

АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

52 (2) • 2024

Изменения электрокардиограммы у пациентов с гематологическими злокачественными опухолями до и после высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

Связь белков экзосом с эффективностью терморадихимиотерапии у больных с избыточной массой тела и раком прямой кишки: пилотное проспективное когортное исследование

Роль чрескожной транскатетерной коррекции митральной недостаточности в комплексном лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью: результаты 6-месячного наблюдения

Динамическое контрастное усиление и индекс контрастного усиления в количественной оценке изменений сосудистой стенки при интракраниальном атеросклерозе (пилотное исследование)

NLRP3-инфламмосомы как мишень действия флавоноидов гесперидина и диосмина при варикозной болезни вен и ее осложнениях

АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал
Издается с 1998 г.
Периодичность – 8 выпусков в год
Учредитель – ГБУЗ МО «Московский
областной научно-исследовательский
клинический институт
им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ)

Том 52 • № 2 • 2024

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Глезер Мария Генриховна, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского университета (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора

Какорина Екатерина Петровна, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по науке и международным связям (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алексеев Сергей Алексеевич, д-р мед. наук, профессор (Хабаровск, Россия)

Базарный Владимир Викторович, д-р мед. наук, профессор (Екатеринбург, Россия)

Белоусова Елена Александровна, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Богачев-Прокофьев Александр Владимирович, д-р мед. наук (Новосибирск, Россия)

Васюк Юрий Александрович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Великанова Людмила Иосифовна, д-р биол. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Галстян Гагик Радикович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Ганюков Владимир Иванович, д-р мед. наук (Кемерово, Россия)

Годков Михаил Андреевич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Голухова Елена Зеликовна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Григорьев Евгений Валерьевич, д-р мед. наук, профессор, профессор РАН (Кемерово, Россия)

Гуляева Людмила Федоровна, д-р биол. наук, профессор (Новосибирск, Россия)

Давыдов Михаил Михайлович, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Москва, Россия)

Добрынина Лариса Анатольевна, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Драпкина Оксана Михайловна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Зыбина Наталья Николаевна, д-р биол. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Киров Михаил Юрьевич, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Архангельск, Россия)

Коков Леонид Сергеевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Котов Алексей Сергеевич, д-р мед. наук, доцент (Москва, Россия)

Кушлинский Николай Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Литвиненко Игорь Вячеславович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Лобзин Юрий Владимирович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Львов Андрей Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Мельниченко Галина Афанасьевна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Ответственный редактор

Парпара Олеся Анатольевна (Москва, Россия)

Молочков Антон Владимирович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Наймарк Олег Борисович, д-р физ.-мат. наук, профессор (Пермь, Россия)

Неров Владимир Владимирович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Овезов Алексей Мурадович, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Пономаренко Геннадий Николаевич, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Потекаев Николай Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Проваторов Сергей Ильич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Пронин Игорь Николаевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Романко Юрий Сергеевич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Синицын Валентин Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Ситкин Станислав Игоревич, канд. мед. наук, д-р медицины Латвийской Республики (Санкт-Петербург, Россия)

Стилиди Иван Сократович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Трофимова Татьяна Николаевна, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Шишацкая Екатерина Игоревна, д-р биол. наук, канд. мед. наук, профессор РАН (Красноярск, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Баркан Ариель, д-р мед. наук, профессор (Энн-Арбор, США)

Брагин Анатолий Григорьевич, д-р биол. наук (Лос-Анджелес, США)

Бухфельдер Михаэль, д-р мед. наук, профессор (Эрланген, Германия)

Густина Андреа, д-р мед. наук, профессор, президент Европейского общества эндокринологов (Милан, Италия)

Де Херт Стефан, д-р мед. наук, профессор, председатель научного комплекса Европейского общества анестезиологии (Гент, Бельгия)

Литвинов Рустем Игоревич, д-р мед. наук, профессор (Филадельфия, США)

Майр Йоханнес, д-р мед. наук, профессор (Базель, Швейцария)

Мурешану Дафин Ф., д-р мед. наук, профессор (Клуж-Напока, Румыния)

Палеев Николай Романович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Райниш Уолтер, д-р мед. наук (Вена, Австрия)

Ян Чи, д-р мед. наук, профессор (Шанхай, Китай)

Содержание

Оригинальные статьи

Потемкина Н.А., Глезер М.Г., Чомахидзе П.Ш.,
Зейналова П.А., Петрова Г.Д., Новикова А.И.,
Гасымов А.Н., Полтавская М.Г.

**Изменения электрокардиограммы
у пациентов с гематологическими
злокачественными опухолями до и после
высокодозной химиотерапии
с трансплантацией аутологичных
гемопоэтических стволовых клеток** 55

Юнусова Н.В., Сваровский Д.А., Коновалов А.И.,
Костромицкий Д.Н., Кондакова И.В., Усова А.В.,
Фролова И.Г., Сиденко Е.А., Какурина Г.В.,
Гердт Л.В., Григорьева А.Е., Старцева Ж.А.

**Связь белков экзосом с эффективностью
терморadioхимиотерапии у больных
с избыточной массой тела и раком прямой
кишки: пилотное проспективное когортное
исследование** 66

Карамова Я.Ш., Ускач Т.М., Имаев Т.Э., Терещенко С.Н.

**Роль чрескожной транскатетерной коррекции
митральной недостаточности в комплексном
лечении пациентов с хронической сердечной
недостаточностью: результаты 6-месячного
наблюдения** 77

Древаль М.В., Мазур А.С., Асланова Г.Х.,
Пойда А.А., Орлов В.А., Карташов С.И.,
Кротенкова М.В., Танашиян М.М.

**Динамическое контрастное усиление
и индекс контрастного усиления в количественной
оценке изменений сосудистой стенки
при интракраниальном атеросклерозе
(пилотное исследование)** 85

Обзор

Асташкин Е.И., Глезер М.Г.

**NLRP3-инфламмосомы как мишень действия
флавоноидов гесперидина и диосмина при
варикозной болезни вен и ее осложнениях** 95

Журнал индексируется в Scopus
(<https://www.scopus.com/sourceid/21101158852>),
входит в Russian Science Citation Index (RSCI)

© 2024 ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе
по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций.
Свидетельство ПИ № ФС77-34730 от 23.12.2008.

«Альманах клинической медицины» входит
в перечень рецензируемых научных изданий,
в которых должны быть опубликованы основные
научные результаты диссертаций на соискание
ученой степени кандидата наук, на соискание
ученой степени доктора наук, Категория 1
(Перечень ВАК, К1).

Шифры научных специальностей:

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

3.1.19. Эндокринология (медицинские науки)

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

3.1.24. Неврология (медицинские науки)

3.1.6. Онкология, лучевая терапия
(медицинские науки)

3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки)

3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки)

3.1.30. Гастроэнтерология и диетология
(медицинские науки)

3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика
(биологические науки, медицинские науки)

Редакция не несет ответственности за содержа-
ние рекламных публикаций.

Статьи, опубликованные в журнале «Альманах
клинической медицины», распространяются
по Лицензии «С указанием авторства –
некоммерческая» – Creative Commons
Attribution-NonCommercial 4.0 International
(CC BY-NC 4.0). Пользователи вправе
читать, скачивать, видоизменять, создавать новые
произведения) при соблюдении следующих
условий: оформление ссылки на оригинальную
публикацию в журнале «Альманах клинической
медицины», указание на внесение изменений
(в случае адаптации), использование
исключительно в некоммерческих целях.
По вопросам репринтов и коммерческого
использования просьба обращаться в редакцию.

Адрес редакции:

129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8
Тел.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o.pargara@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru

ALMANAC OF CLINICAL MEDICINE

The scientific and practical journal

Published since 1998

Founded and published by Moscow Regional
Research and Clinical Institute (MONIKI),
Moscow, Russian Federation

Publication frequency: 8 issues per year

Volume 52 • Number 2 • 2024

EDITOR-IN-CHIEF

Maria G. Glezer, MD, PhD, Professor, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasonic Diagnostics, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovskiy, Sechenov University (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editor

Ekaterina P. Kakorina, MD, PhD, Professor, Deputy Director on Science and International Communications, MONIKI (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Sergei A. Alekseenko, MD, PhD (Khabarovsk, Russia)

Vladimir V. Bazarnyi, MD, PhD, Professor (Yekaterinburg, Russia)

Elena A. Belousova, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Alexandr V. Bogachev-Prokophiev, MD, PhD (Novosibirsk, Russia)

Mikhail M. Davydov, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Larisa A. Dobrynina, MD, PhD (Moscow, Russia)

Oksana M. Drapkina, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Vladimir I. Ganyukov, MD, PhD (Kemerovo, Russian)

Mikhail A. Godkov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Elena Z. Golukhova, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Evgeny V. Grigoryev, MD, PhD, Professor, Professor of Russ. Acad. Sci. (Kemerovo, Russia)

Lyudmila F. Gulyaeva, Doctor of Biol. Sci., Professor (Novosibirsk, Russia)

Mikhail Yu. Kirov, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Arkhangelsk, Russia)

Leonid S. Kokov, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Alexey S. Kotov, MD, PhD, Associate Professor (Moscow, Russia)

Nikolay E. Kushlinskii, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Igor V. Litvinenko, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Yurii V. Lobzin, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

Andrey N. Lvov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Galina A. Mel'nichenko, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Anton V. Molochkov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Oleg B. Naimark, ScD in Phys.-Math., Professor (Perm, Russia)

Vladimir V. Neroev, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Alexey M. Ovezov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Managing Editor

Olesya A. Parpara (Moscow, Russia)

Gennadiy N. Ponomarenko, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

Nikolay N. Potekaev, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Igor N. Pronin, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Sergei I. Provatorov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Yury S. Romanko, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Ekaterina I. Shishatskaya, ScD in Biology, PhD, Professor of Russ. Acad. Sci. (Krasnoyarsk, Russia)

Valentin E. Sinitsyn, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Stanislav I. Sitkin, Dr. med., PhD (Saint Petersburg, Russia)

Ivan S. Stilidi, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Tatyana N. Trofimova, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

Yury A. Vasyuk, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Ludmila I. Velikanova, Doctor of Biol. Sci., Professor (Saint Petersburg, Russia)

Natalia N. Zybina, Doctor of Biol. Sci., Professor (Saint Petersburg, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Ariel L. Barkan, MD, Professor of Medicine, Professor of Neurosurgery (Ann Arbor, USA)

Anatol J. Bragin, PhD (Los Angeles, USA)

Michael Buchfelder, MD, PhD, Professor (Erlangen, Germany)

Stefan De Hert, MD, PHD, Professor, Chair of ESA Scientific Committee, Professor of Department of Anaesthesiology and Perioperative Medicine (Gent, Belgium)

Andrea Giustina, MD, Professor, President of European Society of Endocrinology, Professor of Endocrinology (Milan, Italy)

Rustem I. Litvinov, MD, PhD, Professor (Philadelphia, USA)

Johannes Mayr, MD, Professor of Pediatric Surgery (Basel, Switzerland)

Dafin F. Muresanu, MD, PhD, MBA, FANA, Professor (Cluj-Napoca, Romania)

Nikolay R. Paleev, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Walter Reinisch, MD (Vienna, Austria)

Chi Yang, DDS, PhD, Professor (Shanghai, PRC)

Content

Articles

*N.A. Potemkina, M.G. Glezer, P.S. Chomakhidze,
P.A. Zeynalova, G.D. Petrova, A.I. Novikova,
A.N. Gasymov, M.G. Poltavskaya*

Electrocardiogram abnormalities in patients with hematological malignancies before and after high dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation..... 55

*N.V. Yunusova, D.A. Svarovsky, A.I. Kononov,
D.N. Kostromitsky, I.V. Kondakova, A.V. Usova,
I.G. Frolova, E.A. Sidenko, G.V. Kakurina, L.V. Gerdt,
A.E. Grigor'eva, Z.A. Startseva*

The association between exosomal proteins and the efficacy of thermoradiochemotherapy in overweight/obese rectal cancer patients: a pilot prospective cohort study..... 66

*Ya.Sh. Karamova, T.M. Uskach, T.E. Imaev,
S.N. Tereshchenko*

The value of percutaneous transcatheter mitral valve regurgitation repair in the combination treatment of chronic heart failure patients: Results from a 6-month observational prospective study..... 77

*M.V. Dreval, A.S. Mazur, G.K. Aslanova, A.A. Poyda,
V.A. Orlov, S.I. Kartashov, M.V. Krotenkova,
M.M. Tanashyan*

Dynamic contrast enhancement and wall enhancement index for the quantitative assessment of vascular wall abnormalities in intracranial atherosclerosis: a pilot study..... 85

Review Article

E.I. Astashkin, M.G. Glezer

NLRP3 inflammasomes as a target for hesperidin and diosmin flavonoids in varicose vein disease and its complications..... 95

The Almanac of Clinical Medicine journal is indexed by **Scopus** (<https://www.scopus.com/sourceid/21101158852>), **Russian Science Citation Index (RSCI)**

© 2024 MONIKI
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

The journal is registered by Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications. Registration certificate ПИ № ФС77-34730 was issued on December 23, 2008.

Since 2001 the Almanac of Clinical Medicine is included in the List of leading referred journals, recommended by VAK (Higher Attestation Committee) for publication of scientific results of dissertations for the degrees of doctors and candidates of sciences.

Editorial board and the editors are not responsible for claims made in the advertisements published in the journal.

“Almanac of Clinical Medicine” is an open access journal which means that everybody can read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of these articles in accordance with Creative Commons Attribution – NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).

Editorial Office

Almanac of Clinical Medicine, MONIKI,
61/2–8 Shchepkina ul., Moscow, 129110,
Russian Federation. Tel.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o.papara@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru



Оригинальная статья

Изменения электрокардиограммы у пациентов с гематологическими злокачественными опухолями до и после высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

Потемкина Н.А.¹ • Глезер М.Г.¹ • Чомахидзе П.Ш.¹ • Зейналова П.А.¹ • Петрова Г.Д.² • Новикова А.И.¹ • Гасымов А.Н.¹ • Полтавская М.Г.¹

Актуальность. Электрокардиография (ЭКГ) – объективный и общедоступный метод диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, рекомендованный для выявления изменений, в том числе у пациентов со злокачественными новообразованиями. Опубликовано всего несколько работ, посвященных оценке динамики ЭКГ у пациентов с гематологическими злокачественными опухолями (ГЗО) на фоне высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК).

Цель – изучить изменения на ЭКГ до и после ВДХТ с аутоТГСК и их связь с дисфункцией сердца у пациентов с ГЗО.

Материал и методы. В проспективное когортное наблюдательное исследование включили 71 пациента с подтвержденной ГЗО. До ВДХТ с аутоТГСК и в среднем через 20 нед. после нее проводили регистрацию ЭКГ в 12 стандартных отведениях, эхокардиографию и определение уровня кардиальных биомаркеров – тропонина Т (ТнТ) и N-концевого пропептида мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP). Оценивали изменения зубца Р, продолжительность интервала PQ, комплекс QRS, сегмент ST, зубец Т. Отклонениями от нормы считали увеличение следующих показателей: зубца Р – более 110

мс, интервала PQ – более 210 мс, комплекса QRS – более 110 мс. Интервал QTc рассчитывали по формулам Базетта и Фридерика. Продолжительность QTc более 450 мс у мужчин и более 460 мс у женщин принимали за удлинённый интервал.

Результаты. После ВДХТ с аутоТГСК чаще регистрировали увеличение индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) у пациентов с исходно удлинённым зубцом Р на ЭКГ (> 110 мс) ($\chi^2 = 7,214$; отношение шансов (ОШ) 4,179; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,425–12,250; $p = 0,015$), увеличение индекса объема левого предсердия (ИОЛП) – у больных с исходно двугорбым зубцом Р ($\chi^2 = 11,169$; ОШ 19,231; 95% ДИ 2,064–179,212; $p = 0,004$). До ВДХТ с аутоТГСК изменение зубца Т в виде сглаженности выявили у 14 (19,7%) исследуемых. После лечения у 8 (11,3%) пациентов отметили новое изменение зубца Т, при этом чаще наблюдали новое повышение ТнТ (> 14 пг/мл) ($\chi^2 = 7,945$; $p = 0,025$), а также увеличение ИОЛП ($p = 0,018$) и ИММЛЖ ($p = 0,018$). До ВДХТ с аутоТГСК у 10 (14,1%) исследуемых выявили удлинение QTc, которое коррелировало с повышенным уровнем NT-proBNP (> 125 пг/мл) ($r = 0,247$; $p = 0,038$). При оценке продолжительности QTc после ВДХТ с аутоТГСК установили, что повышение уровня NT-proBNP на 1 пг/мл сопровождается увеличением продолжительности QTc на 0,003 мс ($p = 0,027$).

Заключение. У пациентов с ГЗО исходное изменение зубца Р служит фактором риска роста ИММЛЖ и ИОЛП после ВДХТ с аутоТГСК. Новое изменение зубца Т и удлинение QTc после ВДХТ с аутоТГСК связаны с признаками повреждения и дисфункции миокарда.

Ключевые слова: трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, аутоТГСК, гематологические злокачественные опухоли, ГЗО, кардиоваскулотоксичность, электрокардиограмма, ЭКГ, удлинение QTc, изменение зубца Р, нарушение сегмента ST–T, высокодозная химиотерапия, проспективное когортное исследование

Для цитирования: Потемкина НА, Глезер МГ, Чомахидзе ПШ, Зейналова ПА, Петрова ГД, Новикова АИ, Гасымов АН, Полтавская МГ. Изменения электрокардиограммы у пациентов с гематологическими злокачественными опухолями до и после высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Альманах клинической медицины. 2024;52(2):55–65. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-010.

Поступила 15.04.2024; доработана 06.05.2024; принята к публикации 18.05.2024; опубликована онлайн 03.06.2024.



Потемкина Надежда Александровна – аспирант кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины¹, врач-кардиолог; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5296-9313>
✉ 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Российская Федерация. E-mail: na_potemkina@mail.ru

Глезер Мария Генриховна – д-р мед. наук, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0995-1924>. E-mail: 287ast@mail.ru

Чомахидзе Петр Шалвович – д-р мед. наук, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины, врач-кардиолог отделения

функциональной диагностики Университетской клинической больницы № 1 Клинического центра¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1485-6072>. E-mail: petr7747@mail.ru

Зейналова Первин Айдыновна – д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии¹, врач-гематолог; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>. E-mail: zeynalova3@mail.ru

Петрова Галина Дмитриевна – канд. мед. наук, заведующая отделением гематологии и трансплантации костного мозга², врач-гематолог; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4207-2822>. E-mail: galina_petrova@bk.ru

Новикова Алена Игоревна – ассистент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой

диагностики Института клинической медицины¹, врач-кардиолог; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2972-1795>. E-mail: novikova_a_i@staff.sechenov.ru

Гасымов Артур Намигович – студент 6-го курса лечебного факультета¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9528-9578>. E-mail: gasymov.artur@yandex.ru

Полтавская Мария Георгиевна – д-р мед. наук, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины, врач-кардиолог кардиологического отделения для больных инфарктом миокарда Университетской клинической больницы № 1 Клинического центра¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4463-2897>. E-mail: m.poltavskaya@yandex.ru

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 23, Российская Федерация

Раннее выявление кардиотоксичности – важный подход, способный предотвратить осложнения противоопухолевого лечения. В разных странах, в том числе и в России, создают специальные медицинские общества, выпускают рекомендации по контролю кардиотоксичности и методам ее коррекции [1, 2]. Электрокардиография (ЭКГ) входит в число рекомендованных методов обследования пациентов со злокачественными новообразованиями. Однако данные об изменениях ЭКГ после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) малоизучены и в основном касаются либо применения лекарственных препаратов, используемых при проведении химиотерапии, которые удлиняют интервал QT, либо нарушения ритма сердца [3–5].

Цель исследования – изучить до и после высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с аутоТГСК изменения на ЭКГ и их связь с дисфункцией сердца у пациентов с гематологическими злокачественными образованиями (ГЗО).

Материал и методы

Проспективное наблюдательное нерандомизированное исследование выполняли на базе кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Университетской клинической больницы № 1 Клинического центра Сеченовского Университета. Набор пациентов проводили в период с июля 2019 по декабрь 2022 года. В исследование включали пациентов с подтвержденными ГЗО, которым планировалась и в дальнейшем

была проведена ВДХТ с аутоТГСК. Все пациенты предварительно были отобраны гематологом из ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. В отделении трансплантации костного мозга этого же центра проводили ВДХТ с аутоТГСК. В зависимости от вида ГЗО и статуса минимальной остаточной болезни гематолог назначал поддерживающую терапию.

Исследование одобрено комитетом по этике Сеченовского Университета (протокол № 10–19 от 17.07.2019) и зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov (идентификатор NCT05508087, номер 2409). Работу выполняли в соответствии с этическими принципами проведения медицинских исследований, отраженными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Все пациенты, участвующие в исследовании, подписали добровольное информированное согласие.

Критерии включения пациентов в исследование: мужчины и женщины в возрасте 18–65 лет с подтвержденными ГЗО, имеющие показания к ВДХТ с аутоТГСК. Критерии невключения: противопоказания к ВДХТ с аутоТГСК, по мнению гематолога; повторная ВДХТ с аутоТГСК; кандидаты на аллогенную ТГСК; фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) менее 50%; подтвержденный амилоидоз сердца; нескорректированные сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ); период менее 3 мес. после перенесенного острого сосудистого события или коронарного вмешательства; наличие психического заболевания, затрудняющего участие в исследовании; беременность. Критерии исключения: выполненная аллогенная ТГСК,



не выполненная ВДХТ с аутоТГСК, смерть до ВДХТ с аутоТГСК, а также отказ от продолжения участия в исследовании.

При первичном и повторном (после ВДХТ с аутоТГСК) кардиологическом обследовании проводили сбор анамнеза и жалоб, анализ медицинской документации, данных лабораторных и инструментальных исследований, физикальное исследование. Выполняли регистрацию ЭКГ, трансторакальную ЭхоКГ с тканевой доплерографией и оценкой глобальной продольной деформации ЛЖ (GLS), исследование биомаркеров – тропонина Т (TnT) и N-концевого мозгового пропептида натрийуретического гормона (NT-proBNP). Развитие дисфункции сердца и ее степень определяли в соответствии с критериями европейских клинических рекомендаций по кардиоонкологии (2022) [1]. Верхний референтный предел для NT-proBNP составлял 125 пг/мл, для TnT – 14 пг/мл. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) рассчитывали двухмерным методом. Увеличенным считали ИММЛЖ более 94 г/м² для мужчин и более 90 г/м² для женщин. На значительную гипертрофию миокарда ЛЖ указывало значение ИММЛЖ более 130 г/м² для мужчин и более 112 г/м² для женщин. За увеличение индекса объема левого предсердия (ИОЛП) приняли его значение более 34 мл/м² как для мужчин, так и для женщин [6]. В 12 общепринятых отведениях регистрировали ЭКГ в покое на аппарате SHILLER CARDIOVIT AT-2plus CS-200 Office (SCHILLER AG, Швейцария). Оценивали частоту сердечных сокращений (ЧСС), источник ритма, длительность и морфологию зубца Р, интервала PQ, комплекса QRS, сегмента ST, зубца Т, изменения конечной части желудочкового комплекса, включающие отрицательный, слабоотрицательный, сглаженный или изоэлектричный зубец Т (далее – изменение зубца Т), а также наличие желудочковых и наджелудочковых экстрасистол, блокады в системе пучка Гиса. Отклонением от нормы считали увеличение зубца Р более 110 мс, интервалов PQ более 210 мс и QRS более 110 мс [7]. Интервал QTc рассчитывали по формулам Базетта и Фридерика. За удлиненный QTc приняли показатель с продолжительностью более 450 мс у мужчин и более 460 мс у женщин [8].

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics 26.0. Нормальность распределения для выборки более 50 человек определяли по методу Колмогорова – Смирнова, менее 50 человек – методом Шапиро – Уилка. Количественные данные представили в виде среднего арифметического

и стандартных отклонений для нормального распределения, медианы и верхнего и нижнего квартилей для ненормального распределения, а также в виде процентов от общего количества. Корреляционный анализ выполняли для выявления взаимосвязи признаков с использованием коэффициента Спирмена. Для определения статистической значимости различий между номинальными переменными использовали χ^2 и точный тест Фишера, между количественными переменными – U-критерий Манна – Уитни для несвязанных выборок и критерий Уилкоксона для связанных. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для выявления линейной зависимости одного количественного показателя от другого использовали парную линейную регрессию, модель принимали статистически значимой при $p < 0,05$.

Результаты

Исследование проведено у 71 пациента с подтвержденным ГЗО, среди них 32 (45,1%) было с множественной миеломой (ММ) и 39 (54,9%) – с лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ). Возраст в среднем по общей группе составил $43,8 \pm 12,6$ года. Пациенты с ММ были старше, чем пациенты с ЛПЗ (53 ± 10 vs 36 ± 10 лет; $p < 0,001$), в анамнезе чаще имели артериальную гипертензию ($59,3$ vs $10,3\%$; $p < 0,001$), больший индекс массы тела ($28,3 \pm 4,3$ vs $25,7 \pm 3,8$ кг/м²; $p = 0,019$), чаще принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и бета-адреноблокаторы ($59,3$ vs $25,7\%$; $p = 0,004$). У больных с ЛПЗ длительность заболевания была больше, чем у пациентов с ММ ($2,9 \pm 3$ vs $1,7 \pm 1,6$ года; $p = 0,024$). Не выявлено различий между группами по следующим параметрам: соотношение мужчин и женщин; величина TnT, NT-proBNP и число больных, имевших исходные изменения этих биомаркеров. В группе ЛПЗ пациенты получили больше циклов полихимиотерапии, чем в группе ММ (12 ± 12 vs 5 ± 1 ; $p < 0,001$), значимо чаще получали полихимиотерапию антрациклинами ($87,2$ vs $6,25\%$; $p < 0,001$) и комбинированное лечение антрациклинами с циклофосфамидом ($66,6$ vs $3,1\%$; $p < 0,001$). Доза доксорубина при ЛПЗ в среднем была существенно больше, чем при ММ ($220 [150; 300]$ vs $126 [108; 126]$ мг/м²; $p < 0,001$), доза циклофосфамида в группах не различалась и составила в среднем $7246 [4669; 9224]$ мг. Среди пациентов с ЛПЗ было больше больных, которым проводилась лучевая терапия на область грудной клетки ($38,5$ vs $6,25\%$; $p = 0,002$). Поддерживающую терапию после ВДХТ с аутоТГСК получили 42 (59,2%)

**Таблица 1.** Схемы высокодозной химиотерапии в группах пациентов с множественной миеломой и лимфопролиферативными заболеваниями

Схема ВДХТ	Группа пациентов, абс. (%)			p
	Общая (n = 71)	ММ (n = 32)	ЛПЗ (n = 39)	
Мелфалан	30 (40,54)	30 (93,8)	0	< 0,001
Мелфалан + митоксантрон	9 (12,16)	0	9 (23,1)	< 0,001
ВеЕАМ	7 (9,46)	0	7 (17,9)	< 0,001
СЕАМ	20 (27,03)	0	20 (51,3)	< 0,001
Мелфалан + бендамустин	1 (1,35)	1 (3,125)	0	0,451
Ломустин + тиотепа	1 (1,35)	0	1 (2,6)	1,000
NEAM	2 (2,7)	0	2 (5,1)	0,498
ВеЕАС	1 (1,35)	0	1 (2,6)	1,000

ВеЕАС – бендамустин, цитозар, этопозид, циклофосфан; ВеЕАМ – бендамустин, этопозид, цитарабин, мелфалан; СЕАМ – ломустин, этопозид, цитарабин, мелфалан; NEAM – митоксантрон, этопозид, цитарабин, мелфалан; ВДХТ – высокодозная химиотерапия; ЛПЗ – лимфолиферативные заболевания; ММ – множественная миелома; абс. (%) – абсолютное число пациентов и их доля от общего числа в группе; p – статистическая значимость различий между показателями в группах ММ и ЛПЗ

пациента. Между группами больных с ММ и ЛПЗ выявили значимое различие по частоте использования различных типов ВДХТ и поддерживающей терапии после ВДХТ с аутоТГСК (табл. 1, 2).

Как видно из данных таблицы 3, существенных различий в ЭКГ-параметрах между группами пациентов до проведения ВДХТ с аутоТГСК не было. Так, синусовый ритм с нормальной ЧСС регистрировали у всех обследованных, а желудочковую экстрасистолию – только у 3 (4,2%). Продолжительность зубца Р в среднем в общей группе была в пределах нормальных значений, однако широкий (более 110 мс) зубец Р выявлен у 21 (29,6%), а двугорбый – у 18 (25,4%) пациентов. Длительность интервала

PQ находилась в пределах нормальных значений. Ни у кого из исследуемых исходно не было атриоventрикулярных блокад. Продолжительность комплекса QRS в среднем не превышала нормальных значений, максимальная длительность составила 110 мс, минимальная – 60 мс. Исходное удлинение интервала QTc по Базетту отмечено у 10 (14,1%) пациентов. Максимальное значение QTc составило 480 мс. У 6 (8,5%) исследуемых выявлена блокада правой ножки пучка Гиса. Изменения зубца Т зарегистрированы у 14 (19,7%) пациентов, из них 9 (28,1%) было с диагнозом ММ.

В среднем в общей группе обследованных не зафиксировано существенных нарушений

Таблица 2. Схемы поддерживающей терапии после высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в группах пациентов с множественной миеломой и лимфолиферативными заболеваниями

Поддерживающая терапия	Группа пациентов, абс. (%)			p
	Общая (n = 42)	ММ (n = 28)	ЛПЗ (n = 15)	
Леналидомид	27 (38)	27 (96,4)	0	< 0,001
Ниволумаб	2 (2,8)	0	2 (6,3)	0,498
Ритуксимаб	3 (4,2)	0	3 (9,4)	0,247
Брентуксимаб	7 (9,9)	0	7 (21,9)	0,012
Темозоломид	1 (1,4)	0	1 (3,1)	1,000
Ибрutumиб	1 (1,4)	0	1 (3,1)	1,000
Даратумумаб	1 (1,4)	1 (3,7)	0	1,000

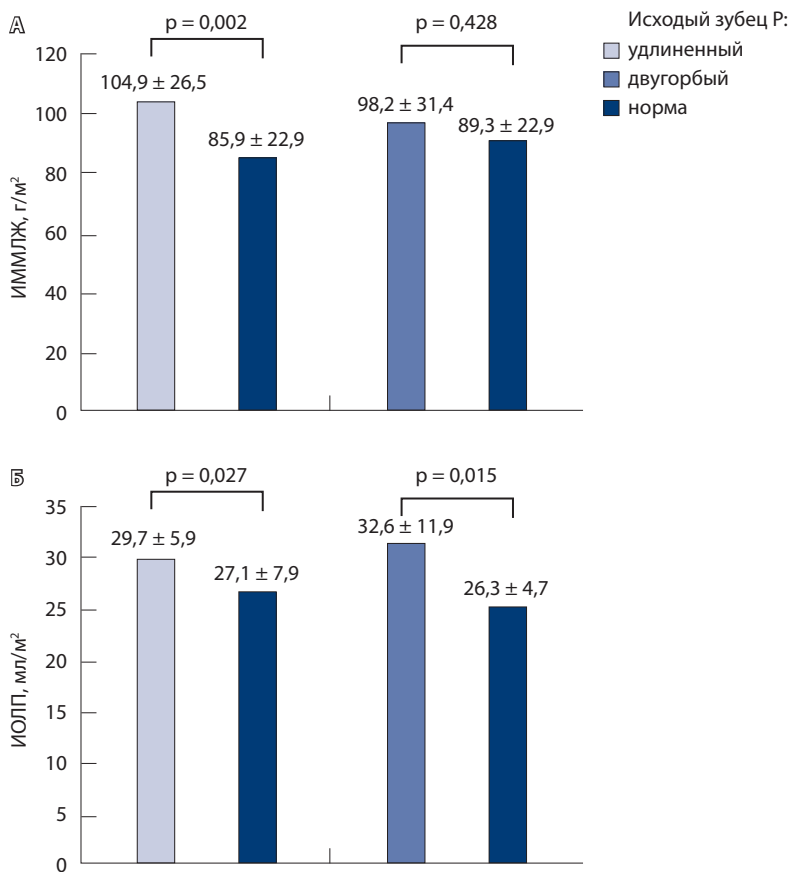
ЛПЗ – лимфолиферативные заболевания; ММ – множественная миелома; абс. (%) – абсолютное число пациентов и их доля от общего числа в группе; p – статистическая значимость различий между показателями в группах ММ и ЛПЗ



Таблица 3. Данные электрокардиографии и эхокардиографии до проведения высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в группах пациентов с множественной миеломой и лимфопролиферативными заболеваниями

Показатель исследования	Группа			p
	Общая (n = 71)	ММ (n = 32)	ЛПЗ (n = 39)	
ЭКГ:				
ЧСС, уд/мин	77 ± 12	75 ± 10	78 ± 13	0,477
зубец Р, мс	103,1 ± 17,6	105,0 ± 13,9	101,5 ± 20,0	0,456
Р > 110 мс, абс. (%)	21 (29,6)	10 (31,3)	11 (28,2)	0,800
двугорбый Р, абс. (%)	18 (25,4)	11 (34,4)	7 (17,9)	0,170
PQ, мс	146 ± 32	144 ± 33	147 ± 32	0,934
QRS, мс	89,1 ± 8,6	89,1 ± 7,7	89,1 ± 9,3	0,803
QTc (по Базетту), мс	425 ± 30	429 ± 33	422 ± 27	0,611
удлиненный QTc (по Базетту), мс	10 (14,1)	5 (15,6)	5 (12,8)	0,746
QTc (по Фридериду), мс	407 ± 27	411 ± 31	405 ± 24	0,341
удлиненный QTc (по Фридериду), абс. (%)	1 (1,4)	1 (3,1)	0	0,443
блокада правой ножки пучка Гиса, абс. (%)	6 (8,5)	2 (6,3)	4 (10,3)	0,690
ЖЭС, абс. (%)	3 (4,2)	2 (6,3)	1 (2,6)	0,684
изменения Т, абс. (%)	14 (19,7)	9 (28,1)	5 (12,8)	0,130
комбинированный показатель: удлиненный QTc и (или) изменение Т, абс. (%)	21 (29,6)	12 (37,5)	9 (23,1)	0,188
ЭхоКГ:				
КДИ, мл/м ²	40 [35; 49]	42 [37; 49]	39 [35; 47]	0,165
КСИ, мл/м ²	16 [13; 19]	16 [13; 19]	16 [13; 19]	0,894
ФВЛЖ, %	60 [57; 64]	62 [59; 68]	60 [58; 65]	0,087
GLS, %	19 [18; 20]	18,2 [17; 20,8]	18,8 [18; 20,3]	0,791
ИММЛЖ, г/м ²	86 [69; 97]	92 [80; 101]	75 [65; 91]	0,002
VTI, см	20,0 [18; 22]	20,5 [18,0; 21,8]	19 [16,6; 21,6]	0,128
ИОЛП, мл/м ²	25 [21; 30]	29 [25; 34]	23 [20,5; 28]	0,112
Е, см/с	72 [61; 85]	67 [57; 85]	74 [63; 85]	0,298
А, см/с	70 [60; 84]	77 [65; 85]	68 [56; 82]	0,171
Е/А	1 [0,8; 1,3]	1 [0,7; 1,2]	1 [0,9; 1,5]	0,026
Е' med, см/с	9 [8; 11]	8 [7; 9]	11 [9; 13]	< 0,001
Е' lat, см/с	13 [11; 15]	12 [9,25; 13]	14 [12; 18]	< 0,001
Е/Е' med	8 [6; 9]	9 [8; 10]	7 [6; 8]	0,001
Е/Е'; среднее	6,4 [5,6; 7,7]	7,6 [6,1; 8,5]	6,1 [5; 6,8]	0,002

А – пик, характеризующий активную фазу диастолического наполнения левого желудочка (ЛЖ); Е – пик, характеризующий пассивную фазу диастолического наполнения ЛЖ; Е'lat – скорость движения митрального кольца в начале диастолы, измеренная в боковом базальном сегменте; Е' med – скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в начале диастолы, измеренная в перегородочном базальном сегменте; Е/Е' среднее – отношение пика Е к среднему арифметическому значению суммы Е' med и Е' lat; GLS – глобальная продольная деформация ЛЖ; VTI – интеграл линейной скорости кровотока; ЖЭС – желудочковая экстрасистолия; КДИ – конечный диастолический индекс; ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ; ИОЛП – индекс объема левого предсердия; КСИ – конечный систолический индекс; ЛПЗ – лимфопролиферативные заболевания; ММ – множественная миелома; ФВЛЖ – фракция выброса ЛЖ (по Симпсону); ЧСС – частота сердечных сокращений; ЭКГ – электрокардиография; ЭхоКГ – эхокардиография. Данные представлены в виде абсолютного числа пациентов и их доли от общего числа в группе (абс. (%)), среднего арифметического и стандартного отклонения (M ± SD), медианы и верхнего и нижнего квартилей (Me [Q1; Q3]); p – статистическая значимость различий между показателями в группах ММ и ЛПЗ



Сравнительная характеристика показателей эхокардиографии, проведенной после высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, в зависимости от исходных изменений зубца P (удлиненный, двугорбый): ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка (А); ИОЛП – индекс объема левого предсердия (Б). Данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения (M ± SD)

в структуре и функции сердца по данным ЭхоКГ-исследования. Однако у пациентов с ММ, по сравнению с пациентами с ЛПЗ, выявлены большие ИММЛЖ, меньшая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в начале диастолы, измеренная как в перегородочном базальном сегменте (E^{med}), так и в боковом базальном сегменте (E^{med}), и, соответственно, большие величины соотношений E/E^{med} и E/E^{lat}, где E – пик, характеризующий пассивную фазу диастолического наполнения ЛЖ (см. табл. 3).

