование почечных артерий, нефропротекция. |
| Конфликт интересов: | авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. |
| Прозрачность финансовой деятельности: | никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах. |
| Соответствие принципам этики: | информированное согласие получено от пациента. Исследование одобрено этическим комитетом Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (протокол № 204 от 18.11.2020 г.). |
| Для цитирования: | Насрашвили Г.Г., Кузнецов М.С., Панфилов Д.С., Лелик Е.В., Саушкин В.В., Кожанов Р.С., Козлов Б.Н. Первый случай протезирования почечной артерии сосудистым стент-графтом при реновисцеральном дебраншинге. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2021;36(2):123–127. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-123-127 . |

The first case of renal artery prosthetics using a vascular stent graft during renovisceral debranching

Georgiy G. Nasrashvili¹, Mikhail S. Kuznetsov¹, Dmitriy S. Panfilov¹,
Evgenia V. Lelik¹, Victor V. Saushkin¹, Roman S. Kozhanov¹,
Boris N. Kozlov^{1,2}

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

² Siberian State Medical University, 2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

✉ Насрашвили Георгий Гивиевич, e-mail: ngg5@yandex.ru.

Abstract

The article demonstrates the first clinical case of using the vascular stent graft in renal artery prosthetics in the framework of hybrid treatment of a patient with Stanford B type aortic dissection with renovisceral debranching and subsequent aortic endoprosthetics. Currently available approaches to nephropothesis in prosthetics of renal arteries, surgical technique for using the graft, and the features and advantages of its use are described. The place of this new technique in the surgery of thoracoabdominal aorta is discussed.

| | |
|--|---|
| Keywords: | thoracoabdominal aortic aneurysm, visceral debranching, stent graft, renal artery replacement, nephroprotection. |
| Conflict of interest: | the authors do not declare a conflict of interest. |
| Financial disclosure: | no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. |
| Adherence to ethical standards: | informed consent was obtained from a patient. The study was approved by the Ethics Committee of Cardiology Research Institute of Tomsk NRMС (protocol No. 204 from 18.11.2020). |
| For citation: | Nasrashvili G.G., Kuznetsov M.S., Panfilov D.S., Lelik E.V., Saushkin V.V., Kozhanov R.S., Kozlov B.N. The first case of renal artery prosthetics using a vascular stent graft during renovisceral debranching. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2021;36(2):123–127. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-123-127 . |

Введение

В последние годы при хирургическом лечении заболеваний торакоабдоминальной аорты все чаще в литературе упоминается гибридный метод, основанный на реновисцеральном дебраншинге с последующим стент-графтингом аорты [1–6]. Гибридное вмешательство, подкупая меньшей травматичностью, тем не менее, сопряжено с рядом специфических осложнений, характерных для каждого из этапов. Одним из грозных осложнений, сопутствующих дебраншингу ветвей брюшной аорты, является развитие в послеоперационном периоде острой почечной недостаточности вследствие тромбоза почечных артерий. Данное осложнение и сопутствующее ему использование гемодиализа встречается в 2–26% случаев и значительно отягощает течение послеоперационного периода [1, 2, 7]. По данным литературы, при протезировании почечных артерий в рамках открытой реконструкции торакоабдоминальной аорты в целях профилактики ишемии почек в основном применяется охлажденный раствор на основе лактата Рингера либо Кустодиол [8–10]. Те же способы защиты почек используют при ренальном дебраншинге [2, 5], однако чаще нефропротекция не упоминается [1, 6, 7, 11–13], что позволяет предполагать отсутствие каких-либо профилактических мероприятий. В данной статье представлен первый клинический случай протезирования почечной артерии с помощью сосудистого стент-графта «МедИнж» в рамках реновисцерального дебраншинга.

Клинический случай. Пациент К., 70 лет, поступил на обследование и лечение в кардиохирургическое отделение НИИ кардиологии Томского НИМЦ 26.02.2020 г. с жалобами на боли за грудиной сжимающего и давящего характера длительностью до 20 мин, без четкой связи с физической нагрузкой, с кратковременным эффектом от нитроглицерина. Отмечает потерю памяти, не помнит последних событий, как оказался в больнице.

Диагноз при поступлении: Атеросклероз аорты. Расслаивающаяся аневризма грудной, брюшной аорты, с переходом на правую подвздошную артерию, тип Stanford B, подострое течение. Фоновое заболевание: гипертони-

ческая болезнь III стадии. Гипертензивная нефропатия. Хроническая болезнь почек С4 (СКФ 25 мл/1,73 м). Киста левой почки. Ожирение 1 ст. Ишемическая болезнь сердца: атеросклероз коронарных артерий. Пароксизм наджелудочковой тахикардии (НЖТ). Риск 4. Сопутствующие заболевания: варикозная болезнь вен нижних конечностей. Хроническая венозная недостаточность (ХВН) 1. Протезирование тазобедренного сустава в 1998 г.

Из анамнеза известно, что 28.01.2020 г. внезапно почувствовал слабость, головокружение, чувство дискомфорта в области сердца, боли в животе, в результате чего бригадой скорой медицинской помощи доставлен в клинику больницы Республики Бурятия. По результатам обследования был установлен диагноз: Расслаивающаяся аневризма нисходящего отдела аорты, Stanford B. При обследовании в стационаре был выявлен пароксизм НЖТ, повышение уровня креатинина до 277 мкмоль/л. Далее пациент был доставлен в НИИ кардиологии Томского НИМЦ для решения вопроса о выборе метода лечения.

Объективный статус при поступлении: кожные покровы физиологической окраски, умеренно влажные, тургор сохранен, подкожно-жировой слой развит удовлетворительно. Тонус мышц сохранен. Суставы без деформации. Дыхание жесткое, проводится во все легочные поля. Шумов нет. Границы сердца не увеличены. Артериальное давление справа – 123/58 мм рт. ст., слева – 120/56 мм рт. ст. Пульсация на лучевых артериях одинакова на обеих руках, удовлетворительного наполнения, напряжения, пульс ритмичный, частота – 82 уд./мин. Обращает на себя внимание тот факт, что пульс на тыльных артериях стоп с обеих сторон снижен. Живот в объеме увеличен. Кишечные петли эластичные, выслушивается вялая перистальтика кишечника. Размеры печени по Курлову 10 × 9 × 8 см.

В ходе более детального сбора анамнеза выявлено, что пациент был в автомобильной аварии в 1998 г., при которой получил переломы ребер и грудины.

Проведены инструментальные методы исследования. Эхокардиография: Полости сердца не увеличены (конечный диастолический индекс – КДИ – 61 мл/м², конечный систолический индекс – КСИ – 25 мл/м²). Гипертрофии камер нет. Общая сократимость желудочков в норме

(фракция выброса левого желудочка – ФВ ЛЖ – 59%). Нарушений локальной сократимости не выявлено. Диастолическая дисфункция (замедление расслабления миокарда). Восходящая аорта не лоцируется. Расширена грудная аорта (до 50 мм), умеренно сдавливает полость левого предсердия – ЛП. Небольшой фиброз створок аортального клапана – АК, регургитация 1 ст. Остальные клапаны без изменений, функционируют нормально. Перикард не изменен.

Ультразвуковое исследование почек: контуры ровные. Структура паренхимы неоднородная справа, дифференцировка слоев нарушена справа. Слева в нижней трети паренхимы округлое образование диаметром 25 мм, средней эхоплотности.

МСКТ-панаортография: признаки расслоения аорты дистальнее левой подключичной артерии до правой наружной подвздошной артерии. КТ-признаки экстазии восходящей аорты. Размеры аорты: проксимальнее брахиоцефального ствола (БЦС) – 42 × 40 мм, проксимальнее левой подключичной артерии – 35 × 34 мм, на уровне ЛП – 46 × 45 мм, проксимальнее чревного ствола – 37 × 35 мм, проксимальнее почечных артерий – 30 × 30 мм, в инфраренальном отделе – 27 × 24 мм.

