

В. А. ШУРАКОВА, А. Н. КУЛИКОВ, И. Ю. ПАНИНА,
А. Ю. ПОЛУШИН, Ю. Р. ЗАЛЯЛОВ, Е. И. ЛОПАТИНА,
А. А. ЦЫНЧЕНКО, А. В. ЧЕРНОМОРДОВА,
Е. С. САГАНОВА, Е. М. ТИМОНИНА,
А. Г. КАМЕНЧУКОВ, Д. Е. НАГОРНЫЙ,
Т. А. УЛЬЯНКИНА, В. В. ДОБРОВОЛЬСКИЙ,
А. М. ГИНЗБУРГ, Ю. П. КОВАЛЬЧУК

Реакция сердечно-сосудистой системы на внутривенное введение физиологического раствора натрия хлорида у здоровых лиц

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
E-mail: v.a.shurakova95@gmail.com

Статья поступила в редакцию 19.06.24 г.; принята к печати 06.09.24 г.

Резюме

Введение. Влияние массивных инфузий на сердечно-сосудистую систему изучено недостаточно. *Цель* – оценить реакцию кардиоваскулярной системы на массивную инфузионную нагрузку у 5 здоровых лиц. *Материалы и методы.* В исследование были включены 5 здоровых добровольцев (2 мужчин и 3 женщины), средний возраст обследуемых составил $31,6 \pm 5,3$ года, средний вес – $73,25 \pm 15,8$ кг, средняя площадь поверхности тела – $1,83 \pm 0,2$ кг/м². Протокол исследования предусматривал введение 0,9 % раствор натрия хлорида через периферический катетер в течение ≈ 10 часов в дневное время на протяжении 2 суток в объеме 2,2 л/ кв. м площади поверхности тела в сутки. Перед началом эксперимента, а также через 2 и 7 суток от начала, всем обследуемым проводили: измерение массы тела, артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), исследование крови на NTproBNP и трансторакальную эхокардиографию. *Результаты.* Значимых изменений АД, ЧСС и массы тела не выявлено. Отмечено существенное повышение уровня NTproBNP с $29,3 \pm 17,67$ нг/мл до $295,4 \pm 136,1$ нг/мл ($p=0,018$) через 48 ч от начала инфузии с последующим снижением ($38,0 \pm 20,94$ нг/мл, $p=0,020$) и нормализацией через 7 суток. Через 48 ч отмечено увеличение объема левого предсердия (от $39,2 \pm 9,0$ мл до $58,2 \pm 10,7$ мл; $p=0,003$), базального размера правого желудочка (от $3,44 \pm 0,18$ см до $3,66 \pm 0,26$ см, $p=0,020$) и вертикального размера правого предсердия (от $4,12 \pm 0,24$ см до $4,56 \pm 0,37$ см, $p=0,032$), увеличение амплитуды систолической экскурсии трикуспидального кольца – TAPSE (от $2,5 \pm 0,27$ см до $2,94 \pm 0,25$ см, $p=0,034$), индекса E/e' (от $3,87 \pm 0,52$ до $4,83 \pm 0,35$, $p=0,015$). *Заключение.* Внутривенное введение больших объемов 0,9 % NaCl сопровождается увеличением правых камер сердца с усилением сократимости правого желудочка, увеличением объема левого предсердия, ростом давления наполнения левого желудочка и отчетливым повышением NTproBNP. Уровень NTproBNP следует оценивать вне инфузионной терапии.

Ключевые слова: инфузионная нагрузка, кардиоваскулярная система, здоровые лица, NTproBNP, эхокардиография

Для цитирования: Шуракова В. А., Куликов А. Н., Панина И. Ю., Полушин А. Ю., Залялов Ю. Р., Лопатина Е. И., Цынченко А. А., Черномордова А. В., Саганова Е. С., Тимонина Е. М., Каменчуков А. Г., Нагорный Д. Е., Ульянкина Т. А., Добровольский В. В., Гинзбург А. М., Ковальчук Ю. П. Реакция сердечно-сосудистой системы на внутривенное введение физиологического раствора натрия хлорида у здоровых лиц. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2025;24(1):64–72. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-1-64-72>.