Продолжительность зубца P статистически значимо коррелировала с наличием любого из классических факторов риска ССЗ (r = 0,281; p = 0,018): с мужским полом (r = 0,298; p = 0,012), возрастом (r = 0,366; p = 0,002), уровнем систолического

(r = 0,306; p = 0,010) и диастолического (r = 0,280; p = 0,019) артериального давления, а также с размерами сердца – конечным диастолическим размером (r = 0,325; p = 0,006), конечным диастолическим индексом (r = 0,315; p < 0,001), конечным систолическим индексом (r = 0,242; p = 0,044), ИММЛЖ (r = 0,345; p = 0,003), ИОЛП (r = 0,322; p = 0,008). Вместе с тем статистически значимой связи удлинения зубца P более 110 мс с вышеописанными показателями не установлено. Двугорбый зубец P чаще встречался у пациентов с повышенным ИММЛЖ ($\chi^2 = 4,828$; p = 0,038) и имел статистически значимую связь с увеличенным ИОЛП (r = 0,238; p = 0,049).

При оценке прогностической значимости исходных нарушений ЭКГ в отношении динамики показателей ЭхоКГ после ВДХТ с аутоТГСК установлено, что у пациентов с исходно удлиненным зубцом P (> 110 мс) чаще обнаруживалось увеличение ИММЛЖ (ОШ 4,179; 95% ДИ 1,425–12,250; p = 0,015). Исходно двугорбый зубец P предсказывал увеличение ИОЛП (ОШ 19,231; 95% ДИ 2,064–179,212; p = 0,004) после проведенной ВДХТ с аутоТГСК. На рисунке отражены показатели ИММЛЖ и ИОЛП после лечения в зависимости от исходного изменения зубца P, при этом связи других показателей ЭКГ с изменением ЭхоКГ не выявлено.

Мы не обнаружили связи исходно удлиненного QTc с типом ГЗО, демографическими показателями, наличием или отсутствием факторов риска ССЗ и кардиальной терапией, с предшествующей химио- или лучевой терапией и временем, прошедшим после нее. У пациентов с удлиненным QTc статистически значимо ниже оказалась ФВЛЖ, большие значения толщины стенок ЛЖ и ИММЛЖ, а также чаще отмечался повышенный уровень NT-proBNP (табл. 4). Связи изменений зубца T в исходном состоянии ни с одним из исследуемых ЭхоКГ-показателей не выявлено.

Комбинированный показатель ЭКГ-изменений (удлиненный интервал QTc и/или изменение зубца T) зарегистрирован у 21 (29,6%) пациента. Он слабо, но статистически значимо был ассоциирован с уровнем систолического и диастолического артериального давления (r = 0,297; p = 0,012), с наличием артериальной гипертензии (r = 0,276; p = 0,023) и с толщиной межжелудочковой перегородки (r = 0,262; p = 0,027). Комбинированный показатель ЭКГ-изменений (удлиненный интервал QTc и/или изменение зубца T) имел обратную связь со временем, прошедшим после окончания полихимиотерапии (r = -0,252; p = 0,036).

В отдаленном периоде после ВДХТ с аутоТГСК отмечено снижение ЧСС (от 77,0 ± 12,0 до 72,9 ±



Таблица 4. Сравнительная характеристика исходных показателей эхокардиографии и биомаркера NT-proBNP в зависимости от наличия исходного удлинения QTc на электрокардиограмме пациентов с гематологическими злокачественными опухолями

Показатель	Группа		p
	Удлинённый QTc (n = 10)	Нормальный QTc (n = 61)	
ЭхоКГ:			
ФВЛЖ, %	57,6 ± 3,9	62,1 ± 5,4	0,024
GLS, %	18,4 ± 2,2	18,9 ± 2,3	0,487
МЖП, см	1,030 ± 0,095	0,936 ± 0,14	0,026
ЗСЛЖ, см	1,020 ± 0,092	0,898 ± 0,11	0,002
ИММЛЖ	94,5 ± 12,2	81,9 ± 20,7	0,051
TnT, пг/мл	0,1 [0,05; 6,5]	5,0 [0,1; 7,9]	0,142
повышение TnT, абс. (%)	0	2 (3,3)	1,000
Биомаркер:			
NT-proBNP, пг/мл	112,5 [34,4; 178,0]	71,0 [27,3; 112,5]	0,178
повышение NT-proBNP, абс. (%)	5 (50)	12 (19,7)	0,039

GLS – глобальная продольная деформация левого желудочка (ЛЖ); NT-proBNP – натрийуретического гормона N-концевой пропептид; TnT – тропонин T; ЗСЛЖ – задняя стенка ЛЖ (толщина); ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ; МЖП – межпредсердная перегородка (толщина); ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка по Симпсону; ЭхоКГ – эхокардиография. Данные представлены в виде абсолютного числа пациентов и их доли от общего числа в группе (абс. (%)), среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$), медианы и верхнего и нижнего квартилей (Me [Q1; Q3]); p – статистическая значимость различий показателей в зависимости от наличия исходного удлинения QTc на ЭКГ

13,4 уд/мин; $p = 0,021$), увеличение продолжительности зубца P (от $103,1 \pm 17,6$ до $109,3 \pm 19,4$ мс; $p = 0,022$) и интервала PQ (от 146 ± 32 до $155,6 \pm 30,1$ мс; $p = 0,007$). Остальные ЭКГ-параметры существенно не отличались до и после ВДХТ с аутоТГСК: QRS – $89,1 \pm 8,6$ и $90,2 \pm 9,6$ мс ($p = 0,729$), QTc (по Базетту) – $425 \pm 30,0$ и $422,7 \pm 26,3$ мс ($p = 0,548$), QTc (по Фридрику) 407 ± 27 и 409 ± 20 мс ($p = 0,854$) соответственно.

После проведения ВДХТ с аутоТГСК в общей группе обследованных показатели ЭКГ в среднем значимо не изменились, но динамика на ЭКГ была разнонаправленной – у части пациентов исходно имевшиеся изменения исчезали: изменения зубца T регрессировали у 9 из 24, нормализовалась исходно удлиненная величина QTc у 8 из 10 больных. Но у части пациентов были зарегистрированы вновь возникшие изменения на ЭКГ: у 11 (14,9%) выявлена увеличенная продолжительность зубца P, у 3 (4,1%) – появление двугорбого зубца P, у 5 (7%) – удлинение QTc по Базетту, у 2 (2,8%) – вновь возникшая блокада правой ножки пучка Гиса, у 8 (11,3%) – новые изменения зубца T, соответственно, у 13 (18,3%) человек – комбинированный показатель.

Проведен анализ динамики показателей ЭхоКГ в зависимости от выявленных изменений на ЭКГ, в том числе вновь возникших. Так, вновь зарегистрированное изменение зубца T после ВДХТ

с аутоТГСК не было связано ни с одним из демографических и клинических факторов, но у этих больных чаще происходило и новое повышение уровня TnT ($\chi^2 = 7,945$; $p = 0,025$). У пациентов с вновь выявленными изменениями зубца T на ЭКГ отмечено статистически значимое увеличение среднего значения ИММЛЖ с $90,5$ до $102,8$ г/м² ($p = 0,018$) и среднего значения ИОЛП с $22,4$ до $26,9$ мл/м² ($p = 0,018$). Новое увеличение продолжительности зубца P чаще происходило у больных старше 50 лет ($p = 0,044$). Связи с биомаркерами и показателями ЭхоКГ не установлено.

У 5 (7,0%) пациентов с новым удлинением QTc средний его прирост составил $37,2 \pm 20,6$ мс. У 1 исследуемого прирост продолжительности QTc после ВДХТ с аутоТГСК составил 66 мс и достиг 471 мс. Наличие удлиненного QTc после ВДХТ с аутоТГСК было ассоциировано с повышенным уровнем NT-proBNP (> 125 пг/мл; $\chi^2 = 7,192$; $p = 0,021$).

Методом линейной регрессии выявлена связь продолжительности QTc с уровнем NT-proBNP, описываемая уравнением: $Y_{QTc} = 420,3 + 0,003 \times X_{NT-proBNP}$. При увеличении NT-proBNP на 1 пг/мл следует ожидать удлинения продолжительности QTc на $0,003$ мс ($p = 0,027$). Ни один из демографических, клинических, инструментальных и лабораторных показателей, включая состав ВДХТ, не имел прогностического значения в отношении



удлинения QTc, за исключением поддерживающей терапии моноклональным антителом брентуксимабом, с которой имела слабая, но статистически значимая корреляционная связь ($r = 0,276$; $p = 0,022$). При индивидуальном анализе выявлено, что у одного пациента с новым удлинением QTc имелись явные признаки дисфункции ЛЖ: значимое снижение ФВ на 18% и до 50% от исходного уровня, которое сопровождалось снижением GLS на 24,5% и до 14,8% от исходного уровня и соответствующим повышением NT-proBNP более 125 пг/мл, а также впервые возникшей блокадой передней ветви левой ножки пучка Гиса.

Обсуждение

Выявление предикторов кардиотоксичности и соответствующее предварительное обследование пациентов имеет важное значение в успешном лечении больных с ГЗО. Согласно рекомендациям по кардиоонкологии оценка ЭКГ показана всем исследуемым до ВДХТ с аутоТГСК, а также после нее [1]. Это обусловлено тем, что исходно выявляемые изменения могут влиять на течение заболевания в посттрансплантационном периоде и на прогноз, определять изменения характера терапии.

Наряду с известными факторами риска (пожилой возраст, сердечно-сосудистые и сопутствующие заболевания, электролитные нарушения, структурные изменения сердца) аутоТГСК и химиотерапевтические препараты могут увеличивать частоту развития аритмий у пациентов с ММ [9]. Более высокий уровень NT-proBNP и креатинина отмечается у больных с нарушениями ритма по сравнению с теми, у кого таких нарушений нет [10].

Параметры ЭКГ могут служить не только предикторами развития ССЗ после ТГСК, но и быть ассоциированы с прогнозом. Так, у пациентов с ММ интервал QTc и ЧСС независимо оказались связаны с общей смертностью [11].

Во время проведения ВДХТ с аутоТГСК пациенты подвергаются не только специфическому химиотерапевтическому вмешательству, но и нередко антигрибковой и антибактериальной терапии, которая часто вызывает удлинение QT [12]. В исследовании R.Moghnieh и соавт. частота развития удлинения QTc после ТГСК наблюдалась у 15 (22%) пациентов, 8 (53,3%) из которых подвергались аутоТГСК [13].

В нашем исследовании наиболее часто зафиксированы изменения зубца Т, удлинённый QTc по Базетту и, соответственно, изменения комбинированного показателя. Интерпретируя данные, мы рассчитывали QTc не только по Базетту, но и по формуле Фридерика – это преимущественный метод,

рекомендованный в случае онкологических заболеваний [14, 15]. По нашим данным, при коррекции QT по Фридерика существенно меньше пациентов имели удлинённый интервал QT. Это согласуется с результатами, полученными другими исследователями [16, 17]. В исследовании D.R. Richardson и соавт. средние QTc по формуле Базетта на 26,4 мс превышали показатель по Фридерика [17]. В нашей работе данное превышение составило 18,2 мс. В реальной клинической практике чаще используется показатель QTc (рассчитывается по формуле Базетта), поскольку большинство современных аппаратов ЭКГ автоматически делают расчет по этой формуле. Однако неточность измерения скорректированного интервала QT может приводить к необоснованному отказу от противораковой терапии [17]. Это особенно важно, поскольку у онкологических пациентов в последнее время набирает популярность дистанционный мониторинг ЭКГ, в том числе и с оценкой QTc, при помощи специализированных устройств и приложений для смартфона. Следует учитывать, что такой мониторинг позволяет вовремя заподозрить различные нарушения ритма и скорректировать схемы лечения [18], но он может завышать число пациентов с удлинённым интервалом QTc.

Другое значимое изменение на ЭКГ, выявленное в ходе проведенного нами исследования, – изменение зубца Т. Появление новых изменений зубца Т на ЭКГ после ВДХТ с аутоТГСК было ассоциировано с новым повышением TnT и более высокими ИОЛП и ИММЛЖ, что может отражать повреждение миокарда.

Следует обратить внимание на исходные изменения зубца Р (удлинение, раздвоение), которые обладали прогностической значимостью в отношении увеличения ИММЛЖ и ИОЛП после ВДХТ с аутоТГСК, понимая, что увеличение ИОЛП может быть предиктором развития нарушений сердечного ритма, в том числе фибрилляции предсердий. Вместе с тем у многих пациентов, исходно имевших ЭКГ-изменения, после проведения ВДХТ с аутоТГСК они регрессировали. Это может указывать на устранение неблагоприятного влияния именно опухолевого процесса. Аналогичные данные получены нами при анализе влияния ВДХТ с аутоТГСК на структурно-функциональное состояние сердца и сосудов [19].


Ограничения исследования

Ограничение данного исследования: регистрацию ЭКГ проводили в разные сроки после ВДХТ с аутоТГСК, а также не оценивали уровень электролитов в крови.



Заключение

Полученные нами результаты подтверждают необходимость проведения ЭКГ до ВДХТ с аутоТГСК, а также после нее. Перед планируемой ВДХТ с аутоТГСК у пациентов с ГЗО целесообразно оценивать продолжительность и конфигурацию зубца Р, так как его удлинение более 110 мс и (или) раздвоение может служить фактором риска увеличения

ИММЛЖ и ИОЛП после ВДХТ с аутоТГСК. Найденные изменения зубца Т и удлинение QTc после ВДХТ с аутоТГСК связаны с признаками повреждения и дисфункции миокарда. Во избежание необоснованного отказа от противоопухолевой терапии в случаях удлиненного QTc, рассчитанного по Базетту, считаем целесообразным рекомендовать пересчет по формуле Фридерика. 

Дополнительная информация

Финансирование

Исследование проводилось в рамках диссертационной работы «Кардиоваскулярные методы исследования в оценке риска высокодозной химиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с гемобластозами» за счет средств, выделенных Сеченовским Университетом на утвержденные научно-исследовательские работы.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Н.А. Потемкина, ответственный исполнитель исследования – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ и интерпретация полученных данных, статистический анализ, концепция и дизайн статьи, написание и редактирование текста, утверждение итогового варианта

текста статьи; М.Г. Глезер – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация полученных данных, утверждение окончательной версии статьи для публикации; П.Ш. Чомахидзе – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ и интерпретация полученных данных, утверждение окончательной версии статьи для публикации; П.А. Зейналова – ресурсное обеспечение исследования, утверждение итогового варианта текста рукописи; Г.Д. Петрова – ресурсное обеспечение исследования, утверждение окончательной версии статьи для публикации; А.И. Новикова – дизайн методологии; А.Н. Гасымов – поиск, анализ и обобщение данных литературы; М.Г. Полтавская, руководитель исследования – статистический анализ, концепция и дизайн статьи, написание и редактирование текста, утверждение окончательной версии статьи для публикации. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

- Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, Boriani G, Cardinale D, Cordoba R, Cosyns B, Cutter DJ, de Azambuja E, de Boer RA, Dent PS, Farmakis D, Gevaert SA, Gorog DA, Herrmann J, Lenihan D, Moslehi J, Moura B, Salinger SS, Stephens R, Suter TM, Szmit S, Tamaro J, Thavendiranathan P, Tocchetti CG, van der Meer P, van der Pal HJH; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022;43(41):4229–4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.
- Васюк ЮА, Гендлин ГЕ, Емелина ЕИ, Шупенина ЕЮ, Баллузек МФ, Барнинова ИВ, Виценыа МВ, Давыдкин ИЛ, Дундуа ДП, Дупляков ДВ, Затеищиков ДА, Золотовская ИА, Конради АО, Лопатин ЮМ, Моисеева ОМ, Недогода СВ, Недошивин АО, Никитин ИГ, Полтавская МГ, Потиевская ВИ, Репин АН, Сумин АН, Зотова ГА, Тумян ГС, Шляхто ЕВ, Хатков ИЕ, Якушин СС, Беленков ЮН. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4703. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4703. Vasyuk YuA, Gendlin GE, Emelina EI, Shupenina EYu, Ballyuzek MF, Barinova IV, Vitsenya MV, Davydkin IL, Dundua DP, Duplyakov DV, Zateishchikov DA, Zolotovskaya IA, Konradi AO, Lopatin YuM, Moiseeva OM, Nedogoda SV, Nedoshivin AO, Nikitin IG, Poltavskaya MG, Potievskaya VI, Repin AN, Sumin AN, Zotova LA, Tumyan GS, Shlyakhto EV, Khatkov IE, Yakushin SS, Belenkov YuN. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4703. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4703.
- Емелина ЕИ, Гендлин ГЕ, Никитин ИГ. Кардиоонкология и онкогематология: алгоритмы обследования, профилактика и лечение кардиотоксичности, направления реабилитации. *Клиническая онкогематология*. 2021;14(2):239–61. doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-239-261. Emelina EI, Gendlin GE, Nikitin IG. Cardio-oncology and oncohematology: examination algorithms, prophylactic and treatment of cardiotoxicity, trends in rehabilitation. *Clinical oncohematology*. 2021;14(2):239–61. Russian. doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-239-261.
- Остроумова ОД, Голобородова ИВ. Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT: распространенность, факторы риска, лечение и профилактика. *Consilium Medicum*. 2019;21(5):62–67. doi: 10.26442/20751753.2019.5.190415.
- Davydkin IL, Dundua DP, Duplyakov DV, Zateishchikov DA, Zolotovskaya IA, Konradi AO, Lopatin YuM, Moiseeva OM, Nedogoda SV, Nedoshivin AO, Nikitin IG, Poltavskaya MG, Potievskaya VI, Repin AN, Sumin AN, Zotova LA, Tumyan GS, Shlyakhto EV, Khatkov IE, Yakushin SS, Belenkov YuN. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4703. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4703.
- Остроумова ОД, Голобородова ИВ. Drug-induced long QT interval: prevalence, risk factors, treatment and prevention. *Consilium Medicum*. 2019;21(5):62–67. doi: 10.26442/20751753.2019.5.190415.
- Armenian SH, Chow EJ. Cardiovascular disease in survivors of hematopoietic cell transplantation. *Cancer*. 2014;120(4):469–479. doi: 10.1002/cncr.28444.
- Бобров АЛ. Клинические нормы. Эхокардиография. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 80 с. doi: 10.33029/9704-5893-8-KLI-2020-1-80. Bobrov AL. Clinical standards. Echocardiography. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. 80 p. Russian. doi: 10.33029/9704-5893-8-KLI-2020-1-80.
- Дроздов ДВ, Макаров ЛМ, Баркан ВС, Газашвили ТМ, Ефимова ВП, Жук МЮ, Иртыга ОБ, Калинин ЛА, Ковалёв ИА, Комолятова ВН, Пармон ЕВ, Рогоза АН, Стручков ПВ, Татаринова АА, Терегулов ЮЭ, Трешкур ТВ, Шутов ДВ. Регистрция электрокардиограммы покоя в 12 общепринятых отведениях взрослым и детям 2023. Методические рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(10):5631. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5631. Drozdov DV, Makarov LM, Barkan VS, Gazashvili TM, Efimova VP, Zhuk MYu, Irtyuga OB, Kalinin LA, Kovalev IA, Komolyatova VN, Parmon EV, Rogozha AN, Struchkov PV, Tatarinova AA, Teregu- lov YuE, Treshkur TV, Shutov DV. Resting 12-lead



- electrocardiography for adults and children. 2023 Guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(10):5631. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5631.
8. Porta-Sánchez A, Gilbert C, Spears D, Amir E, Chan J, Nanthakumar K, Thavendirathan P. Incidence, diagnosis, and management of QT prolongation induced by cancer therapies: a systematic review. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(12):e007724. doi: 10.1161/JAHA.117.007724.
9. Singla A, Hogan WJ, Ansell SM, Buadi FK, Dingli D, Dispenzieri A, Gastineau DA, Gertz MA, Hayman SR, Inwards DJ, Johnston PB, Lacy MQ, Litzow MR, Micallef IN, Porrata LF, Kumar SK. Incidence of supraventricular arrhythmias during autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(8):1233–1237. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.05.019.
10. Li Y, Tang M, Zhong L, Wei S, Song J, Liu H, Sun C, Wang J. Incidence of arrhythmias and their prognostic value in patients with multiple myeloma. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:753918. doi: 10.3389/fcvm.2021.753918.
11. Wang J, An J, Tse G, He P, Liu H, Zhang A, Li G, Li Y, Sun C, Yan Y. Prognostic potential of electrocardiographic parameters in patients with multiple myeloma: a retrospective analysis of the multiple myeloma population. *Adv Ther*. 2020;37(6):2946–2955. doi: 10.1007/s12325-020-01343-9.
12. Azanza JR, Mensa J, Barberán J, Vázquez L, Pérez de Oteya J, Kwon M, Yáñez L, Aguado JM, Cubillo Gracian A, Solano C, Ruiz Camps I, Fortún J, Salavert Lletí M, Gudiol C, Olave Rubio T, Solano C, García-Vidal C, Rovira Tarrats M, Suárez-Lledó Grande M, González-Sierra P, Dueñas Gutiérrez C. Recommendations on the use of azole antifungals in hematology-oncology patients. *Rev Esp Quimioter*. 2023;36(3):236–258. doi: 10.37201/req/013.2023.
13. Moghnieh R, Khalil A, Bizri N, Francis N, Imad S, Mezher M, Mrad Z, Ibrahim J, Zahran K, Farroukh F, Itani M, Assaad A, Sinno L, Abdallah D, Ibrahim A. QTc prolongation during levofloxacin and triazole combination chemoprophylaxis: prevalence and predisposing risk factors in a cohort of hematopoietic cell transplantation recipients. *J Oncol Pharm Pract*. 2023;29(3):534–542. doi: 10.1177/10781552221074016.
14. Fradley MG, Moslehi J. QT prolongation and oncology drug development. *Card Electro-*

Electrocardiogram abnormalities in patients with hematological malignancies before and after high dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation

N.A. Potemkina¹ • M.G. Glezer¹ • P.S. Chomakhidze¹ • P.A. Zeynalova¹ • G.D. Petrova² • A.I. Novikova¹ • A.N. Gasymov¹ • M.G. Poltavskaya¹

Rationale: Electrocardiography (ECG) is an objective and widely available method for the diagnosis of cardiovascular disorders recommended for identification of abnormalities, including those in patients with malignancies. A few studies have been published on the assessment of changes in ECG over time in patients with hemoblastoses under high-dose chemotherapy (HDCT) with subsequent transplantation of autologous hematopoietic stem cells (autoHSCT).

Aim: To study ECG abnormalities before HDCT with autoHSCT and after treatment and their association with cardiac dysfunction in patients with hematological malignancies.

Materials and methods: This prospective cohort observational study included 71 patients with confirmed hemoblastoses. Before HDCT with autoHSCT and at the average of 20 weeks thereafter, a 12-lead standard ECG, echocardiography, and measurement of cardiac biomarkers (troponin T [TnT] and N-terminal pro-peptide of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) were performed. We assessed P wave abnormalities, PQ duration, QRS,

ST segment, and T wave. The following cut-off values were considered abnormal: duration of P wave above 110 ms, of PQ interval above 210 ms, of QRS above 110 ms. The QTc intervals were calculated according to Bazett and Fridericia. QTc above 450 ms in men and above 460 in women was considered as prolonged.

Results: After HDCT with autoHSCT, increased left ventricular myocardial mass index (LVMMI) was more commonly found in the patients with prolonged P wave (> 110 ms) at baseline ($\chi^2 = 7.214$; odds ratio (OR) 4.179; 95% confidence interval [CI] 1.425–12.250; $p = 0.015$), and increased left atrial volume index (LAVI) was more common for those with initially two-humped P wave ($\chi^2 = 11.169$; OR 19.231; 95% CI 2.064–179.212; $p = 0.004$). Before HDCT with autoHSCT, flattened T wave was present in 14 (19.7%) of the study patients. After the treatment, 8 (11.3%) of the patients demonstrated a new T wave abnormalities, associated with more frequent new TnT increase (> 14 pg/mL) ($\chi^2 = 7.945$; $p = 0.025$), as well as with increased LAVI ($p = 0.018$) and LVMMI ($p = 0.018$). Before HDCT

with autoHSCT, 10 (14.1%) of the study patients had a prolonged QTc interval, which correlated to the increased NT-proBNP level (> 125 pg/mL) ($r = 0.247$; $p = 0.038$). The assessment of the QTc length after HDCT with autoHSCT showed, that the increase of NT-proBNP levels by 1 pg/mL was associated with an increase of the QTc duration by 0.003 mc ($p = 0.027$).

Conclusion: In patients with hematological malignancies, baseline P wave abnormalities are the risk factor for increased LVMMI and LAVI after HDCT with autoHSCT. New T wave abnormalities and QTc prolongation after HDCT with autoHSCT are associated with the signs of myocardial injury and dysfunction.

Key words: autologous hematopoietic stem cell transplantation, autoHSCT, hematological malignancies, cardiovascular toxicity, electrocardiogram, ECG, QTc prolongation, P wave abnormality, ST-T segment abnormality, high dose chemotherapy, prospective cohort study



- physiol Clin. 2015;7(2):341–355. doi: 10.1016/j.ccep.2015.03.013.
15. Vandenberg B, Vandael E, Robyns T, Vandenberghe J, Garweg C, Foulon V, Ector J, Willems R. Which QT correction formulae to use for qt monitoring? *J Am Heart Assoc.* 2016;5(6):e003264. doi: 10.1161/JAHA.116.003264.
16. Chaverri-Fernández JM, Díaz-Madriz JP, Zavaleta-Monestel E, Cordero-García E, Falas-Mora A, Escalona-Rodríguez R. The risk of treatment-induced QT interval prolongation. *Farm Hosp.* 2022;46(3):116–120. doi: 10.7399/fh.11791.
17. Richardson DR., Parish PC, Tan X, Fabricio J, Andreini CL, Hicks CH, Jensen BC, Muluneh B, Zeidner JF. Association of QTc formula with the clinical management of patients with cancer. *JAMA Oncol.* 2022;8(11):1616–1623. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.4194.
18. Фашафша ЗЗ, Чомахидзе ПШ, Меситская ДФ, Новикова АИ, Потемкина НА, Суворов АЮ, Тюканова ЕС, Фатьянова АС, Агакина ЮС, Секачева МИ, Поддубская ЕВ, Копылов ФЮ. Дистанционный мониторинг интервала QT электрокардиограммы на фоне полихимиотерапии. *Кардиология.* 2023;63(5):12–18. doi: 10.18087/cardio.2023.5.n2261. Fashafsha ZZ, Chomakhidze PSh, Mesitskaya DF, Novikova AI, Potemkina NA, Suvorov AYU, Tyukanova ES, Fatyanova AS, Agakina YuS, Sekacheva MI, Poddubskaya EV, Kopylov PYU. Remote monitoring of the QT interval during polychemotherapy. *Kardiologiya.* 2023;63(5):12–18. Russian. doi: 10.18087/cardio.2023.5.n2261.
19. Потемкина НА, Глезер МГ, Зейналова ПА, Чомахидзе ПШ, Новикова АИ, Петрова ГД, Полтавская МГ. Структурно-функциональное состояние артерий у пациентов с гемобластомами до и после высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Альманах клинической медицины.* 2023;51(5):259–269. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-034. Potemkina NA, Glezer MG, Zeynalova PA, Chomakhidze PS, Novikova AI, Petrova GD, Poltavskaya MG. Arterial structure and function in patients with hemoblastoses before and after high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Almanac of Clinical Medicine.* 2023;51(5):259–269. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-034.

For citation: Potemkina NA, Glezer MG, Chomakhidze PS, Zeynalova PA, Petrova GD, Novikova AI, Gasymov AN, Poltavskaya MG. Electrocardiogram abnormalities in patients with hematological malignancies before and after high dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Almanac of Clinical Medicine.* 2024;52(2):55–65. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-010.

Received 15 April 2024; revised 06 May 2024; accepted 18 May 2024; published online 3 June 2024

Funding

The study was performed as a part of the thesis “Cardiovascular investigation methods in the assessment of the risk of high dose chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation in patients with hemoblastoses” supported by funds allocated by the Sechenov University for the approved research projects.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests related to publication of this manuscript.

Authors' contributions

N.A. Potemkina, Principal investigator, the study concept and design, data collection and management, analysis and interpretation of the results, statistical analysis, the paper concept and design, text writing and editing, approval of the final version of the manuscript; M.G. Glezer, the study concept and design, analysis and interpretation of the results, approval of the final version of the manuscript; P.S. Chomakhidze, the study concept and design, data collection and management, analysis and interpretation of the results, approval of the final version of the manuscript; P.A. Zeynalova and G.D. Petrova, provision of the study supplies, approval of the final version of the manuscript; A.I. Novikova, the methodology design; A.N. Gasymov, literature search, analysis and summarization; M.G. Poltavskaya, the study Director, statistical analysis, the paper concept and design, text writing and editing, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the paper before submission, agreed to be responsible for all aspects of the study and ensure that they have properly considered and solved all issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

Nadezhda A. Potemkina – Cardiologist, Postgraduate Student, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Institute of Clinical Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5296-9313>

✉ Ul. Trubetskaya 8/2, Moscow, 119048, Russian Federation. E-mail: na_potemkina@mail.ru

Maria G. Glezer – MD, PhD, Professor, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Institute of Clinical Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0995-1924>. E-mail: 287ast@mail.ru

Petr S. Chomakhidze – MD, PhD, Professor, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Institute of Clinical Medicine; Cardiologist, Department of Functional Diagnostics, University Clinical Hospital No. 1, Clinical Center¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1485-6072>. E-mail: petr7747@mail.ru

Pervin A. Zeynalova – MD, PhD, Hematologist, Professor, Chair of Oncology²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>. E-mail: zeynalova3@mail.ru

Galina D. Petrova – MD, PhD, Hematologist, Head of Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4207-2822>. E-mail: galina_petrova@bk.ru

Alena I. Novikova – Cardiologist, Assistant Professor, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Institute of Clinical Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2972-1795>. E-mail: novikova_a_i@staff.sechenov.ru

Artur N. Gasymov – Student¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9528-9578>. E-mail: gasymov.artur@yandex.ru

Maria G. Poltavskaya – MD, PhD, Professor, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Institute of Clinical Medicine; Cardiologist, Department of Cardiology for Patients with Myocardial Infarction, University Clinical Hospital No. 1, Clinical Center¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4463-2897>. E-mail: m.poltavskaya@yandex.ru

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); ul. Trubetskaya 8/2, Moscow, 119048, Russian Federation

² N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; Kashirskoe shosse 23, Moscow, 115522, Russian Federation



Оригинальная статья

Связь белков экзосом с эффективностью терморadioхимиотерапии у больных с избыточной массой тела и раком прямой кишки: пилотное проспективное когортное исследование

Юнусова Н.В.¹ • Сваровский Д.А.¹ • Коновалов А.И.¹ • Костромицкий Д.Н.² • Кондакова И.В.² • Усова А.В.² • Фролова И.Г.² • Сиденко Е.А.² • Какурина Г.В.² • Гердт Л.В.² • Григорьева А.Е.³ • Старцева Ж.А.²

Обоснование. Избыточная масса тела и особенно ожирение ассоциированы с риском развития и прогрессией колоректального рака. Можно предположить наличие многоплановых взаимодействий между опухолью и жировой тканью в процессе противоопухолевой терапии. Раковые клетки выделяют экзосомы – внеклеточные везикулы, которые влияют на микроокружение опухоли и способствуют ее прогрессии или регрессии. Присутствие факторов транскрипции / трансляции / фолдинга (белков теплового шока (HSPs), матриксных металлопротеиназ (MMPs) и их ингибиторов (TIMPs) в составе экзосом, секретируемых облученными клетками и клетками, подвергшимися гипертермии, отражает адаптацию клеток к условиям теплового и радиационного стресса.