По результатам проведенного обследования принято решение об этапном гибридном лечении – проведении реновисцерального дебрэншинга с последующим стент-графтингом торакоабдоминальной аорты.

25.02.2020 г. выполнена операция: протезирование инфраренального отдела аорты протезом Polytaille 20 мм с реплантацией нижней брыжеечной артерии, реновисцеральный дебрэншинг: протезирование чревного ствола и верхней брыжеечной артерии бифуркационным протезом Polytaille 20:10:10 мм, левой почечной артерии протезом «МедИнж» 8 мм, протезирование правой почечной артерии сосудистым стент-графтом «МедИнж» 8 мм.

Техника оперативного вмешательства

Срединная лапаротомия. Выделение брюшной аорты и ее ветвей, общих подвздошных артерий. При ревизии инфраренального отдела аорта расширена до 4,5 см, в просвете визуализирована диссекция, истинный канал расположен по передней поверхности, диаметр – до 15 мм. Выполнено линейное протезирование аорты протезом Polytaille 20 мм с объединением истинного и ложного каналов дистальнее зажима. Наложено анастомоз между бифуркационным протезом Polytaille 20:10:10 мм и протезом аорты по типу «конец в бок». Сформирован многобраншевый протез путем наложения анастомозов между ветвями бифуркационного протеза и протезом Polytaille 8 мм (к левой ветви), протезной частью сосудистого стент-графта «МедИнж» (к правой ветви), рисунок 1. Правая почечная артерия клипирована в устье и отсечена. В ее просвет установлена и после удаления системы фиксации расправлена каркасная (стент-содержащая) часть стент-графта «МедИнж» 8 мм. Пущен кровоток в почечную артерию. Время ишемии почки при этом составило менее 1 мин. Графт фиксирован к стенке артерии отдельными швами. Поочередно выполнено протезирование левой почечной артерии, верхней брыжеечной артерии и чревного ствола. Дренажирование, послойное ушивание раны.

26.02.2020 г. выполнен второй этап гибридного лечения – стент-графтинг торакоабдоминальной аорты. В те-

чение госпитального срока наблюдения (30 дней) стент-графт и правая почечная артерия проходимы, кровоток по данным УЗДГ магистральный, удовлетворительный (рис. 2).

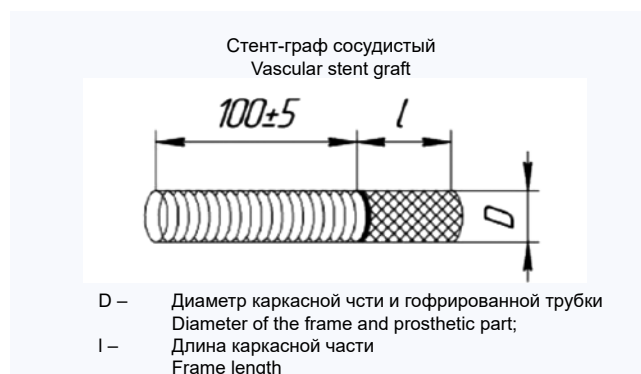


Рис. 1. Схема строения сосудистого стент-графта «МедИнж»
Fig. 1. Diagram for the structure of MedEng vascular stent graft

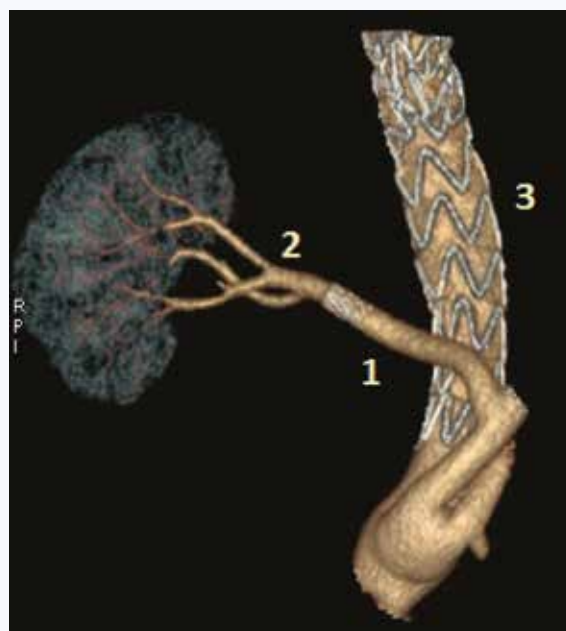


Рис. 2. МСКТ-аортография пациента П. через 30 дней после операции реновисцерального дебрэншинга с протезированием правой почечной артерии сосудистым стент-графтом: 1 – стент-графт почечной артерии, 2 – почечная артерия, 3 – стент-графты торакоабдоминальной аорты

Fig. 2. Multislice spiral computed tomography aortography of patient P. Thirty days after the renovisceral debranching with prosthetics of the right renal artery with a vascular stent graft: 1 – renal artery stent graft; 2 – renal artery; 3 – stent grafts in TAA

Обсуждение

Анализируя представленный случай, очевидно, что у обсуждаемого пациента с учетом основной патологии, а также наличия фоновой патологии в виде гипертонической болезни и патологии почек (гипертензивная нефропатия, киста почки, ХБП С4) протезирование почечных артерий сопряжено с крайне высоким риском развития послеоперационной почечной недостаточности. С учетом сказанного требуется применение методик, позволяющих минимизировать риск ишемического повреждения почек. В данном случае для сокращения бесперфузионного периода был использован

сосудистый стент-графт, применение которого не требует формирования классического анастомоза с почечной артерией и позволяет значимо сократить время пережатия почечной артерии. В данном примере бесперфузионный период для правой почки составил менее 1 мин. Контрольная МСКТ, выполненная в раннем послеоперационном периоде, подтвердила проходимость почечной артерии.

Настоящий клинический пример иллюстрирует эффективность применения стент-графта при протезировании магистральных артерий (в частности, почечных), а также возможность минимизации времени ишемии целевых органов, что в перспективе способно снизить частоту их ишемического повреждения при операциях реновисцерального дебрэншинга либо изолированного протезирования. Тем не менее для формирования рекомендаций методика требует дальнейшего исследования и более длительного периода наблюдения.

Литература

- Hughes G.C., Andersen N.D., Hanna J.M., McCann R.L. Thoracoabdominal aortic aneurysm: Hybrid repair outcomes. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2012;1(3):311–319. DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2012.08.13.
- Shuto T., Wada T., Miyamoto S., Kamei N., Hongo N., Mori H. Ten-year experience of the thoraco-abdominal aortic aneurysm treatment using a hybrid thoracic endovascular aortic repair. *Interact. CardioVasc. Thorac. Surg.* 2018;26(6):951–956. DOI: 10.1093/icvts/ivy021.
- Riga C.V., Jenkins M.P. Best surgical option for thoraco-abdominal aneurysm repair – the hybrid approach. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2012;1(3):339–344. DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2012.08.11.
- Quiñones-Baldrich W.J., Panetta T.F., Vescera C.L., Kashyap V.S. Repair of type IV thoraco-abdominal aneurysm with a combined endovascular and surgical approach. *J. Vasc. Surg.* 1999;30:555–560. DOI: 10.1016/s0741-5214(99)70084-4.
- Tshomba Y., Melissano G., Logaldo D., Rinaldi E., Bertoglio L., Civilini E. et al. Clinical outcomes of hybrid repair for thoraco-abdominal aortic aneurysms. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2012;1(3):293–303. DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2012.07.15.
- Damrauer S.M., Fairman R.M. Visceral debranching for the treatment of thoraco-abdominal aortic aneurysms: Based on a Presentation at the 2013 VEITH Symposium, November 19–23, 2013 (New York, NY, USA). *AORTA (Stamford)*. 2015;3(2):67–74. DOI: 10.12945/j.aorta.2015.14-066.
- Drinkwater S.L., Böckler D., Eckstein H., Cheshire N.J.W., Kotelis D., Wolf O. et al. The visceral hybrid repair of thoraco-abdominal aortic aneurysms – a collaborative approach. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2009;38(5):578–585. DOI: 10.1016/j.ejvs.2009.07.002.

