

5.Черепанин А. И., Поветкин А. П. Современные классификационные аспекты диагностики и тактики лечения острого холецистита и холангита [Электронный ресурс// Вестник МЕДСИ.- №29. Онлайн-журнал. URL: <https://vestnik.medsu.ru/publications/147> (дата обращения: 17.03.2021).

УДК 61: 001.891.32

**Панченко Е.С., Исакова Е.С.
ЭТИОЛОГИЯ ВРОЖДЕННОГО ПОРОКА СЕРДЦА (ТЕТРАДЫ
ФАЛЛО)**

Кафедра медицинской биологии и генетики
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

**Panchenko E.S., Isakova E.S.
THE ETIOLOGY OF CONGENITAL HEART DISEASE (TETRALOGY
OF FALLOT)**

Department of medical biology and genetics
Ural state medical university
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: lena.novak.02@mail.ru

Аннотация. В статье рассмотрена характеристика тетрады Фалло, его этиология, патогенез, осложнения, клиническая картина, методы диагностики и лечения, а также генетические аспекты возникновения и развития патологии.

Annotation. The article deals the characteristics for tetralogy of Fallot, its etiology, pathogenesis, complications, clinical picture, methods of diagnosis and treatment, as well as genetic aspects of the occurrence and development of pathology.

Ключевые слова: тетрада Фалло, врожденный порок развития, генетика.

Key words: tetralogy of Fallot, congenital heart disease, genetics.

Введение

В настоящее время врожденный порок сердца (ВПС) определяется как анатомическая деформация сердца или крупных сосудов, развивающаяся внутриутробно. ВПС имеют достаточно высокий уровень распространения и остаются одной из наиболее частых причин детской смертности. Более того, прогнозируется рост распространенности ВПС [6].

Актуальность работы: благодаря современным технологиям наблюдается снижение смертности группы людей с ВПС [5, 6], в том числе и группы лиц с тетрадой Фалло. Повышается и выживаемость пациентов с ВПС. Одновременно с этим тенденции в области изучения развития данного патогенеза направлены на поиск генов и биомаркеров, обуславливающих предрасположенность к

возникновению тетрады Фалло, что позволяет прогнозировать дальнейший исход заболевания и разрабатывать наиболее подходящие методики лечения данной патологии.

Цель исследования – изучить причины возникновения и развития тетрады Фалло на генетическом уровне, а также определить набор генов, влияющих на развитие тетрады Фалло и сроки выявления данной патологии в период эмбриогенеза.

Материалы и методы исследования

Теоретическое сравнение, анализ, синтез информации на основе научной литературы по теме.

Результаты исследования и их обсуждение

Тетрада Фалло – врожденный порок сердца, характеризующийся стенозом выводного тракта правого желудочка, дефектом межжелудочковой перегородки, декстропозицией аорты и гипертрофией правого желудочка [1, 3].

Тетрада Фалло является одним из наиболее часто встречающихся пороков сердца. Так, частота заболеваемости у родившихся живых детей с ВПС составляет 5,5 – 9,7%, при этом имеется преобладание данной патологии у пациентов мужского пола [1, 5, 6].

Данная аномалия относится к группе с лёгочной дуктус-зависимой гемодинамикой, поскольку единственным источником заполнения лёгочного круга является открытый артериальный проток (ОАП, он же дуктус) [4]. В данном случае ОАП определяет уровень кровообращения по большому или малому кругу.

Формирование данной аномалии происходит в результате нарушения процесса кардиогенеза на 2-8 неделе эмбрионального развития [1]. Развитию данной патологии могут способствовать перенесенные матерью болезни в I триместре беременности (β -гемолитический стрептококк группы А, коревая краснуха), прием некоторых лекарственных препаратов (седативные средства, гормоны, снотворные и др.), употребление наркотических средств, алкоголя, воздействие промышленных поллютантов [1, 6], а также возраст матери и отца, акушерский анамнез, инбридинг и многоплодная беременность. Определяющую роль в формировании тетрады Фалло играет наследственность. Примерно в 50% случаев предполагается аутосомно-доминантное наследование, передача осуществляется преимущественно полигенным путем [2]. В ряде случаев тетрада Фалло может наблюдаться у людей с синдромами Корнелии де Ланге, Дауна и др.[1].

Разработка новых технологий в исследовании генетической составляющей ВПС, включая вариации числа копий и последовательностей ДНК, ускоряет обнаружение генетических аномалий сердца [7], в том числе и тетрады Фалло.

Одним из активно развивающихся направлений в рассмотрении данного вопроса является изучение эпигенетических модификаций ДНК через метилирование. Исследования показали, что уровни метилирования ДНК

значительно отличаются при сравнении пациентов с тетрадой Фалло и условно-здоровых детей [7, 11].