Цель – проанализировать уровень MMPs, TIMP1 и HSPs на CD9-позитивных (CD9⁺) экзосомах и экзосомах адипоцитарного происхождения (FABP4⁺) у больных с избыточной массой тела / ожирением и раком прямой кишки (РПК) на фоне терморadioхимиотерапии (ТРХТ) во взаимосвязи с ее непосредственной эффективностью.

Материал и методы. В пилотном проспективном когортном исследовании с 2021 г. участвуют 20 пациентов (из них 8 мужчин; медиана возраста – 59,0 [52,0; 63,0] лет, индекса массы тела – 29,6 [28,5; 33,1] кг/м²) с морфологически верифицированным РПК (стадии Т3-4N0M0 и Т3-4N1M0, степень дифференцировки опухоли G1–G3).

Больные получали ТРХТ: дистанционную гамма-терапию (разовая очаговая доза – 2 Гр, 1 фракция/сут, 5 раз/нед, суммарная очаговая доза – 54 Гр) и химиотерапию капецитабином (825 мг/м², 2 раза/сут) в сочетании с локальной гипертермией (42–44 °С, 60 мин., 3 раза/нед, 10 сеансов). Эффективность ТРХТ оценивали по критериям RECIST 1.1 и ESGAR. Забор крови для получения экзосом у больных РПК проводили до начала лечения (точка 1), в середине курса ТРХТ (точка 2), через 6–10 нед. после окончания ТРХТ (точка 3) и через 6 мес. после точки 1 (точка 4). Малые внеклеточные везикулы из плазмы крови больных выделяли методом ультрафильтрации с двойным ультрацентрифугированием. Для характеристики изолированных экзосом использовали трансмиссионную электронную микроскопию, анализ траектории наночастиц (NTA) и проточную цитометрию.

Результаты. После ТРХТ у 13 из 20 больных РПК зарегистрирована полная регрессия, у 7 – частичная регрессия или стабилизация процесса. Выявлены 4 субпопуляции CD9⁺ и FABP4⁺ экзосом, ассоциированных с эффективностью ТРХТ: CD9⁺MMP2⁺, CD9⁺MMP2⁺9⁺TIMP1⁺, CD9⁺MMP2⁺9⁺TIMP1⁻, FABP4⁺MMP2⁺9⁺TIMP1⁺. По сравнению с экзосомами CD9⁺, адипоцитарные везикулы (FABP4⁺) экспрессировали статистически значимо больше MMP2 (p = 0,026), однако среди них практически не было везикул с сочетанной экспрессией желатиназ MMP2 и MMP9.

Экспрессия HSPs на циркулирующих экзосомах на этапах ТРХТ не ассоциировалась с типом везикул и непосредственной эффективностью терапии.

Заключение. Экспрессия MMPs и TIMP1 на экзосомах CD9⁺ и FABP4⁺ ассоциируется с эффективностью ТРХТ. В перспективе везикулярные маркеры могут быть использованы для построения прогностических моделей, выявления группы больных с неблагоприятным прогнозом, персонализации подходов к лечению и динамическому наблюдению.

Ключевые слова: экзосомы опухолевых клеток, адипоцитарные внеклеточные везикулы, ожирение и избыточная масса тела, рак прямой кишки (РПК), терморadioхимиотерапия, ответ опухоли, предикторы эффективности терапии

Для цитирования: Юнусова НВ, Сваровский ДА, Коновалов АИ, Костромицкий ДН, Кондакова ИВ, Усова АВ, Фролова ИГ, Сиденко ЕА, Какурина ГВ, Гердт ЛВ, Григорьева АЕ, Старцева ЖА. Связь белков экзосом с эффективностью терморadioхимиотерапии у больных с избыточной массой тела и раком прямой кишки: пилотное проспективное когортное исследование. Альманах клинической медицины. 2024;52(2):66–76. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-013.

Поступила 31.01.2024; доработана 06.05.2024; принята к публикации 05.06.2024; опубликована онлайн 05.07.2024



Юнусова Наталья Валерьевна – д-р мед. наук, профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4595-4177>. E-mail: BochkarevaNV@oncology.tomsk.ru

Сваровский Дмитрий Андреевич – ассистент кафедры биохимии и молекулярной биологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8985-009X>
✉ 634050, г. Томск, Московский тракт, 2, Российская Федерация. E-mail: svarovsky.d.a@gmail.com

Коновалов Артем Игоревич – канд. мед. наук, ассистент кафедры хирургии с курсом мобилизационной подготовки и медицины катастроф¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1269-9421>. E-mail: oncology-group@yandex.ru

Костромичий Дмитрий Николаевич – канд. мед. наук, науч. сотр. отделения абдоминальной онкологии²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5691-2349>. E-mail: d.n.kostromitsky@gmail.com

Кондакова Ирина Викторовна – д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией биохимии опухолей²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0947-8778>. E-mail: kondakova@oncology.tomsk.ru

Усова Анна Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения лучевой диагностики²; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1679-010X>. E-mail: afina.tsk@gmail.com

Фролова Ирина Георгиевна – д-р мед. наук, профессор, зав. отделением лучевой диагностики²; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5227-006X>. E-mail: FrolovalG@oncology.tomsk.ru

Сиденко Евгения Александровна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. лаборатории биохимии опухолей²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5838-9459>. E-mail: sidenkoevgeniyaaleksandrovna@gmail.com

Какурина Гелена Валерьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории биохимии опухолей²;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4506-9429>. E-mail: kakurinagv@oncology.tomsk.ru

Гердт Любовь Викторовна – канд. мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии²; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3394-9185>. E-mail: lyu-gerdt@yandex.ru

Григорьева Алина Евгеньевна – канд. биол. наук, мл. науч. сотр. группы микроскопических исследований³; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9853-223X>. E-mail: feabelit@mail.ru

Старцева Жанна Александровна – д-р мед. наук, зав. отделением радиотерапии²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4345-7719>. E-mail: zhanna.alex@rambler.ru

¹ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; 634050, г. Томск, Московский тракт, 2, Российская Федерация

² Научно-исследовательский институт онкологии – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; 634009, г. Томск, Кооперативный пер., 5, Российская Федерация

³ ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН); 630090, г. Новосибирск, пр-т Ак. Лаврентьева, 8, Российская Федерация

Одним из возможных подходов к решению проблемы повышения эффективности и расширению и/или изменению показаний к применению терморadioтерапии и гипертермии в комплексной терапии злокачественных новообразований может быть поиск молекулярных маркеров, связанных с ответом опухоли на лечение. В формировании микроокружения опухоли участвуют циркулирующие внеклеточные везикулы (ВВ), которые могут интернализировать (поглощать) широкий спектр клеток: моноцитарно-макрофагального ряда, лимфоциты, фибробласты, эндотелиоциты, адипоциты, стволовые, прогениторные, опухолевые клетки. Тем самым в опухоли модулируется воспалительный ответ, запускается дифференцировка стволовых и прогениторных клеток, формируются преметастатические ниши. Под воздействием рентгеновского облучения различные типы опухолевых клеток секретируют малые везикулы (экзосомы) [1, 2]. Присутствие факторов транскрипции, трансляции, фолдинга (например, белков теплового шока (HSPs) и убиквитин-зависимой дегградации белков, матриксных металлопротеиназ (MMPs) и их тканевого ингибитора 1-го типа (TIMP1) в составе экзосом, секретируемых как облученными клетками, так и подвергшимися гипертермии, отражает адаптацию клеток к условиям теплового и радиационного стресса [3, 4]. Важность идентификации

таких маркеров обусловлена данными о том, что экзосомы вовлечены в реализацию так называемого эффекта свидетеля, когда радиационные повреждения находят в клетках, которые не подвергались облучению [5]. На примерах многих опухолевых клеточных культур показано, что некоторые экзосомальные некодирующие РНК (miR-95-5p, circ-METRN, miR-199-5p, miR-124, miR-506) и белки (Beclin-1, LC3B, HSP70) вовлечены в различные механизмы радиорезистентности и терморadioрезистентности [4, 5]. Однако список экзосомальных и сывороточных маркеров, использующихся в клинической практике или имеющих перспективы клинического применения для оценки радиорезистентности опухоли, весьма ограничен (исследование экспрессии матричной РНК и протеина LRP-1, копияности генов *H2AX* и *RBBP8*, циркулирующей ДНК), а предлагаемые методы сложны и маловоспроизводимы [6, 7].

Избыточная масса тела и особенно ожирение – доказанные факторы риска развития колоректального рака. Наличие ожирения, часто в сочетании с другими метаболическими нарушениями (гиперинсулинемия, гипертриглицеридемия, сахарный диабет 2-го типа), ассоциировано не только с риском, но и с прогрессией опухолей данной локализации [8, 9]. Так как жировая ткань человека состоит из адипоцитов и стромы сложного клеточного состава, эти клетки могут секретировать

в межклеточное пространство, а затем и в кровь везикулы различного происхождения. К маркерным мембранным белкам экзосом относят тетраспанины CD63, CD9, CD81 и CD82. Их экспрессируют мажорные фракции циркулирующих экзосом тромбоцитарного, эритроцитарного, лейкоцитарного и эндотелиального происхождения. Методы проточной цитометрии высокого разрешения, иммунопреципитации в сочетании с вестерн-блоттингом позволяют охарактеризовать не только общую фракцию циркулирующих везикул, но и минорные субпопуляции, включая популяцию везикул адипоцитарного происхождения [10]. В качестве маркеров таких везикул ряд авторов предлагает PPAR-гамма, FABP4 (белок, связывающий жирные кислоты 4), PLIN1 (перилиптин-1), PREF-1 (преадипоцитарный фактор-1) [10–12]. Эти белки не являются строго специфичными для клеток жировой ткани, поскольку их могут синтезировать также некоторые иммунные клетки (в частности, макрофаги). Однако протеин FABP4 – популярный и часто используемый маркер адипоцитарных везикул [10–12].

Цель исследования – проанализировать уровень MMPs, TIMP1 и HSPs на CD9-позитивных (CD9⁺) экзосомах и экзосомах адипоцитарного происхождения (FABP4⁺) у больных с избыточной массой тела / ожирением и раком прямой кишки (РПК) на фоне терморадиксимиотерапии (ТРХТ) во взаимосвязи с ее непосредственной эффективностью.

Материал и методы

На базе Научно-исследовательского института онкологии (НИИ онкологии) – филиала ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (ТНИМЦ) и ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (СибГМУ) в период с 2021 года по настоящее время проводится пилотное проспективное когортное исследование для изучения возможности использования экспрессии MMPs и HSPs на экзосомах плазмы крови в качестве перспективных предикторов эффективности ТРХТ у больных РПК с избыточной массой тела и ожирением. В исследование включены 20 больных (медиана возраста – 59,0 [52,0; 63,0] лет; 8 мужчин и 12 женщин) с морфологически верифицированным раком средне- и нижнеампулярного отдела прямой кишки, которые до начала лечения имели избыточную массу тела / ожирение (медиана индекса массы тела составила 29,6 [28,5; 33,1]; расчет по формуле Кетле). Диагноз заболевания устанавливали по данным эндоскопического исследования

(фиброколоноскопия) с биопсией и последующим морфологическим исследованием материала, магнитно-резонансной томографии (МРТ) таза. Четыре пациента имели стадию заболевания T3–4N0M0, 16 – T3–4N1M0; по степени дифференцировки опухоли было следующее распределение: G1 – 4 пациента, G2 – 9, G3 – 7.

Все пациенты получали дистанционную гамма-терапию на аппарате Theratron Equinox (Best Theratronics Ltd., Канада) с энергией падающего фотона 1,25 МэВ, в стандартном режиме фракционирования (разовая очаговая доза – 2 Гр, 1 фракция/сут, 5 раз/нед, суммарная очаговая доза – 54 Гр). Курс дистанционной лучевой терапии проводили на фоне повышения чувствительности опухолевых тканей к ионизирующему излучению (радиомодификация) капецитабином (825 мг/м², 2 раза/сут с 12-часовым интервалом) в сочетании с локальной гипертермией (3 раза/нед, за 30 мин. до сеанса лучевой терапии, в диапазоне 42–44 °С в течение 60 мин., всего 10 сеансов) с использованием аппарата Celsius TCS (Celsius42 GmbH, Германия). Эффективность лечения оценивали через 6–10 нед. после завершения ТРХТ с использованием критериев RECIST 1.1 (англ. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – критерии оценки ответа солидных опухолей) и ESGAR (англ. European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology – Европейское общество желудочно-кишечной и абдоминальной радиологии). В интервале между завершением курса ТРХТ и контрольным обследованием больные получали 3 курса консолидирующей химиотерапии по схеме XELOX (оксалиплатин и капецитабин).

Для оценки объективного ответа на ТРХТ проводили комплексное инструментальное обследование. При эндоскопическом исследовании прямой кишки определяли изменение расстояния дистального полюса опухоли от Z-линии, протяженности опухолевого процесса, объема экзофитного компонента опухоли, степени выраженности лучевой ректопатии. С помощью МРТ оценивали динамику линейных размеров опухоли, объема экзофитного компонента, степени инвазии опухоли в стенку кишки (компонент pT), вовлеченности в опухолевый процесс смежных с прямой кишкой органов и тканей, размеров и количества измененных лимфатических узлов. Как полный ответ на лечение по данным МРТ трактовали отсутствие измеримых опухолей, наличие фиброза в ложе опухоли без зон средней интенсивности МР-сигнала на T2-взвешенных изображениях (mrTRG), без повышения сигнала на диффузионно-взвешенных изображениях (DWI) и без патологического



ограничения диффузии на картах измеряемого коэффициента диффузии (ADC). У пациентов с частичным ответом или стабилизацией определялась остаточная опухолевая ткань, участки фиброза и участки с высоким сигналом на DWI, соответствующие зоне низкого сигнала на картах ADC. При полной клинико-морфологической регрессии первичной опухоли пациентам не проводили хирургического лечения и они находились под динамическим наблюдением. При частичной регрессии или стабилизации первичной опухоли операцию выполняли через 6–10 нед. после окончания химиолучевой терапии.

Забор крови для получения экзосом у больных РПК выполняли в четырех точках: точка 1 – до начала лечения, 2 – в середине курса ТРХТ, 3 – через 6–10 нед. после окончания ТРХТ, 4 – через 6 мес. после точки 1. Введение контрольной точки 3 представляется целесообразным, поскольку в этот срок полностью реализуется эффект от проведенного курса ТРХТ и достигаются максимальные показатели непосредственной эффективности лечения. Кроме того, согласно действующим клиническим рекомендациям Минздрава России по РПК, с целью своевременной диагностики прогрессирования заболевания в первые 1–2 года после лечения контрольное обследование следует проводить каждые 3–6 мес¹. В нашем исследовании точка 4 укладывалась в рекомендованные сроки обследования, при этом нами было получено подтверждение полной клинико-морфологической регрессии РПК.

Малые ВВ из плазмы крови больных выделяли методом ультрафильтрации с двойным ультрацентрифугированием на ультрацентрифуге Optima MAX-XP (Beckman Coulter, США) [13]. В соответствии с рекомендациями ISEV (англ. International Society for Extracellular Vesicles – Международное общество по изучению внеклеточных везикул) от 2018 г. для подтверждения везикулярной морфологии выполняли трансмиссионную электронную микроскопию на электронном микроскопе JEM-1400 (JEOL Ltd., Япония) [14]. Размер и концентрацию экзосом в препаратах оценивали с использованием трекового анализа (англ. nanoparticle tracking analysis, NTA) на приборе NanoSight 393 NS300 (Malvern, США), а уровень мажорных траспанинов CD63, CD81 и CD9 – методом проточной цитометрии. Анализ сочетания экспрессии HSP60, HSP27, HSP90 и MMPs на поверхности экзосом CD9⁺ и FABP4⁺ осуществляли на проточном цитофлуориметре высокого разрешения CytoFLEX (Beckman Coulter, США). Аликвоты экзосом (около 30 мкг белка) инкубировали с 3×10^5 анти-CD9 или

анти-FABP4 латексными частицами в 150 мкл фосфатно-буферного солевого раствора (PBS) при 4 °С в течение ночи при осторожном перемешивании (400 об/мин) и затем блокировали в 0,2 М глицерине в течение 30 мин. После отмывки комплексов PBS для блокирования неспецифического связывания использовали human BD Fc Block (564219, BD, США). Далее в течение 20 мин. при комнатной температуре комплексы окрашивали антителами анти-HSP60-PE (2 мкл на тест, FAA822Hu41, Cloud-Clone Corp., Китай), анти-HSP27-FITC (2 мкл на тест, FAA693Hu81, Cloud-Clone Corp., Китай) и анти-HSP90-APCФ (2 мкл на тест, FAA863Hu51, Cloud-Clone Corp.). Анализ субпопуляций MMP9/MMP2/TIMP1 на везикулах выполняли аналогично. Использовали антитела анти-TIMP1-APC (2 мкл на тест, FAA522Hu51, Cloud-Clone Corp., Китай), анти-MMP2-PE (2 мкл на тест, FAA100Hu41, Cloud-Clone Corp., Китай) и анти-MMP9-FITC (2 мкл на тест, FAA553Hu81, Cloud-Clone Corp., Китай). Полученные данные проанализировали с помощью программы CytExpert 2.0 Software. Уровень белка в выделенных везикулах оценивали флуориметрическим методом [15] в собственной модификации. Для определения белка смешивали 10 мкл препаратов везикул с 3 мкл лизис-буфера (0,25 М Tris-HCl, 8% SDS, 0,2 М DTT, pH 6,8) на льду (10 мин.), кипятили при 95 °С в течение 10 мин. После краткого центрифугирования при 12 000 g в течение 10 мин. весь надосадок смешивали с 3 мкл раствора флуорескамина (3 мг/мл, CAS 38183, BLD Pharm, Китай) в диметилсульфоксиде. Измерение проводили на ридере для визуализации клеток Agilent BioTek Cytation 1 Cell Imaging Multimode Reader (Biotek, США), длина волны возбуждения 365 нм, длина волны испускания 470 нм. Предварительно строили калибровку с использованием водных стандартов трипсина (кристаллический порошок лиофилизированный, 10 мг фл).

Исследование одобрено этическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ (протокол № 5 от 10.02.2019). Информированное согласие получено от всех пациентов, участвовавших в исследовании. В работе соблюдались положения Хельсинкской декларации.

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения Statistica 10.0 (TIBCO Software Inc., США). Для всех видов анализа статистически значимыми приняли различия при уровне $p < 0,05$. Для проверки нормальности распределения исследуемых выборок применяли критерий Шапиро – Уилка. Данные представляли в виде медианы и интерквартильного размаха

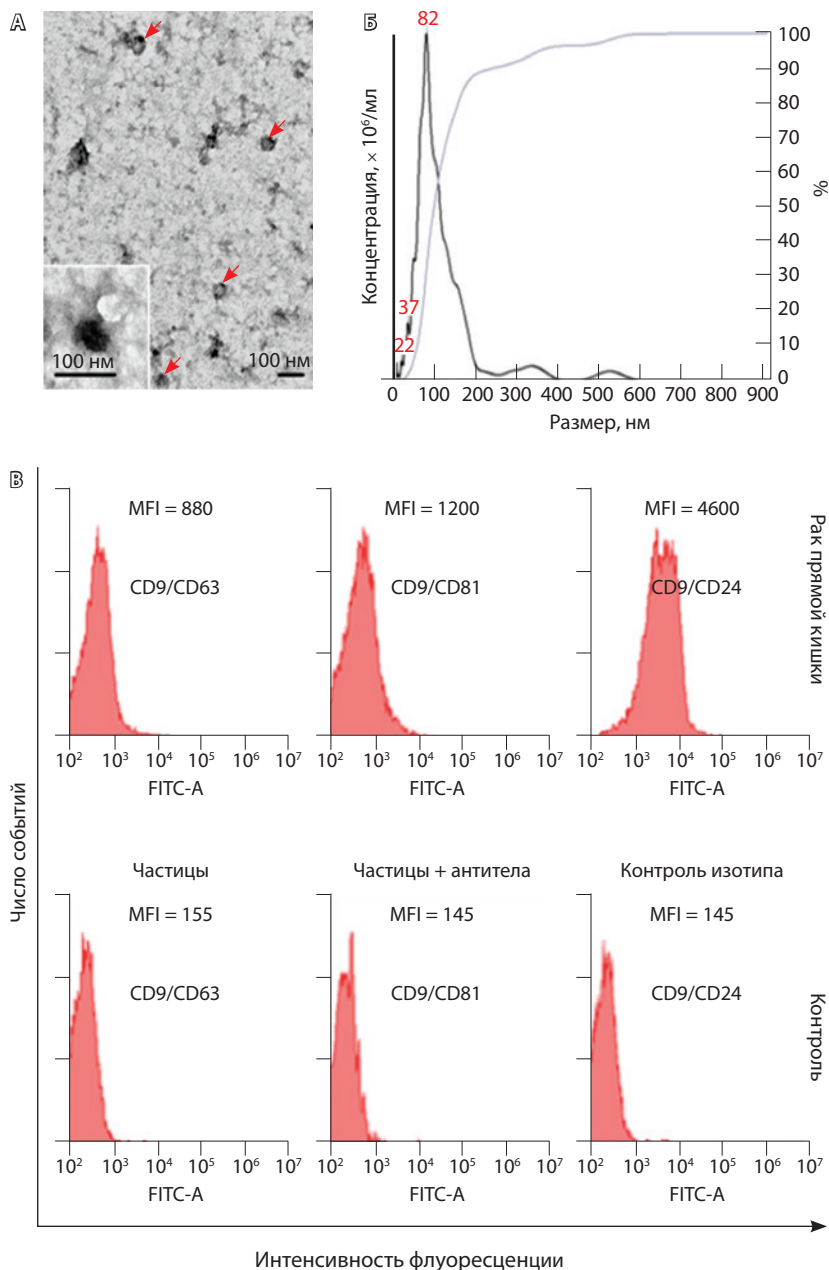


Рис. 1. Идентификация изолированных внеклеточных везикул, выделенных у больных раком прямой кишки: **А** – трансмиссионная электронная микроскопия (TEM): видны везикулы ≤ 100 нм (стрелки), на вставке – малые внеклеточные везикулы; **Б** – анализ траекторий наночастиц (NTA): распределение размеров внеклеточных везикул; **В** – проточная цитометрия: экспрессия тетраспанинов CD63, CD81 и CD24 на CD9-положительных везикулах, репрезентативные значения медианы интенсивности флуоресценции (MFI)

(Me [Q1; Q3]). Для оценки статистической значимости вариаций признака (популяций везикул) в динамике измерений использовали непараметрический критерий Фридмана для связанных выборок. Для решения задачи выявления субпопуляций

везикул, изменения которых в динамике ТРХТ были ассоциированы с непосредственным ответом опухоли на лечение, применяли дискриминантный анализ. На рисунках показан уровень значимости (p) критерия лямбда Уилкса для дискриминантной модели.

Результаты

Для характеристики изолированных экзосом использовали трансмиссионную электронную микроскопию, анализ траектории наночастиц (NTA) и проточную цитометрию (рис. 1). Электронная микроскопия в препаратах везикул, приготовленных из тканей исследуемых больных РПК, позволила выявить четко структурированные чашеобразные объекты с низкой электронной плотностью и сохранными мембранами (см. рис. 1А), при этом их морфология не отличалась от таковой у экзосом в препаратах от больных другими видами рака [13]. В препаратах практически не было ВВ крупнее 100 нм (см. рис. 1 Б); везикулы экспрессировали мажорные тетраспанины и CD24 (см. рис. 1 В).

Уровни субпопуляций экзосом CD9⁺ и FABP4⁺ у пациентов с РПК с избыточной массой тела и ожирением в динамике проведения ТРХТ отражены в таблице. В основном изменения субпопуляций везикул имели волнообразный характер, однако для части популяций (CD9⁺MMP9⁺ и HSP60⁺27⁺90⁻) выявлено четкое снижение показателей при проведении ТРХТ. У 13 из 20 больных зарегистрирована полная регрессия, у 7 – частичная регрессия или стабилизация процесса.

При проведении дискриминантного анализа выявлены 4 популяции экзосом (как CD9⁺, так и FABP4⁺), ассоциированные с непосредственной эффективностью ТРХТ у больных РПК (рис. 2). Интересно отметить, что экспрессия HSPs на экзосомах не ассоциировалась с непосредственной эффективностью ТРХТ.

Далее мы провели сравнение экспрессии MMPs, TIMP1 и HSPs на ВВ на этапах ТРХТ отдельно на CD9⁺ и FABP4⁺ везикулах без разделения на группы больных с различным непосредственным эффектом терапии (рис. 3). Адипоцитарные везикулы (FABP4⁺), детектируемые с помощью проточной цитометрии с использованием метода непрямой детекции с сорбцией на латексных частицах, у больных РПК на этапах ТРХТ экспрессируют статистически значимо больше MMP2 по сравнению с CD9⁺ везикулами (см. рис. 3А), однако среди адипоцитарных везикул практически не было частиц с сочетанной экспрессией желатиназ MMP2 и MMP9 (см. рис. 3Б).



Динамика содержания маркеров HSPs, MMPs и TIMP-1 на CD9-позитивных и FABP4-позитивных внеклеточных везикулах на разных этапах терморadioхимиотерапии и после нее

Популяция внеклеточных везикул	Содержание (%) маркеров в контрольных точках измерения				P
	1	2	3	4	
CD9⁺					
HSP60 ⁺	22,4 [9,25; 30,7]	13,7 [10,7; 14,6]	25,0 [15,2; 62,0]	10,6 [9,06; 11,5]	0,085
HSP60 ⁺ 27 ⁺ 90 ⁻	15,0 [3,84; 25,7]	19,9 [11,7; 32,1]	2,77 [0,34; 38,8]	17,5 [12,5; 37,5]	0,166
HSP60 ⁺ 27 ⁻ 90 ⁻	84,86 [73,9; 95,8]	74,7 [67,8; 88,2]	96,8 [60,6; 99,6]	82,2 [56,7; 87,1]	0,171
MMP2 ⁺	3,84 [2,71; 4,29]	4,12 [2,46; 6,27]	3,66 [2,55; 5,36]	3,79 [2,00; 5,60]	0,801
MMP2 ⁺ 9 ⁺ TIMP1 ⁺	10,8 [0,54; 17,6]	0,29 [0,14; 16,7]	8,90 [0,35; 15,4]	6,23 [0,89; 15,6]	0,539
MMP2 ⁺ 9 ⁺ TIMP1 ⁻	10,8 [3,14; 17,2]	2,03 [1,45; 14,3]	4,19 [0,97; 15,1]	7,59 [3,475; 16,4]	0,614
MMP2 ⁺ 9 ⁻ TIMP1 ⁺	14,9 [10,3; 16,6]	14,5 [8,54; 19,0]	13,8 [12,9; 22,6]	17,3 [12,4; 21,3]	0,213
MMP9 ⁺	5,52 [4,43; 7,75]	3,00 [2,23; 3,19]	3,08 [2,41; 4,57]	3,59 [3,07; 5,07]	0,045
MMP9 ⁺ 2 ⁺ TIMP1 ⁺	15,9 [6,71; 26,0]	6,82 [4,58; 18,0]	7,13 [5,42; 15,2]	9,36 [6,29; 11,2]	0,048
FABP4⁺					
HSP60 ⁺	26,0 [18,2; 37,5]	31,6 [17,6; 41,3]	38,2 [30,6; 63,0]	22,2 [18,5; 29,9]	0,012
HSP60 ⁺ 27 ⁺ 90 ⁻	13,3 [9,33; 28,5]	10,7 [8,25; 23,0]	7,34 [1,02; 30,2]	6,27 [4,44; 12,5]	0,146
HSP60 ⁺ 27 ⁻ 90 ⁻	86,6 [71,3; 90,1]	89,1 [76,9; 91,4]	92,5 [69,7; 98,9]	93,5 [87,3; 95,5]	0,843
MMP2 ⁺	6,73 [5,01; 17,98]	7,995 [5,275; 15,8]	7,75 [5,69; 16,29]	8,33 [6,12; 8,73]	0,764
MMP2 ⁺ 9 ⁺ TIMP1 ⁺	4,49 [0,23; 5,85]	4,065 [0,095; 5,82]	4,64 [0,29; 6,45]	3,68 [0,17; 3,78]	0,567
MMP2 ⁺ 9 ⁺ TIMP1 ⁻	1,83 [1,27; 2,77]	2,685 [0,73; 4,735]	1,89 [1,18; 4]	1,36 [0,72; 1,96]	0,543
MMP2 ⁺ 9 ⁻ TIMP1 ⁺	21,4 [16,4; 34,7]	21,3 [16,6; 26,5]	24,4 [11,8; 36,4]	22,7 [10,4; 23,2]	0,631
MMP9 ⁺	1,39 [1,06; 7,13]	1,66 [1,255; 5,39]	1,79 [1,38; 6,89]	1,69 [1,5; 3,34]	0,321
MMP9 ⁺ 2 ⁺ TIMP1 ⁺	5,66 [3,65; 8,07]	4,24 [2,87; 6,92]	7,99 [5,71; 9,91]	5,58 [5,34; 6,22]	0,124

Контрольные точки измерений: 1 – до начала лечения, 2 – в середине курса терморadioхимиотерапии (ТРХТ), 3 – через 6–10 нед. после окончания ТРХТ, 4 – через 6 мес. после точки 1

P – уровень статистической значимости вариаций признака по критерию Фридмана

Данные представлены в виде медианы и межквартильного диапазона (Ме [Q1; Q3]) относительных (%) значений

Обсуждение

И радиация, и гипертермия, будучи методами локального воздействия на опухоль, приводят к гиперпродукции экзосом с измененным составом. Определенная противоопухолевая активность малых ВВ (экзосом), происходящих от опухолевых и неопухолевых клеток, подвергшихся гипертермии или гипертермии в сочетании с химиотерапией, показана во многих исследованиях [16–18].

Механизмы такой активности изучены достаточно плохо, однако есть данные, что они ассоциированы с проявляющимся в этих условиях свойством экзосом накапливать и транспортировать до опухолевых клеток комплекс хемокинов, HSPs, микроРНК, которые в свою очередь способствуют апоптозу, индуцируют перераспределение фракций лимфоцитов и пр. [16–18]. Мембрана ВВ наряду с тетраспанинами и интегринами содержит

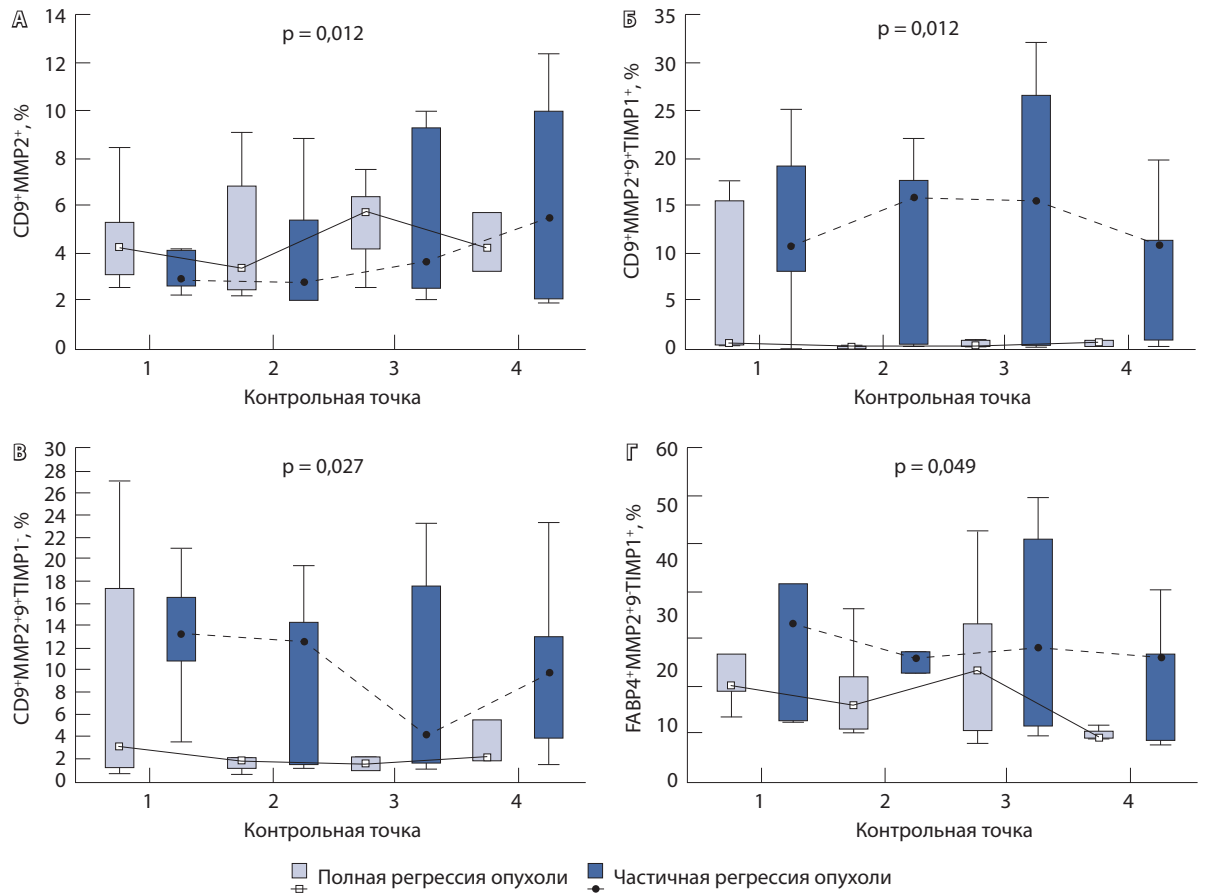


Рис. 2. Экспрессия MMPs и TIMP1 на CD9-позитивных (**А, Б, В**) и FABP4-позитивных (**Г**) везикулах в образцах, взятых у больных раком прямой кишки, в зависимости от эффективности терморadioхимиотерапии (ТРХТ); p – уровень значимости критерия лямбда Уилкса для дискриминантной модели; контрольные точки измерений: 1 – до начала лечения, 2 – в середине курса ТРХТ, 3 – через 6–10 нед. после окончания ТРХТ, 4 – через 6 мес. после точки 1

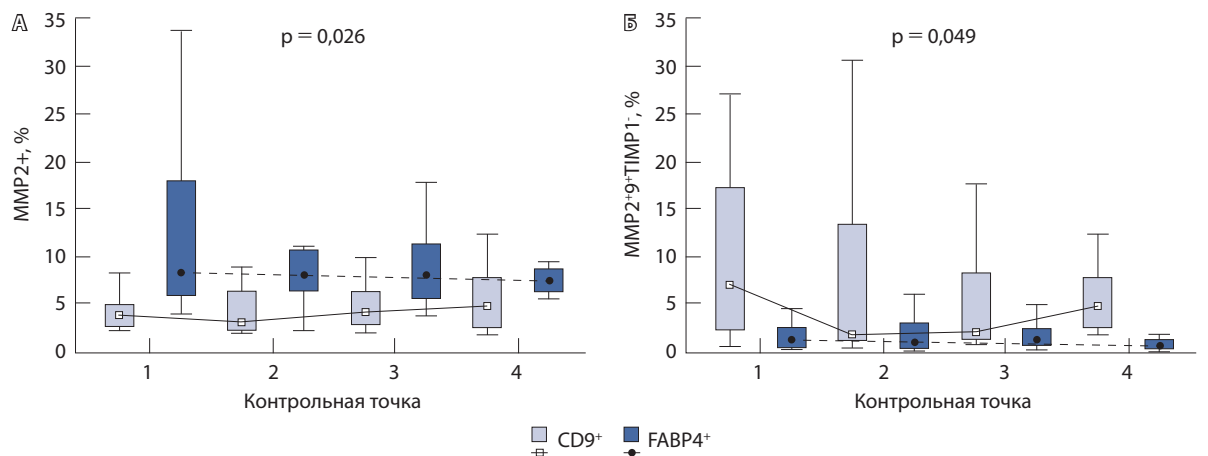


Рис. 3. Экспрессия MMPs и TIMP1 на CD9-позитивных и FABP4-позитивных экзосомах в образцах, взятых у больных раком прямой кишки, в динамике проведения терморadioхимиотерапии (сумма всех исходов); **А** – сравнение экспрессии субпопуляций MMP2+; **Б** – сравнение экспрессии субпопуляций MMP2+9+TIMP1+; p – уровень значимости критерия лямбда Уилкса для дискриминантной модели; контрольные точки измерений: 1 – до начала лечения, 2 – в середине курса ТРХТ, 3 – через 6–10 нед. после окончания ТРХТ, 4 – через 6 мес. после точки 1



комплекс протеаз: ADAM-протеазы, MMPs. Гиперэкспрессия желатиназ MMP2/MMP9 после инкубации опухолевых клеток-реципиентов с везикулами / экзосомами от облученных клеток-доноров рассматривается в качестве одного из основных механизмов эффекта свидетеля [3, 19]. Проангиогенные белки семейства MMPs, которые экспрессируются на адипоцитарных везикулах, с одной стороны, могут отражать активацию ангиогенеза в опухоли, а с другой – участвуют в ремоделировании стромы опухоли и способствуют опухолевой прогрессии. Гиперэкспрессия TIMP1, ингибитора MMPs, характерна для адипоцитов. Как растворимый белок, секретируемый во внеклеточную среду, TIMP1 обнаруживается в большинстве тканей и жидкостей организма. CD63 также был идентифицирован как рецептор TIMP1 вместе с $\beta 1$ -интегрином, который формирует супрамолекулярный комплекс, расположенный на поверхности эпителиальных клеток молочной железы человека [20].