References

- Hughes G.C., Andersen N.D., Hanna J.M., McCann R.L. Thoraco-abdominal aortic aneurysm: Hybrid repair outcomes. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2012;1(3):311–319. DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2012.08.13.
- Shuto T., Wada T., Miyamoto S., Kamei N., Hongo N., Mori H. Ten-year experience of the thoraco-abdominal aortic aneurysm treatment using a hybrid thoracic endovascular aortic repair. *Interact. CardioVasc. Thorac. Surg.* 2018;26(6):951–956. DOI: 10.1093/icvts/ivy021.
- Riga C.V., Jenkins M.P. Best surgical option for thoraco-abdominal aneurysm repair – the hybrid approach. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2012;1(3):339–344. DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2012.08.11.
- Quiñones-Baldrich W.J., Panetta T.F., Vescera C.L., Kashyap V.S. Repair of type IV thoraco-abdominal aneurysm with a combined endovascular and surgical approach. *J. Vasc. Surg.* 1999;30:555–560. DOI: 10.1016/s0741-5214(99)70084-4.
- Tshomba Y., Melissano G., Logaldo D., Rinaldi E., Bertoglio L., Civilini E. et al. Clinical outcomes of hybrid repair for thoraco-abdominal aortic aneurysms. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2012;1(3):293–303. DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2012.07.15.
- Damrauer S.M., Fairman R.M. Visceral debranching for the treatment of thoraco-abdominal aortic aneurysms: Based on a Presentation at the 2013 VEITH Symposium, November 19–23, 2013 (New York, NY, USA). *AORTA (Stamford)*. 2015;3(2):67–74. DOI: 10.12945/j.aorta.2015.14-066.
- Drinkwater S.L., Böckler D., Eckstein H., Cheshire N.J.W., Kotelis D., Wolf O. et al. The visceral hybrid repair of thoraco-abdominal aortic aneurysms – a collaborative approach. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2009;38(5):578–585. DOI: 10.1016/j.ejvs.2009.07.002.

зировании магистральных артерий (в частности, почечных), а также возможность минимизации времени ишемии целевых органов, что в перспективе способно снизить частоту их ишемического повреждения при операциях реновисцерального дебрэншинга либо изолированного протезирования. Тем не менее для формирования рекомендаций методика требует дальнейшего исследования и более длительного периода наблюдения.

- Белов Ю.В., Винокуров И.А. Острая почечная недостаточность после операций на торакоабдоминальном отделе аорты в условиях защиты органов раствором Кустодиол. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2014;7(4):24–28.
- Chiesa R., Kahlberg A., Mascia D., Tshomba Y., Civilini E., Melissano G. Use of a novel hybrid vascular graft for sutureless revascularization of the renal arteries during open thoraco-abdominal aortic aneurysm repair. *J. Vasc. Surg.* 2014;60(3):622–630. DOI: 10.1016/j.jvs.2014.03.256.
- Tshomba Y., Kahlberg A., Melissano G., Coppi G., Marone E., Ferrari D. et al. Comparison of renal perfusion solutions during thoraco-abdominal aortic aneurysm repair. *J. Vasc. Surg.* 2014;59(3):623–633. DOI: 10.1016/j.jvs.2013.09.055.
- Козлов Б.Н., Насрашвили Г.Г., Кузнецов М.С., Панфилов Д.С., Черных Ю.Н., Мочула А.В. и др. Непосредственные результаты реновисцерального дебрэншинга у пациентов с патологией торакоабдоминальной аорты. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2020;13(2):104–107. DOI: 10.17116/kardio202013021104.
- Cho K.J., Park J.Y. Visceral debranching thoracic endovascular aneurysm repair for chronic dissecting thoraco-abdominal aortic aneurysm. *Korean J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014;47(6):548–551. DOI: 10.5090/kjtcs.2014.47.6.548.
- Landry G.J., Lau I.H., Liem T.K., Mitchell E.L., Moneta G.L. Adjunctive renal artery revascularization during juxtarenal and suprarenal abdominal aortic aneurysm repairs. *Am. J. Surg.* 2010;199(5):641–645. DOI: 10.1016/J.AMJ SURG.2010.01.010.
- Biassi L., Tecchio T., Ali T., Morgan R., Loftus I., Thompson M. Visceral ischaemia and organ dysfunction after hybrid repair of complex thoraco-abdominal aneurysms. *Acta Biomed.* 2011;82(1):41–50.

- Belov Iu.V., Vinokurov I.A. Acute renal failure after operations on thoraco-abdominal aorta under organs protection with solution Custodiol. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2014;7(4):24–28 (In Russ.).
- Chiesa R., Kahlberg A., Mascia D., Tshomba Y., Civilini E., Melissano G. Use of a novel hybrid vascular graft for sutureless revascularization of the renal arteries during open thoraco-abdominal aortic aneurysm repair. *J. Vasc. Surg.* 2014;60(3):622–630. DOI: 10.1016/j.jvs.2014.03.256.
- Tshomba Y., Kahlberg A., Melissano G., Coppi G., Marone E., Ferrari D. et al. Comparison of renal perfusion solutions during thoraco-abdominal aortic aneurysm repair. *J. Vasc. Surg.* 2014;59(3):623–633. DOI: 10.1016/j.jvs.2013.09.055.
- Kozlov B.N., Nasrashvili G.G., Kuznetsov M.S., Panfilov D.S., Chernykh Yu.N., Mochula A.V. et al. Immediate outcomes of renovisceral debranching in patients with thoraco-abdominal aortic disease. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2020;13(2):104–107 (In Russ.). DOI: 10.17116/kardio202013021104.
- Cho K.J., Park J.Y. Visceral debranching thoracic endovascular aneurysm repair for chronic dissecting thoraco-abdominal aortic aneurysm. *Korean J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014;47(6):548–551. DOI: 10.5090/kjtcs.2014.47.6.548.
- Landry G.J., Lau I.H., Liem T.K., Mitchell E.L., Moneta G.L. Adjunctive renal artery revascularization during juxtarenal and suprarenal abdominal aortic aneurysm repairs. *Am. J. Surg.* 2010;199(5):641–645. DOI: 10.1016/J.AMJ SURG.2010.01.010.
- Biassi L., Tecchio T., Ali T., Morgan R., Loftus I., Thompson M. Visceral ischaemia and organ dysfunction after hybrid repair of complex thoraco-abdominal aneurysms. *Acta Biomed.* 2011;82(1):41–50.

Информация о вкладе авторов

Насрашвили Г.Г. – разработка оригинального метода протезирования почечной артерии, выполнение операции реновисцерального дебрэншинга предложенным способом, обзор литературы и написание статьи.

Кузнецов М.С. – участие в операции реновисцерального дебрэншинга с предложенным способом протезирования почечной артерии, первичная редакция статьи.

Панфилов Д.С. – обзор литературы и первичная редакция статьи.

Лелик Е. В. – консервативное ведение пациента на дооперационном и послеоперационном этапе, первичная редакция статьи.

Саушкин В.В. – обзор литературы, выполнение дооперационного и контрольного инструментального обследования пациента, первичная редакция статьи.