V. A. SHURAKOVA, A. N. KULIKOV, I. Yu. PANINA,
A. Yu. POLUSHIN, Yu. R. ZALYALOV, E. I. LOPATINA,
A. A. TSYNCHENKO, A. V. CHERNOMORDOVA,
E. S. SAGANOVA, E. M. TIMONINA, A. G. KAMENCHUKOV,
D. E. NAGORNY, T. A. ULYANKINA, V. V. DOBROVOLSKY,
A. M. GINZBURG, Yu. P. KOVALCHUK

Cardiovascular system response to intravenous administration of physiologic sodium chloride solution in healthy subjects

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022

E-mail: v.a.shurakova95@gmail.com

Received 19.06.24; accepted 06.09.24

Summary

Introduction. Infusion therapy, despite all its advantages, is not fully understood regarding its impact on the cardiovascular system when large volumes of fluid are used. **Objective.** To assess the response of the cardiovascular system to massive infusion load in 5 healthy individuals. **Materials and Methods.** The study included 5 healthy volunteers (2 men and 3 women), with a mean age of 31.6 ± 5.3 years, mean weight of 73.25 ± 15.8 kg, and mean body surface area of 1.83 ± 0.2 m². The study protocol involved the administration of 0.9 % sodium chloride solution through a peripheral catheter for ≈ 10 hours during the daytime over 2 days, at a volume of 2.2 L/m² body surface area per day. Before the start of the experiment, as well as 48 hours (2 days) and 168 hours (7 days) after the start, all participants underwent measurements of body weight, blood pressure (BP), heart rate (HR), blood tests for NT-proBNP levels, and transthoracic echocardiography. **Results.** The study found no significant changes in BP, HR, and body weight. A significant increase in NT-proBNP level was noted, rising from 29.3 ± 17.67 ng/ml to 295.4 ± 136.1 ng/ml ($p=0.018$) after 48 hours of infusion, followed by a decrease (38.0 ± 20.94 ng/ml, $p=0.020$) and normalization after 7 days. Additionally, after 48 hours, there was an increase in the volume of the left atrium (from 39.2 ± 9.0 ml to 58.2 ± 10.7 ml; $p=0.003$), basal size of the right ventricle (from 3.44 ± 0.18 cm to 3.66 ± 0.26 cm; $p=0.020$), and vertical size of the right atrium (from 4.12 ± 0.24 cm to 4.56 ± 0.37 cm; $p=0.032$), as well as an increase in the amplitude of tricuspid annulus systolic excursion (TAPSE) – from 2.5 ± 0.27 cm to 2.94 ± 0.25 cm; $p=0.034$) and the E/e' index (from 3.87 ± 0.52 to 4.83 ± 0.35 ; $p=0.015$). **Conclusion.** Intravenous administration of large volumes of 0.9 % NaCl is associated with an enlargement of the right heart chambers, with enhanced contractility of the right ventricle, increased volume of the left atrium, elevated left ventricular filling pressure, and a marked increase in NT-proBNP. NT-proBNP level should be estimated outside of infusion therapy.

Keywords: infusion load, cardiovascular system, healthy individuals, NTproBNP, echocardiography

For citation: Shurakova V. A., Kulikov A. N., Panina I. Yu., Polushin A. Yu., Zalyalov Yu. R., Lopatina E. I., Tsynchenko A. A., Chernomordova A. V., Saganova E. S., Dobrovolsky V. V., Timonina E. M., Kamenchukov A. G., Nagorny D. E., Ulyankina T. A., Ginzburg A. M., Kovalchuk Yu. P. Cardiovascular system response to intravenous administration of physiologic sodium chloride solution in healthy subjects. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2025;24(1):64–72. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-1-64-72>.

Введение

Многочисленные наблюдения за пациентами, получающими лечение по поводу различных гематологических заболеваний, показывают, что оно ассоциировано со значительными объемами сопроводительной инфузионной терапии. Так, в случае химиотерапии или трансплантации гемопоэтических стволовых клеток ее применение вызвано высокими дозами химиотерапевтических препаратов и развитием ожидаемых осложнений, наиболее частым из которых является дегидратация в результате потери жидкости с рвотой, диареей, лихорадкой и перспирацией. Кроме того, проведение внутривенной коррекции кристаллоидными и коллоидными растворами необходимо с целью профилактики синдрома лизиса опухоли, предотвращения развития ослож-

нений (острого почечного повреждения, гиперкалиемии, метаболического ацидоза и др.).