Источником везикул CD9⁺, как полагает большинство исследователей, являются практически все клетки организма, поскольку CD9 – универсальный маркер ВВ (наряду с CD63, CD81), тогда как адипоцитарные везикулы представлены преимущественно FABP4⁺. Везикулы, продуцируемые облученными клетками опухоли и параректальной клетчаткой, поглощаются опухолью непосредственно или поступают в кровь и поглощаются адипоцитами и адипоцитарными макрофагами дистанционно. Это, в свою очередь, может вести к измененной секреции FABP4⁺ (адипоцитарных) везикул, которые также могут интернализироваться опухолью и приводить к ее регрессии [21] (рис. 4).

Доказательства этой гипотезы представлены на уровне *in vitro* и *in vivo* моделей и их сочетания [22–24], однако на клиническом материале эти механизмы не изучены, что послужило одной из задач настоящего исследования. Несмотря на данные литературы о вовлеченности гормонов жировой ткани, адипоцитарных везикул, микроРНК адипоцитарного происхождения в прогрессию опухолей у человека при ожирении [25], невозможно предсказать, какие именно популяции циркулирующих экзосом будут ассоциированы с непосредственной эффективностью ТРХТ у больных РПК. Полученные нами результаты свидетельствуют о четкой взаимосвязи динамики отдельных субпопуляций экзосом, как CD9⁺, так и FABP4⁺, с непосредственной эффективностью ТРХТ у больных РПК с избыточной массой тела и ожирением. В перспективе необходимо построение прогностических

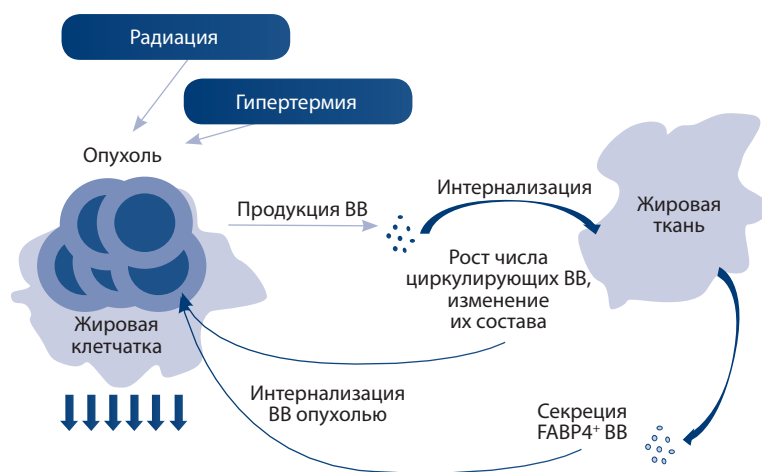


Рис. 4. Схема взаимодействия опухоли и жировой ткани посредством внеклеточных везикул (ВВ) в условиях лучевой терапии и гипертермии; FABP4⁺ – маркер адипоцитарных ВВ

моделей для этой группы больных с учетом данных по везикулярным маркерам. Возможно, везикулярные предикторы были бы полезны для выявления группы больных РПК с неблагоприятным общим прогнозом. В целом это позволило бы персонализировать подходы к лечению и динамическому наблюдению больных с местнораспространенным средне- и нижеампулярным РПК.

Ограничения исследования


К ограничениям данного исследования следует отнести небольшой объем выборки, что обусловлено тщательным подбором больных и изучением показателей на экзосомах в динамике ТРХТ. Еще одно ограничение исследования: при построении дискриминантных моделей количественные переменные, характеризующие популяции везикул в разных контрольных точках, включались как независимые переменные. Таким образом, в настоящее время проведенный анализ не учитывает возможное влияние индивидуальной динамики экспрессии белков у пациентов.

Заключение

Одним из подходов к решению проблемы повышения эффективности термордиотерапии / ТРХТ в комплексной терапии злокачественных новообразований может быть поиск молекулярных маркеров, ассоциированных с ее непосредственной эффективностью. В отобранной группе больных РПК с избыточной массой тела и ожирением нами выявлены 4 субпопуляции CD9⁺ и FABP4⁺ экзосом, ассоциированных с эффективностью ТРХТ. Адипоцитарные везикулы на фоне ТРХТ экспрессируют статистически



значимо больше MMP2 по сравнению с везикулами CD9⁺. При этом среди адипоцитарных везикул практически нет экзосом с сочетанной экспрессией желатиназ MMP2 и MMP9. Экспрессия HSPs на циркулирующих экзосомах на этапах ТРХТ

не ассоциировалась с непосредственной эффективностью лечения и с типом везикул. В перспективе необходимо построение прогностических моделей для группы больных РПК с ожирением с учетом данных по везикулярным маркерам. 

¹ Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Рак прямой кишки». 2022. Пункт 5 «Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики» [Интернет]. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/554_3?ysclid=lxsy9lb5wk254881161.

Дополнительная информация

Финансирование

Исследование выполнено за счет средств гранта Российского научного фонда № 23-25-00085.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Н.В. Юнусова и Ж.А. Старцева – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста; Д.А. Сваровский, А.И. Коновалов, Д.Н. Костромицкий,

Л.В. Гердт – выполнение проточной цитометрии, курация пациентов на этапах лечения, анализ полученных данных; Г.В. Какурина – статистический анализ полученных данных; Н.В. Юнусова, И.В. Кондакова, И.Г. Фролова – анализ полученных данных; Е.А. Сиденко – определение белка в выделенных везикулах, анализ полученных данных; А.В. Усова – оценка эффективности терапии по RECIST и ESGAR, написание статьи; А.Е. Григорьева – цитологическое исследование препаратов, анализ полученных данных. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

- Jabbari N, Nawaz M, Rezaie J. Ionizing radiation increases the activity of exosomal secretory pathway in MCF-7 human breast cancer cells: A possible way to communicate resistance against radiotherapy. *Int J Mol Sci*. 2019;20(15):3649. doi: 10.3390/ijms20153649.
- Jelonek K, Widlak P, Pietrowska M. The influence of ionizing radiation on exosome composition, secretion and intercellular communication. *Protein Pept Lett*. 2016;23(7):656–663. doi: 10.2174/0929866523666160427105138.
- Mutschelknaus L, Azimzadeh O, Heider T, Winkler K, Vetter M, Kell R, Tapio S, Merl-Pham J, Huber SM, Edalat L, Radulovic V, Anastasov N, Atkinson MJ, Moertl S. Radiation alters the cargo of exosomes released from squamous head and neck cancer cells to promote migration of recipient cells. *Sci Rep*. 2017;7(1):12423. doi: 10.1038/s41598-017-12403-6.
- Назарова ИВ, Забегина ЛМ, Никифорова НС, Слюсаренко МА, Сидина ЕИ, Жахов АВ, Ищенко АМ, Маргулис БА, Гужова ИВ, Малек АВ. Тепловой стресс стимулирует секрецию клетками колоректальной карциномы специфической популяции нановезикул с повышенным содержанием БТШ70 и измененным составом микроРНК. *Сибирский онкологический журнал*. 2022;21(1):57–71. doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-1-57-71. Nazarova IV, Zabegina LM, Nikiforova NS, Slusarenko MA, Sidina EI, Zhakhov AV, Ishchenko AM, Margulis BA, Guzhova IV, Malek AV. [Heat stress stimulates colon cancer cells to secrete specific population of extracellular nanovesicles enriched by HSP70 and microRNAs]. *Siberian Journal of Oncology*. 2022;21(1):57–71. Russian. doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-1-57-71.
- Yang Z, Zhong W, Yang L, Wen P, Luo Y, Wu C. The emerging role of exosomes in radiotherapy. *Cell Commun Signal*. 2022;20(1):171.
- Кутилин ДС, Гусарева МА, Кошелева НГ. Уровень копийности генетических локусов и малоинвазивная оценка эффективности лучевой терапии у больных раком прямой кишки. *Российский биотерапевтический журнал*. 2022;21(4):41–49. doi: 10.17650/1726-9784-2022-21-4-41-49. Kutilin DS, Gusareva MA, Kosheleva NG. [Genetic locus copy number variation level and minimally invasive assessment of radiation therapy efficiency in rectal cancer patients]. *Rossijskij Bioterapevticeskij Zhurnal*. 2022;21(4):41–49. Russian. doi: 10.17650/1726-9784-2022-21-4-41-49.
- Chaudhuri AA, Binkley MS, Osmundson EC, Alizadeh AA, Diehn M. Predicting radiotherapy responses and treatment outcomes through analysis of circulating tumor DNA. *Semin Radiat Oncol*. 2015;(4):305–12.
- Yunusova NV, Kondakova IV, Kolomiets LA, Afanas'ev SG, Kishkina AY, Spirina LV. The role of metabolic syndrome variant in the malignant tumors progression. *Diabetes Metab Syndr*. 2018;12(5):807–812. doi: 10.1016/j.dsx.2018.04.028.
- Choi Y, Lee YH, Park SK, Cho H, Ahn KJ. Association between obesity and local control of advanced rectal cancer after combined surgery and radiotherapy. *Radiat Oncol J*. 2016;34(2):113–20. doi: 10.3857/roj.2016.01725.
- Connolly KD, Wadey RM, Mathew D, Johnson E, Rees DA, James PE. Evidence for adipocyte-derived extracellular vesicles in the human circulation. *Endocrinology*. 2018;159(9):3259–3267. doi: 10.1210/en.2018-00266.
- Kralisch S, Ebert T, Lossner U, Jessnitzer B, Stumvoll M, Fasshauer M. Adipocyte fatty acid-binding protein is released from adipocytes by a non-conventional mechanism. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(9):1251–4. doi: 10.1038/ijo.2013.232.
- Hubal MJ, Nadler EP, Ferrante SC, Barberio MD, Suh JH, Wang J, Dohm GL, Pories WJ, Mitetus-Snyder M, Freishtat RJ. Circulating adipocyte-derived exosomal MicroRNAs associated with decreased insulin resistance after gastric bypass. *Obesity (Silver Spring)*. 2017;25(1):102–110. doi: 10.1002/oby.21709.
- Тамкович СН, Юнусова НВ, Стахеева МН, Сомов АК, Фролова АЕ, Кирюшина НА, Афанасьев СГ, Григорьева АЕ, Лактионов ПП, Кондакова ИВ. Выделение и характеристика экзосом плазмы крови больных раком молочной железы и колоректальным раком. *Биомедицинская химия*. 2017;63(2):165–169. doi: 10.18097/PBMC20176302165. Tamkovich SN, Yunusova NV, Stakheeva MN, Somov AK, Frolova AE, Kiryushina NA, Afanas'ev SG, Grigor'eva AE, Laktionov PP, Kondakova IV. Isolation and characterization of exosomes from blood plasma of breast cancer and colorectal cancer patients. *Biochem Mosc Suppl*



- B Biomed Chem. 2017;11:291–295. doi: 10.1134/S1990750817030106.
14. Théry C, Witwer KW, Aikawa E, Alcaraz MJ, Anderson JD, Andriantsitohaina R, Antoniou A, Arab T, Archer F, Atkin-Smith GK, Ayre DC, Bach JM, Bachurski D, Baharvand H, Balaj L, Baldacchino S, Bauer NN, Baxter AA, Bebawy M, Beckham C, Bedina Zavec A, Benmoussa A, Berardi AC, Bergese P, Bielska E, Blenkins C, Bobis-Wozowicz S, Boilard E, Boireau W, Bongiovanni A, Borràs FE, Bosch S, Boulanger CM, Breakefield X, Breglio AM, Brennan MÁ, Brigstock DR, Brisson A, Broekman ML, Bromberg JF, Bryl-Górecka P, Buch S, Buck AH, Burger D, Busatto S, Buschmann D, Bussolati B, Buzás EI, Byrd JB, Camussi G, Carter DR, Caruso S, Chamley LW, Chang YT, Chen C, Chen S, Cheng L, Chin AR, Clayton A, Clerici SP, Cocks A, Cocucci E, Coffey RJ, Cordeiro-da-Silva A, Couch Y, Coumans FA, Coyle B, Crescitelli R, Criado MF, D'Souza-Schorey C, Das S, Datta Chaudhuri A, de Candia P, De Santana EF, De Wever O, Del Portillo HA, Demaret T, Deville S, Devitt A, Dhondt B, Di Vizio D, Dieterich LC, Dolo V, Dominguez Rubio AP, Dominici M, Dourado MR, Driedonks TA, Duarte FV, Duncan HM, Eichenberger RM, Ekström K, El Andaloussi S, Elie-Caille C, Erdbrügger U, Falcón-Pérez JM, Fatima F, Fish JE, Flores-Bellver M, Försonits A, Frelet-Barrand A, Fricke F, Fuhrmann G, Gabriellsson S, Gámez-Valero A, Gardiner C, Gärtner K, Gaudin R, Gho YS, Giebel B, Gilbert C, Gimona M, Giusti I, Goberdhan DC, Görgens A, Gorski SM, Greening DW, Gross JC, Gualerzi A, Gupta GN, Gustafson D, Handberg A, Haraszti RA, Harrison P, Hegyesi H, Hendrix A, Hill AF, Hochberg FH, Hoffmann KF, Holder B, Holthofer H, Hosseinkhani B, Hu G, Huang Y, Huber V, Hunt S, Ibrahim AG, Ikezu T, Inal JM, Isin M, Ivanova A, Jackson HK, Jacobsen S, Jay SM, Jayachandran M, Jenster G, Jiang L, Johnson SM, Jones JC, Jong A, Jovanovic-Talisman T, Jung S, Kalluri R, Kano SI, Kaur S, Kawamura Y, Keller ET, Khamari D, Khomyakova E, Khvorova A, Kierulf P, Kim KP, Kislinger T, Klingeborn M, Klinker DJ 2nd, Kornek M, Kosanović MM, Kovács ÁF, Krämer-Albers EM, Krasemann S, Krause M, Kurochkin IV, Kusuma GD, Kuypers S, Laitinen S, Langevin SM, Languino LR, Lannigan J, Lässer C, Laurent LC, Lavieu G, Lázaro-Ibáñez E, Le Lay S, Lee MS, Lee YXF, Lemos DS, Lenassi M, Leszczynska A, Li IT, Liao K, Libregts SF, Ligeti E, Lim R, Lim SK, Linē A, Linnemannstōns K, Llorente A, Lombard CA, Lorenowicz MJ, Lőrincz ÁM, Lötvall J, Lovett J, Lowry MC, Loyer X, Lu Q, Lukomska B, Lunavat TR, Maas SL, Malhi H, Marcilla A, Mariani J, Mariscal J, Martens-Uzunova ES, Martin-Jaular L, Martinez MC, Martins VR, Mathieu M, Mathivanan S, Maugeri M, McGinnis LK, McVey MJ, Meckes DG Jr, Meehan KL, Mertens I, Minciacci VR, Möller A, Möller Jørgensen M, Morales-Kastresana A, Morhayim J, Mullier F, Muraca M, Musante L, Mussack V, Muth DC, Myburgh KH, Najrana T, Nawaz M, Nazarenko I, Nejsum P, Neri C, Neri T, Nieuwland R, Nimrichter L, Nolan JP, Nolte-t Hoen EN, Noren Hooten N, O'Driscoll L, O'Grady T, O'Loughlen A, Ochiya T, Olivier M, Ortiz A, Ortiz LA, Osteikoetxea X, Østergaard O, Ostrowski M, Park J, Pegtel DM, Peinado H, Perut F, Pfaffl MW, Phinney DG, Pieters BC, Pink RC, Pisetsky DS, Pogge von Strandmann E, Polakovicova I, Poon IK, Powell BH, Prada I, Pulliam L, Quesenberry P, Radeghieri A, Raffai RL, Raimondo S, Rak J, Ramirez MI, Raposo G, Rayyan MS, Regev-Rudzki N, Ricklefs FL, Robbins PD, Roberts DD, Rodrigues SC, Rohde E, Rome S, Rouschop KM, Rughetti A, Russell AE, Saá P, Sahoo S, Salas-Huenuleo E, Sánchez C, Saugstad JA, Saul MJ, Schiffelers RM, Schneider R, Schøyen TH, Scott A, Shahaj E, Sharma S, Shatnyeva O, Shekari F, Shelke GM, Shetty AK, Shiba K, Siljander PR, Silva AM, Skowronek A, Snyder OL 2nd, Soares RP, Sódar BW, Soekmadji C, Sotillo J, Stahl PD, Stoorvogel W, Stott SL, Strasser EF, Swift S, Tahara H, Tewari M, Timms K, Tiwari S, Tixeira R, Tkach M, Toh WS, Tomasini R, Torrecilhas AC, Tosar JP, Toxavidis V, Urbanelli L, Vader P, van Balkom BW, van der Grein SG, Van Deun J, van Herwijnen MJ, Van Keuren-Jensen K, van Niel G, van Royen ME, van Wijnen AJ, Vasconcelos MH, Vechetti IJ Jr, Veit TD, Vella LJ, Velot É, Verweij FJ, Vestad B, Viñas JL, Visnovitz T, Vukman KV, Wahlgren J, Watson DC, Wauben MH, Weaver A, Webber JP, Weber V, Wehman AM, Weiss DJ, Welsh JA, Wendt S, Wheelock AM, Wiener Z, Witte L, Wolfram J, Xagorari A, Xander P, Xu J, Yan X, Yáñez-Mó M, Yin H, Yuana Y, Zapullu V, Zarubova J, Žekas V, Zhang JY, Zhao Z, Zheng L, Zheutlin AR, Zickler AM, Zimmermann P, Zivkovic AM, Zocco D, Zuba-Surma EK. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines. *J Extracell Vesicles*. 2018;7(1):1535750. doi: 10.1080/20013078.2018.1535750.
 15. Jones LJ, Haugland RP, Singer VL. Development and characterization of the NanoOrange protein quantitation assay: A fluorescence-based assay of proteins in solution. *Biotechniques*. 2003;34(4):850–4, 856, 858 passim. doi: 10.2144/03344pt03.
 16. Yang Y, Chen Y, Zhang F, Zhao Q, Zhong H. Increased anti-tumour activity by exosomes derived from doxorubicin-treated tumour cells via heat stress. *Int J Hyperthermia*. 2015;31(5):498–506. doi: 10.3109/02656736.2015.1036384.
 17. Chen T, Guo J, Yang M, Zhu X, Cao X. Chemokine-containing exosomes are released from heat-stressed tumor cells via lipid raft-dependent pathway and act as efficient tumor vaccine. *J Immunol*. 2011;186(4):2219–28. doi: 10.4049/jimmunol.1002991.
 18. Altanerova U, Babincova M, Babinec P, Benejova K, Jakubecova J, Altanerova V, Zduriencikova M, Repiska V, Altaner C. Human mesenchymal stem cell-derived iron oxide exosomes allow targeted ablation of tumor cells via magnetic hyperthermia. *Int J Nanomedicine*. 2017;12:7923–7936. doi: 10.2147/IJN.S145096.
 19. Buzás EI, Tóth EÁ, Sódar BW, Szabó-Taylor KÉ. Molecular interactions at the surface of extracellular vesicles. *Semin Immunopathol*. 2018;40(5):453–464. doi: 10.1007/s00281-018-0682-0.
 20. Justo BL, Jasiulionis MG. Characteristics of TIMP1, CD63, and β 1-integrin and the functional impact of their interaction in cancer. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9319. doi: 10.3390/ijms22179319.
 21. Юнусова НВ, Дандарова ЕЭ, Сваровский ДА, Денисов НС, Костромицкий ДН, Патышева МР, Черемисина ОВ, Спирина ЛВ. Продукция и интернализация внеклеточных везикул в норме и в условиях гипергликемии и инсулинорезистентности. Биомедицинская химия. 2021;67(6):465–474. doi: 10.18097/PBMC20216706465. Yunusova NV, Dandarova EE, Svarovsky DA, Denisov NS, Kostromitsky DN, Patysheva MR, Cheremisina OV, Spirina LV. Production and internalization of extracellular vesicles in norm and under conditions of hyperglycemia and insulin resistance. *Biochem Mosc Suppl B Biomed Chem*. 2022;16:104–112. doi: 10.1134/S199075082202010X.
 22. Lou G, Song X, Yang F, Wu S, Wang J, Chen Z, Liu Y. Exosomes derived from miR-122-modified adipose tissue-derived MSCs increase chemosensitivity of hepatocellular carcinoma. *J Hematol Oncol*. 2015;8:122. doi: 10.1186/s13045-015-0220-7.
 23. Yin H, Qiu X, Shan Y, You B, Xie L, Zhang P, Zhao J, You Y. HIF-1 α downregulation of miR-433-3p in adipocyte-derived exosomes contributes to NPC progression via targeting SCD1. *Cancer Sci*. 2021;112(4):1457–1470. doi: 10.1111/cas.14829.
 24. Fan X, Wang J, Qin T, Zhang Y, Liu W, Jiang K, Huang D. Exosome miR-27a-3p secreted from adipocytes targets ICOS to promote antitumor immunity in lung adenocarcinoma. *Thorac Cancer*. 2020;11(6):1453–1464. doi: 10.1111/1759-7714.13411.
 25. Юнусова НВ, Сваровский ДА, Коновалов АИ, Сиденко ЕА, Старцева ЖА. Молекулярные механизмы противоопухолевого эффекта терморadioтерапии у больных злокачественными новообразованиями с метаболическими нарушениями. Вопросы онкологии. 2023;69(3):373–382. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-373-382. Yunusova NV, Svarovsky DA, Kononov AI, Sidenko EA, Startseva ZA. [Molecular mechanisms of thermoradiotherapy efficacy in cancer patients with metabolic disorders]. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(3):373–382. Russian. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-373-382.



The association between exosomal proteins and the efficacy of thermoradiochemotherapy in overweight/obese rectal cancer patients: a pilot prospective cohort study

N.V. Yunusova¹ • D.A. Svarovsky¹ • A.I. Konovalov¹ • D.N. Kostromitsky² • I.V. Kondakova² • A.V. Usova² • I.G. Frolova² • E.A. Sidenko² • G.V. Kakurina² • L.V. Gerdt² • A.E. Grigor'eva³ • Z.A. Startseva²

Background: Overweight and especially obesity are associated with the risk of the development and progression of colorectal cancer. It can be assumed that there are multifaceted interactions between the tumor and adipose tissue during anti-tumor treatment. Cancer cells secrete exosomes, extracellular vesicles affecting the microenvironment of the tumor and promoting its progression or regression. The presence of transcription/translation/folding factors (heat shock proteins (HSPs), matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors (TIMPs) in exosomes secreted by irradiated cells and cells exposed to hyperthermia, indicates the cell adaptation to the thermal and radiation stress.

Aim: To analyze the MMPs, TIMP1, and HSPs on CD9-positive (CD9⁺) exosomes, as well as on exosomes of adipocytic origin (FABP4⁺) in rectal cancer patients with overweight/obesity under thermoradiochemotherapy (TRCT) and their association with the immediate treatment efficacy.

Methods: Since 2021, 20 patients (of those 8 men; median age 59.0 [52.0; 63.0] years, median body mass index 29.6 [28.5; 33.1] kg/m²) with morphologically verified rectal cancer (T3-4N0M0 and T3-4N1M0, differentiation grade G1–G3) have been participating in the study. They were treated with TRCT: external gamma therapy (2 Gy, 1 fraction/day, 5 days/week, total focal dose 54 Gy), chemotherapy with capecitabine (825 mg/m² twice daily) combined with local hyperthermia (42–44 °C, 60 min, 3 times/week, 10 sessions). The TRCT efficacy was assessed by RECIST 1.1 and ESGAR criteria. Blood samples for exosomes were taken from the patients at baseline (point 1), in the middle of the treatment course (point 2), at 6 to 10 weeks after the end of TRCT (point 3), and at 6 months after point 1 (point 4). Small extracellular vesicles were isolated from plasma by ultrafiltration with double ultracentrifugation. The isolated exosomes were characterized by

transmission electronic microscopy, flow cytometry and nanoparticle trajectory analysis (NTA).

Results: TRCT resulted in complete tumor regression in 13/20 of the rectal cancer patients and partial regression or stabilization in 7/20. Four subpopulations of CD9⁺ and FABP4⁺ exosomes associated with the TRCT efficacy were identified (CD9⁺MMP2⁺, CD9⁺MMP2⁺9⁺TIMP1⁺, CD9⁺MMP2⁺9⁺TIMP1⁻, and FABP4⁺MMP2⁺9⁺TIMP1⁺). Compared to the CD9⁺ exosomes, the adipocytic vesicles had higher MMP2 expression (p = 0.026); however, the adipocyte vesicles subpopulation were virtually free of vesicles with combined MMP2 and MMP9 gelatinase expression. The HSPs expression by circulating exosomes at various TRCT steps was associated neither with direct treatment efficacy nor with the vesicle type.

Conclusion: The expression of MMPs and TIMP1 on CD9⁺ and FABP4⁺ exosomes is associated with TRCT efficacy. In the future, vesicular markers could be used to build prognostic models, to identify patient groups with an unfavorable prognosis, and to personalize treatment and follow-up.

Key words: tumor cell exosomes, adipose-derived extracellular vesicles, obesity, overweight, rectal cancer, thermoradiochemotherapy, tumor response, predictors of treatment efficacy

For citation: Yunusova NV, Svarovsky DA, Konovalov AI, Kostromitsky DN, Kondakova IV, Usova AV, Frolova IG, Sidenko EA, Kakurina GV, Gerdt LV, Grigor'eva AE, Startseva ZA. The association between exosomal proteins and the efficacy of thermoradiochemotherapy in overweight/obese rectal cancer patients: a pilot prospective cohort study. Almanac of Clinical Medicine. 2024;52(2):66–76. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-013.

Received 31 January 2024; revised 06 May 2024; accepted 05 June 2024; published online 05 July 2024

Natalia V. Yunusova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Biochemistry and Molecular Biology with a Course of Clinical Laboratory Diagnostics¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4595-4177>. E-mail: BochkarevaNV@oncology.tomsk.ru

Dmitry A. Svarovsky – Assistant, Chair of Biochemistry and Molecular Biology with a Course of Clinical Laboratory Diagnostics¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8985-009X> ✉ Moskovsky trakt 2, Tomsk, 634050, Russian Federation. E-mail: svarovsky.d.a@gmail.com

Artem I. Konovalov – MD, PhD, Assistant, Chair of Surgery with a Course in Mobilisation Training and Disaster Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1269-9421>. E-mail: oncology-group@yandex.ru

Dmitry N. Kostromitsky – MD, PhD, Research Fellow, Department of Abdominal Oncology²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5691-2349>. E-mail: d.n.kostromitsky@gmail.com

Irina V. Kondakova – MD, PhD, Professor, Head of Tumor Biochemistry Laboratory²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0947-8778>. E-mail: kondakova@oncology.tomsk.ru

Anna V. Usova – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Diagnostic Radiology²; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1679-010X>. E-mail: afina.tsk@gmail.com

Irina G. Frolova – MD, PhD, Professor, Head of Department of Diagnostic Radiology²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5227-006X>. E-mail: FrolovaIG@oncology.tomsk.ru

Evgeniya A. Sidenko – MD, PhD, Junior Research Fellow, Tumor Biochemistry Laboratory²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5838-9459>. E-mail: sidenkoevgeniyaaleksandrova@gmail.com

Gelena V. Kakurina – MD, PhD, Senior Research Fellow, Tumor Biochemistry Laboratory²; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4506-9429>. E-mail: kakurinagv@oncology.tomsk.ru

Lyubov V. Gerdt – MD, PhD, Physician of the Clinical Laboratory Diagnostics, Molecular Oncology and Immunology Laboratory²; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3394-9185>. E-mail: lyu-gerdt@yandex.ru

Alina E. Grigor'eva – PhD (in Biol.), Junior Research Fellow, Microscopy Group³; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9853-223X>. E-mail: feabelit@mail.ru

Zhanna A. Startseva – MD, PhD, Head of Department of Radiation Therapy²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4345-7719>. E-mail: zhanna.alex@rambler.ru

Funding

The study was financed from the Russian Science Foundation, grant # 23-25-00085.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contribution

N.V. Yunusova and Z.A. Startseva, the study concept and design, data collection and management, analysis of the results, text writing; D.A. Svarovsky, A.I. Konovalov, D.N. Kostromitsky, L.V. Gerdt, flow cytometry, patient management, analysis of the results; G.V. Kakurina, statistical analysis; N.V. Yunusova, I.V. Kondakova, I.G. Frolova, analysis of the results; E.A. Sidenko, protein measurements in the isolated vesicles, analysis of the results; A.V. Usova, assessment of the treatment efficacy by RECIST and ESGAR, text writing; A.E. Grigor'eva, cytological studies, analysis of the results. All the authors have read and approved the final version of the paper before submission, agreed to be responsible for all aspects of the study and ensure that they have properly considered and solved all issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

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

² Cancer Research Institute, branch of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Kooperativnyi per. 5, Tomsk, 634009, Russian Federation

³ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (ICBFM SB RAS); prospekt Akademika Lavrentyeva 8, Novosibirsk, 630090, Russian Federation



Оригинальная статья

Роль чрескожной транскатетерной коррекции митральной недостаточности в комплексном лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью: результаты 6-месячного наблюдения

Карамова Я.Ш.¹ • Ускач Т.М.^{1,2} • Имаев Т.Э.^{1,2} • Терещенко С.Н.¹

Актуальность. Основным методом коррекции клапанных патологий признано хирургическое вмешательство. В лечение пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и недостаточностью митрального клапана на фоне назначения медикаментозной терапии для коррекции митральной регургитации (МР) активно внедряется метод чрескожного транскатетерного вмешательства с использованием системы клипирования.

Цель – определить влияние клипирования створок митрального клапана в комплексной терапии пациентов с ХСН на клиническое течение сердечной недостаточности и процессы ремоделирования по сравнению с медикаментозной терапией.

Материал и методы. В одноцентровое проспективное сравнительное исследование включили 80 пациентов с ХСН II–IV функционального класса и вторичной МР 3–4-й степени. Больные как минимум 3 мес. до включения в исследование амбулаторно находились на оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) ХСН. В основную группу вошли 55 пациентов, которым была выполнена транскатетерная пластика митрального клапана с применением устройства MitraClip, в группу сравнения – 25 пациентов, которым по разным причинам (отказ от оперативного вмешательства, особенности клапанного аппарата) не было проведено хирургическое лечение МР и применялась

только ОМТ ХСН. Исходно пациенты в обеих группах были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам. Период наблюдения составил 6 мес. Всем обследованным на момент включения в исследование и через 6 мес. выполняли эхокардиографию (ЭхоКГ), тест с 6-минутной ходьбой, определение уровня мозгового натрийуретического пропептида.

Результаты. Через 6 мес. наблюдения в группе имплантации MitraClip, в отличие от группы проведения только ОМТ, зарегистрировано значимое снижение функционального класса ХСН; увеличение дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой; уменьшение потребности в диуретиках в пересчете на фуросемид (с $58,4 \pm 17,2$ до $38,1 \pm 20,7$ мг/сут, $p = 0,02$). В группе проведения только ОМТ за 6-месячный период наблюдения динамика потребности в диуретиках отсутствовала ($48,1 \pm 26,68$ и $43,8 \pm 27,15$ мг/сут соответственно, $p = 0,8$). Количество повторных госпитализаций по причине декомпенсации ХСН: 7 (12,7%) – в группе имплантации MitraClip, 4 (16%) – в группе ОМТ ($p = 0,69$). При повторной ЭхоКГ, выполненной через 6 мес. после имплантации MitraClip, ни у одного пациента не определялась степень МР выше 2, при этом отмечено уменьшение размеров и объемов левого предсердия ($p = 0,02$ и $p = 0,05$ соответственно), левого желудочка ($p = 0,002$ для конечно-диастолического размера, $p = 0,03$ для конечно-диастолического объема),

среднего давления в легочной артерии ($p = 0,03$) и увеличение сердечного выброса ($p = 0,04$). У обследованных, получавших только ОМТ, значимой динамики ЭхоКГ-показателей не зарегистрировано.