Кожанов Р.С. – обзор литературы, участие в операции реновисцерального дебрэншинга предложенным способом, первичная редакция статьи.

Козлов Б.Н. – разработка оригинального метода протезирования почечной артерии, первичная редакция статьи.

Сведения об авторах

Насрашвили Георгий Гивиевич, канд. мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург, отделение сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-5506-1981.

E-mail: ngg5@yandex.ru.

Кузнецов Михаил Сергеевич, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-1975-043X.

E-mail: kms@cardio.tsu.ru.

Панфилов Дмитрий Сергеевич, д-р мед. наук, научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-2201-350X.

E-mail: pand2006@yandex.ru.

Лелик Евгения Владимировна, врач-кардиолог, отделение сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-7553-001X.

E-mail: Eva00@list.ru.

Саушкин Виктор Вячеславович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория радионуклидных методов исследования, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-5564-3802.

E-mail: vitversus@gmail.com.

Кожанов Роман Сергеевич, клинический ординатор, отделение сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-0493-4762.

E-mail: romankozhanoff@yandex.ru.

Козлов Борис Николаевич, д-р мед. наук, заведующий отделением сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры госпитальной хирургии с циклом сердечно-сосудистой хирургии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-0217-7737.

E-mail: bnkozlov@yandex.ru.

 **Насрашвили Георгий Гивиевич**, e-mail: ngg5@yandex.ru.

Information on author contributions

Nasrashvili G.G. – the development of original method for renal artery prosthetics, performing the renovisceral debranching operation by the proposed method, literature review, and writing the manuscript.

Kuznetsov M.S. – participation in the renovisceral debranching operation with the proposed method of renal artery prosthetics and primary revision of the manuscript.

Panfilov D.S. – literature review and primary revision of the manuscript.

Lelik E.V. – conservative management of the patient at the preoperative and postoperative stages and primary revision of the manuscript.

Saushkin V.V. – literature review, preoperative and follow-up instrumental examinations of the patient, and primary revision of the manuscript.

Kozhanov R.S. – literature review, participation in the operation of renovisceral debranching using the proposed method, and primary revision of the manuscript.

Kozlov B.N. – development of the original method for renal artery prosthetics and primary revision of the manuscript.

Information about the authors

Georgiy G. Nasrashvili, Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-5506-1981.

E-mail: ngg5@yandex.ru.

Mikhail S. Kuznetsov, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-1975-043X.

E-mail: kms@cardio.tsu.ru.

Dmitriy S. Panfilov, Dr. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-2201-350X.

E-mail: pand2006@yandex.ru.

Evgenia V. Lelik, Cardiologist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-7553-001X.

E-mail: Eva00@list.ru.

Victor V. Saushkin, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Nuclear Medicine, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-5564-3802.

E-mail: vitversus@gmail.com.

Roman S. Kozhanov, Medical Resident, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-0493-4762.

E-mail: romankozhanoff@yandex.ru.

Boris N. Kozlov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor, Department of Hospital Surgery with the Course of Cardiovascular Surgery, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0002-0217-7737.

E-mail: bnkozlov@yandex.ru.

 **Georgiy G. Nasrashvili**, e-mail: ngg5@yandex.ru.

Received December 29, 2020

Поступила 29.12.2020



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-127-133>

УДК 616.12-022.12-085.84:546.172.6-31]-08-059

Применение комбинированного способа воздействия воздушно-плазменного потока и экзогенного оксида азота для санации внутрисердечных очагов инфекции

М.С. Кузнецов^{1, 2}, Г.Г. Насрашвили¹, Д.С. Панфилов^{1, 2}, Н.Л. Афанасьева¹,
Б.Н. Козлов^{1, 2}

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

² Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

Протезный эндокардит – это клинически тяжелая патология, которая без своевременной терапии в короткие сроки приводит к развитию сердечной недостаточности. Тяжесть заболевания обусловлена тем, что микроорганизмы и токсины постоянно поступают в кровоток, минуя биологические барьеры, что в последующем ведет к сепсису с развитием системной эмболии и полиорганной недостаточности. В связи с расположением инфекционного очага в бессосудистой зоне консервативная антибактериальная терапия часто неэффективна. Операции при протезном инфекционном эндокардите (ИЭ) являются технически сложными и требуют высокой квалификации оперирующего хирурга.

В статье представлен клинический случай хирургического лечения протезного ИЭ аортального клапана, в котором в качестве способа санации инфекционного очага применена комбинированная обработка воздушно-плазменным потоком и экзогенным оксидом азота (NO) с помощью аппарата «Плазон» без использования антисептических растворов.

| | |
|--|--|
| Ключевые слова: | оксид азота, аппарат «Плазон», инфекционный эндокардит. |
| Конфликт интересов: | авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. |
| Прозрачность финансовой деятельности: | никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. |
| Для цитирования: | Кузнецов М.С., Насрашвили Г.Г., Панфилов Д.С., Афанасьева Н.Л., Козлов Б.Н. Применение комбинированного способа воздействия воздушно-плазменного потока и экзогенного оксида азота для санации внутрисердечных очагов инфекции. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2021;36(2):128–134. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-128-134 . |

Combined interventional method of air-plasma flow and exogenous nitric oxide for the debridement of intracardiac infectious sites

Mikhail S. Kuznetsov^{1, 2}, Georgiy G. Nasrashvili¹, Dmitriy S. Panfilov^{1, 2},
Natalya L. Afanasieva¹, Boris N. Kozlov^{1, 2}

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

✉ Кузнецов Михаил Сергеевич, e-mail: kms@cardio-tomsk.ru.

² Siberian State Medical University,
2, Moscovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

Prosthetic valve endocarditis is a clinically severe pathology, which, unless timely treated, rapidly leads to the development of heart failure. The severity of the disease is caused by the fact that the microorganisms and toxins bypass biological barriers and constantly enter the bloodstream, which subsequently results in sepsis with the development of systemic embolism and multiple organ failure. The conservative antibiotic therapy is often ineffective due to the location of the infectious focus in the avascular zone. The operations for prosthetic infectious valve endocarditis are technically challenging and require high qualifications of the operating surgeon. The article presents a clinical case of surgical treatment for infectious prosthetic endocarditis of the aortic valve. The combined treatment with air-plasma flow and exogenous nitric oxide (NO) using the Plazon device without any antiseptic solutions was used as a method for the debridement of infectious site.

| | |
|------------------------------|--|
| Keywords: | nitric oxide, Plazon device, infective endocarditis. |
| Conflict of interest: | the authors do not declare a conflict of interest. |
| Financial disclosure: | no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. |
| For citation: | Kuznetsov M.S., Nasrashvili G.G., Panfilov D.S., Afanasieva N.L., Kozlov B.N. Combined interventional method of air-plasma flow and exogenous nitric oxide for the debridement of intracardiac infectious sites. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2021;36(2):128–134. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-128-134 . |

Проблема рецидива протезного инфекционного эндокардита (ИЭ) остается актуальной, несмотря на разработку новых антибиотиков, и методов профилактики. Частота встречаемости ИЭ протезированного клапана (ИЭПК) составляет от 1 до 13% [1]. В большинстве случаев местом поражения является зона между имплантированной манжетой протеза и тканями сердца (периаулярная область) с формированием в этой зоне абсцессов, иногда циркулярных, приводящих в последующем к развитию парапротезных фистул и возможному отрыву механического клапанного протеза. У биологических протезов чаще поражаются створки с их последующим разрывом и перфорацией [2]. Эффективность консервативной терапии ИЭПК крайне низкая. Прогноз без оперативного лечения неблагоприятный в 80% случаев [1].