Согласно различным источникам [1–3] при сопроводительной терапии у пациентов, получающих трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), объем инфузионной терапии физиологическим раствором натрия хлорида составляет от 0,25–3 л/кв.м/сутки. Точный объем внутривенных инфузий в каждом конкретном случае определяется индивидуально, а дальнейшая коррекция терапии при необходимости производится под контролем суточного диуреза и веса ежедневно. Между тем как недостаточный, так и большой объем вводимой внутривенно жидкости может негативно влиять на состояние пациентов, особенно скомпрометированных в отношении сердечно-сосудистых заболеваний. Необходимо

упомануть и о том, что химиотерапия и ТГСК сами по себе сопряжены с риском кардиоваскулярных осложнений, вызванных кардиотоксичными средствами (например, антрациклинами, циклофосфамидом) или осложнениями после ТГСК, включающими развитие реакции «трансплантат против хозяина» [4]. Так, по данным различных исследований, в течение первых 100 дней после ТГСК частота развития тяжелой острой кардиотоксичности колеблется в пределах 0,9–8,9 % [5–8], в их числе застойная сердечная недостаточность III–IV ф. к. (NYHA), тампонада сердца или внезапная сердечная смерть [9].

Во многих случаях развитие сердечной недостаточности происходит в период инфузии больших объемов жидкости на этапе кондиционирования (высокодозной химиотерапии), если этот режим предусматривает использование кардиотоксичных лекарств. Фактор инфузионной нагрузки может усугублять или провоцировать развитие острой миокардиальной дисфункции у этих пациентов. Этот же фактор может повлиять на уровни маркеров, используемых для диагностики сердечной недостаточности [10], таких как натрийуретические пептиды. Между тем вопрос о воздействии инфузионной нагрузки на кардиоваскулярную систему требует уточнения.

Целью настоящей работы является исследование реакции сердечно-сосудистой системы на высокий объем инфузионной нагрузки у здоровых добровольцев.

Материалы и методы исследования

Исследование было выполнено на базе отделения химиотерапии и трансплантации костного мозга при аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваниях ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова и носит экспериментальный характер. В нем приняли участие 5 здоровых добровольцев (2 мужчин и 3 женщины), средний возраст обследуемых составил $31,6 \pm 5,3$ года, средний вес – $73,25 \pm 15,8$ кг, средняя площадь поверхности тела – $1,83 \pm 0,2$ кг/м². Все испытуемые подписали протокол информированного добровольного согласия. Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.). Исследование одобрено этическим комитетом ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, № заседания 285 от 25.03.2024 г.

Дизайн исследования предусматривал внутривенное введение 0,9 % раствора натрия хлорида через периферический катетер на протяжении 2 суток. Объем вводимого раствора составил 2,2 л/кв. м площади поверхности тела в сутки, что соответствует традиционной практике лечения в данном гематологическом стационаре. Режим инфузий предусматривал дробное введение 0,9 % NaCl на протяжении ≈ 10 часов в дневное время.

Перед началом эксперимента, а также на утро 3-х и 7-х суток от начала инфузий (через 48 ч и 168 ч от начала), всем обследуемым проводили: оценку субъективного состояния по 10-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ); физикальное исследование с измерением массы тела, уровня артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений, часто-

ты дыхания и уровня сатурации крови кислородом; исследование крови на уровень NTproBNP, трансторакальное эхокардиографическое исследование на приборе высокого класса – Vivid S6 /E90 Dimension, компании General Electric (США) по стандартному протоколу, а также анализ глобальной продольной деформации миокарда (GLS). Для оценки правых камер сердца использовались такие параметры, как: переднезадний диастолический размер правого желудочка (ПЖпз, см), базальный поперечный размер правого желудочка (ПЖбаз, см), вертикальный размер правого желудочка (ПЖвер, см), поперечный размер правого предсердия (ППпр, см), вертикальный размер правого предсердия (ППвер, см), амплитуда систолической экскурсии площади трикуспидального клапана (TAPSE, см), диаметр (НПВ) и степень коллабирования нижней полой вены на вдохе (%), расчетное систолическое давление в легочной артерии (СДЛА, мм рт. ст.). При оценке левых отделов сердца измеряли: конечный диастолический размер левого желудочка (КДР_ЛЖ, см); конечный систолический размер левого желудочка (КСР_ЛЖ, см); толщину межжелудочковой перегородки в диастолу (МЖПд, см); толщину задней стенки левого желудочка в диастолу (ЗСд, см); массу миокарда левого желудочка (ММ_ЛЖ г) с расчетом индекса массы миокарда левого желудочка (ИММ_ЛЖ, г/кв. м) и относительной толщины миокарда левого желудочка (ОТМ, ед); конечный диастолический объем левого желудочка (КДО_ЛЖ, мл); конечный систолический объем левого желудочка (КСО_ЛЖ, мл); переднезадний размер левого предсердия (ЛПпз, см); объем левого предсердия (ЛПО, мл). Систолическую функцию левого желудочка оценивали путем расчета фракции укорочения (ФУ, %) и фракции выброса левого желудочка методом дисков (ФВ, %), а также измерения GLS. Диастолическую функцию левого желудочка оценивали с помощью: измерения скоростей раннего наполнения (Е, см/с) и систолы предсердий (А, см/с) трансмитрального кровотока, пиковой скорости раннего диастолического движения митрального кольца (е'), а также отношения Е/е'.