Заключение. Показано преимущество метода имплантации системы клипирования створок митрального клапана (по сравнению с проведением только ОМТ ХСН): клипирование способствует значительному улучшению клинического течения ХСН, обратному ремоделированию миокарда, снижению потребности в диуретиках.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность (ХСН), вторичная митральная регургитация, транскатетерная пластика митрального клапана, оптимальная медикаментозная терапия, обратное ремоделирование

Для цитирования: Карамова ЯШ, Ускач ТМ, Имаев ТЭ, Терещенко СН. Роль чрескожной транскатетерной коррекции митральной недостаточности в комплексном лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью: результаты 6-месячного наблюдения. Альманах клинической медицины. 2024;52(2):77–84. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-011.

Поступила 06.03.2024; доработана 23.05.2024; принята к публикации 29.05.2024; опубликована онлайн 18.06.2024



Кармова Яна Шамилевна – аспирант отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2606-7281>

✉ 121552, г. Москва, ул. Академика Чазова, 15а, Российская Федерация. E-mail: yanakarmova@icloud.com

Ускач Татьяна Марковна – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотр. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности¹; профессор кафедры кардиологии²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4318-0315>. E-mail: tuskach@mail.ru

Имаев Тимур Эмвярович – д-р мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург, гл. науч. сотр. отдела сердечно-сосудистой хирургии¹; профессор кафедры кардиологии²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5736-5698>. E-mail: imaev.timur@mail.ru

Терещенко Сергей Николаевич – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9234-6129>. E-mail: stereschenko@yandex.ru

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России; 121552, г. Москва, ул. Академика Чазова, 15а, Российская Федерация

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1, Российская Федерация

Симптомная вторичная регургитация митрального клапана (МК) – частое осложнение у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, регистрируемое у 24% больных систолической хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1]. К развитию первичной митральной регургитации (МР) приводит множество этиологических факторов (в основном – врожденный пролапс МК). Частой причиной вторичной МР становятся ишемическая болезнь сердца, дилатационная кардиомиопатия и нарушения ритма сердца. На ее долю приходится 65% от всех случаев умеренной и тяжелой МР [1]. Механизмы возникновения вторичной МР довольно сложны, взаимосвязаны между собой и основаны на дилатации и аномальной геометрии левого желудочка (ЛЖ), смещении папиллярных мышц, фиксации створок МК, а также изменении формы и механики митрального кольца [2, 3].

Хирургическая пластика (восстановление) МК не дает обнадеживающих долгосрочных результатов у пациентов со вторичной МР. Замена клапана часто приводит к периоперационной смертности и осложнениям, связанным с протезированием МК, а также не останавливает прогрессирование ремоделирования ЛЖ [4, 5]. При митральной недостаточности у пациентов с ХСН в качестве метода коррекции рекомендовано чрескожное транскатетерное вмешательство [6, 7]. Исследование COAPT (Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation – оценка сердечно-сосудистых исходов чрескожной транскатетерной коррекции функциональной МР с использованием системы MitraClip у пациентов с ХСН) показало, что у тщательно отобранных пациентов с умеренной и тяжелой формой МР транскатетерная пластика МК по методу «край-в-край»

безопасна и технически успешна в большинстве случаев и по сравнению с проведением только медикаментозной терапии при двухлетнем наблюдении улучшает выживаемость, снижает количество госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН [8]. В Российской Федерации эффективность применения устройства изучалась в исследовании MitraClip Russia [9], однако оно включало в себя лишь 16 пациентов с короткой длительностью наблюдения (30 дней).

Цель настоящего исследования – определить влияние клипирования створок МК в комплексной терапии пациентов с ХСН на клиническое течение сердечной недостаточности и процессы ремоделирования по сравнению с медикаментозной терапией.

Материал и методы

Проведено одноцентровое проспективное наблюдательное сравнительное исследование. В него включались пациенты, соответствовавшие следующим критериям: наличие ХСН II–IV функционального класса (ФК) по классификации NYHA (New York Heart Association – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация), фракции выброса (ФВ) ЛЖ более 20%, МР 3–4-й степени; отсутствие острых состояний в течение последних 3 мес. (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения); получение оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) ХСН в течение по крайней мере 3 мес. до включения в исследование [6, 7, 10]; подписание информированного согласия на участие в исследовании. Период проведения: с середины 2020 г. по конец 2022 г.

Изначально выполнен скрининг 153 пациентов, поступивших для обследования и лечения в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика



Е.И. Чазова» Минздрава России (ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России). После отбора пациентов 73 из них была выполнена транскатетерная пластика МК с использованием устройства MitraClip. Оперативное вмешательство проводилось в условиях рентген-операционной под контролем чреспищеводной эхокардиографии (ЭхоКГ). Суть операции заключалась в том, чтобы максимально близко повторить методику наложения шва по типу «край-в-край», но с применением специальной клипсы, которая, при наложении на створки МК, создает «шов» с двойным отверстием [11]. У 18 пациентов система клипирования створок МК (MitraClip) была установлена по поводу первичной МР. Основную группу исследования составили 55 пациентов со вторичной МР и имплантированными системами клипирования. В группу сравнения вошли 25 пациентов со вторичной МР, которые по разным причинам (отказ от оперативного вмешательства, особенности клапанного аппарата) не подвергались хирургическому лечению МР и получали только ОМТ ХСН. Таким образом, проведен анализ наблюдения 80 пациентов со вторичной МР (рисунок).

Период наблюдения составил 6 мес. На момент включения в исследование и через 6 мес. оценивали клиническое течение ХСН: изменение ФК, результатов теста с 6-минутной ходьбой, уровня мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) и потребности в диуретической терапии, а также динамику ЭхоКГ-параметров.

Исследование одобрено комитетом по этике при ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (протокол № 273 заседания комитета от 22 ноября 2021 года).

Статистический анализ включал расчет медиан и квартилей (Me [Q1; Q3]) или среднего арифметического значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) для количественных переменных, абсолютных и относительных значений (абс. (%)). Для проверки статистических гипотез о различиях между группами применяли U-критерий Манна – Уитни, критерий Уилкоксона, критерий χ^2 , точный критерий Фишера. Уровень различий считали статистически значимым при $p < 0,05$, значения $0,05 < p < 0,1$ интерпретировали как тенденцию. Анализ выполняли с использованием программ Excel 2016 (Microsoft, США), IBM SPSS Statistics 26.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты

Исходно включенные в исследование пациенты в группе с имплантированными системами клипирования створок МК и в группе ОМТ были



Скрининг и отбор пациентов для исследования; MitraClip – транскатетерная пластика митрального клапана с применением устройства MitraClip, МР – митральная регургитация, ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия, ст. – степень, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам (табл. 1).

Все пациенты на момент включения в исследование получали медикаментозную терапию ХСН в максимально переносимых дозировках. Большая доля пациентов получала ингибиторы рецепторов ангиотензина и неприлизина, около 80% пациентов в обеих группах нуждались в назначении диуретиков. По классам принимаемых препаратов группы статистически значимо не различались (табл. 2).

Пациентам основной группы проведены оперативные вмешательства и имплантированы системы клипирования. Госпитальная летальность не зарегистрирована. В течение 6 мес. наблюдения в группе имплантированных устройств скончались 2 (2,7%), в группе сравнения – 1 (4%) пациент. Причиной смерти во всех случаях стала декомпенсация сердечной недостаточности.

Как видно из приведенных в таблице 3 данных, исходно группы не различались по ФК ХСН, пройденному расстоянию в тесте с 6-минутной ходьбой, уровню NT-proBNP. Через 6 мес. наблюдения у пациентов с имплантированными устройствами MitraClip отмечено значимое снижение ФК ХСН, увеличение проходимой

**Таблица 1.** Исходная клинико-демографическая характеристика пациентов со вторичной митральной регургитацией

Показатель	Пациенты в группе, абс. (%)		P
	MitraClip (n = 55)	ОМТ (n = 25)	
ФК ХСН (NYHA):			
II	15 (27,3)	8 (32)	0,67
III	35 (63,6)	14 (56)	0,52
IV	5 (9,1)	3 (12)	0,69
Курящие	38 (69,1)	16 (64)	0,65
ИБС	32 (58,1)	15 (60)	0,88
ФП	39 (71,4)	19 (76,1)	0,64
СД	14 (25,6)	5 (20)	0,60
Степень МР:			
3	41 (75,1)	19 (76)	0,89
4	14 (24,9)	6 (24)	0,89
Пол (мужчины)	34 (61,8)	14 (56)	0,62
Возраст, лет	74,5 ± 10,9	71,1 ± 8,8	0,23

MitraClip – транскатетерная пластика митрального клапана с применением устройства MitraClip, ИБС – ишемическая болезнь сердца, МР – митральная регургитация, ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия, СД – сахарный диабет, ФК (NYHA) – функциональный класс по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association), ФП – фибрилляция предсердий, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Данные представлены в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения (M ± SD) либо абсолютного числа пациентов и их доли от общего числа в группе (абс. (%))

P – статистическая значимость различий между показателями в группах с MitraClip и ОМТ

дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой, снижение потребности в приеме диуретиков, а также тенденция к снижению уровня NT-проBNP. У пациентов, получавших только ОМТ, анализируемые параметры значимо не менялись, однако отмечено выраженное увеличение уровня NT-проBNP. В группе пациентов с имплантированными устройствами MitraClip зарегистрировано 12,7% (n = 7) повторных госпитализаций

по причине декомпенсации ХСН, в группе сравнения – 16% (n = 4) (p = 0,69).

По исходным ЭхоКГ-параметрам группы не различались (табл. 4). Через 6 мес. у пациентов с имплантированным устройством MitraClip отмечено уменьшение размеров и объемов левого предсердия, ЛЖ, среднего давления в легочной артерии, тенденция к увеличению ударного объема и значимое увеличение сердечного выброса. В группе ОМТ за тот же

Таблица 2. Медикаментозная терапия пациентов со вторичной митральной регургитацией на момент включения в исследование

Группа препаратов	Пациенты в группе, абс. (%)		P
	MitraClip (n = 55)	ОМТ (n = 25)	
иАПФ/АРНИ/АРА	18 (32,7) / 14 (25,5) / 23 (41,8)	9 (36) / 7 (28) / 9 (36)	0,77 / 0,81 / 0,62
Бета-адреноблокаторы	48 (87,2)	22 (88,0)	0,93
АМКР	48 (87,2)	21 (84,0)	0,69
иНГЛТ-2	46 (83,6)	18 (72,0)	0,23
Диуретики	49 (89,1)	22 (88,0)	0,89

MitraClip – транскатетерная пластика митрального клапана с применением устройства MitraClip, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II, АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия

Данные представлены в виде абсолютного числа пациентов и их доли от общего числа в группе (абс. (%))

P – статистическая значимость различий между показателями в группах с MitraClip и ОМТ

**Таблица 3.** Динамика клинических и лабораторных показателей в группах пациентов с MitraClip и получающих только оптимальную медикаментозную терапию

Показатель	MitraClip (n = 55)			OMT (n = 25)			P ₁	P ₂
	исходно	через 6 мес.	P	исходно	через 6 мес.	P		
ФК ХСН (NYHA), абс. (%):								
II	15 (27,3)	3 (5,66)	0,07	8 (32)	4 (16,7)	0,21	0,67	< 0,001
III	35 (63,6)	28 (52,8)	0,01	14 (56)	15 (62,5)	0,64	0,52	0,09
IV	5 (9,1)	22 (41,5)	0,02	3 (12)	5 (20,8)	0,40	0,69	< 0,001
ТШХ, м	264 ± 114,4	362 ± 140,1	0,02	238,7 ± 104,7	234,6 ± 83,3	0,5	0,4	0,02
NT-proBNP, пг/мл	1842,5 [927,43; 3901,5]	1251,0 [530,5; 2792,0]	0,05	2650,0 [179,8; 6789,0]	5450,0 [1538,7; 8460,0]	0,04	0,23	0,03
Потребность в диуретиках, мг/сут	58,4 ± 17,2	38,1 ± 20,7	0,02	48,1 ± 26,68	43,8 ± 27,15	0,8	0,1	0,07

MitraClip – транскатетерная пластика митрального клапана с применением устройства MitraClip, NT-proBNP – мозговой натрийуретический пропептид, OMT – оптимальная медикаментозная терапия, ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой, ФК (NYHA) – функциональный класс по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association), ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Данные представлены в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения (M ± SD) либо медианы и квартилей (Me [Q1; Q3])

Статистическая значимость различий: P – в группе между исходными показателями и через 6 мес., P₁ – между исходными показателями в сравниваемых группах, P₂ – между показателями в сравниваемых группах через 6 мес. наблюдения

Таблица 4. Динамика эхокардиографических показателей в группах пациентов с MitraClip и получающих только оптимальную медикаментозную терапию

Параметр	MitraClip (n = 55)			OMT (n = 25)			P ₁	P ₂
	исходно	через 6 мес.	P	исходно	через 6 мес.	P		
Размер ЛП, см	4,9 [4,5; 5,4]	4,6 [4,4; 5]	0,02	4,8 [4,2; 5,0]	5,0 [4,4; 5,8]	1,0	0,1	0,28
КДР ЛЖ, см	6 [5,6; 6,5]	5,6 [5,05; 6,15]	0,002	6,6 [5,9; 7,2]	6,9 [5,9; 8,3]	0,5	0,4	0,07
КСР ЛЖ, см	4,4 [3,8; 5,2]	3,9 [3,4; 4,9]	0,07	5,5 [4,8; 5,9]	5,8 [4,9; 7,9]	1,0	0,4	0,05
Объем ЛП, мл	130 [106; 157,5]	119 [95,25; 149]	0,05	105 [99; 124]	114 [84; 168]	0,6	0,6	0,69
КДО ЛЖ, мл	157 [120,5; 211,5]	112 [92; 177,75]	0,03	174 [121; 219,3]	217,5 [116; 399,3]	0,3	0,1	0,02
КСО ЛЖ, мл	79,5 [51,5; 130]	58 [41,25; 105,75]	0,05	152 [87; 185]	168,5 [82,3; 302,8]	0,2	0,06	0,03
ФВ ЛЖ, %	45 [40; 59,5]	50 [40,5; 57,25]	0,7	45 [40; 59,5]	35 [31; 42]	0,5	0,1	0,06
УО, мл	54 [40,5; 64]	60 [50; 74]	0,07	58 [50; 63,75]	45 [34; 57,4]	0,7	0,9	0,04
СВ, л/мин	3,8 [2,88; 4,75]	4,5 [3,4; 5,3]	0,04	4,8 [3,6; 5,3]	3,7 [3,1; 4,8]	0,4	0,6	0,04
СДЛА, мм рт. ст.	49 [36,5; 59,5]	40 [34,25; 48,75]	0,03	49 [36,5; 59,5]	48 [34; 60,2]	0,4	0,7	0,03

MitraClip – транскатетерная пластика митрального клапана с применением устройства MitraClip, КДО – конечно-диастолический объем, КДР – конечно-диастолический размер, КСО – конечно-систолический объем, КСР – конечно-систолический размер, ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, OMT – оптимальная медикаментозная терапия, СВ – сердечный выброс, СДЛА – систолическое давление легочной артерии, УО – ударный объем, ФВ – фракция выброса

Данные представлены в виде медианы и квартилей (Me [Q1; Q3])

Статистическая значимость различий: P – в группе между исходными показателями и через 6 мес., P₁ – между исходными показателями в сравниваемых группах, P₂ – между показателями в сравниваемых группах через 6 мес. наблюдения



период значимых изменений в показателях ЭхоКГ не наблюдали. В итоге через 6 мес. в группе с имплантированными устройствами были более низкие значения конечно-систолического и конечно-диастолического объема, систолического давления в легочной артерии и более высокие значения ударного объема и сердечного выброса по сравнению с группой ОМТ. По ряду ЭхоКГ-параметров выявлены значимые различия между группами (см. табл. 4).

Обсуждение

Применение транскатетерной коррекции МР позволяет уменьшить объем обратного тока крови. Как следствие, снижается нагрузка на ЛЖ сердца и улучшается перфузия органов и тканей, что приводит к повышению качества жизни [12, 13]. По сравнению с традиционными хирургическими методами лечения, применение системы клипирования створок МК характеризуется меньшей инвазивностью и сопряжено с меньшими рисками для пациента и более коротким периодом восстановления. Эти факторы особенно важны для пациентов высокого операционного риска и пожилых людей [14].

В нашем исследовании участвовали только пациенты со вторичной МР, у которых недостаточность МК была следствием длительного течения ХСН. Обычно в работах по применению системы клипирования створок МК оценивали эффективность коррекции МР в целом у пациентов с различной этиологией [15]. Однако логично предположить, что именно при вторичной МР это вмешательство позволит достичь максимального результата и остановить прогрессирование сердечной недостаточности.

В ключевых исследованиях, посвященных применению системы MitraClip, в большей степени изучали эффективность вмешательства с точки зрения снижения тяжести МР, а также степень остаточной регургитации [8, 15]. Мы также наблюдали положительный эффект от имплантации устройства у всех пациентов: при выписке из стационара не было зафиксировано МР выше 2-й степени.

Больные в нашем исследовании были сопоставимы с участниками исследования COAPT по таким параметрам, как средний возраст и ФК ХСН (большинство имели II, III ФК). При 6-месячном наблюдении в группе пациентов с имплантированными устройствами мы отметили улучшение течения ХСН, выраженное в виде снижения среднего ФК, повышения толерантности к физическим нагрузкам и тенденции к снижению уровня NT-proBNP. В группе сравнения (только ОМТ) отсутствовала динамика среднего ФК ХСН и толерантности к физическим

нагрузкам, наблюдалось значимое повышение уровня NT-proBNP. Эти признаки можно рассматривать как неблагоприятную динамику и в дальнейшем – как неблагоприятный прогноз [6].

В работе [9], посвященной транскатетерной коррекции МК, уровень Nt-proBNP в динамике не определяли и данный маркер рассматривали исключительно в качестве критерия оценки тяжести ХСН при включении пациентов в исследование [9]. Все наши пациенты исходно имели достаточно высокий уровень NT-proBNP, а через полгода наблюдения были зарегистрированы статистически значимые различия по данному показателю между группами пациентов с имплантацией устройства MitraClip и получавших только ОМТ ($p = 0,02$).

При оценке динамики процессов обратного ремоделирования миокарда у пациентов группы с имплантированными устройствами мы выявили статистически значимое снижение объемов и размеров камер сердца, тогда как у больных из группы сравнения, напротив, наблюдалась тенденция к отрицательной динамике.

В исследовании COAPT в течение 2 лет было повторно госпитализировано по причине декомпенсации ХСН 57% пациентов имплантированными системами клипирования, из них в первые полгода – немногим более 20% [9]. В нашем 6-месячном наблюдении аналогичный показатель в группе пациентов с имплантированными устройствами MitraClip оказалась ниже – 12,7% (в группе сравнения – 16%). Возможно, это обусловлено тем, что за 6 лет, прошедших со времени публикации исследования COAPT, были усовершенствованы принципы ОМТ, и свыше 80% наших пациентов получали ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 2-го типа, а каждый 4-й пациент – ингибитор неприлизина.

Ограничения исследования

Исследование было нерандомизированным и односторонним; включало малое число пациентов в группе медикаментозной терапии (им не проводилось интервенционное вмешательство вследствие тяжести состояния).

Заключение

Транскатетерное клипирование створок МК у пациентов с МР следует использовать в комплексной терапии пациентов с ХСН для краткосрочного улучшения клинического течения заболевания. Для определения долгосрочной эффективности и безопасности транскатетерного клипирования створок МК требуются дополнительные исследования. ©



Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Я.Ш. Карамова – сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста; Т.М. Ускач – концепция и дизайн исследования,

анализ полученных данных, написание и редактирование рукописи; Т.Э. Имаев – концепция и дизайн исследования, проведение оперативных вмешательств, сбор и обработка материалов, редактирование рукописи; С.Н. Терещенко – редактирование рукописи, утверждение окончательной версии статьи для публикации. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

- Aluru JS, Barsouk A, Saginala K, Rawla P, Barsouk A. Valvular heart disease epidemiology. *Med Sci (Basel)*. 2022;10(2):32. doi: 10.3390/medsci10020032.
- Silbiger JJ. Mechanistic insights into ischemic mitral regurgitation: echocardiographic and surgical implications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(7):707–719. doi: 10.1016/j.echo.2011.04.001.
- Tibayan FA, Rodriguez F, Zasio MK, Zasio MK, Bailey L, Liang D, Daughters GT, Langer F, Ingels NB Jr, Miller DC. Geometric distortions of the mitral valvular-ventricular complex in chronic ischemic mitral regurgitation. *Circulation*. 2003;108(10 Suppl 1):II116–II121. doi: 10.1161/01.cir.0000087940.17524.8a.
- Goldstein D, Moskowitz AJ, Gelijns AC, Ailawadi G, Parides MK, Perrault LP, Hung JW, Voisine P, Dagenais F, Gillinov AM, Thourani V, Argenziano M, Gammie JS, Mack M, Demers P, Atluri P, Rose EA, O'Sullivan K, Williams DL, Bagiella E, Michler RE, Weisel RD, Miller MA, Geller NL, WC Taddei-Peters, Smith PK, Moquette E, Overbey JR, Kron IL, O'Gara PT, Acker MA; CTSN. Two-year outcomes of surgical treatment of severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2016;374(4):344–353. doi: 10.1056/NEJMoa1512913.
- Virk SA, Sriravindrarajah A, Dunn D, Liou K, Wolfenden H, Tan G, Cao C. A meta-analysis of mitral valve repair versus replacement for ischemic mitral regurgitation. *Ann Cardiothorac Surg*. 2015;4(5):400–410. doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2015.09.06.
- Российское кардиологическое общество (PKO) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):201–250. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):201–250. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Piepoli MF, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Skibelund AK; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(1):4–131. doi: 10.1002/ejhf.2333.
- Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant B, Grayburn PA, Rinaldi M, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembock IJ, Brieke A, Marx SO, Cohen DJ, Weissman NJ, Mack MJ; COAPT Investigators. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2307–2318. doi: 10.1056/NEJMoa1806640.
- Имаев ТЭ, Комлев АЕ, Кучин ИВ, Саидова МА, Колегаев АС, Макеев МИ, Саличкин ДВ, Лепилин ПМ, Марголина АА, Бойцов СА, Акчурин РС. Транскатетерная пластика митрального клапана по методу «край-в-край» у больных с митральной регургитацией тяжелой степени (результаты исследования «MitraClip Russia»). *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(2):83–91. doi: 10.15829/1560-4071-2022-4689.
- Имаев ТЕ, Комлев АЕ, Кучин ИВ, Саидова МА, Колегаев АС, Макеев МИ, Саличкин ДВ, Лепилин ПМ, Марголина АА, Boytsov SA, Akchurin RS. Transcatheter mitral valve edge-to-edge repair in patients with severe mitral regurgitation: data from the MitraClip Russia Trial. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(2):83–91. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2022-4689.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Piepoli MF, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Skibelund AK; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599–3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- Alfieri O, Maisano F, De Bonis M, Stefano PL, Torracca L, Oppizzi M, La Canna G. The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;122(4):674–681. doi: 10.1067/mtc.2001.117277.
- Elbey MA, Dalan LAP, Attizzani GF. Value of MitraClip in reducing functional mitral regurgitation. *US Cardiology Review*. 2019;13(1):30–4. doi: 10.15420/usc.2018.19.1.
- Maisano F, Godino C, Giacomini A, Denti P, Arendar I, Buzzatti N, La Canna G, Alfieri O, Colombo A. Clinical trial experience with the MitraClip catheter based mitral valve repair system. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2011;27(8):1155–1164. doi: 10.1007/s10554-011-9872-8.
- Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, Smalling RW, Siegel R, Rose GA, Engerson E, Loghini C, Trento A, Skipper ER, Fudge T, Letsou GV, Massaro JM, Mauri L; EVEREST II Investigators. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2011;364(15):1395–1406. doi: 10.1056/NEJMoa1009355.
- lung B, Armoiry X, Vahanian A, Boutitie F, Mewton N, Trochu J-N, Lefèvre T, Messika-Zeitoun D, Guerin P, Cormier B, Brochet E, Thibault H, Himpert D, Thivolet S, Leurent G, Bonnet G, Donal E, Piriou N, Piot C, Habib G, Rouleau F, Carrié D, Nejari M, Ohlmann P, Saint Etienne C, Leroux L, Gilard M, Samson G, Rioufol G, Maucort-Boulch D, Obadia JF; MITRA-FR Investigators. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation: outcomes at 2 years. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(12):1619–1627. doi: 10.1002/ejhf.1616.



The value of percutaneous transcatheter mitral valve regurgitation repair in the combination treatment of chronic heart failure patients: Results from a 6-month observational prospective study

Ya.Sh. Karamova¹ • T.M. Uskach^{1,2} • T.E. Imaev^{1,2} • S.N. Tereshchenko¹

Rationale: Surgical interventions have been recognized as the main method to repair of valvular disorders. Percutaneous transcatheter intervention with a clipping system is being actively introduced into the treatment of chronic heart failure (CHF) patients and mitral valve insufficiency (MVI) for correction of mitral regurgitation (MR), along with drug therapy.

Aim: To establish the effect of the mitral valve leaflet clipping in the combination treatment of CHF patients on the clinical course of heart failure and the remodeling process.

Methods: This single center prospective comparative study included 80 patients with CHF NYHA class II–IV and secondary MR grade 3–4. The patients were on optimal medical treatment (OMT) for CHF for at least 3 months before inclusion into the study. The main group included 55 patients who underwent transcatheter mitral valve repair with the use of MitraClip system, and the control group consisted of 25 patients in whom the surgery for MR was waived for various reasons (refusal of the surgery by the patient, some valve characteristics), and only OMT for CHF was used. At baseline, main clinical and demographic characteristics of the patients in the both groups were comparable. The duration of the follow-up was 6 months. Echocardiography (echoCG), a 6-minute walk test, and measurements of the brain natriuretic propeptide level were performed in all patients at baseline and at 6 months of the follow-up.

Results: At 6 months, there was a significant reduction in CHF NYHA class and an increase in the 6-minute walk test distance and a decrease in diuretic requirements (converted to furosemide, from 58.4 ± 17.2 to 38.1 ± 20.7 mg daily, $p = 0.02$) in the group with the MitraClip implant, but not in the control group. In the OMT only group, there were no

changes over 6 months in the diuretic requirements (48.1 ± 6.68 and 43.8 ± 27.15 mg daily, respectively, $p = 0.8$). The number of hospital readmissions due to CHF decompensation was 7 (12.7%) in the implanted MitraClip group and 4 (16%) in the OMT group ($p = 0.69$). EchoCG performed at 6 months after the surgical intervention identified no cases of MR grade > 2 . In the MitraClip implant group, there was a decrease in the size and volumes of the left atrium ($p = 0.02$ and $p = 0.05$, respectively), left ventricle (for end-diastolic diameter $p = 0.002$, end-diastolic volume $p = 0.03$), mean pulmonary artery pressure ($p = 0.03$), as well as an increase in cardiac output ($p = 0.04$). In the patients receiving OMT only, there were no significant changes in EchoCG parameters over time.

Conclusion: Our study has shown benefits of the implantation of the mitral valve leaflet clipping system, compared to OMT only, in CHF. The clipping procedure promotes a significant improvement in clinical course of CHF, reverse myocardial remodeling, and reduction in diuretic requirements.

Key words: heart failure, secondary mitral regurgitation, transcatheter mitral valve repair, clipping, drug therapy, remodeling

For citation: Karamova YaSh, Uskach T M, Imaev T E, Tereshchenko S N. The value of percutaneous transcatheter mitral valve regurgitation repair in the combination treatment of chronic heart failure patients: Results from a 6-month observational prospective study. Almanac of Clinical Medicine. 2024;52 (2):77–84. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-011.

Received 6 March 2024; revised 23 May 2024; accepted 29 May 2024; published online 18 June 2024

Yana Sh. Karamova – Postgraduate Student, Department of Myocardial Diseases and Heart Failure¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2606-7281>

✉ Ul. Akademika Chazova 15a, Moscow, 121552, Russian Federation.
E-mail: yanakaramova@icloud.com

Tatiana M. Uskach – MD, PhD, Professor, Leading Research Fellow, Department of Myocardial Diseases and Heart Failure¹; Professor, Chair of Cardiology²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4318-0315>.
E-mail: tuskach@mail.ru

Timur E. Imaev – MD, PhD, Cardiovascular Surgeon, Chief Research Fellow, Cardiovascular Surgery Department¹; Professor, Chair of Cardiology²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5736-5698>.
E-mail: imaev.timur@mail.ru

Sergey N. Tereshchenko – MD, PhD, Professor, Chief Research Fellow, Department of Myocardial Diseases and Heart Failure¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9234-6129>.
E-mail: stereschenko@yandex.ru

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contributions

Ya.Sh. Karamova, data collection, management and analysis, text writing; T.M. Uskach, the study concept and design, data analysis and interpretation, text writing and editing; T.E. Imaev, the study concept and design, surgical procedures, data collection and management, text editing; S.N. Tereshchenko, text editing, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

¹National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; ul. Akademika Chazova 15a, Moscow, 121552, Russian Federation

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; ul. Barrikadnaya 2/1–1, Moscow, 125993, Russian Federation



Оригинальная статья

Динамическое контрастное усиление и индекс контрастного усиления в количественной оценке изменений сосудистой стенки при интракраниальном атеросклерозе (пилотное исследование)

Древал М.В.¹ • Мазур А.С.¹ • Асланова Г.Х.¹ • Пойда А.А.² • Орлов В.А.² • Карташов С.И.² • Кротенкова М.В.¹ • Танащян М.М.¹

Древал Марина Владимировна – канд. мед. наук, науч. сотр., врач-рентгенолог отдела лучевой диагностики¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7554-9052>.
✉ 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80, Российская Федерация.
E-mail: dreval-marina83@yandex.ru

Мазур Андрей Сергеевич – аспирант, врач-невролог 1-го неврологического отделения¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8960-721X>.
E-mail: A1699466@yandex.ru

Асланова Гонель Ханага Кызы – лаборант-исследователь отдела лучевой диагностики¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8240-0829>.
E-mail: guneyaslanova@yandex.ru

Пойда Алексей Анатольевич – канд. физ.-мат. наук, вед. науч. сотр. лаборатории технологий искусственного интеллекта²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7660-6215>.
E-mail: poyda@wdcb.ru

Орлов Вячеслав Андреевич – канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотр. лаборатории нейровизуализации когнитивных функций²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4840-4499>.
E-mail: ptica89@bk.ru

Карташов Сергей Иванович – науч. сотр. Курчатова комплекса НБИКС-природоподобных технологий²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0181-3391>.
E-mail: ser0jka@yandex.ru

Кротенкова Марина Викторовна – д-р мед. наук, руководитель отдела лучевой диагностики¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3820-4554>. E-mail: krotenkova_mrt@mail.ru

Танащян Маринэ Мовсесовна – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, заместитель директора по научной работе, руководитель 1-го неврологического отделения¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>.
E-mail: mtanashyan@neurology.ru

Обоснование. Прорывные нейротехнологии позволили по-новому взглянуть на ряд заболеваний головного мозга, однако выявление и дифференциальная диагностика интракраниальных стеноокклюзирующих процессов остаются трудоемкой задачей. Магнитно-резонансная томография (МРТ) с динамическим контрастным усилением (ДКУ) – метод, который может быть использован для количественной оценки проницаемости эндотелия и объема микрососудов в атеросклеротических бляшках (АСБ).

Цель – оценить количественные параметры изменений сосудистой стенки в области АСБ и во внешне неизменной стенке интракраниальных артерий по данным МРТ-ДКУ и на T1-взвешенных изображениях с высоким пространственным разрешением до и после введения контрастного средства, с расчетом индекса усиления контрастности стенки (WEI) при помощи методов математического моделирования.

Материал и методы. Проведено пилотное одномоментное сплошное неконтролируемое исследование, в рамках которого обследованы 29 пациентов с атеросклеротическими изменениями брахиоцефальных артерий, включая интракраниальный уровень. Медиана возраста составила 66 [57; 72] лет; преобладали мужчины (75,9%, n = 22). Всем пациентам проводили исследование на МР-томографе с величиной магнитной индукции 3 Тесла (Magnetom Prisma, Siemens) в стандартных последовательностях (T2, T2-FLAIR) для оценки изменений вещества головного мозга, а также МРТ-ДКУ интракраниальных артерий – до и после внутривенного введения контрастного средства – с T1-взвешенными МР-изображениями с высоким пространственным разрешением, с подавлением сигнала от движущейся крови и жира, с расчетом WEI.

Результаты. Выявлены значимые различия между WEI в АСБ и в неизменной стенке (0,962 [0,686; 1,387] против 0,111 [0,014; 0,206], p < 0,001). Значения WEI в АСБ, локализованных во внутренних сонных артериях (0,722 [0,573; 1,580]), средних мозговых артериях (0,921 [0,725; 1,183]) и базилярной артерии (1,343 [1,002; 1,419]), не имели статистически значимых различий (p = 0,381). Установлены значимые различия (p = 0,034) в объеме фракции внесосудистого внеклеточного пространства v_e (Tofts) в АСБ при поражении базилярной артерии (0,171 [0,146; 0,325]), внутренних сонных артерий (0,579 [0,358; 1,000]) и средних мозговых артерий (0,134 [0,101; 0,269]).
Заключение. Впервые описаны количественные параметры, отражающие изменения сосудистой стенки при интракраниальном атеросклерозе. Показано, что, несмотря на внешне интактное состояние, сосудистая стенка вне интракраниальной АСБ также изменена.

Ключевые слова: интракраниальный атеросклероз, атеросклеротическая бляшка (АСБ), сосудистая стенка, визуализация сосудов, МРТ с динамическим контрастированием (МРТ-ДКУ)

Для цитирования: Древал МВ, Мазур АС, Асланова ГХ, Пойда АА, Орлов ВА, Карташов СИ, Кротенкова МВ, Танащян ММ. Динамическое контрастное усиление и индекс контрастного усиления в количественной оценке изменений сосудистой стенки при интракраниальном атеросклерозе (пилотное исследование). Альманах клинической медицины. 2024;52(2):85–94. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-014.