Операции при протезном эндокардите являются технически сложными как с точки зрения повторного доступа, так и проведения эффективной санации инфекционного очага [3]. В настоящее время при выполнении интраоперационной санации рекомендовано удаление всех инородных материалов, включая инфицированный протез, прокладки и даже любой кальцинат, оставшийся от предыдущей операции. После механической обработки места инфекционного очага вторым этапом необходима химическая обработка. К химическим средствам относят различные антисептики, которые не всегда способны полностью удалить все бактериальные колонии, защищенные оболочкой из организованного фибрина и бактериальной пленки, а также могут провоцировать тотальный гемолиз при попадании в контур аппарата искусственного кровообращения (ИК) и химическое повреждение эндокарда. [4].

Приведенный ниже клинический случай демонстрирует возможность применения при хирургическом лечении ИЭПК комбинированного способа обработки воздушно-плазменным потоком и экзогенным оксидом азота (NO) места инфекционного очага с помощью аппарата «Плазон» без использования антисептиков.

Клинический случай

Пациент К., мужчина 36 лет, в плановом порядке поступил на повторное оперативное вмешательство в кардиохирургическое отделение НИИ кардиологии Томского НИМЦ по поводу ИЭ механического протеза аортального клапана.

Из анамнеза известно, что в мае 2017 г. пациенту было проведено протезирование аортального клапана механическим протезом «МедИнж» размером 25 в условиях ИК и антеградной кардиopleгии раствором «Кустодиол» по поводу сложного порока аортального клапана с преобладанием стеноза. Послеоперационный период протекал без особенностей, на 12-е сут пациент выписан в удовлетворительном состоянии для наблюдения кардиологом по месту жительства.

В марте 2020 г. у пациента появилась фебрильная лихорадка до 39 °С, диспепсические проявления, пять дней лечился дома самостоятельно, принимал парацетамол, аспирин. На 6-е сут вызвал бригаду скорой медицинской помощи, которой был доставлен в дежурный терапевтический стационар. По данным инструментальных исследований, при проведении трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) были выявлены подвижные вегетации на опорном кольце протеза аортального клапана. Дополнительно была выполнена чреспищеводная ЭхоКГ – обнаружен конгломерат вегетаций на запирающих элементах протеза. В стационаре пациенту начата антибактериальная терапия с положительной динамикой по лабораторным показателям. После консультации кардиохирурга пациент был переведен в НИИ кардиологии Томского НИМЦ для репротезирования аортального клапана.

При поступлении больной предъявлял жалобы на давящие, сжимающие боли за грудиной, возникающие при быстрой ходьбе, которые проходили в покое самостоятельно через 5–7 мин, одышку преимущественно инспираторного характера при физической нагрузке, эпизоды повышения артериального давления до 150/90 мм рт. ст.,

увеличение температуры тела до фебрильных значений, озноб, слабость, боль в правом плече.

Объективный статус при поступлении: общее состояние средней степени тяжести. Сознание ясное. Температура субфебрильная – 37,5 °С. Аускультативно: дыхание везикулярное, немного ослаблено в базальных отделах обоих легких, частота дыхательных движений – 16 в мин. Тоны сердца ясные, выслушивается мягкий систолический шум на фоне сниженной работы запирающих элементов протеза аортального клапана. Частота сердечных сокращений – 89 уд./мин. Артериальное давление одинаковое на обеих руках 125/80 мм рт. ст.

По данным лабораторных исследований определялся лейкоцитоз $10,5 \times 10^9/\text{л}$, увеличение скорости оседания

эритроцитов (29 мм/ч), повышение показателей МНО (2,67 отн. ед.) и протромбинового времени (31,6 с) на фоне приема варфарина.

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки и грудины: выявлено небольшое расширение восходящего отдела аорты, ее уплотнение и обызвествление, пневмофиброз с наличием небольших тяжей в S5 справа и S5, S8 слева.

Трансторакальная ЭхоКГ: по данным исследования камеры сердца не расширены, умеренная гипертрофия левого желудочка. Механический протез в аортальной позиции. В области переднего края протеза подвижная вегетация размером до 15 мм. Регургитация на протезе до 1-й степени. Остальные клапаны сердца без патологических изменений. (рис. 1).

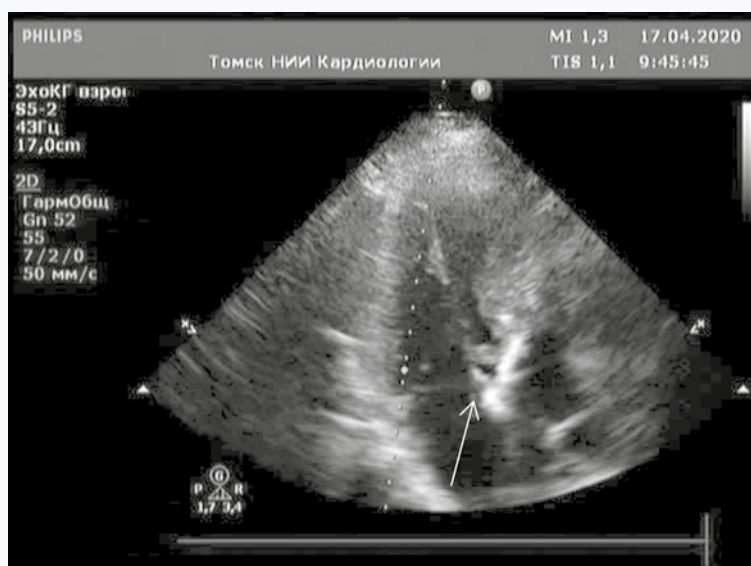


Рис. 1. Трансторакальная ЭхоКГ, стрелкой указано место расположения вегетации
Fig. 1. Transthoracic echocardiography. The arrow indicates the location of vegetation

Пациенту было выполнено микробиологическое исследование, по результатам которого был выявлен умеренный рост *Enterococcus faecialis*. В связи с этим до операции пациент начал получать ванкомицин в дозе 1 г 2 раза в сутки.

Учитывая тяжесть состояния, вегетацию на створке протеза, нарушение его нормального функционирования, пациенту выполнена операция – репротезирование аортального клапана в условиях ИК и фармакохолодовой кардиopleгии.

После выполнения срединной рестернотомии в переднем средостении и полости перикарда определялся выраженный спаечный процесс. Произведено подключение аппарата ИК по схеме «аорта – правое предсердие». Выполнено поперечное пережатие аорты и ее вскрытие по старому шву, на 1 см выше устья правой коронарной артерии (ПКА), кардиopleгия – раствором «Кустодиол» (Dr. F. Koehler Chemie GmbH, Бенсхайм, Германия) 1000 мл антеградно в устья коронарных артерий. При ревизии протеза аортального клапана в области некоронарного синуса обнаружено место вскрывшегося абсцесса фиброзного кольца, под манжетой протеза множественные вегетации бело-розового цвета, на передней створке про-

теза – объемная вегетация размером 1 × 1,5 см, ограничивающая движение запирающих элементов. После иссечения протеза обнаружены участки «расплавления» фиброзного кольца, с фиброзного кольца взяты участки ткани и вегетации на посев (рис. 2).

На рисунке 3 представлен удаленный протез и вегетация, нарушающая работу запирающих элементов.

Зона фиброзного кольца и вскрывшегося абсцесса промыта физиологическим раствором, затем данные зоны обработаны воздушно-плазменной смесью с содержанием NO (50 ppm). Смесью получали при помощи аппарата «Плазон» в режиме щадящей стерилизации. Температура в обрабатываемой зоне не превышала 60–70 °С. Обработка проводилась сканирующими движениями в течение 2 мин (рис. 4). После обработки для контроля эффективности процедуры повторно взяты фрагменты ткани с фиброзного кольца и зоны абсцесса для бактериального посева.

Дополнительно была выполнена пластика основания передней створки митрального клапана. Затем на П-образных швах с прокладками в аортальную позицию имплантирован механический протез «МедИнж-2» размером 23.