В исследованиях, проведенных в 2018 году Ну с соавторами и Pulignani с соавторами, было выявлено несколько других патогенных вариантов в генах. Ну с соавторами выделили 6 патогенных вариантов в следующих генах: CITED2, ZFPM2, которые способствуют развитию тетрады Фалло [9, 10]. Также условно патогенный вариант в гене JAG1, влияние которого установлено при тетраде Фалло [7, 9]. Все больные тетрадой Фалло должны пройти генетическое консультирование с целью установления синдрома делеции 22q11 хромосомы с использованием флуоресцентной гибридизации in situ [3].

Отдельное внимание на сегодняшний день уделяется микроРНК – малому некодирующему виду РНК как перспективному биомаркеру [7]. В настоящее время определены 22 значимых микроРНК. Основными генами, через которые реализуется механизм патологического процесса, сопряженного с развитием ВПП, являются следующие гены: NOTCH1, NOTCH2, GATA3, GATA5, GATA6, ZFPM2, HAND, NKX2-3, NKX2-5, NKX2-8, TBX1, TBX2, TBX3, TBX5, TBX18, TBX21, HEY1, HEY2, MEF2C и FOXH1. Все эти гены играют значительную роль в кардиогенезе [7, 8]. Обнаружение свободно циркулирующих в материнском кровообращении микроРНК эмбриона открыло новые возможности для неинвазивной пренатальной диагностики врожденных пороков.

Патогенез при данном пороке зависит от степени стеноза лёгочной артерии. При значительном сужении лёгочной артерии на фоне ухудшения лёгочного кровотока происходит значительный сброс крови из правого желудочка в аорту через дефект межжелудочковой перегородки. Появляется выраженный цианоз (синюшная окраска кожных покровов, «синяя» форма), усиливающийся даже при незначительном увеличении работы сердца. В состоянии покоя степень цианоза уменьшается ввиду естественного увеличения тока крови. При умеренном стенозе лёгочной артерии кровотоки в ней удовлетворительный. Преобладает сброс крови слева направо через дефект межжелудочковой перегородки, что способствует увеличению легочного кровотока. Это приводит к «белой» форме порока. Именно между двумя этими противоположными формами и находится разнообразие клинического течения тетрады Фалло [1].

При развитии тетрады Фалло возникают осложнения: полиорганная недостаточность, кахексия, выраженное снижение иммунитета, тромбоэмболические осложнения, прогрессирование дилатации аорты и инфекционный эндокардит. При беременности увеличен риск осложнений со стороны плода [1, 3].

Главным основанием для установления тетрады Фалло, является цианоз, проявляющийся к первому году жизни в виде синюшной окраски кожных покровов и слизистых оболочек. Его интенсивность, как правило, варьируется от светло-фиолетового до темно-синего цвета. Для тетрады Фалло характерно проявление одышечно-цианотических приступов (наиболее сильное выражение

цианоза, сопровождающееся нарушением дыхания). Это может придавать коже «мраморный» вид. В первые месяцы жизни одышка возникает только при кормлении и беспокойстве, а к первому году имеет постоянный характер [1]. Главным клиническим симптомом служит коронарная недостаточность.

Диагностика тетрады Фалло осуществляется на основе физикальных и лабораторно-инструментальных исследований. На электрокардиограмме характерными признаками являются отклонение электрической оси сердца вправо, признаки гипертрофии правого предсердия и правого желудочка. На рентгеновском снимке – повышенная прозрачность лёгочных полей, сердце небольшого размера, имеет форму «голландского башмачка» с выраженной талией и приподнятой над диафрагмой верхушкой. При эхокардиографии определяются высокий дефект межжелудочковой перегородки, расширенная аорта. При доплеровском исследовании определяется аномальный кровоток через дефект межжелудочковой перегородки и увеличение тока крови через клапан лёгочной артерии [1]. Также при тетраде Фалло необходимо проводить дифференциальную диагностику с дефектом межжелудочковой перегородки, стенозом легочной артерии, атрезией легочной артерии и атрезией трехстворчатого клапана.

Терапия неоперированным пациентам назначается индивидуально. Хирургическое лечение, в свою очередь, показано всем пациентам с тетрадой Фалло. Окончательную радикальную коррекцию предпочтительно проводить, начиная с трехмесячного возраста. При более сложных условиях хирургическое вмешательство необходимо выполнить до исполнения четырех лет. Проводится закрытие дефекта межжелудочковой перегородки заплатой, резекция (удаление) элементов сужения аорты и, при необходимости, пластика выводного тракта правого желудочка [1].

Средняя продолжительность жизни детей с тетрадой Фалло составляет 12-13 лет и зависит от степени стеноза лёгочной артерии. 25% родившихся умирают в первый год жизни, 40% – к трем годам, 70% – к десяти годам и 95% – к 40 годам жизни. Неоперированные пациенты чаще всего умирают в раннем возрасте. Пациенты, перенесшие коррекцию тетрады Фалло, обычно ведут активный образ жизни [1, 5, 6].