Поступила 01.04.2024; доработана 16.05.2024; принята к публикации 17.06.2024; опубликована онлайн 06.08.2024

¹ ФГБНУ «Научный центр неврологии»; 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатowski институт»; 123181, г. Москва, пл. Академика Курчатова, 1, Российская Федерация

Прорывные нейротехнологии позволили по-новому взглянуть на ряд заболеваний головного мозга, однако диагностика стеноза и окклюзии интракраниальных артерий остается трудоемкой задачей. Традиционными методами визуализации интракраниальных артерий признаны компьютерная томографическая ангиография, магнитно-резонансная (МР) ангиография и цифровая (дигитальная) субтракционная ангиография. Эти исследования выявляют изменения просвета сосуда, но не могут полностью охарактеризовать заболевание, вызвавшее его. В последние годы растет интерес к непосредственной визуализации сосудистой стенки с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) с высоким пространственным разрешением.

Изучение компонентов сосудистой стенки, ее проницаемости, воспалительных изменений, развивающихся в ней, необходимо для понимания патогенеза атеросклероза и выявления факторов, определяющих его агрессивное течение. Для диагностики и дифференциальной диагностики воспалительных артериопатий (артериитов), а также артериопатий с продуктивными стенозирующими процессами неясного генеза нужна надежная методика количественной оценки компонентов сосудистой стенки и механизмов ее прогрессирующего поражения. Уточнение данных нейровизуализационных маркеров позволило бы реализовать таргетный подход к лечению с акцентом на быстрое нарастание изменений в сосудистой стенке в условиях высокой проницаемости и воспаления в ней.

Нередко воспаление в нестабильных атеросклеротических бляшках (АСБ) с высоким риском возникновения тяжелых острых сердечно-сосудистых событий сопровождается пролиферацией существующих и новых микрососудов с высокой эндотелиальной проницаемостью [1]. Проведение МРТ сосудистой стенки, а именно в режиме T1-последовательности с высоким пространственным разрешением, подавлением сигнала от жировой ткани и движущейся крови, позволяет выявлять контрастное усиление в проекции стенок интракраниальных артерий, что большинство авторов трактует как признак воспаления [2, 3]. При состояниях, в основе которых лежат такие морфологические изменения сосудистой стенки, как инфильтрация воспалительными клетками, фиброзная деградация, формирование АСБ, отмечается патологическое накопление контрастного средства, а характер его накопления специфичен для каждого заболевания [4–7]. Эта особенность лежит в основе качественной классификации типов накопления контрастного вещества стенкой сосудов [8–12]. Вместе с тем для

стандартизации данных все чаще применяются методики количественной оценки, например расчет индекса контрастного усиления сосудистой стенки (англ. wall enhancement index, WEI) [13]. В исследованиях установлена связь между накоплением контрастного вещества симптомами АСБ и частотой повторных инфарктов мозга [14–16], однако в некоторых работах эта связь представлялась сомнительной, а частота повторных инфарктов мозга коррелировала не со степенью контрастного усиления, а с количеством АСБ, накапливающих препарат [17].

В последние 15 лет МРТ с динамическим контрастным усилением (ДКУ) широко применяется для количественной оценки проницаемости эндотелия и объема микрососудов в опухолях [18]. МРТ-ДКУ можно использовать и для количественной оценки этих параметров в АСБ. Метод заключается в быстром получении серии T1-взвешенных изображений (ВИ) при введении гадолиний-содержащего контрастного вещества, укорачивающего время спин-решеточной релаксации (T1) [18]. Во время сканирования контрастное вещество из плазмы сосудов распространяется в ткани, вызывая усиление МР-сигнала в проницаемых средах. Объем и проницаемость тканевых микрососудов вычисляются на основании динамики МР-сигнала. Для расчета этих величин кривые усиления МР-сигнала сначала преобразуются в значения концентрации контрастного вещества путем оценки длительности T1 в каждом временном интервале либо путем предположения линейной зависимости между интенсивностью МР-сигнала и концентрацией контрастного вещества. После преобразования кривые концентрации анализируют попиксельно или в области интереса (англ. region of interest, ROI) с использованием основанных на модели подходов расчета свойств ткани, таких как объем фракции микрососудов, проницаемость и объем фракции внесосудистого внеклеточного пространства. Наиболее распространенные кинетические модели, используемые для анализа МРТ-ДКУ, обычно базируются на модифицированной модели Tofts [19]:

$$C_{\text{tissue}}(t) = v_p \times C_p(t) + K^{\text{trans}} \int_0^t C_p(t') \times e^{-k^{\text{trans}}/v_e \times (t-t')} dt',$$

где $C_{\text{tissue}}(t)$ – концентрация контрастного вещества в интересующей ткани в момент времени t ; C_p – концентрация контрастного вещества в плазме; v_p (%) – фракционный объем микрососудов; K^{trans} – константа объемного переноса, указывающая на проницаемость стенок сосудов (мин^{-1}); v_e (%) – объем фракции внесосудистого внеклеточного пространства; t' – время в подынтегральном выражении.



При исследовании атеросклероза эта модель часто используется в рамках допущения Patlak [20, 21], которое предполагает отсутствие «обратного тока» контрастного вещества из ткани в плазму:

$$C_{\text{tissue}}(t) = v_p \times C_p(t) + K^{\text{trans}} \int_0^t C_p(t') dt'$$

Концепцию введения дополнительных количественных параметров МРТ-визуализации с использованием МРТ-ДКУ для измерения скорости проницаемости контрастного средства, представленной константой объемного переноса (K^{trans}), впервые описали W.S. Kerwin и соавт. в исследовании пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий, нуждающихся в каротидной эндартерэктомии [20]. При последующем гистопатологическом анализе было обнаружено, что эти параметры коррелируют с макрофагальной инфильтрацией (воспалением) и неовасогенезом [21–23]. L.Dong и соавт. выявили связь медикаментозного лечения со значительным снижением K^{trans} , измеренным в АСБ: фактически значения K^{trans} уменьшались на фоне терапии гиполипидемическими препаратами (статины), проводимой в течение 1 года, что может свидетельствовать о коррелятивном снижении неоваскуляризации и/или воспаления, стабилизации и даже регрессии АСБ [24].

Количественная оценка компонентов сосудистой стенки может предоставить информацию о воспалении в АСБ интракраниальных артерий, тем самым указывая как на риск ишемического инсульта, так и на чувствительность к фармакотерапии. X.Y. Chen и соавт. на материале посмертного исследования показали, что в АСБ средних мозговых артерий происходит неовасогенез, и предположили применимость кинетического моделирования МРТ-ДКУ к интракраниальным артериям [25]. На сегодняшний день работы по изучению динамических характеристик стенок интракраниальных артерий и АСБ с использованием МРТ-ДКУ единичны [26].

Цель исследования – оценить количественные параметры изменений сосудистой стенки в области АСБ и во внешне неизменной стенке интракраниальных артерий по данным МРТ-ДКУ и на T1-ВИ с высоким пространственным разрешением до и после введения контрастного средства, с расчетом индекса WEI при помощи методов математического моделирования.

Материал и методы

В пилотное одномоментное сплошное неконтролируемое исследование включили 29 пациентов, из них 22 (75,9%) мужчины, с различными

проявлениями цереброваскулярной патологии, проходивших лечение в неврологических отделениях ФГБНУ «Научный центр неврологии» (ФГБНУ НЦН) в период с 2022 по 2024 г. (табл. 1). Медиана возраста составила 66 [57; 72] лет. Критерии включения: стеноокклюзирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий, в том числе на интракраниальном уровне. Критерии невключения: отсутствие признаков атеросклеротических изменений артерий в интракраниальной области, наличие выраженного и/или критического поражения с редуцией кровотока брахиоцефальных артерий в экстракраниальных отделах, двигательные артефакты и артефакты от металлоконструкций в ротовой полости пациентов, стандартные противопоказания к выполнению МРТ.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол № 9-5/22 от 19.10.2022). Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании и публикацию медицинской информации в обезличенной форме в научных целях.

Всем пациентам проводили исследование на МР-томографе с величиной индукции магнитного поля 3 Тесла MAGNETOM Prisma (Siemens, Германия). Протокол исследования включал

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов (N = 29, средний возраст 64,4 ± 11,2 года)

Характеристика	Значение	
	абс.	%
Пол:		
женский	7	24,1
мужской	22	75,9
Пораженная артерия:		
БА	6	20,7
ВСА	12	41,4
СМА	10	34,5
ЗМА	1	3,4
Степень поражения вещества мозга:		
F1–2	10	34,5
F3 и/или малые инфаркты	13	44,8
большие инфаркты	6	20,7
Сахарный диабет	7/28*	25,0
Отрицательное ремоделирование	9	31,0

F1–3 – стадии изменения белого вещества по модифицированной шкале Fazekas; БА – базилярная артерия, ВСА – внутренние сонные артерии, ЗМА – задние мозговые артерии, СМА – средние мозговые артерии

Данные представлены в виде абсолютного числа пациентов и их доли от общего числа в группе (%), среднего арифметического и стандартного отклонения (M ± SD)

* По одному пациенту данные отсутствуют

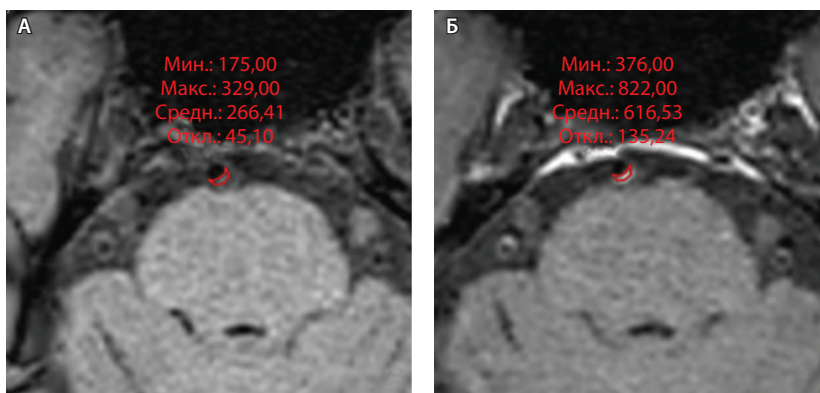


Рис. 1. Пример измерения интенсивности эхо-сигнала от атеросклеротической бляшки базилярной артерии для расчета индекса усиления контрастности стенки сосуда (WEI). В месте максимального стеноза артерии на одном срезе отмечали область интереса (ROI) и регистрировали среднее значение интенсивности сигнала от сосудистой стенки (SI_{wall}). ROI были сопоставлены по размеру и местоположению в наборе данных T1-TSE-db-FS до (А) и после (Б) контрастного усиления; макс. – максимум, мин. – минимум, откл. – отклонение, средн. – среднее

в себя последовательности T2-FLAIR (англ. Fluid Attenuated Inversion-Recovery – последовательность «инверсия – восстановление» с ослабленным сигналом от жидкости) и T2-ВИ головного мозга для оценки очаговых изменений в веществе мозга. Для выявления стенозирующего процесса и локализации АСБ выполняли следующие исследования:

- трехмерную (3D) времяпролетную (англ. Time-of-Flight, ToF) МР-ангиографию с использованием основных параметров: TR/TE – 21/3,42 мс, FA (англ. Flip Angle – угол отклонения) – 18°, FoV (англ. Field of View – поле зрения) – 200 мм, reconstructed voxel size (размеры вокселя при реконструкции изображения) – 0,3 × 0,3 × 0,5 мм³;
- МРТ в T2-режиме с использованием импульсной последовательности TSE (англ. Turbo Spin Echo – турбоспиновый эхо-сигнал) с высоким пространственным разрешением (HR T2) в коронарной и аксиальной плоскостях; параметры: TR/TE – 5190/38 мс; FoV – 180 мм; voxel size (размер вокселя) – 0,4 × 0,4 × 2 мм³; slice thickness (толщина среза) – 2,0 мм; number of slices (число срезов) – 40.

Область сканирования при МРТ-ДКУ захватывала все магистральные интракраниальные артерии. Динамические T1-ВИ получали каждые 3 с после введения контраста в течение 6 мин 32 с со следующими параметрами: TR/TE – 3,57/1,29 мс; FoV – 220 мм²; voxel size 0,5 × 0,5 × 3 мм³; slice thickness – 3,0 мм; number of slices – 60. Во время ДКУ-сканирования вводили гадолиний-содержащий контрастный препарат (в дозе 0,1 ммоль/кг массы тела) со скоростью 4 мл/с. Для пре-контрастного

T1-картирования использовали последовательности с переменным FA: 2, 5, 10, 15°. До и после введения гадолиний-содержащего контрастного вещества выполняли 3D-изотопную последовательность T1-TSE с высоким пространственным разрешением и подавлением сигнала от жировой ткани и движущейся крови (HR T1-TSE-db-FS); параметры: TR/TE – 700/12 мс; FoV – 217 мм; voxel size – 0,4 × 0,4 × 0,9 мм³; slice thickness – 0,85 мм; number of slices – 208.

Для количественной оценки степени накопления контрастного вещества в области интереса (АСБ, неизменная сосудистая стенка, воронка гипофиза) рассчитывали WEI по формуле:

$$WEI = \frac{\frac{SI_{wall_{postcontrast}}}{SI_{brain_{postcontrast}}} - \frac{SI_{wall_{precontrast}}}{SI_{brain_{precontrast}}}}{\frac{SI_{wall_{precontrast}}}{SI_{brain_{precontrast}}}}$$

где WEI (wall enhancement index) – индекс усиления контрастности стенки (сосудов), SI_{wall_{precontrast}} – интенсивность сигнала (Signal Intensity, SI) сосудистой стенки (wall) в зоне интереса на пре-контрастных (precontrast) изображениях, SI_{wall_{postcontrast}} – интенсивность сосудистой стенки в зоне интереса на пост-контрастных (postcontrast) изображениях; SI_{brain_{precontrast}} – интенсивность неизменного белого вещества мозга (brain) на доконтрастных изображениях; SI_{brain_{postcontrast}} – интенсивность неизменного белого вещества мозга на пост-контрастных изображениях. Пример измерения интенсивности сигнала от АСБ для расчета WEI приведен на рисунке 1.

Данные МРТ-ДКУ проанализировали с помощью программного обеспечения, разработанного в рамках государственного задания в Национальном исследовательском центре «Курчатовский институт». Программа позволяет проводить расчет параметров фармакокинетических моделей, включая модели Tofts, Patlak, extended Tofts. К ключевым особенностям программы следует отнести интуитивно понятный пользовательский интерфейс для специалистов, не владеющих навыками программирования, а также поддержку полного цикла работы в интерактивном режиме, начиная от просмотра и разметки МРТ-изображений в стандарте DICOM (англ. Digital Imaging and Communications in Medicine – цифровая визуализация и коммуникации в медицине) и заканчивая просмотром и анализом результатов с возможностью получения статистических оценок распределения значений в области интереса. Для анализа использовали две кинетические модели – Tofts и Patlak, а также следующие параметры: константу объемного переноса, указывающую



на проницаемость стенок сосудов – K^{trans} (мин^{-1}), фракционный объем микрососудов – v_p (%), объем фракции внесосудистого внеклеточного пространства – v_e (%). Кроме того, в расчетах учитывали гематокрит и релаксивность гадолиний-содержащего контрастного средства. На полученных картах (K^{trans} , v_e , v_p) отмечали ROI, максимально приближенные к ROI на HR T1-TSE-dB-FS при расчете WEI, корегистрированные со структурными HR T2-TSE-VI. Аналогические параметры оценивали и во внешне неизменной стенке артерии (рис. 2).

Статистический анализ

План статистического анализа:

- 1) описательная статистика по следующим показателям:
 - возраст, пол;
 - вариант пораженной артерии;
 - степень поражения вещества головного мозга;
- 2) сравнение показателей двух связанных групп – АСБ и нормальной стенки:
 - WEI;
 - МРТ-ДКУ по Tofts (K^{trans} , v_e);
 - МРТ-ДКУ по Patlak (K^{trans} , v_p);
- 3) сравнение показателей АСБ более двух несвязанных групп – при различных вариантах пораженной артерии и при разной степени поражения вещества головного мозга:
 - WEI;
 - МРТ-ДКУ по Tofts (K^{trans} , v_e) и Patlak (K^{trans} , v_p).

Статистический анализ проводили с применением программного пакета SPSS Statistics версии 26.0 (IBM, США). Во всех случаях использовали двусторонние варианты статистических критериев. Нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости $p < 0,05$ (для апостериорных попарных сравнений – при скорректированном (adjusted) уровне значимости $p_{adj} < 0,05$). Тип распределения количественных показателей оценивали при помощи анализа частотных гистограмм и критерия Шапиро – Уилка. Распределение возраста и лабораторных показателей соответствовало нормальному. Распределение показателей проницаемости и индексов контрастного усиления не соответствовало нормальному. Для описания количественных переменных использовали среднее и среднеквадратичное отклонение (при нормальном распределении) или медиану и квартили (если распределение не соответствовало нормальному), для описания категориальных переменных – частоту и долю (в процентах). Для сравнения двух связанных групп по количественным переменным с ненормальным распределением применяли тест Уилкоксона, для сравнения более двух несвязанных групп по количественным

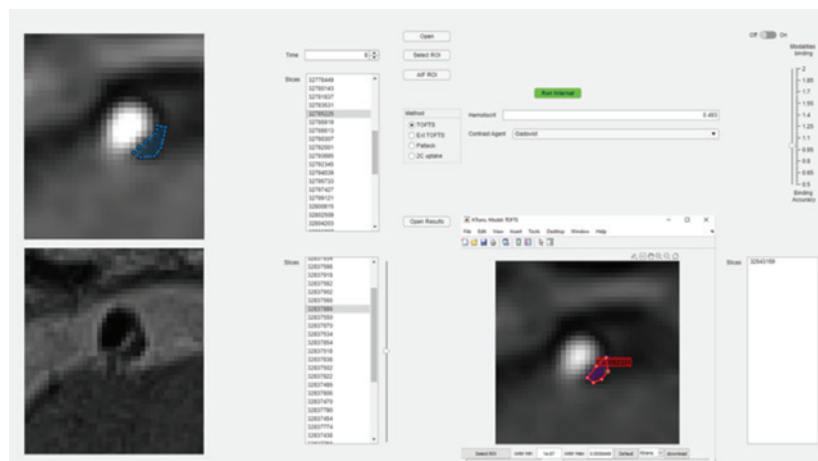


Рис. 2. Интерфейс диагностической рабочей станции: пример постобработки данных магнитно-резонансной томографии с динамическим контрастным усилением (ДКУ) с получением количественных показателей (K^{trans} , v_p , v_e). Данные ДКУ корегистрируются со структурными HR T2-TSE-изображениями, на соответствующих срезах размечается область интереса (ROI) в атеросклеротической бляшке. В расчетах учитываются показатели гематокрита и релаксивности контрастного препарата

переменным с ненормальным распределением – тест Краскела – Уоллиса с апостериорными попарными сравнениями (с поправкой Бонферрони на множественные сравнения). Визуализацию исследуемых параметров проводили с помощью графиков box plot. Размер выборки предварительно не рассчитывали.

Результаты

У всех включенных в исследование пациентов определялись атеросклеротические изменения брахиоцефальных артерий, в том числе на интракраниальном уровне, разной степени выраженности. У 9 больных отмечались признаки отрицательного ремоделирования артерий – выявление АСБ в стенке артерий, без сужения их просвета. Присутствовали изменения вещества головного мозга: инфаркты, в том числе лакунарные, – в 17 (58%) наблюдениях; МРТ-признаки церебральной микроангиопатии (ЦМА) – у 20 (68%) пациентов, среди них со степенью выраженности (F) по шкале Fazekas: F1 – у 7 (35%), F2 – у 4 (20%) (рис. 3), F3 – у 9 (45%) (рис. 4) [27]. Средние, большие и обширные инфаркты мозга зарегистрированы у 6 (20%) больных. Для количественной оценки изменений АСБ выбирался наиболее пораженный участок артерий (за исключением окклюзии): в 12 (41,4%) случаях это был интракраниальный сегмент внутренней сонной артерии (VCA), в 10 (34,5%) – средней мозговой артерии (СМА), в 6 (20,7%) – базилярной артерии

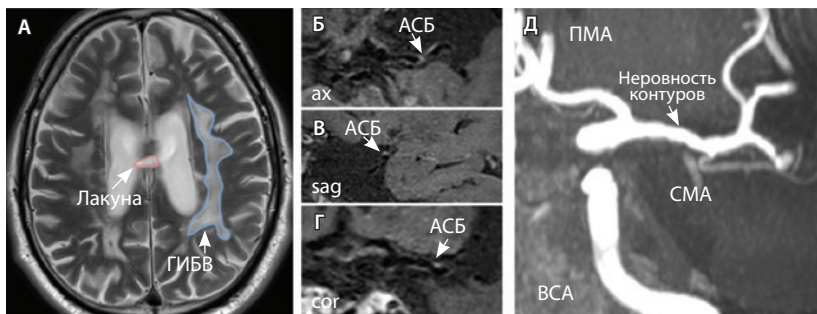


Рис. 3. Пациент Ц., 53 года, с признаками церебральной микроангиопатии (F3 по шкале Fazekas), атеросклерозом интракраниальных артерий, без формирования гемодинамически значимых стенозов. **А** – магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, режим T2-взвешенного изображения: видны обширные сливные зоны гиперинтенсивности белого вещества (ГИБВ) с наличием на этом фоне лакунарных инфарктов; **Б, В, Г** – МРТ сосудистой стенки, режим T1-TSE-db-FS после контрастного усиления: в сегменте M1 левой средней мозговой артерии (СМА) визуализируется эксцентричная атеросклеротическая бляшка (АСБ), интенсивно накапливающая контрастный препарат; **Д** – трехмерная магнитно-резонансная времяпролетная (3D ToF) ангиография: выявляется неровность контуров левой СМА в сегменте M1; ax – аксиальная, sag – сагиттальная, cor – коронарная плоскости; ВСА – внутренняя сонная артерия; ПМА – передняя мозговая артерия

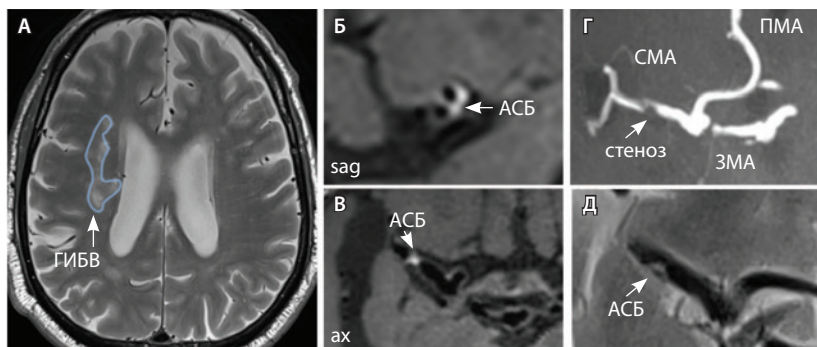


Рис. 4. Пациент К., 69 лет, с признаками церебральной микроангиопатии (F2 по шкале Fazekas) и атеросклерозом интракраниальных артерий, с формированием гемодинамически значимого стеноза в сегменте M1 правой средней мозговой артерии (СМА): **А** – магнитно-резонансная томография (МРТ), режим T2-взвешенного изображения: видны множественные сливные очаги гиперинтенсивности белого вещества (ГИБВ); **Б, В** – МРТ сосудистой стенки, режим T1-TSE-db-FS после контрастного усиления: в сегменте M1 правой СМА визуализируется эксцентричная атеросклеротическая бляшка (АСБ), интенсивно накапливающая контрастный препарат; **Г** – трехмерная магнитно-резонансная времяпролетная (3D ToF) ангиография: виден стеноз правой СМА в сегменте M1; **Д** – режим HR T2-TSE: видна АСБ в сегменте M1 правой СМА; ax – аксиальная, sag – сагиттальная плоскости; ЗМА – задняя мозговая артерия; ПМА – передняя мозговая артерия

(БА), в 1 (3,4%) – задней мозговой артерии (ЗМА) (см. табл. 1).

В ходе исследования были выявлены значимые различия между индексом контрастного усиления стенки сосуда (WEI) в АСБ (ROI) и в неизменной стенке (рис. 5): 0,962 [0,686; 1,387] и 0,111 [0,014; 0,206] соответственно ($p < 0,001$). Значения WEI в АСБ, локализованных в ВСА (0,722 [0,573; 1,580]), СМА

(0,921 [0,725; 1,183]), БА (1,343 [1,002; 1,419]) и ЗМА (0,711 [0,711; 0,711]), не имели статистически значимых различий ($p = 0,381$).

Не получено значимых различий индекса контрастного усиления (WEI) в АСБ у пациентов с разной степенью выраженности ишемических изменений: ЦМА F1–2 (1,011 [0,642; 1,684]), ЦМА F3 и/или малые инфаркты мозга (0,994 [0,794; 1,383]), средние/большие/обширные инфаркты мозга (0,785 [0,606; 1,262]). Тем не менее отмечалась тенденция к более низким значениям WEI в АСБ при более тяжелых поражениях.

Не выявлено также различий между значениями проницаемости (K^{trans}), фракционных объемов микрососудов (v_p) и внесосудистого внеклеточного пространства (v_e) в АСБ и в неизменной стенке (табл. 2, рис. 6). Это можно объяснить тем, что, несмотря на отсутствие видимых изменений сосудистой стенки, начальные атеросклеротические изменения могли увеличить параметры проницаемости.

Вместе с тем в проведенном исследовании были установлены значимые различия фракционных объемов внесосудистого внеклеточного пространства v_e (Tofts) в АСБ при поражении различных артерий: БА – 0,171 [0,146; 0,325], СМА – 0,134 [0,101; 0,269], ВСА – 0,579 [0,358; 1,000] (рис. 7). Апостериорные сравнения не выявили различий между парами групп, что может быть связано со строгостью поправки на множественные сравнения. Тем не менее отмечалась тенденция к более высокому значению v_e (Tofts) при поражении ВСА (0,579 против 0,134 в БА и 0,171 в СМА).

Значения фракционного объема микрососудов v_p (Patlak) в зоне интереса при поражении различных артерий (БА – 0,126 [0,049; 0,153], ВСА – 0,441 [0,114; 0,516] и СМА – 0,088 [0,060; 0,188]) не достигли статистической значимости ($p = 0,061$). И в этом случае имела место тенденция к более высоким значениям v_p (Patlak) при поражении ВСА (см. рис. 7). Не было обнаружено значимых различий K^{trans} (Tofts, Patlak) в АСБ в различных артериях (см. табл. 2).

Обсуждение

Для пациентов с интракраниальным атеросклерозом нами описаны количественные параметры сосудистой стенки, установлены особенности их изменений как в области АСБ, так и в окружающей ее сосудистой стенке. Показано, что, несмотря на внешне интактное состояние, сосудистая стенка вокруг интракраниальной АСБ также изменена, о чем свидетельствует отсутствие значимых различий между показателями проницаемости (K^{trans}), фракционных объемов микрососудов



(v_p) и внесосудистого внеклеточного пространства (v_e) в АСБ и в неизменной стенке.

Изменения вещества головного мозга, васкуляризируемые пораженными интракраниальными атеросклерозом артериями, характеризовались наличием не только инфарктов больших и средних размеров (выявлялись в 20% случаев), но и признаков ЦМА (у 68% обследованных). Это может быть результатом патологии, которая развивается во внешне неизменной сосудистой стенке и распространяется на более мелкие артерии, отходящие от магистральных интракраниальных артерий (таких как лентикулостриарные, понтинные артерии и др.). Это также может быть обусловлено наличием плоских АСБ, приводящих к отрицательному ремоделированию просвета артерий и перекрывающих устья мелких артерий.

Значения фракционного объема внесосудистого внеклеточного пространства (v_e , Tofts) в АСБ при поражении ВСА отличались от таковых в случаях БА и СМА, что может быть объяснено более выраженной неоваскуляризацией АСБ, обусловленной анатомическими особенностями строения артериальной стенки – наличием *vasa vasorum* в адвентиции дистальных отделов ВСА [28].

Количественные методики оценки проницаемости интракраниальных АСБ с помощью МРТ-ДКУ могут способствовать улучшению стратификации риска ишемического инсульта с последующей необходимой коррекцией тактики ведения пациента. Так, P.Vakil и соавт. обнаружили у 10 пациентов с симптоматической интракраниальной АСБ повышение K^{trans} и v_p в области пораженного сосуда и предположили, что константа объемного переноса (K^{trans}), указывающая на проницаемость стенок сосудов, может служить независимым нейровизуализационным маркером острого ишемического события у пациентов с интракраниальным атеросклерозом [29]. В это исследование включались пациенты со стенозами исключительно средних мозговых артерий – 50%. H.Qi и соавт. изучали риск разрыва интракраниальных аневризм, анализируя проницаемость сосудистой стенки, с помощью МРТ-ДКУ и МРТ сосудистой стенки артерий до и после введения контрастного средства. Авторы пришли к выводу, что увеличение K^{trans} и усиление накопления контрастного вещества в области интракраниальной аневризмы были сопряжены с высоким риском развития разрыва вследствие повышенной проницаемости стенки сосуда [30].

Ограничения исследования

Данное исследование является пилотным, часть корреляций и различий могли остаться незамечен-

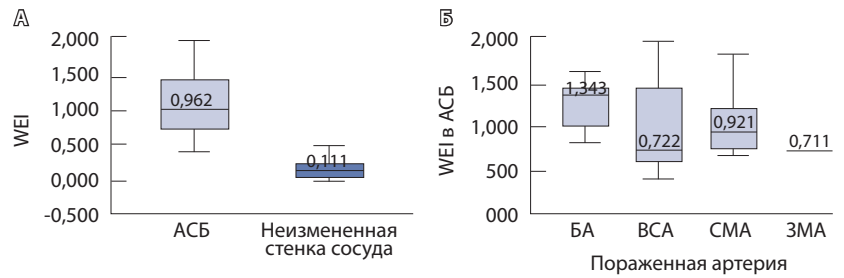


Рис. 5. Значения индекса контрастного усиления сосудистой стенки (WEI): **А** – в атеросклеротической бляшке (АСБ) и неизменной стенке, **Б** – в АСБ в различных артериях; БА – базилярная артерия, ВСА – внутренняя сонная артерия, ЗМА – задняя мозговая артерия, СМА – средняя мозговая артерия

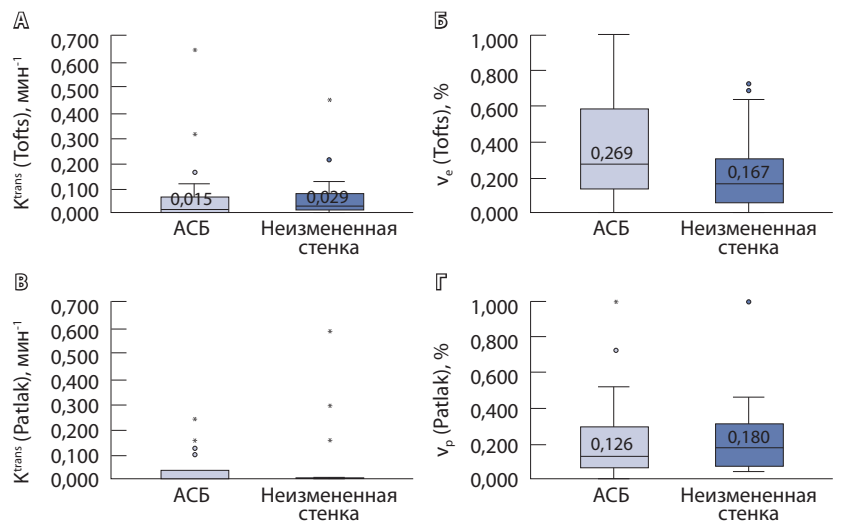


Рис. 6. Значения проницаемости стенок сосудов K^{trans} , рассчитанные в модели Tofts (**А**) и Patlak (**Б**), фракционного объема внесосудистого внеклеточного пространства v_e – модель Tofts (**В**), фракционного объема микрососудов v_p – модель Patlak (**Г**) в зависимости от локализации в атеросклеротической бляшке (АСБ) и в неизменной стенке

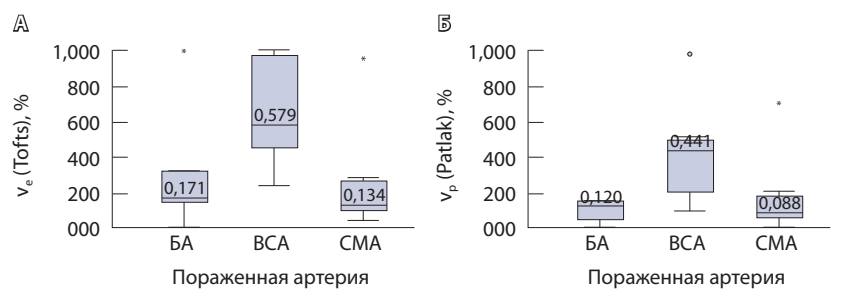


Рис. 7. Значения фракционного объема внесосудистого внеклеточного пространства v_e , рассчитанные в модели Tofts (**А**), и фракционного объема микрососудов v_p , рассчитанные в модели Patlak (**Б**), в атеросклеротических бляшках, расположенных в различных артериях; БА – базилярная артерия, ВСА – внутренняя сонная артерия, СМА – средняя мозговая артерия

ными из-за недостаточной мощности анализа (малый объем выборки и сравниваемых групп), что диктует необходимость продолжения исследований на расширенной когорте пациентов.