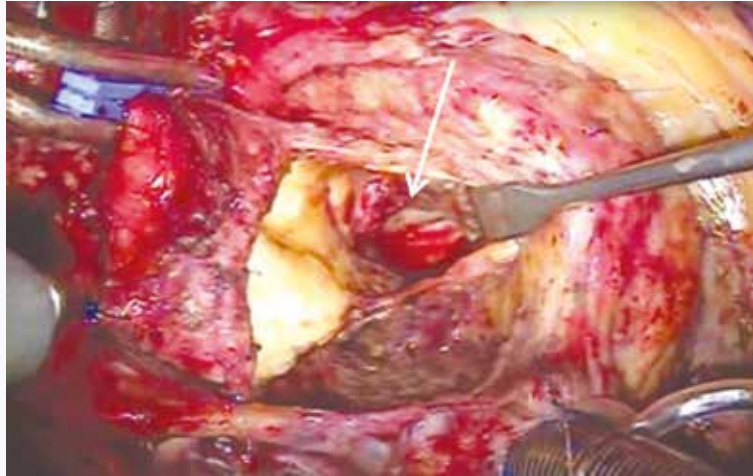


Рис. 2. Общий вид пораженного фиброзного кольца, стрелкой указано место расположения абсцесса
Fig. 2. General view of the affected annulus fibrosus. The arrow indicates the location of the abscess



Рис. 3. Удаленный протез аортального клапана «МедИнж» размером 25 и вегетация, удаленная с одной из створок протеза
Fig. 3. The aortic valve prosthesis «MedIng» size 25 and vegetation removed from one of the valves of the prosthesis

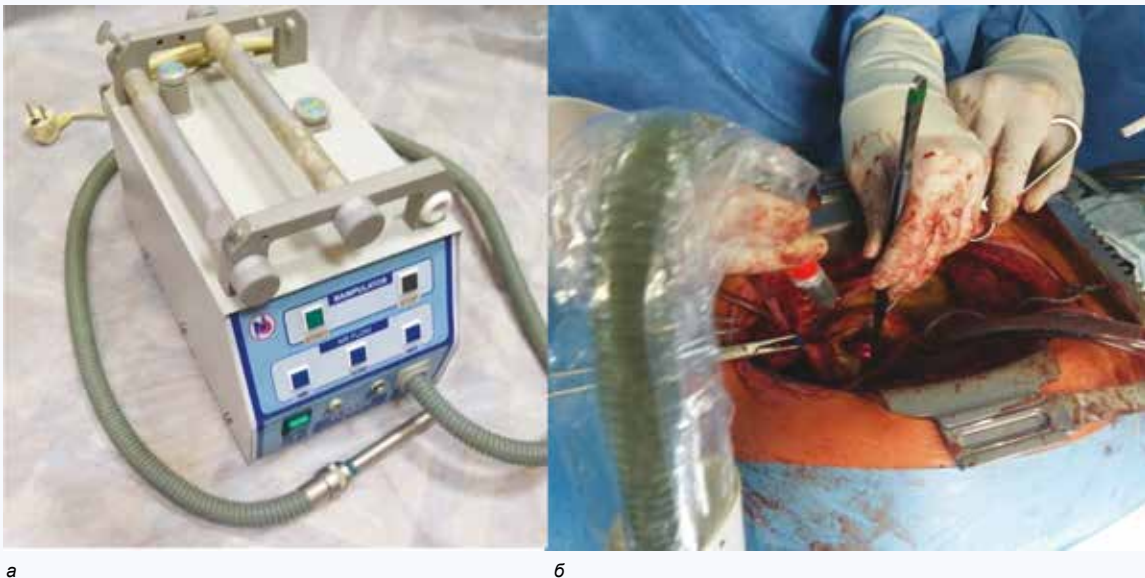


Рис. 4. а) Аппарат «Плазон»; б) Общий вид обработки инфицированной ткани в области протезирования аортального клапана воздушно-плазменным потоком с комбинированным воздействием оксидом азота
Fig. 4. а) Plazon device; б) General view of the treatment of infected tissue in the area of aortic valve prosthetics using Plazon device providing air-plasma flow combined with nitric oxide delivery

Аорта ушита двурядными швами на прокладках. Проведена профилактика воздушной эмболии. Снят зажим с аорты. Самостоятельное восстановление сердечной деятельности. Окончено ИК. Поскольку у пациента была септицемия, после окончания основного этапа, для профилактики инфекционных раневых осложнений пациенту было проведено воздействие воздушно-плазменным потоком на ткань ранее рассеченной грудины в режиме жесткой стерилизации с экспозицией по 1 мин на каждый из краев операционной раны. После ушивания и сведения краев грудины провели воздействие воздушно-плазменным потоком на мягкие ткани раны по всей ее поверхности в режиме щадящей стерилизации с экспозицией по 2 мин на каждый из краев. После этого края раны ушиты послойно.

Сразу же после операции дополнительно к консервативной терапии был назначен кларитромицин по 500 мг внутривенно 1 раз в сутки и ванкомицин 1 г 2 раза в сутки. Общее состояние пациента было стабильным, экзубирован через 6 ч после операции, потребность в инотропной поддержке отсутствовала, на 2-е сут больной переведен в кардиохирургическое отделение.

Послеоперационный период протекал без осложнений, пациент выписан на 10-е сут в удовлетворительном состоянии. На момент выписки: по данным лабораторных показателей была положительная динамика белого миелоидного ростка (уровень лейкоцитов – $7,5 \times 10^9/\text{л}$), красного кровяного ростка (гемоглобин – 123 г/л; гематокрит 0,41%), специфических биохимических маркеров воспаления (СРБ 8,3 мг/л, прокальцитонин – $<0,5$ нг/мл).

Результаты посевов: интраоперационный (фрагменты вегетаций с фиброзного кольца аортального клапана) – рост *Enterococcus faecialis*; интраоперационный – после обработки зоны инфекционного очага воздушно-плазменной смесью с комбинированным воздействием терапией NO роста бактериальной флоры нет.

Трансторакальная ЭхоКГ: камеры сердца не расширены, общая сократимость желудочков в норме. Нарушений локальной сократимости нет. Механический протез в аортальной позиции, признаков дисфункции не выявлено. Остальные клапаны функционируют нормально (рис. 5).

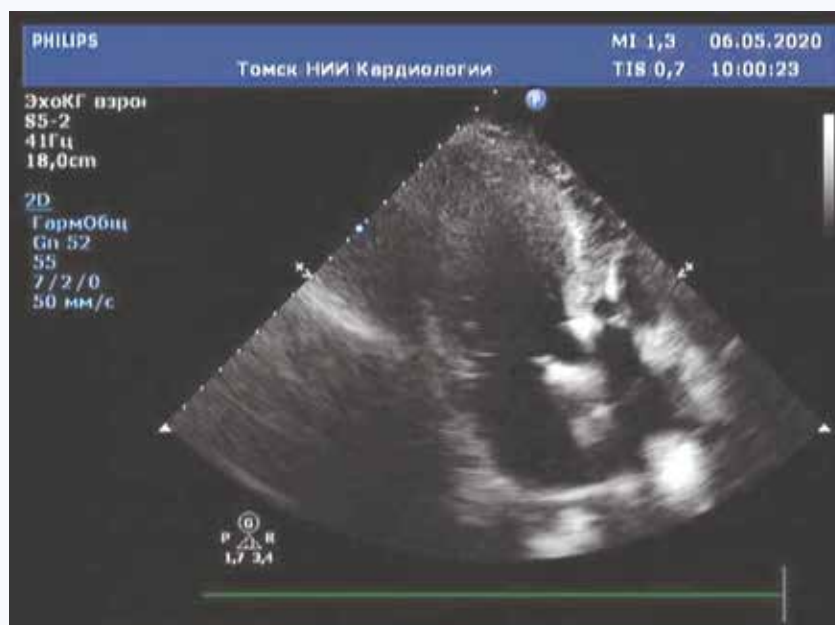


Рис. 5. Трансторакальная ЭхоКГ в послеоперационном периоде
Fig. 5. Transthoracic echocardiography in the postoperative period

МСКТ органов грудной клетки: сердце не увеличено. Небольшое расширение восходящего отдела аорты, ее уплотнение и обызвествление. Снижение прозрачности в задненижних отделах S9, S10 с обеих сторон (возможно, за счет гиповентиляции) Пневмофиброз с наличием небольших тяжей в S5 справа и S5, S8 слева.