Выводы:

1. Врожденные пороки сердца, в том числе и тетрада Фалло, сохраняют лидирующие позиции по распространению не только на территории России, но и во всём мире. Большинство факторов риска, согласно исследованиям, являются управляемыми, что позволяет снизить вероятность возникновения и развития патологии. Таковыми являются: прием некоторых лекарственных препаратов, употребление наркотических средств, алкоголя, воздействие промышленных поллюгантов, а также возраст матери, акушерский анамнез, возраст отца, инбридинг и многоплодная беременность. Примерно в 50% случаев наблюдается аутосомно-доминантное наследование, преимущественно полигенным путем. В

ряде случаев тетрада Фалло может наблюдаться у людей с синдромами Корнелии де Ланге, Дауна.

2. Играют роль в развитии аномалии генетические факторы. Исследования доказали, что мутации определенных генов значительным образом влияют на возникновение и развитие тетрады Фалло, поскольку при наличии данных генов нарушается кардиогенез в эмбриональном периоде.

3. Целесообразно проведение исследования генетического материала у беременных на ранних сроках с целью выявления данной патологии.

4. Исследования в данном направлении имеют высокие перспективы. В настоящее время тенденции в области изучения развития данного патогенеза направлены на поиск генов и биомаркеров, обуславливающих предрасположенность к развитию тетрады Фалло, что позволяет прогнозировать дальнейший исход заболевания и разрабатывать наиболее подходящие методики лечения данной патологии.

Список литературы:

1. Гаранин А.А. Основные наследственные именные синдромы в кардиологии / Гаранин А.А., Дьячков В.А., Березин И.И., Зуева И.С. // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т.6, №3. – С 97–109.

2. Гаранин А.А. Современные эпонимические синдромы в кардиологии // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2016. – №2. – С 96–105.

3. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности / Стрюк Р.И. [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – №3(155). – С. 91–134.

4. Миролубов Л.М. Рекомендации по определению оптимального возраста для лечения врожденных пороков сердца // Казанский медицинский журнал. – 2018. – Т.99, №2. – С 322–325.

5. Пирназарова Г.З. Частота встречаемости врожденных пороков сердца по данным госпитализации // European Science. – 2020. – №1(50). – С 63–65.

6. Саперова Е.В. Врожденные пороки сердца у детей: распространенность, факторы риска, смертность. / Саперова Е.В., Вахлова И.В. // Вопросы современной педиатрии. – 2017. – №16(2). – С 126–133. doi: 10.15690/vsp.v16i2.1713

7. Цепонкина А.В. Генетика врожденных пороков сердца: современные тенденции изучения механизмов формирования и прогнозирования рисков развития / Цепонкина А.В., Понасенко А.В. // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2019. – Дайджест. – С. 149–150.

8. Chai H., Yan Z., Huang K., Jiang Y., Zhang L. MicroRNA expression, target genes, and signaling pathways in infants with a ventricular septal defect // Molecular and cellular biochemistry. – 2018. – 439(1-2): 171-187. – doi: 10.1007/s11010-017-3146-2

9. Hu, P., Qiao, F., Wang, Y., Meng, L., Ji, X., Luo, C., Wang, L. Clinical application of targeted next-generation sequencing in fetuses with congenital heart

defect. // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2018. – 52(2): 205-211. doi: 10.1002/uog.19042

10. Pulignani S., Vecoli C., Borghini A., Foffa I., Ait-Ali L., Andreas si M. G. Targeted next-generation sequencing in patients with non-syndromic congenital heart disease // *Pediatric cardiology*. – 2018. – 39(4): 682689. doi: 10.1007/s00246-018-1806-y

11. Sheng W., Wang H., Ma X., Qian Y., Zhang P., Wu Y., M, D. LINE-1 methylation status and its association with tetralogy of Fallot in infants // *BMC medical genomics*. – 2012. – 5(1):20. doi: 10.1186/1755-8794-5-20

УДК 57:085.23

**Перминова К.Е., Сичкар Д.А., Макеев О.Г.
ЭКЗОСОМЫ КАК СРЕДСТВО ТАРГЕТНОЙ ДОСТАВКИ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ**

Кафедра медицинской биологии и генетики
Уральский государственный медицинский университет
Лаборатория технологий геномной и клеточной терапии
Институт медицинских клеточных технологий
Екатеринбург, Российская Федерация

**Perminova K.E., Sichkar D.A., Makeev O.G.
EXOSOMES AS A MEANS OF TARGETED DRUG DELIVERY**

Department of medical biology and genetics
Laboratory of gen-technology and cellular therapy
Institute of medical cell technologies
Ural state medical university
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: perminova.kristina00@mail.ru

Аннотация. Экзосомы являются подгруппой внеклеточных везикул размерами от 40 нм до 100 нм. Они осуществляют эндогенный механизм межклеточной коммуникации. С момента открытия того, что на поверхности мембран экзосом имеются специфические рецепторы, которые способствуют целенаправленной передаче биологической информации конкретным «клеткам-мишеням», потенциальное использование экзосом в качестве средств доставки лекарств приобрело значительный научный интерес. Данный вид внеклеточных везикул может иметь множество преимуществ перед имеющимися в настоящее время средствами доставки лекарственных средств, таких как способность преодолевать естественные барьеры, их свойства нацеливания на клетки и защита содержимого от воздействия окружающей среды. Целью данной работы