**Таблица 2.** Количественные параметры магнитно-резонансной томографии с динамическим контрастным усилением в атеросклеротических бляшках и неизменной сосудистой стенке ряда интракраниальных артерий

Кинетическая модель	Параметр	АСБ в пораженной артерии			p ₁	Локализация		p ₂
		БА (n = 6)	ВСА (n = 12)	СМА (n = 10)		АСБ	неизменная стенка	
Tofts [19]	K ^{trans}	0,021 [0,006; 0,028]	0,015 [0,004; 0,067]	0,005 [0,003; 0,115]	0,821	0,015 [0,004; 0,067]	0,029 [0,010; 0,078]	0,794
	v _e	0,171 [0,146; 0,325]	0,579 [0,358; 1,000]	0,134 [0,101; 0,269]	0,034	0,269 [0,134; 0,579]	0,167 [0,058; 0,301]	0,244
Patlak [20, 21]	K ^{trans}	0,031 [0,000; 0,149]	0,001 [0,001; 0,003]	0,000 [0,000; 0,091]	0,358	0,001 [0,000; 0,031]	0,000 [0,000; 0,001]	0,131
	v _p	0,126 [0,049; 0,153]	0,441 [0,114; 0,516]	0,088 [0,060; 0,188]	0,061	0,126 [0,066; 0,296]	0,180 [0,068; 0,307]	0,689

K^{trans} – константа объемного переноса, указывающая на проницаемость стенок сосудов (мин⁻¹); v_e – объем фракции внесосудистого внеклеточного пространства; v_p – фракционный объем микрососудов; АСБ – атеросклеротическая бляшка, БА – базилярная артерия, ВСА – внутренняя сонная артерия, СМА – средняя мозговая артерия; p₁ и p₂ – статистическая значимость различий между группами

Данные представлены в виде медианы и верхнего и нижнего квартилей (Me [Q1; Q3])

Заключение

МРТ сосудистой стенки – новое направление в лучевой диагностике, применяемое в настоящее время в единичных клиниках, позволяет визуализировать такие изменения артерий, которые невозможно выявить при рутинных методах ангиовизуализации, таких как магнитно-резонансная ангиография, компьютерная томографическая ангиография и цифровая субтракционная ангиография. В большей степени МРТ сосудистой стенки основана на качественном анализе получаемых изображений. В русскоязычной литературе имеется небольшое число работ, посвященных количественной оценке компонентов сосудистой стенки, однако

в большинстве своем они ограничены расчетом индексов контрастного усиления в стенках интракраниальных аневризм с целью определения риска их разрыва [31]. В результате настоящего исследования на основании данных МРТ-ДКУ, проведенной в режиме HR T1-TSE-db-FS, получены количественные параметры, отражающие изменения сосудистой стенки, в том числе на интракраниальном уровне, в когорте пациентов со стенозирующим атеросклерозом. Дальнейшие исследования в этом направлении, возможно, позволят дифференцировать артериопатии с продуктивными стенозирующими процессами, уточнить причину их развития и объяснить механизмы агрессивного течения. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена в рамках выполнения Государственного задания и в соответствии с планом научных исследований ФГБНУ «Научный центр неврологии» (тема научно-исследовательских работ № 122041300193-8). Отработка протоколов МРТ-исследования и разработка программного обеспечения для анализа экспериментальных данных проведены в рамках выполнения Государственного задания НИЦ «Курчатовский институт».

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

М.В. Древаль – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация полученных данных, редактирование текста; А.С. Мазур – сбор и обработка материала, анализ клинических данных, написание текста статьи; Г.Х. Асланова – анализ полученных данных, написание текста статьи; А.А. Пойда и В.А. Орлов – разработка программного обеспечения, анализ полученных данных; С.И. Карташов – отработка протоколов МРТ-исследования, анализ результатов; М.В. Кротенкова и М.М. Танашян – концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

- Ruparelia N, Chai JT, Fisher EA, Choudhury RP. Inflammatory processes in cardiovascular disease: a route to targeted therapies. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(3):133–144. doi: 10.1038/nr-cardio.2016.185.
- Shimonaga K, Matsushige T, Ishii D, Sakamoto S, Hosogai M, Kawasumi T, Kaneko M, Ono C, Kurisu K. Clinicopathological insights from Vessel Wall Imaging of unruptured intracranial aneurysms. *Stroke.* 2018;49(10):2516–2519. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.021819.
- Hudson JS, Zanaty M, Nakagawa D, Kung DK, Jabbour P, Samaniego EA, Hasan D. Magnetic resonance Vessel Wall Imaging in human intracranial aneurysms. *Stroke.* 2019;50(1):e1. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023701.
- Young CC, Bonow RH, Barros G, Mossa-Basha M, Kim LJ, Levitt MR. Magnetic resonance Vessel Wall Imaging in cerebrovascular diseases. *Neurosurg Focus.* 2019;47(6):E4. doi: 10.3171/2019.9.FOCUS19599.



5. Han C, Li ML, Xu YY, Ye T, Xie CF, Gao Sh, Duan L, Xu WH. Adult moyamoya-atherosclerosis syndrome: Clinical and Vessel Wall Imaging features. *J Neurol Sci.* 2016;369:181–184. doi: 10.1016/j.jns.2016.08.020.
6. Hashimoto Y, Matsushige T, Shimonaga K, Hosogai M, Kaneko M, Ono C, Mizoue T. Vessel wall imaging predicts the presence of atherosclerotic lesions in unruptured intracranial aneurysms. *World Neurosurg.* 2019;132:e775–e782. doi: 10.1016/j.wneu.2019.08.019.
7. Kern KC, Liebeskind DS. Vessel Wall Imaging of cerebrovascular disorders. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2019;21(11):65. doi: 10.1007/s11936-019-0782-8.
8. Wang X, Zhu C, Leng Y, Degnan AJ, Lu J. Intracranial aneurysm wall enhancement associated with aneurysm rupture: A systematic review and meta-analysis. *Acad Radiol.* 2019;26(5):664–673. doi: 10.1016/j.acra.2018.05.005.
9. Edjlali M, Guedon A, Ben Hassen W, Boulouis G, Benzakoun J, Rodriguez-Regent C, Trystam D, Nataf F, Meder JF, Turski P, Oppenheim C, Naggara O. Circumferential thick enhancement at Vessel Wall MRI has high specificity for intracranial aneurysm instability. *Radiology.* 2018;289(1):181–187. doi: 10.1148/radiol.2018172879.
10. Vergouwen MDI, Backes D, van der Schaaf IC, Hendrikse J, Kleinloog R, Algra A, Rinkel GJE. Gadolinium enhancement of the aneurysm wall in unruptured intracranial aneurysms is associated with an increased risk of aneurysm instability: A follow-up study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2019;40(7):1112–1116. doi: 10.3174/ajnr.A6105.
11. Matsushige T, Shimonaga K, Ishii D, Sakamoto S, Hosogai M, Hashimoto Y, Kaneko M, Ono C, Mizoue T, Kurisu K. Vessel Wall Imaging of evolving unruptured intracranial aneurysms. *Stroke.* 2019;50(7):1891–1894. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025245.
12. Omodaka S, Endo H, Niizuma K, Fujimura M, Inoue T, Sato K, Sugiyama SI, Tominaga T. Quantitative assessment of circumferential enhancement along the wall of cerebral aneurysms using MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016;37(7):1262–1266. doi: 10.3174/ajnr.A4722.
13. Alexander MD, de Havenon A, Kim SE, Parker DL, McNally JS. Assessment of quantitative methods for enhancement measurement on vessel wall magnetic resonance imaging evaluation of intracranial atherosclerosis. *Neuroradiology.* 2019;61(6):643–650. doi: 10.1007/s00234-019-02167-3.
14. Song X, Zhao X, Liebeskind DS, Wang L, Xu W, Xu Y, Hou D, Zheng Z, Wu J. Incremental value of plaque enhancement in predicting stroke recurrence in symptomatic intracranial atherosclerosis. *Neuroradiology.* 2020;69(9):1123–1131. doi: 10.1007/s00234-020-02418-8.
15. Ran Y, Wang Y, Zhu M, Wu X, Malhotra A, Lei X, Zhang F, Wang X, Xie S, Zhou J, Zhu J, Cheng J, Zhu C. Higher plaque burden of middle cerebral artery is associated with recurrent ischemic stroke: A quantitative magnetic resonance imaging study. *Stroke.* 2020;51(2):659–662. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.028405.
16. Kim JM, Jung KH, Sohn CH, Moon J, Shin JH, Park J, Lee SH, Han MH, Roh JK. Intracranial plaque enhancement from high resolution vessel wall magnetic resonance imaging predicts stroke recurrence. *Int J Stroke.* 2016;11(2):171–179. doi: 10.1177/1747493015609775.
17. Wu G, Wang H, Zhao C, Cao C, Chai C, Huang L, Guo Y, Gong Z, Tirschwell DL, Zhu C, Xia C. Large culprit plaque and more intracranial plaques are associated with recurrent stroke: A case-control study using Vessel Wall Imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2022;43(2):207–215. doi: 10.3174/ajnr.A7402.
18. van Hoof RHM, Heeneman S, Wildberger JE, Kooi ME. Dynamic Contrast-Enhanced MRI to study atherosclerotic plaque microvasculature. *Curr Atheroscler Rep.* 2016;18(6):33. doi: 10.1007/s11883-016-0583-4.
19. Tofts PS, Brix G, Buckley DL, Evelhoch JL, Henderson E, Knopp MV, Larsson HB, Lee TY, Mayr NA, Parker GJ, Port RE, Taylor J, Weisskoff RM. Estimating kinetic parameters from Dynamic Contrast-Enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusible tracer: standardized quantities and symbols. *J Magn Reson Imaging.* 1999;10(3):223–232. doi: 10.1002/(sici)1522-2586(199909)10:3<223::aid-jmri2>3.0.co;2-s.
20. Kerwin W, Hooker A, Spilker M, Vicini P, Ferguson M, Hatsukami T, Yuan C. Quantitative magnetic resonance imaging analysis of neovasculature volume in carotid atherosclerotic plaque. *Circulation.* 2003;107(6):851–856. doi: 10.1161/01.cir.0000048145.52309.31.
21. Gaens ME, Backes WH, Rozel S, Lipperts M, Sanders SN, Jaspers K, Cleutjens JP, Sluimer JC, Heeneman S, Daemen MJ, Welten RJ, Daemen JW, Wildberger JE, Kwee RM, Kooi ME. Dynamic Contrast-Enhanced MR imaging of carotid atherosclerotic plaque: model selection, reproducibility, and validation. *Radiology.* 2013;266(1):271–279. doi: 10.1148/radiol.12120499.
22. Espinosa-Heidmann DG, Reinoso MA, Pina Y, Csaky KG, Caicedo A, Cousins SW. Quantitative enumeration of vascular smooth muscle cells and endothelial cells derived from bone marrow precursors in experimental choroidal neovascularization. *Exp Eye Res.* 2005;80(3):369–378. doi: 10.1016/j.exer.2004.10.005.
23. Kerwin WS, Oikawa M, Yuan C, Jarvik GP, Hatsukami TS. MR imaging of adventitial vasa vasorum in carotid atherosclerosis. *Magn Reson Med.* 2008;59(3):507–514. doi: 10.1002/mrm.21532.
24. Dong L, Kerwin WS, Chen H, Chu B, Underhill HR, Neradilek MB, Hatsukami TS, Yuan C, Zhao XQ. Carotid artery atherosclerosis: effect of intensive lipid therapy on the vasa vasorum – evaluation by using Dynamic Contrast-Enhanced MR imaging. *Radiology.* 2011;260(1):224–231. doi: 10.1148/radiol.11101264.
25. Chen XY, Wong KS, Lam WWM, Zhao HL, Ng HK. Middle cerebral artery atherosclerosis: histological comparison between plaques associated with and not associated with infarct in a postmortem study. *Cerebrovasc Dis.* 2008;25(1–2):74–80. doi: 10.1159/000111525.
26. Vakil P, Ansari SA, Cantrell CG, Eddleman CS, Dehkordi FH, Vranic J, Hurley MC, Batjer HH, Bendok BR, Carroll TJ. Quantifying Intracranial aneurysm wall permeability for risk assessment using Dynamic Contrast-Enhanced MRI: A pilot study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015;36(5):953–959. doi: 10.3174/ajnr.A4225.
27. Pantoni L, Basile AM, Pracucci G, Asplund K, Bogousslavsky J, Chabriat H, Erkinjuntti T, Fazekas F, Ferro JM, Hennerici M, O'Brien J, Scheltens P, Visser MC, Wahlund LO, Waldemar G, Wallin A, Inzitari D. Impact of age-related cerebral white matter changes on the transition to disability – the LADIS study: rationale, design and methodology. *Neuroepidemiology.* 2005;24(1–2):51–62. doi: 10.1159/000081050.
28. Portanova A, Hakakian N, Mikulis DJ, Virmani R, Abdalla WMA, Wasserman BA. Intracranial vasa vasorum: insights and implications for imaging radiology. 2013;267(3):667–679. doi: 10.1148/radiol.13112310.
29. Vakil P, Elmokadem AH, Syed FH, Cantrell CG, Dehkordi FH, Carroll TJ, Ansari SA. Quantifying intracranial plaque permeability with Dynamic Contrast-Enhanced MRI: A pilot study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2017;38(2):243–249. doi: 10.3174/ajnr.A4998.
30. Qi H, Liu X, Liu P, Yuan W, Liu A, Jiang Y, Li Y, Sun J, Chen H. Complementary roles of Dynamic Contrast-Enhanced MR imaging and postcontrast Vessel Wall Imaging in detecting high-risk intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2019;40(3):490–496. doi: 10.3174/ajnr.A5983.
31. Семина КС, Пронин ИН, Элиава ШШ, Коновалов АН, Баталов АИ, Захарова НЕ. Современные нейрорентгенологические методы диагностики внутричерепных артериальных аневризм: обзор литературы. *Медицинская визуализация* 2023;27(1):11–18. doi: 10.24835/1607-0763-1283. Semin KS, Pronin IN, Eliava ShSh, Konovalov AN, Batalov AI, Zakharova NE. [Modern neuroradiological diagnostic methods for intracranial arterial aneurysms: A review]. *Medical Visualization.* 2023;27(1):11–18. Russian. doi: 10.24835/1607-0763-1283.



Dynamic contrast enhancement and wall enhancement index for the quantitative assessment of vascular wall abnormalities in intracranial atherosclerosis: a pilot study

M.V. Dreval¹ • A.S. Mazur¹ • G.Kh. Aslanova¹ • A.A. Poyda² • V.A. Orlov² • S.I. Kartashov² • M.V. Krotenkova¹ • M.M. Tanashyan¹

Background: Breakthrough neurotechnologies have allowed for new understanding of some brain disorders; however, identification and differential diagnosis of intracranial stenotic and occlusive lesions remains challenging. Magnetic resonance imaging (MRI) with dynamic contrast enhancement (DCE) is a tool that could be used for the quantitative assessment of endothelial permeability and microvascular volume in atherosclerotic plaques (AP).

Aim: To assess quantitative parameters of vascular wall abnormalities in AP area and in obviously unchanged wall of intracranial arteries with MRI DCE and high spatial resolution T1-weighted images before and after contrast injection, with calculation of the wall enhancement index (WEI) by mathematical modelling.

Methods: This was a pilot cross-sectional uncontrolled study with consecutive recruitment of 29 patients with atherosclerotic abnormalities of brachiocephalic arteries, including intracranial. The patients' median age was 66 [57; 72] years; they were mostly men (75.9%, n = 22). For the assessment of any brain abnormalities, MRI (magnetic induction 3 Tesla, Magnetom Prisma, Siemens) was performed in patients with standard sequence (T2, T2-FLAIR), as well as MRI DCE for the assessment of intracranial arteries, before and after intravenous contrast injection, with high spatial resolution T1-weighted imaging and suppression of the signal from bloodstream and fat, with the calculation of WEI.

Results: There were significant differences in WEI in AP and in unchanged wall (0.962 [0.686; 1.387] vs. 0.111 [0.014; 0.206], $p < 0.001$). No significant differences were found between WEI values in internal carotid arteries APs (0.722 [0.573; 1.580]), middle cerebral arteries (0.921 [0.725; 1.183]), and basilar artery (1.343 [1.002; 1.419]) ($p = 0.381$). We also found significant difference ($p = 0.034$) in the extravascular extracellular fraction volumes v_e (Tofts) in AP located in the basilar artery (0.171 [0.146; 0.325]), internal carotid arteries (0.579 [0.358; 1.000]), and middle cerebral arteries (0.134 [0.101; 0.269]).

Conclusion: This is the first description of quantitative parameters characterizing vascular wall abnormalities in intracranial atherosclerosis. Despite its obviously intact state, vascular walls outside the intracranial AP was shown to be abnormal as well.

Key words: intracranial atherosclerosis, atherosclerotic plaque (AP), vascular wall, vascular imaging, MRI with dynamic contrast enhancement (MRI DCE)

For citation: Dreval MV, Mazur AS, Aslanova GK, Poyda AA, Orlov VA, Kartashov SI, Krotenkova MV, Tanashyan MM. Dynamic contrast enhancement and wall enhancement index for the quantitative assessment of vascular wall abnormalities in intracranial atherosclerosis: a pilot study. *Almanac of Clinical Medicine*. 2024;52(2):85–94. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-014.

Received 1 April 2024; revised 16 May 2024; accepted 17 June 2024; published online 06 August 2024

Marina V. Dreval – MD, PhD, Research Fellow, Radiologist, Department of Radiology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7554-9052>.
✉ Volokolamskoe shosse 80, Moscow, 125367, Russian Federation.
E-mail: dreval-marina83@yandex.ru

Andrey S. Mazur – Neurologist, Postgraduate Student, 1st Neurological Department¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8960-721X>.
E-mail: A1699466@yandex.ru

Giunel Kh. Aslanova – Laboratory Assistant Researcher, Department of Radiology¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8240-0829>.
E-mail: guneyaslanova@yandex.ru

Alexey A. Poyda – PhD (in Phys.-Math.), Leading Researcher, Laboratory of Artificial Intelligence Technologies²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7660-6215>. E-mail: poyda@wdcb.ru

Vyacheslav A. Orlov – PhD (in Phys.-Math.), Senior Researcher, Laboratory of Cognitive Brain Function Neurovisualisation²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4840-4499>. E-mail: ptica89@bk.ru

Sergey I. Kartashov – Research Fellow, Kurchatov's Complex of NBICS-technologies²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0181-3391>.
E-mail: ser0jka@yandex.ru

Marina V. Krotenkova – MD, PhD, Head of Department of Radiology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3820-4554>.
E-mail: krotenkova_mrt@mail.ru

Marine M. Tanashyan – MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci., Deputy Director for Research, Head of the 1st Neurological Department¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>.
E-mail: mtanashyan@neurology.ru

Funding

The study was performed as a part of the State Project in compliance with the research plan of the Research Center of Neurology (research project # 122041300193-8). MRI protocol elaboration and software development for experimental data analysis were carried out within the state assignment of NRC "Kurchatov Institute".

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests related to publication of this article.

Authors' contributions

M.V. Dreval, the study concept and design, analysis and interpretation of the results, text editing; A.S. Mazur, data collection and management, analysis of clinical data, text writing; G.Kh. Aslanova, analysis of the results, text writing; A.A. Poyda and V.A. Orlov, software development, analysis of the results; S.I. Kartashov, MRI protocol elaboration, analysis of the results; M.V. Krotenkova and M.M. Tanashyan, the article concept and design, text editing, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the article before submission, agreed to be responsible for all aspects of the study and ensure that they have properly considered and solved all issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

¹ Research Center of Neurology; Volokolamskoe shosse 80, Moscow, 125367, Russian Federation

² National Research Centre "Kurchatov Institute"; pl. Akademika Kurchatova 1, Moscow, 123182, Russian Federation



Обзор

NLRP3-инфламмосомы как мишень действия флавоноидов гесперидина и диосмина при варикозной болезни вен и ее осложнениях

Асташкин Е.И.^{1,2} • Глезер М.Г.²

Асташкин Евгений Иванович – д-р биол. наук, профессор, профессор кафедры общей патологии и патофизиологии Академического образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины¹; профессор кафедры кардиологии факультета усовершенствования врачей²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3559-9071>. E-mail: ast-med@mail.ru

Глезер Мария Генриховна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой кардиологии факультета усовершенствования врачей²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0995-1924>. ☒ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. E-mail: 287ast@mail.ru

Варикозная болезнь нижних конечностей – воспалительное заболевание с нарушением структуры и функциональной активности клапанов вен, венозных стенок и клеток, а также с неадекватной активностью инфильтрированных лейкоцитов. В видоизмененных варикозных венах наблюдается увеличение венозного давления, накопление и застой крови, ишемия, нарушение метаболизма и энергетического обмена, что находит свое отражение в клинических проявлениях – боли, отеках, и в осложнениях – формировании трофических язв. В течение многих лет для лечения варикозной болезни вен и ее осложнений используют флавоноиды. Из них наиболее эффективны гесперидин и диосмин, а также их комбинации.

В обзоре излагаются современные представления об универсальности воспалительных процессов, играющих основную роль в формировании многих сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе венозной патологии. В последние годы установлено, что одна из ведущих причин возникновения воспаления – формирование внутриклеточных белковых комплексов – инфламмосом, которые не только инициируют процессы образования провоспалительных цитокинов, но также ответственны за их секрецию из клеток. Помимо этого, инфламмосомы контролируют развитие регулируемого некроза – пироптоза, участвующего

в процессе язвообразования. Активность инфламмосом может быть изменена с помощью различных механизмов, среди которых центральным признан синтез белков инфламмосом. Показано, что флавоноиды ингибируют активацию ключевого транскрипционного фактора NF-κB, что подавляет синтез белков, включая компоненты NLRP3-инфламмосом; уменьшают экспрессию NLRP3-рецептора, белка ASC, фермента каспазы-1, интерлейкинов IL-1β, IL-6 и фактора некроза опухоли α. Таким образом, получены объяснения положительных эффектов, наблюдаемых при использовании гесперидина, диосмина и их комбинации в клинической практике.

Ключевые слова: варикозные вены, гесперидин и диосмин, инфламмосомы NLRP3, регуляция воспаления, пироптоз, язвообразование

Для цитирования: Асташкин ЕИ, Глезер МГ. NLRP3-инфламмосомы как мишень действия флавоноидов гесперидина и диосмина при варикозной болезни вен и ее осложнениях. Альманах клинической медицины. 2024;52(2):95–103. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-012.

Поступила 27.01.2024; доработана 01.05.2024; принята к публикации 13.05.2024; опубликована онлайн 13.06.2024

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1, Российская Федерация

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Варикозная болезнь нижних конечностей (ВБНК) – широко распространенное заболевание, характеризующееся первичной варикозной трансформацией поверхностных вен: увеличением их диаметра и образованием извитых вен с измененной функциональной активностью. Со временем ВБНК прогрессирует и в результате постепенного увеличения венозного давления, структурных изменений и нарушения кровотока в глубоких венах превращается

из косметического дефекта в тяжелое заболевание, которое значительно снижает качество жизни пациентов [1, 2]. Клинические симптомы нарастают с длительностью заболевания и возрастом больных, проявляются отеками, болью, изменениями кожи (экзема, гиперпигментация, индурация) и тяжелыми осложнениями в виде трофических язв.

Частота выявления ВБНК широко варьирует, составляя от 2 до 60% и более [3]. Показатель существенно зависит от региона: наименьшие значения

зафиксированы в странах Африки, наибольшие – в Западной Европе и США [4, 5]. Несомненно, что различия обусловлены и характером собираемой информации – о ВБНК и ее стадиях или о хронической венозной недостаточности (ХВН).

По данным популяционного поперечного исследования И.А. Золотухина и соавт., в Российской Федерации ХВН выявлена у 69,3% из 703 обследованных жителей сельской местности [6]. Согласно результатам онлайн-опроса, проведенного в Бразилии, Чехии, Франции, Венгрии, Италии, Испании, Румынии и России среди 16 015 взрослых людей, предполагаемая распространенность ХВН, основанная на сообщаемых больными признаках и симптомах, составила 22% [7]. Показано, что к основным факторам риска относятся старший возраст, женский пол, ожирение, наличие других сопутствующих заболеваний, неблагоприятная наследственность, беременности в анамнезе [7–9].

По данным международного онлайн-опроса [7], пациенты в России имели в основном нетяжелую форму заболевания, и в отличие от других стран его начало не было связано с каким-либо из сезонов года, тогда как начало в летний период чаще отмечали в более южных странах – во Франции, Италии, Испании и Бразилии. С точки зрения ведения пациентов важно, что большинство людей с признаками и симптомами ХВН длительно не обращаются за помощью к врачу, а те, кто обращается, как правило, имеют более тяжелые формы заболевания. Это свидетельствует о низкой информированности населения о симптомах и признаках заболевания вен и низкой выявляемости заболевания вен при проведении профилактических осмотров. Некоторые терапевтические (фармакологические) подходы могут решать задачи, которые стоят при лечении пациентов с заболеваниями вен¹: устранение или уменьшение выраженности субъективных симптомов хронических заболеваний вен (ХЗВ), профилактика развития или уменьшение выраженности венозных отеков, уменьшение риска нежелательных явлений и побочных эффектов после инвазивного лечения по поводу варикозного расширения вен, ускорение заживления трофических язв, уменьшение проявления липодерматосклероза, улучшение качества жизни пациентов.

В соответствии с данными, приведенными в международных [10–12] и российских клинических рекомендациях, утвержденных научно-практическим советом Минздрава России², наряду с мероприятиями по изменению образа жизни, хирургическими вмешательствами и компрессионным лечением могут быть использованы лекарственные препараты из группы так называемых венотоников.

В обзоре представлены данные о влиянии флавоноидов гесперидина и диосмина при варикозной болезни вен и ее осложнениях на такую терапевтическую мишень, как NLRP3-инфламмосомы – ключевой фактор, регулирующий процессы воспаления.

Клиническое применение гесперидина и диосмина при варикозной болезни нижних конечностей

Венотоники – весьма разнородная группа препаратов, имеющая различные механизмы действия. К этим препаратам относят кальция добезилат, сулодексид, рутозиды, экстракт листьев красного винограда, экстракт семян конского каштана, диосмин, гесперидин и комбинацию гесперидина и диосмина.

Основанием для включения этих лекарственных средств в клинические рекомендации стали многоцентровые исследования и метаанализы. В частности, было показано, что применение венотоников может существенно уменьшать выраженность клинических проявлений, сокращать число пациентов с более тяжелыми классами заболевания по СЕАР (международная классификация ХЗВ, основанная на клинических (Clinical), этиологических (Etiologic), анатомических (Anatomic), патофизиологических (Pathophysiologic) данных) [13], уменьшать степень венозной гипертензии, улучшать состояние микрососудов и крупных вен, снижать отечность ног [14, 15], в том числе при поведении хирургических вмешательств, а также способствовать заживлению трофических язв [16, 17].

Эффективность и безопасность применения при ХЗВ препаратов, входящих в состав микронизированной очищенной микрофлавоноидной фракции (МОФФ), а также растительных или полусинтетических веществ давно привлекают внимание исследователей, и изучение их свойств и механизма действия продолжается по настоящее время. Среди МОФФ наиболее полно исследованы диосмин и гесперидин. Диосмин – производное бензпирона, является биофлавоноидом (низкомолекулярное вещество растительного происхождения). Гесперидин также относится к классу биофлавоноидов, в большом количестве содержится в кожуре цитрусовых фруктов, особенно в апельсинах. Часто в клинической практике используется комбинированный препарат «гесперидин и диосмин» (МОФФ; 90% диосмина, 10% флавоноидов в пересчете на гесперидин).

В проспективном международном многоцентровом несравнительном исследовании RELIEF (англ. Reflux assessment and quality of life improvement with micronized flavonoids – Оценка рефлюкса и качества жизни на фоне терапии МОФФ) были



исследованы 5052 пациента с ХЗВ классов C0–C4 по CEAP из 23 стран [18]. Результаты показали, что уже через 6 мес. приема МОФФ в дозе 1000 мг/сут наблюдалось уменьшение симптомов тяжести в ногах, ощущения отека, судорог и боли, а также значительное уменьшение выраженности отеков ($p = 0,0001$ для всех сравнений), сокращение числа пациентов с классами C3 и C4 и увеличение – с классами C0–C2 ($p < 0,001$), а также улучшение качества жизни, оцененного по CIVIQ-20 (англ. Chronic Venous Insufficiency Questionnaire – Хроническая венозная недостаточность. Анкета для обследования) и специфическому для данного заболевания опроснику [19].

В исследование DECIDE были включены данные о 13 131 пациенте, наблюдавшемся 1323 врачами общей практики во Франции [20]. Установлено, что использование МОФФ 500 мг/сут в течение в среднем 63 сут. заметно снизило частоту симптомов ХЗВ. В наибольшей степени уменьшались такие проявления, как ощущение отека (на 48%), боль в ногах (на 57%), ночные судороги (на 61%) и покалывания (на 58%); значимо улучшалось качество жизни, оцененное по CIVIQ-20 [20].

В 2023 году опубликованы результаты международного исследования VEINSTEP (англ. chronic VEnous dIsorders maNagement and treatment effectiveness evaluation in chronic vEnous disease, an international Program – Ведение ХЗВ и оценка эффективности лечения при ХЗВ, международная программа), в которое вошли 6084 пациента в 9 странах мира (Коста-Рика, Китай, Доминиканская Республика, Гондурас, Мексика, Марокко, Панама, Румыния и Украина). Средний возраст пациентов – $50,6 \pm 13,8$ года, индекс массы тела – $28,0 \pm 4,9$ кг/м², женщин – 78%, из них 85,3% с классом заболевания C1–C3 по классификации CEAP [21]. Важно, что в этом исследовании отмечено еще более раннее наступление эффекта, чем в исследовании DECIDE, и высокая удовлетворенность проводимым лечением. Так, консервативная терапия привела к общему улучшению симптомов через 2 нед. у 89% пациентов и через 4 нед. – у 96%. Улучшение таких проявлений, как боль, тяжесть в ногах, судороги и ощущение отека, отмечено у 82, 71, 45,5 и 46% больных соответственно. Консервативная терапия была связана со снижением общей интенсивности симптомов, произошедшей со временем и оцененной пациентами ($-2,37 \pm 1,73$; $p < 0,001$), и тяжести заболевания, оцененной врачами ($-1,83 \pm 2,82$; $p < 0,001$). Среди больных ВБНК консервативная терапия на основе МОФФ была связана с наибольшим снижением выраженности клинической симптоматики. Улучшение качества жизни, оцененное

по опроснику CIVIQ-14, наблюдали при всех видах лечения, но наибольшее – на фоне приема МОФФ [21]. Согласно данным, ранее опубликованным одной из стран-участниц этого проекта (Марокко, 3425 пациентов, 122 врача), лечение вазоактивными препаратами оказало наибольшее влияние на боль, тяжесть, судороги и отек (уменьшились на 46–57%); эффективность в отношении парестезии, зуда и жжения была ниже (уменьшились на 27–39%), но статистически значимой. Во всех трех доменах (болевой, физический, психологический) качества жизни опросника CIVIQ-14 также отмечено статистически значимое ($p \leq 0,001$) улучшение [22].

В ряде исследований было показано, что гесперидин в сочетании с диосмином более эффективен при симптомах ХЗВ, чем монотерапия диосмином [23, 24].

В качестве объяснения положительных эффектов венотоников использовали данные о том, что они могут влиять на различные звенья патогенеза ВБНК, в частности уменьшать венозный стаз, повышать венозный тонус (благодаря подавлению активности фермента катехол-О-метилтрансферазы, который разрушает медиаторы, расслабляющие вены), улучшать лимфодренаж и микроциркуляцию крови в поверхностных и глубоких венах [16, 25]. В патогенезе ВБНК широко обсуждается роль воспаления в изменении структуры и функции венозной стенки и клапанов [26, 27], нарушение образования и деструкция коллагена [28, 29].

Показано, что флавоноиды предотвращают адгезию лейкоцитов к эндотелию [30], снижают образование молекул адгезии лейкоцитов (L-селектин) и эндотелия (ICAM-1, VCAM-1), которые способствуют связыванию лейкоцитов с эндотелием и их проникновению в ткань [31]. Флавоноиды уменьшают образование и эндотелиального фактора роста VEGF в сыворотке крови [32], соотношение L-селектин/CD62-L в моноцитах и нейтрофилах пациентов через 60 сут. терапии [33], что подавляет деструкцию вен и снижает проницаемость сосудистой стенки [16, 34–38]. Помимо индукции синтеза адгезионных молекул, VEGF-A является мощным митогеном для эндотелиальных клеток, увеличивает проницаемость сосудов и регулирует экспрессию матриксных металлопротеиназ (ММП) и их тканевых ингибиторов (ТИМР) [39]. Средний уровень VEGF у пациентов с ХВН 3–4-го класса достоверно выше, чем у здоровых людей. Исследование геномных ассоциаций (англ. Genome-Wide Association Study, GWAS) в европейской популяции (14 824 человека), проведенное методом менделевской рандомизации, выявило статистически значимую связь между повышенными уровнями воспалительных

биомаркеров, такими как каспаза-8 (CASP-8) и VEGF-A, и риском ХЗВ, при этом 4EBP1 и MMP-10 оказались протективными факторами [40].

Потенциальная роль NLRP3-инфламмасом в воспалительном процессе, ассоциированном с хроническими заболеваниями вен

В настоящее время взгляд на действие многих препаратов изменился. Это обусловлено тем, что открыт новый универсальный механизм, который регулирует возникновение и течение воспалительных процессов в организме. Показано, что важную роль в этих процессах играют внутриклеточные структуры, получившие название «инфламмосомы».

Они представляют собой комплекс, состоящий из трех белков:

- NLRP3-рецептора (англ. Nod-like receptor family pyrin domain containing 3 – NOD-подобный рецептор, содержащий пириновый домен PYR с протеином 3-го типа);
- вспомогательного белка ASC (англ. Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD – связанный с апоптозом пятнистоподобный белок, содержащий CARD-домен);
- эффекторного фермента каспаза-1.

Белки инфламмосомы связываются между собой при взаимодействии одинаковых доменов. В NLRP3 содержится три домена: нуклеотид-связывающий домен, лейцин-обогащенный домен и пириновый домен. Каждый из них имеет строго определенные виды активности. Так, нуклеотид-связывающий домен участвует в гидролизе аденозинтрифосфорной кислоты, домен с повторами лейцина взаимодействует с патогенными внутриклеточными структурами, пириновый домен 3-го типа взаимодействует с доменами вспомогательного белка ASC [41].

Белок ASC содержит два домена – пириновый домен (PYR) и домен CARD (англ. Caspase activation and recruitment domains – домены активации и рекрутирования каспазы), цитозольный адаптерный белок, который осуществляет связь между активированным NLRP3-рецептором и каспазой-1. Эффекторный фермент каспаза-1 содержит один домен CARD.

Образование и активация NLRP3-инфламмосом происходит в два этапа (рисунок):

- 1) праймирование (преактивация);
- 2) образование белковых комплексов инфламмосом и их активация.

На этапе праймирования в качестве факторов, представляющих опасность для клеток, выступают различные внеклеточные и внутриклеточные стимулы. Так, в качестве внеклеточных сигналов

рассматривают патоген-ассоциированные факторы микроорганизмов PAMPs (англ. Pathogen-associated molecular patterns), такие как эндотоксины – липополисахариды (LPS / эндотоксин грамотрицательных бактерий). К праймированию приводят также и высвобождающиеся при разрушении собственных клеток внутриклеточные структуры DAMPs (англ. damage-associated molecular patterns), а также фактор некроза опухоли α (TNF- α), интерлейкин IL-1 β и др. Молекулярные паттерны PAMPs и DAMPs действуют на рецепторы плазматической мембраны и стимулируют внутриклеточный сигнальный каскад, мишень действия которого NF- κ B – ядерный фактор активации генов [42, 43]. Активированный (в результате фосфорилирования его ингибиторной субъединицы) фактор поступает в ядро и, воздействуя на гены, инициирует синтез белков NLRP3, ASC, прокаспазы-1, pro-IL-1 β и pro-IL-18, которые участвуют в развитии и регуляции воспаления.