Обсуждение

Внедрение способа комбинированного воздействия воздушно-плазменного потока с NO терапией на очаг инфекционного воспаления при ИЭ основано на успешном опыте применения для профилактики и лечения инфекционных раневых осложнений в клинической практике. Известно, что экзогенный NO обладает хорошим бактерицидным действием, как собственным, так и опосредованным воздействием путем формирования пероксинитрита, образующимся в тканях при взаимодействии NO с супероксид-анионом ($\text{NO} + \text{O}_2^- \rightarrow \text{ONOO}^-$). Кроме этого, NO индуцирует фагоцитоз бактерий нейтрофилами и макрофагами; оказывает усиление продукции противовоспалительных и прорегенеративных цитокинов и факторов ангиогенеза, усиливает прямую индукцию пролиферации фибробластов, роста сосудов, синтеза коллагена, образования и созревания грануляционной ткани. Таким образом, важнейшим преимуществом NO-терапии в отличие от большинства физических и медикаментозных лечебных факторов является воздействие полифункционального NO на все фазы единого

рицидным действием, как собственным, так и опосредованным воздействием путем формирования пероксинитрита, образующимся в тканях при взаимодействии NO с супероксид-анионом ($\text{NO} + \text{O}_2^- \rightarrow \text{ONOO}^-$). Кроме этого, NO индуцирует фагоцитоз бактерий нейтрофилами и макрофагами; оказывает усиление продукции противовоспалительных и прорегенеративных цитокинов и факторов ангиогенеза, усиливает прямую индукцию пролиферации фибробластов, роста сосудов, синтеза коллагена, образования и созревания грануляционной ткани. Таким образом, важнейшим преимуществом NO-терапии в отличие от большинства физических и медикаментозных лечебных факторов является воздействие полифункционального NO на все фазы единого

воспалительно-регенераторного процесса. Еще одним преимуществом NO-терапии является способность экзогенного NO диффундировать не только через раневую поверхность, но и через неповрежденную ткань, т. е. возможность неинвазивного воздействия не только на поверхностные, но и глубокие очаги инфекционного воспаления в ткани [5, 6].

Литература

1. Habib G., Hoen B., Tornos P., Thuny F., Prendergast B., Vilacosta I. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): The Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2009;30(19):2369–2413. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp285.
2. Emrecan B., Taştan H., Şimşek Ş., Çekirdekoğlu K. Prosthetic valve endocarditis: A challenging complication of prosthetic valves. *Türk. Gogus Kalp. Damar. Cerrahisi Derg.* 2019;27(2):159–164. DOI: 10.5606/tgkdc.dergisi.2019.16796.
3. Козлов Б.Н., Петлин К.А., Косовских Е.А., Панфилов Д.С., Сондуев Э.Л., Врублевский А.В. и др. Первый опыт использования клапано-содержащего кондуита с биологическим протезом аортального клапана и системой «easy change». *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2019;12(5):429–432. DOI: 10.17116/kardio201912051429.

References

1. Habib G., Hoen B., Tornos P., Thuny F., Prendergast B., Vilacosta I. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): The Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2009;30(19):2369–2413. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp285.
2. Emrecan B., Taştan H., Şimşek Ş., Çekirdekoğlu K. Prosthetic valve endocarditis: A challenging complication of prosthetic valves. *Türk. Gogus Kalp. Damar. Cerrahisi Derg.* 2019;27(2):159–164. DOI: 10.5606/tgkdc.dergisi.2019.16796.
3. Kozlov B.N., Petlin K.A., Kosovskih E.A., Panfilov D.S., Sonduev E.L., Vrublevsky A.V. et al. Aortic root replacement using biological valved conduit and easy change system. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery.* 2019;12(5):429–432 (In Russ.). DOI: 10.17116/kardio201912051429.

Информация о вкладе авторов

Кузнецов М.С. – руководство НИР, разработка оригинального метода профилактики и лечения раневых инфекционных осложнений, участие в операциях, первичная редакция статьи.

Насрашвили Г.Г. – отбор пациентов на исследование, участие в операциях, обзор литературы и написание статьи.

Панфилов Д.С. – отбор пациентов на исследование, участие в операциях, обзор литературы и написание статьи.

Афанасьева Н.Л. – ведение пациентов в до- и послеоперационном периоде.

Козлов Б.Н. – разработка и утверждение НИР, участие в операциях, первичная редакция статьи.

Сведения об авторах

Кузнецов Михаил Сергеевич, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ассистент кафедры госпитальной хирургии с циклом сердечно-сосудистой хирургии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-1975-043X.
E-mail: kms@cardio-tomsk.ru.

Заключение

Вышеизложенный клинический случай иллюстрирует опыт положительного комплексного и безопасного применения аппарата «Плазон», включающий комбинированное воздействие воздушной плазмы и экзогенного NO для обработки и санации внутрисердечных очагов инфекции.

4. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J., Bongiorni M.G., Casalta J.-P., Del Zotti F. et al. ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: the task force for the management of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for cardio-thoracic surgery (EACTS), the European Association of nuclear medicine (EANM). *Eur. Heart J.* 2015;36(44):3075–3128. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv319.
5. Кузнецов М.С., Шипулин В.М., Козлов Б.Н., Насрашвили Г.Г., Панфилов Д.С., Сондуев Э.Л. и др. Опыт использования комбинированного метода воздушно-плазменной терапии в кардиохирургии. *Клин. и эксперимент. хир. Журн. им. акад. Б.В. Петровского.* 2020;8(2):73–82. DOI: 10.33029/2308-1198-2020-8-2-73-82.
6. Vasilets V.N., Shekhter A.B., Guller A.E., Pekshev A.V. Air plasma-generated nitric oxide treatment of skin scars and articular musculoskeletal disorders: Preliminary review of observations. *Clinical Plasma Medicine.* 2015;3(1):32–39. DOI: 10.1016/j.cpm.2015.05.001.

4. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J., Bongiorni M.G., Casalta J.-P., Del Zotti F. et al. ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: the task force for the management of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for cardio-thoracic surgery (EACTS), the European Association of nuclear medicine (EANM). *Eur. Heart J.* 2015;36(44):3075–3128. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv319.
5. Kuznetsov M.S., Shipulin V.M., Kozlov B.N., Nasrashvili G.G., Panfilov D.S., Sonduev E.L. et al. Experience with combined method of air-plasma therapy in cardiac surgery. *Clin. Experimen. Surg. Petrovsky J.* 2020;8(2):73–82 (In Russ.). DOI: 10.33029/2308-1198-2020-8-2-73-82.
6. Vasilets V.N., Shekhter A.B., Guller A.E., Pekshev A.V. Air plasma-generated nitric oxide treatment of skin scars and articular musculoskeletal disorders: Preliminary review of observations. *Clinical Plasma Medicine.* 2015;3(1):32–39. DOI: 10.1016/j.cpm.2015.05.001.

Information on author contributions

Kuznetsov M.S. – supervision of R&D works, development of original method for the prevention and treatment of wound infectious complications, participation in operations, and primary revision of the manuscript.

Nasrashvili G.G. – selection of patients for research, participation in operations, literature review, and writing the manuscript.

Panfilov D.S. – selection of patients for research, participation in operations, literature review, and writing the manuscript.

Afanasieva N.L. – management of patients during the pre- and postoperative periods.

Kozlov B.N. – development and approval of R&D works, participation in operations, and primary revision of the manuscript

Information about the authors

Mikhail S. Kuznetsov, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Assistant Professor, Department of Hospital Surgery with the Course of Cardiovascular Surgery, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0002-1975-043X.

E-mail: kms@cardio-tomsk.ru.



Насрашвили Георгий Гивиевич, канд. мед. наук, врач хирург, отделение сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-5506-1981.

E-mail: ngg5@yandex.ru.

Панфилов Дмитрий Сергеевич, д-р мед. наук, врач хирург, отделение сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ассистент кафедры госпитальной хирургии с циклом сердечно-сосудистой хирургии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-2201-350X.

E-mail: pand2006@yandex.ru.

Афанасьева Наталья Леонидовна, канд. мед. наук, врач кардиолог, отделение сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-5471-7566.

E-mail: afnataiko@mail.ru.

Козлов Борис Николаевич, д-р мед. наук, заведующий отделением сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры госпитальной хирургии с циклом сердечно-сосудистой хирургии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-0217-7737.

E-mail: bnkozlov@yandex.ru.

 **Кузнецов Михаил Сергеевич**, e-mail: kms@cardio-tomsk.ru.

Georgiy G. Nasrashvili, Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-5506-1981.

E-mail: ngg5@yandex.ru.

Dmitriy S. Panfilov, Dr. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Assistant Professor, Department of Hospital Surgery with the Course of Cardiovascular Surgery, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0003-2201-350X.


E-mail: pand2006@yandex.ru.

Natalya L. Afanasieva, Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-5471-7566.

E-mail: afnataiko@mail.ru.

Boris N. Kozlov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor, Department of Hospital Surgery with the Course of Cardiovascular Surgery, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0002-0217-7737.

E-mail: bnkozlov@yandex.ru.

 **Mikhail S. Kuznetsov**, e-mail: kms@cardio-tomsk.ru.

Received December 30, 2020

Поступила 30.12.2020

К 80-летию со дня рождения доктора медицинских наук, профессора Валентина Алексеевича Маркова



В июне 2021 года доктору медицинских наук профессору Валентину Алексеевичу Маркову исполняется 80 лет.

В.А. Марков родился в г. Шахунья Горьковской области прямо перед началом Великой Отечественной войны, и его детство выпало на эти трудные военные и послевоенные годы. После окончания лечебного факультета Пермского медицинского института он прошел обучение в ординатуре по специальности «Терапия» в 6-й клинической больнице г. Москвы. Затем работал цеховым врачом, врачом-терапевтом и заведующим кардиоревматологическим отделением в «закрытом» городе Красноярск-26. В 1973 г. Валентин Алексеевич переехал в г. Томск и поступил в аспирантуру при кафедре госпитальной терапии № 2 Томского медицинского института, по окончании которой под руководством профессора Ю.Н. Штейнгардта защитил кандидатскую диссертацию на тему «Кислотно-щелочное состояние и газы крови при левожелудочковой недостаточности».

В 1980 г. при организации Сибирского филиала ВКНЦ АМН СССР В.А. Марков перевелся в новый институт на должность старшего научного сотрудника. И с тех пор уже более 40 лет жизнь Валентина Алексеевича связана с НИИ кардиологии. Он стоял у истоков организации работы одного из ведущих научных подразделений учреждения – отделения неотложной кардиологии и внес весомый вклад в создание авторитета, развитие научной базы и творческого потенциала института, подготовку целой когорты специалистов высочайшего класса, отвечающих уровню мировой кардиологии.

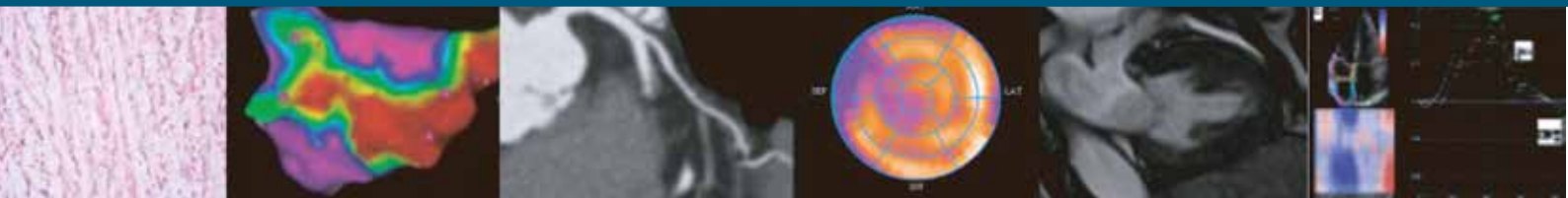
Еще работая в Красноярске-26, В.А. Марков одним из первых в Сибири (а может быть и первым?!) использовал тромболитические препараты (фибринолизин и стрептокиназу) при остром инфаркте миокарда. Продолжая эту работу в Томском кардиоцентре, он разработал технологию внутривенного болюсного введения стрептокиназы для проведения этой терапии в условиях бригады скорой медицинской помощи. В 1991 г. В.А. Марков защитил докторскую диссертацию на тему «Тромболитическая терапия острого инфаркта миокарда на догоспитальном этапе». Под руководством Валентина Алексеевича проводились исследования по профилактике реперфузионного повреждения миокарда, апробации новых тромболитических препаратов, в том числе отечественных – тромбовазима и фортелизина, новых антикоагулянтов, антиагрегантов, статинов, β -адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, изучалась эффективность фармакоинвазивной стратегии коронарной реперфузии, стентирования при кардиогенном шоке, клеточной кардиомиопластики при остром инфаркте миокарда. Параллельно с руководством отделением неотложной кардиологии в 1996 г. В.А. Марков организовал и возглавил новую кафедру кардиологии при Сибирском государственном медицинском университете, на которой прошли обучение и повышение квалификации все кардиологи Томской области и многие специалисты из других сибирских регионов.

Профессор В.А. Марков подготовил 32 кандидата и 6 докторов наук. Его ученики – доктора наук И.В. Максимов, А.Н. Репин, Т.М. Попонина, Ю.И. Зяблов, Е.В. Вышлов, В.В. Рябов. Он является автором более 400 научных работ, в том числе 10 авторских свидетельств на изобретения и 5 монографий. В.А. Марков – заслуженный врач Российской Федерации, Почетный кардиолог России, лауреат премии Российского кардиологического общества, он награжден дипломами и грамотами Томского научного центра, администрации Томской области.

В настоящее время Валентин Алексеевич продолжает преподавать на кафедре кардиологии СибГМУ, является членом экспертного и диссертационного советов НИИ кардиологии Томского НИМЦ, выступает с докладами на медицинских форумах. Он ведет большую педагогическую и экспертную работу, являясь одним из самых известных в России специалистов по острому инфаркту миокарда. В.А. Марков продолжает активную творческую жизнь!

Сотрудники отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ поздравляют Валентина Алексеевича с юбилеем и желают ему здоровья и долгих лет активной жизни.

Коллектив редакции Сибирского журнала клинической и экспериментальной медицины присоединяется к поздравлениям юбиляру. Дорогой Валентин Алексеевич, примите наши самые сердечные поздравления и благопожелания здоровья и большого личного счастья. Пусть долгие годы сердце Ваше будет открыто для добра, хороших людей и благодарных последователей!



Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ ИЗДАНИЕ

2'2021
Том 36