На второй стадии в результате транспорта ионов K⁺ из клеток и поступления в цитоплазму ионов Na⁺ и Ca²⁺ создаются условия для формирования и активации комплекса инфламмосомы, чему также способствуют активные формы кислорода (АФК), которые образуются в митохондриях. Комплекс окисленных липопротеинов низкой плотности (oxLDL) с рецептором подвергается лизосомами эндоцитозу, при этом высвобождается свободный холестерин. Кристаллы холестерина увеличивают проницаемость мембраны лизосом для внутриклеточных ферментов, в том числе и для катепсина В, который модифицирует структуру компонентов инфламмосом и увеличивает их активность.

На втором этапе три компонента – NLRP3, ASC и прокаспазы-1 – взаимодействуют между собой и образуют тройной комплекс – NLRP3-инфламмосому, при этом происходит превращение прокаспазы-1 в активную форму – каспазу-1. Она характеризуется максимальной активностью и в свою очередь катализирует образование активных провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18 из их предшественников – pro-IL-1 β и pro-IL-18.

Каспаза-1 также разрезает белок гасдермин D на два фрагмента – С и N. Накопление N-фрагментов формирует в плазматической мембране гасдерминовые поры, проницаемые для провоспалительных цитокинов, выход которых из клеток поддерживает системный воспалительный ответ. Через гасдерминовые поры катионы K⁺ выходят из клетки наружу, а Na⁺ и Ca²⁺, наоборот, поступают в цитоплазму, в результате градиенты концентрации ионов K⁺, Na⁺ и Ca²⁺ внутри и снаружи клетки исчезают. Поскольку поры

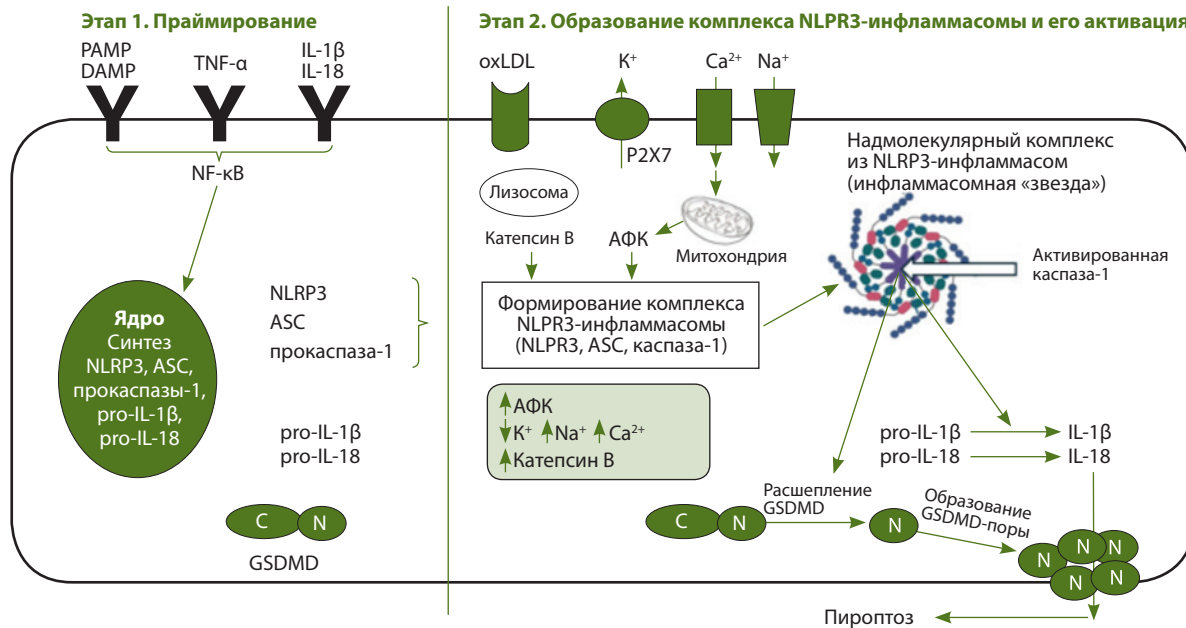


Схема этапов образования и активации комплекса NLRP3-инфламмосомы и запуска пироптоза; ASC – ассоциированный с апоптозом Спекс-подобный белок, содержащий домен CARD; DAMP – молекулярные структуры, ассоциированные с повреждениями; GSDMD – белок гасдермин D; IL-1 β и IL-18 – интерлейкины; NF- κ B – ядерный фактор κ B (ключевой транскрипционный фактор); NLRP3 – домен олигомеризации и связывания нуклеотидов (NOD), содержащий богатый лейцином повтор, и пириновый домен (PYD), содержащий протеин 3; oxLDL – окисленные липопротеины низкой плотности; PAMP – молекулярные структуры, ассоциированные с патогенами; P2X7 – пуриnergический рецептор; pro-IL-1 β и pro-IL-18 – неактивные цитоплазматические предшественники интерлейкинов IL-1 β и IL-18; TNF- α – фактор некроза опухоли α ; АФК – активные формы кислорода

цитоплазматической мембраны непроницаемы для макромолекул белков, а вода поступает в клетки, происходит набухание и разрушение плазматической мембраны. В итоге наступает гибель клетки вследствие некроза. Форма регулируемого некроза, неразрывно связанного с воспалением, получила название пироптоза [44, 45].

Активацию образования инфламмосомных комплексов регулирует в основном три группы процессов:

- 1) изменения клеточного ионного гомеостаза;
- 2) генерация АФК;
- 3) эндоцитоз нерастворимых кристаллов (холестерин, мочевая кислота, асбест и др.) и образование фаголизосом, секретирующих белки-регуляторы инфламмосом (катепсины).

Суммарная активация этих механизмов приводит к объединению двух инфламмосом в бинарный комплекс, активность которого регулируется в результате фосфорилирования, метилирования и других модификаций белков. При стимуляции всех путей активации инфламмосом бинарные комплексы взаимодействуют между собой и образуют надмолекулярный ансамбль – инфламмосомную «звезду», при этом ее активность существенно превышает таковую отдельных компонентов бинарного комплекса.

Об универсальном характере действия NLRP3-инфламмосом свидетельствует их присутствие не только в иммунокомпетентных лейкоцитах, но и других типах клеток (например, в клетках эндотелия, гладкомышечных, макрофагах) [46, 47]. Роль инфламмосом рассматривают в развитии атеросклероза, различных сердечно-сосудистых заболеваний [48, 49], сахарного диабета [50], гестационного диабета [51], метаболического синдрома [52], поражения почек [53] и печени [54], нейродегенеративных заболеваний [55–57].

Активность инфламмосом может быть изменена с помощью различных механизмов, среди которых центральным признан генозависимый синтез белков инфламмосом. Ведется интенсивный поиск новых веществ, которые могут влиять на активность инфламмосом [58], и изучается влияние уже известных препаратов для объяснения их положительных эффектов [46, 59–61].

Современный взгляд на механизм действия флавоноидов на патогенез хронических заболеваний вен

Важно, что NLRP3-инфламмосомы участвуют в разных этапах развития ВБНК – от начального воспаления до тяжелых осложнений, связанных с системными изменениями кровообращения

и образованием трофических язв. Активация NLRP3-инфламмасом стимулирует окислительный стресс; управляемый некроз (пироптоз), разрушение внеклеточных белков под влиянием матриксных металлопротеиназ, очевидно, играют ведущую роль в формировании трофических язв при ВБНК.

В работе W. Gou и соавт. была выявлена тесная взаимосвязь между повышением уровней TNF- α , рецепторного белка NLRP3 и IL-1 β , с одной стороны, и наличием венозных язв – с другой [62]. В связи с высокой прогностической значимостью TNF- α и NLRP3-инфламмасом (соответственно, AUC 0,881 и 0,712, чувствительность – 87,5 и 87,5%, специфичность – 89,3 и 73,8%) авторы данной работы предложили использовать их в качестве маркеров, показывающих вероятность возникновения язв у пациентов с ВБНК, и для уточнения стадии заживления.

Экспериментальные и клинические работы позволили установить, что флавоноиды могут оказывать выраженное влияние на разные звенья патогенеза ВБНК, контролируемые инфламмасомами [63–66]. Флавоноиды обладали антиоксидантным эффектом в случаях ХЗВ на модели окислительного стресса, индуцированного пероксидом водорода (H₂O₂) [64]. В этом исследовании предварительная обработка эндотелиальных клеток флавоноидами снижала степень окислительного стресса, вызванного H₂O₂, уровень малонового диальдегида, восстанавливала активность клеточных антиоксидантных ферментов, что защищало клетки от развития повреждений, вызываемых окислительным стрессом, при этом влияние флавоноидов проявлялось в линейной зависимости от их концентрации.

Важно, что диосмин и гесперидин – антиоксиданты, которые не только нейтрализуют радикалы кислорода, но и ингибируют активность ферментов, продуцирующих такие радикалы [63, 67]. Помимо этого, диосмин связывает ионы Fe²⁺, что блокирует образование АФК ферментативными

комплексами дыхательной цепи митохондрий. Более того, изменения, которые происходят у пациентов с ВБНК и ХЗВ, могут быть модифицированы с помощью флавоноидов (включая диосмин и гесперидин, а также их комбинацию), влияющих на инфламмасому и ее компоненты. В частности, диосмин комплексным образом ингибирует активацию ключевого фактора NF- κ B и подавляет синтез белков, включая компоненты NLRP3-инфламмасом [64, 68]. Гесперидин уменьшает экспрессию IL-1 β , IL-6 и TNF- α , а также NLRP3-рецептора, белка ASC и каспазы-1 в префронтальной коре и микроглии в эксперименте на крысах [69]. Положительный эффект гесперидина продемонстрирован в другой модели воспаления – подагрическом артрите у мышей, индуцированном внутрисуставной инъекцией моноурата натрия [70]. Пероральное введение гесперидина метил халкона в дозах от 3 до 30 мг/кг дозозависимо снижало не только отек, инфильтрацию лейкоцитов, окислительный стресс, продукцию цитокинов, воспаление, но также гипералгезию. Эти защитные эффекты метил-гесперидина были связаны со снижением активации ядерного фактора NF- κ B, уменьшением образования белков NLRP3-инфламмасом и падением их активности. При этом наблюдали выраженный рост образования 2-й антиоксидантной защитной системы с участием ядерного фактора Nrf2 и увеличение синтеза контролируемого им фермента гемоксигеназы-1, что оказывало антиоксидантное действие на клетки и снижало уровень активных форм кислорода [67].

Заключение

Проведение фундаментальных биохимических исследований позволило уточнить универсальный механизм действия флавоноидов, который обеспечивает положительные эффекты при ВБНК. Эти данные могут быть использованы для поиска и создания новых лекарственных препаратов. ☺

¹ Варикозное расширение вен нижних конечностей. Клинические рекомендации. Версия 680 от 22.09.2021. Утверждены Минздравом РФ. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/680_1. С. 32–92.

² Варикозное расширение вен нижних конечностей. Клинические рекомендации. Версия 680 от 22.09.2021. С. 36–43.

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Оба автора внесли равный вклад в написание статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.



Список литературы / References

- Davies AH. The seriousness of chronic venous disease: A review of real-world evidence. *Adv Ther.* 2019;36(Suppl 1):5–12. doi: 10.1007/s12325-019-0881-7.
- Kahn SR, M'lan CE, Lamping DL, Kurz X, Bérard A, Abenheim LA; VEINES Study Group. Relationship between clinical classification of chronic venous disease and patient-reported quality of life: results from an international cohort study. *J Vasc Surg.* 2004;39(4):823–828. doi: 10.1016/j.jvs.2003.12.007.
- Ortega MA, Fraile-Martínez O, García-Montero C, Álvarez-Mon MA, Chaowen C, Ruiz-Grande F, Pekarek L, Monserrat J, Asúnsolo A, García-Honduvilla N, Álvarez-Mon M, Bujan J. Understanding chronic venous disease: A critical overview of its pathophysiology and medical management. *J Clin Med.* 2021;10(15):3239. doi: 10.3390/jcm10153239.
- Beebe-Dimmer JL, Pfeifer JR, Engle JS, Schottenfeld D. The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins. *Ann Epidemiol.* 2005;15(3):175–184. doi: 10.1016/j.annepidem.2004.05.015.
- Rabe E, Guex JJ, Puskas A, Scuderi A, Fernandez Quesada F; VCP Coordinators. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. *Int Angiol.* 2012;31(2):105–115.
- Zolotukhin IA, Seliverstov EI, Shevtsov YN, Avakiants IP, Nikishkov AS, Tatarintsev AM, Kirienko AI. Prevalence and Risk Factors for Chronic Venous Disease in the General Russian Population. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017;54(6):752–758. doi: 10.1016/j.ejvs.2017.08.033.
- Rabe E, Régnier C, Goron F, Salmat G, Pannier F. The prevalence, disease characteristics and treatment of chronic venous disease: an international web-based survey. *J Comp Eff Res.* 2020;9(17):1205–1218. doi: 10.2217/cer-2020-0158.
- Evans CJ, Fowkes FG, Ruckley CV, Lee AJ. Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study. *J Epidemiol Community Health.* 1999;53(3):149–153. doi: 10.1136/jech.53.3.149.
- Wrona M, Jöckel KH, Pannier F, Bock E, Hoffmann B, Rabe E. Association of venous disorders with leg symptoms: Results from the Bonn Vein Study 1. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015;50(3):360–367. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.05.013.
- De Maeseneer MG, Kakkos SK, Aherne T, Baekgaard N, Black S, Blomgren L, Giannoukas A, Gohel M, de Graaf R, Hamel-Desnos C, Jawien A, Jaworucka-Kaczorowska A, Lattimer CR, Mosti G, Noppeney T, van Rijn MJ, Stansby G, Esvs Guidelines Committee, Kolh P, Bastos Goncalves F, Chakfé N, Coscas R, de Borst GJ, Dias NV, Hinchliffe RJ, Koncar IB, Lindholt JS, Trimarchi S, Tulamo R, Twine CP, Vermassen F, Wanhainen A, Document Reviewers, Björck M, Labropoulos N, Lurie F, Mansilha A, Nyamekye IK, Ramirez Ortega M, Ulloa JH, Urbaneck T, van Rij AM, Vuylsteke ME. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2022;63(2):184–267. doi: 10.1016/j.ejvs.2021.12.024.
- Nicolaides A, Kakkos S, Baekgaard N, Comerota A, de Maeseneer M, Eklof B, Giannoukas AD, Lugli M, Maleti O, Myers K, Nelzén O, Partsch H, Perrin M. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part I. *Int Angiol.* 2018;37(3):181–254. doi: 10.23736/S0392-9590.18.03999-8.
- Nicolaides A, Kakkos S, Baekgaard N, Comerota A, de Maeseneer M, Eklof B, Giannoukas A, Lugli M, Maleti O, Mansilha A, Myers KA, Nelzén O, Partsch H, Perrin M. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part II. *Int Angiol.* 2020;39(3):175–240. doi: 10.23736/S0392-9590.20.04388-6.
- Lurie F, Passman M, Meisner M, Dalsing M, Masuda E, Welch H, Bush RL, Blebea J, Carpentier PH, De Maeseneer M, Gasparis A, Labropoulos N, Marston WA, Rafetto J, Santiago F, Shortell C, Uhl JF, Urbaneck T, van Rij A, Eklof B, Gloviczki P, Kistner R, Lawrence P, Moneta G, Padberg F, Perrin M, Wakefield T. The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020;8(3):342–352. doi: 10.1016/j.jvsv.2019.12.075.
- Allaert FA. Meta-analysis of the impact of the principal venoactive drugs agents on malleolar venous edema. *Int Angiol.* 2012;31(4):310–315.
- Bogachev V, Boldin B, Turkin P, Samenkov A, Dzhennina O. Micronized purified flavonoid fraction-based conservative treatment of chronic venous disease in a real-world setting. *Future Cardiol.* 2022;18(10):777–785. doi: 10.2217/fca-2022-0026.
- Ulloa JH. Optimising decision making in chronic venous disease management with micronised purified flavonoid fraction. *Clin Drug Investig.* 2023;43(Suppl 1):15–19. doi: 10.1007/s40261-023-01263-w.
- Kakkos SK, Nicolaides AN. Efficacy of micronized purified flavonoid fraction (Daflon®) on improving individual symptoms, signs and quality of life in patients with chronic venous disease: A systematic review and meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials. *Int Angiol.* 2018;37(2):143–154. doi: 10.23736/S0392-9590.18.03975-5.
- Jantet G. Chronic venous insufficiency: worldwide results of the RELIEF study. Reflux assessment and quality of life improvement with micronized Flavonoids. *Angiology.* 2002;53(3):245–256. doi: 10.1177/000331970205300301.
- Yildiz ÇŞ, Özlü ZK. Examination of self-care agency and quality of life in individuals with chronic venous disease. *J Vasc Nurs.* 2021;39(4):114–119. doi: 10.1016/j.jvn.2021.08.001.
- Pitsch F. Results of the DECIDE survey: appraisal of the predictive value for chronic venous disease of a symptom checklist. *Phlebology.* 2011;18(3):140–148.
- Mezalek ZT, Feodor T, Chernukha L, Chen Z, Rueda A, Sánchez IE, Ochoa AJG, Chirol J, Blanc-Guillemaud V, Lohier-Durel C, Ulloa JH. VEIN STEP: A prospective, observational, international study to assess effectiveness of conservative treatments in chronic venous disease. *Adv Ther.* 2023;40(11):5016–5036. doi: 10.1007/s12325-023-02643-6.
- Zoubida TM, Ulloa JH. VEIN STEP: Chronic Venous Disorders Management and treatment effectiveness evaluation in chronic venous disease, an international observational prospective study. Results from Morocco. *Phlebology.* 2021;28(2):68–78.
- Cazaubon M, Benigni JP, Steinbruch M, Jabbour V, Gouhier-Kodas C. Is there a difference in the clinical efficacy of diosmin and micronized purified flavonoid fraction for the treatment of chronic venous disorders? Review of available evidence. *Vasc Health Risk Manag.* 2021;17:591–600. doi: 10.2147/VHRM.S324112.
- Gerges SH, Wahdan SA, Elsherbiny DA, El-Demerdash E. Pharmacology of diosmin, a citrus flavone glycoside: An updated review. *Eur J Drug Metab Pharmacokin.* 2022;47(1):1–18. doi: 10.1007/s13318-021-00731-y.
- Feldo M, Wójcicki M, Ziemska A, Dresler S, Sowa I. Modulatory effect of diosmin and diosmetin on metalloproteinase activity and inflammatory mediators in human skin fibroblasts treated with lipopolysaccharide. *Molecules.* 2022;27(13):4264. doi: 10.3390/molecules27134264.
- Tisato V, Zauli G, Gianesini S, Menegatti E, Brunelli L, Manfredini R, Zamboni P, Secchiero P. Modulation of circulating cytokine-chemokine profile in patients affected by chronic venous insufficiency undergoing surgical hemodynamic correction. *J Immunol Res.* 2014;2014:473765. doi: 10.1155/2014/473765.
- Solá Ldel R, Aceves M, Dueñas AI, González-Fajardo JA, Vaquero C, Crespo MS, García-Rodríguez C. Varicose veins show enhanced chemokine expression. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;38(5):635–641. doi: 10.1016/j.ejvs.2009.07.021.
- Haviarova Z, Janega P, Durdik S, Kovac P, Mraz P, Stvrtinova V. Comparison of collagen subtype I and III presence in varicose and non-varicose vein walls. *Bratisl Lek Listy.* 2008;109(3):102–105.
- Sansilvestri-Morel P, Rupin A, Jullien ND, Lembrez N, Mestries-Dubois P, Fabiani JN, Verbeuren TJ. Decreased production of collagen Type III in cultured smooth muscle cells from



- varicose vein patients is due to a degradation by MMPs: possible implication of MMP-3. *J Vasc Res.* 2005;42(5):388–398. doi: 10.1159/000087314.
30. Lim CS, Davies AH. Pathogenesis of primary varicose veins. *Br J Surg.* 2009;96(11):1231–1242. doi: 10.1002/bjs.6798.
31. Yasim A, Kilinc M, Aral M, Oksuz H, Kabalci M, Eroglu E, Imrek S. Serum concentration of procoagulant, endothelial and oxidative stress markers in early primary varicose veins. *Phlebology.* 2008;23(1):15–20. doi: 10.1258/phleb.2007.007014.
32. Pietrzycka A, Kózka M, Urbanek T, Stpniewski M, Kucharzewski M. Effect of micronized purified flavonoid fraction therapy on endothelin-1 and TNF- α levels in relation to antioxidant enzyme balance in the peripheral blood of women with varicose veins. *Curr Vasc Pharmacol.* 2015;13(6):801–808. doi: 10.2174/1570161113666150827124714.
33. Shoab SS, Porter JB, Scurr JH, Coleridge-Smith PD. Effect of oral micronized purified flavonoid fraction treatment on leukocyte adhesion molecule expression in patients with chronic venous disease: a pilot study. *J Vasc Surg.* 2000;31(3):456–461.
34. Takase S, Lerond L, Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW. The inflammatory reaction during venous hypertension in the rat. *Microcirculation.* 2000;7(1):41–52.
35. Dubey K, Dubey R, Gupta R, Gupta A. Exploration of diosmin to control diabetes and its complications – an *in vitro* and *in silico* approach. *Curr Comput Aided Drug Des.* 2021;17(2):307–313. doi: 10.2174/1573409916666200324135734.
36. Li T, Zhu W, Liu G, Fang C, Quan S. Diosmin for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;149(2):166–170. doi: 10.1002/ijgo.13100.
37. Eraslan G, Sarica ZS, Bayram LÇ, Tekeli MY, Kanbur M, Karabacak M. The effects of diosmin on aflatoxin-induced liver and kidney damage. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2017;24(36):27931–27941. doi: 10.1007/s11356-017-0232-7.
38. Katsenis K. Micronized purified flavonoid fraction (MPFF): A review of its pharmacological effects, therapeutic efficacy and benefits in the management of chronic venous insufficiency. *Curr Vasc Pharmacol.* 2005;3(1):1–9. doi: 10.2174/1570161052773870.
39. Kim I, Moon SO, Kim SH, Kim HJ, Koh YS, Koh GY. Vascular endothelial growth factor expression of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), and E-selectin through nuclear factor-kappa B activation in endothelial cells. *J Biol Chem.* 2001;276(10):7614–7620. doi: 10.1074/jbc.M009705200.
40. Min S, Xing M, Jiang H, Zhang L, Chen C, Ma Y, Ma Y. Exploring causal correlations between inflammatory cytokines and varicose veins: A Mendelian randomization analysis. *Int Wound J.* 2024;21(2):e14714. doi: 10.1111/iwj.14714.
41. Wang X, Chen X, Dobrev D, Li N. The crosstalk between cardiomyocyte calcium and inflammasome signaling pathways in atrial fibrillation. *Pflugers Arch.* 2021;473(3):389–405. doi: 10.1007/s00424-021-02515-4.
42. Liu YR, Wang JQ, Li J. Role of NLRP3 in the pathogenesis and treatment of gout arthritis. *Front Immunol.* 2023;14:1137822. doi: 10.3389/fimmu.2023.1137822.
43. Tian J, Zhou D, Xiang L, Xie B, Wang B, Li Y, Liu X. Calycosin represses AIM2 inflammasome-mediated inflammation and pyroptosis to attenuate monosodium urate-induced gouty arthritis through NF- κ B and p62-Keap1 pathways. *Drug Dev Res.* 2022;83(7):1654–1672. doi: 10.1002/ddr.21985.
44. Xie L, Gu Z, Liu H, Jia B, Wang Y, Cao M, Song R, Zhang Z, Bian Y. The anti-depressive effects of hesperidin and the relative mechanisms based on the NLRP3 inflammatory signaling pathway. *Front Pharmacol.* 2020;11:1251. doi: 10.3389/fphar.2020.01251.
45. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell.* 2010;140(6):805–820. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.022.
46. Wang Y, Fang D, Yang Q, You J, Wang L, Wu J, Zeng M, Luo M. Interactions between PCSK9 and NLRP3 inflammasome signaling in atherosclerosis. *Front Immunol.* 2023;14:1126823. doi: 10.3389/fimmu.2023.1126823.
47. Al-Hawary SIS, Jasim SA, Romero-Parra RM, Bustani GS, Hjazi A, Alghamdi MI, Kareem AK, Alwaily ER, Zabibah RS, Gupta J, Mahmoudi R, Hosseini-Fard S. NLRP3 inflammasome pathway in atherosclerosis: Focusing on the therapeutic potential of non-coding RNAs. *Pathol Res Pract.* 2023;246:154490. doi: 10.1016/j.prp.2023.154490.
48. Kumar R, Patil G, Dayal S. NLRP3-induced NETosis: A potential therapeutic target for ischemic thrombotic diseases? *Cells.* 2023;12(23):2709. doi: 10.3390/cells12232709.
49. Toldo S, Abbate A. The role of the NLRP3 inflammasome and pyroptosis in cardiovascular diseases. *Nat Rev Cardiol.* 2024;21(4):219–237. doi: 10.1038/s41569-023-00946-3.
50. Teh HX, Phang SJ, Looi ML, Kuppusamy UR, Arumugam B. Molecular pathways of NF- κ B and NLRP3 inflammasome as potential targets in the treatment of inflammation in diabetic wounds: A review. *Life Sci.* 2023;334:122228. doi: 10.1016/j.lfs.2023.122228.
51. Gayatri V, Krishna Prasad M, Mohandas S, Nagarajan S, Kumaran K, Ramkumar KM. Crosstalk between inflammasomes, inflammation, and Nrf2: Implications for gestational diabetes mellitus pathogenesis and therapeutics. *Eur J Pharmacol.* 2024;963:176241. doi: 10.1016/j.ejphar.2023.176241.
52. Mastrocola R, Aragno M, Alloati G, Collino M, Penna C, Pagliaro P. Metaflammation: Tissue-specific alterations of the NLRP3 inflammasome platform in metabolic syndrome. *Curr Med Chem.* 2018;25(11):1294–1310. doi: 10.2174/0929867324666170407123522.
53. Xiong W, Meng XF, Zhang C. NLRP3 inflammasome in metabolic-associated kidney diseases: An update. *Front Immunol.* 2021;12:714340. doi: 10.3389/fimmu.2021.714340.
54. Yu C, Chen P, Miao L, Di G. The role of the NLRP3 inflammasome and programmed cell death in acute liver injury. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):3067. doi: 10.3390/ijms24043067.
55. Tansey MG, Wallings RL, Houser MC, Herrick MK, Keating CE, Joers V. Inflammation and immune dysfunction in Parkinson disease. *Nat Rev Immunol.* 2022;22(11):657–673. doi: 10.1038/s41577-022-00684-6.
56. Han QQ, Le W. NLRP3 inflammasome-mediated neuroinflammation and related mitochondrial impairment in Parkinson's disease. *Neurosci Bull.* 2023;39(5):832–844. doi: 10.1007/s12264-023-01023-y.
57. Coyle S, Khan MN, Chemaly M, Callaghan B, Doyle C, Willoughby CE, Atkinson SD, Gregory-Ksander M, McGilligan V. Targeting the NLRP3 inflammasome in glaucoma. *Biomolecules.* 2021;11(8):1239. doi: 10.3390/biom11081239.
58. Singh S, Sharma S, Sharma H. Potential impact of bioactive compounds as NLRP3 inflammasome inhibitors: An update. *Curr Pharm Biotechnol.* 2024. doi: 10.2174/0113892010276859231125165251.
59. Li XX, Chen ZD, Sun XJ, Yang YQ, Jin H, Liu NF. Empagliflozin ameliorates vascular calcification in diabetic mice through inhibiting Bhlhe40-dependent NLRP3 inflammasome activation. *Acta Pharmacol Sin.* 2024;45(4):751–764. doi: 10.1038/s41401-023-01217-0.
60. Kelley N, Jeltema D, Duan Y, He Y. The NLRP3 inflammasome: An overview of mechanisms of activation and regulation. *Int J Mol Sci.* 2019;20(13):3328. doi: 10.3390/ijms20133328.
61. Zhang G, Lin X, Zhang S, Xiu H, Pan C, Cui W. A protective role of glibenclamide in inflammation-associated injury. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:3578702. doi: 10.1155/2017/3578702.
62. Gou W, Wang X, Wang L, Wang K, Chen S. Correlation of TNF- α , Cys C, and NLRP3 inflammasomes with venous ulcers in patients with lower extremity varicose veins. *Am J Transl Res.* 2023;15(2):1186–1194.
63. Gerges SH, Wahdan SA, Elsherbiny DA, El-Demerdash E. Pharmacology of diosmin, a citrus flavone glycoside: An updated review. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2022;47(1):1–18. doi: 10.1007/s13318-021-00731-y.
64. Wójciak M, Feldo M, Borowski G, Kubrak T, Płachno BJ, Sowa I. Antioxidant potential of diosmin and diosmetin against oxidative stress in endothelial cells. *Molecules.* 2022;27(23):8232. doi: 10.3390/molecules27238232.
65. Artero NA, Manchope MF, Carvalho TT, Saraiwa-Santos T, Bertozzi MM, Carneiro JA, Franciosi A, Dionisio AM, Zaninelli TH, Fattori V, Ferraz CR, Piva M, Mizokami SS, Camilios-Neto D,



- Casagrande R, Verri WA. Hesperidin methyl chalcone reduces the arthritis caused by TiO₂ in mice: Targeting inflammation, oxidative stress, cytokine production, and nociceptor sensory neuron activation. *Molecules*. 2023;28(2):872. doi: 10.3390/molecules28020872.
66. Borghi SM, Casagrande R, Verri WA. Hesperidin methyl chalcone: An emerging compound for the treatment of inflammation and pain. *Curr Med Chem*. 2023;30(5):601–603. doi: 10.2174/0929867329666220822113459.
67. Bussmann AJC, Zaninelli TH, Saraiva-Santos T, Fattori V, Guazelli CFS, Bertozzi MM, Andrade KC,

- Ferraz CR, Camilios-Neto D, Casella AMB, Casagrande R, Borghi SM, Verri WA Jr. The flavonoid hesperidin methyl chalcone targets cytokines and oxidative stress to reduce diclofenac-induced acute renal injury: Contribution of the Nrf2 redox-sensitive pathway. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(7):1261. doi: 10.3390/antiox11071261.
68. Huwait E, Mobashir M. Potential and therapeutic roles of diosmin in human diseases. *Biomedicines*. 2022;10(5):1076. doi: 10.3390/biomedicines10051076.
69. Cao H, Yang D, Nie K, Lin R, Peng L, Zhou X, Zhang M, Zeng Y, Liu L, Huang W. Hesperidin

may improve depressive symptoms by binding NLRP3 and influencing the pyroptosis pathway in a rat model. *Eur J Pharmacol*. 2023;952:175670. doi: 10.1016/j.ejphar.2023.175670.

70. Ruiz-Miyazawa KW, Pinho-Ribeiro FA, Borghi SM, Staurengo-Ferrari L, Fattori V, Amaral FA, Teixeira MM, Alves-Filho JC, Cunha TM, Cunha FQ, Casagrande R, Verri WA Jr. Hesperidin methylchalcone suppresses experimental gout arthritis in mice by inhibiting NF-κB activation. *J Agric Food Chem*. 2018;66(25):6269–6280. doi: 10.1021/acs.jafc.8b00959.

NLRP3 inflammasomes as a target for hesperidin and diosmin flavonoids in varicose vein disease and its complications

E.I. Astashkin¹ • M.G. Glezer¹

Varicose vein disease of the lower extremities is an inflammatory disorder with abnormal structure and functional activity of the venous valves, venous walls and cells, as well as with abnormal activity of the infiltrating leukocytes. The abnormally changed varicose vein are characterized by increased venous pressure, blood accumulation and congestion, ischemia, and metabolic and energy turnover derangement, which result in clinical manifestations of complications, such as pain, edema and formation of trophic ulcers. For many years, flavonoids have been used to treat varicose veins. The most effective flavonoids used in varicose vein disease and its complications, are hesperidin and diosmin, as well as their combinations.

The review sets forth the state-of-the-art knowledge on the universal inflammatory processes playing a leading role in the pathophysiology of many cardiovascular disorders, including venous ones.

In the recent years, it has been found that one of the main causes of inflammation is the formation of intracellular protein complexes (inflammasomes), which both produce a set of proinflammatory cytokines and are responsible for their excretion from the cells. In addition, inflammasomes control the development of regulated necrosis (pyroptosis) that takes part in the process of ulceration. The

inflammasome activity can be modified by various mechanisms, of which the gene independent synthesis of the inflammasomal proteins has been recognized as the leading one. It has been shown that flavonoids inhibit the activation of a key factor NF-κappa B and suppress the synthesis of proteins, including NOD-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome components, decrease the expression of NLRP3 receptor, protein ASC and caspase 1, as well as diminish interleukin 1 beta, interleukin 6 and tumor necrosis factor-alpha expression. Thus, this is the explanation of positive effects observed with the use of hesperidin, diosmin and their combination in clinical practice.

Key words: varicose veins, hesperidin, diosmin, NLRP3 inflammasomes, inflammation, pyroptosis, ulcer

For citation: Astashkin EI, Glezer MG. NLRP3 inflammasomes as a target for hesperidin and diosmin flavonoids in varicose vein disease and its complications. *Almanac of Clinical Medicine*. 2024;52(2):95–103. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-012.

Received 27 January 2024; revised 01 May 2024; accepted 13 May 2024; published online 13 June 2024

Evgenii I. Astashkin – Doctor of Biol. Sci., Professor, Chair of General Pathology and Pathophysiology¹; Professor, Chair of Cardiology, Postgraduate Training Faculty²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3559-9071>. E-mail: ast-med@mail.ru

Maria G. Glezer – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Cardiology, Postgraduate Training Faculty²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0995-1924>
✉ Ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation. E-mail: 287ast@mail.ru

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests.

Authors' contribution

Both authors have equally contributed to the manuscript. Both authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; ul. Barrikadnaya 2/1–1, Moscow, 125993, Russian Federation

² Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation



Журнал
«Альманах клинической медицины»
доступен на сайте:

almclinmed.ru

Возможности для читателей:

- свободный доступ к архиву журнала
- удобство поиска: по ключевым словам, по выпускам, по авторам, по заглавиям

Возможности для авторов:

- изучить правила для авторов, подробно регламентирующие требования к статье
- отправить статью через личный кабинет
- оставить комментарий для редакторов
- отслеживать этапы рассмотрения статьи в личном кабинете
- отслеживать количество просмотров своих публикаций в журнале и ссылки на них