Статистический анализ проводился в программной среде GraphPadPrism for Windows v. 8.2.1. При первичной обработке данных с расчетом критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова выяснилось, что вариации эхокардиографических показателей и уровней NTproBNP соответствовали закону нормального распределения. Поэтому различия между переменными в динамике определяли методами параметрической статистики для связанных выборок: с помощью Т-критерия Стьюдента для определения наличия статистически значимых различий между двумя последовательными измерениями переменной или метода однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) при сравнении 3 последовательных измерений.

Результаты исследований и их обсуждение

Анализ данных опросника показал, что у 2 из 5 исследуемых появилась одышка в покое от слабой до умеренной интенсивности (3,5 [0; 3,5] баллов),

Таблица 1

Динамика уровня NTproBNP до начала инфузии 0,9 % натрия хлорида, на 3-и и 7-е сутки от начала инфузии

Table 1

Dynamics of NTproBNP level before 0.9 % sodium chloride infusion, on days 3 and 7 from the start of infusion

	NTproBNP исходно нг/мл	NTproBNP через 48 ч нг/мл	NTproBNP через 168 ч нг/мл
1-й пациент	29,61	265,2	19,63
2-й пациент	56,03	533,9	67,84
3-й пациент	13,99	204,4	51,88
4-й пациент	12,69	261,8	22,85
5-й пациент	34,34	211,8	27,76
Итого: M±S/Me	29,3±17,67/29,6	295,4±136,1/261,8*	38,0±20,94/27,8&

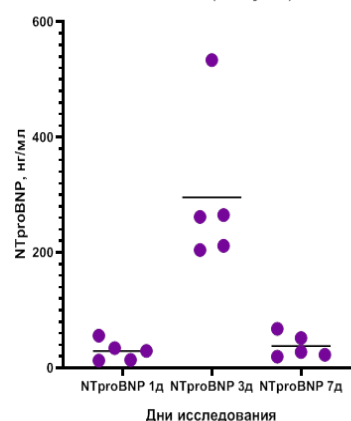
* – различия между исходным значением и уровнем через 48 часов статистически значимы ($p=0,018$), & – различия между уровнем через 48 и 168 ч статистически значимы ($p=0,020$)

одышка при физической нагрузке возникала у 3 обследуемых (5,0 [0; 6,5] баллов), ощущение «переполнения» либо «распираания» в области груди или живота – у 3 обследуемых (5,0 [0; 8,5] баллов), усиленное или частое сердцебиение – у 4 обследуемых (3,0 [1,0; 4,5] баллов), дискомфорт в поясничной области – у 3 обследуемых (1,0 [0; 3,5] баллов), головная боль у – 3 обследуемых (2,0 [0; 8,0] баллов). Периферические отеки (лица или голеней и стоп, или кистей рук и пальцев) разной степени выраженности отмечены у всех обследованных, принявших участие в эксперименте (7,0 [1,5; 8,5] баллов). Вышеперечисленные симптомы возникали на 1–2-й день исследования и разрешались спонтанно в течение 1–3 суток (медиана – 3-и сутки исследования). У одного из обследуемых отмечено возникновение тромбоза в месте установки периферического венозного катетера с разрешением в течение 3 суток. Сразу после инфузии на 2-е сутки систолическое АД кратковременно повысилось (от 115 ± 10 мм рт. ст. до $128 \pm 5,4$ мм рт. ст., $p=0,012$), также наблюдалась тенденция к ускорению ритма (от $74,8 \pm 8,32$ уд/мин до $88 \pm 10,6$ мм рт. ст., $p=0,120$). Однако на утро после завершения инфузии значения АД и ЧСС вернулись к исходным (табл. 2). Значимой прибавки веса на фоне проводимой инфузии на утро 2-го и 3-го дня исследования не отмечено ($73,5 \pm 19,2$ кг; $74,65 \pm 20,3$ кг; $74,0 \pm 17,1$ кг соответственно, $p=0,130$).

При исследовании динамики концентрации NTproBNP выяснилось, что исходный уровень кардиомаркера у всех испытуемых соответствовал диапазону значений нормы. Через 2-е суток (48 ч) от начала эксперимента отмечается транзиторное повышение уровня NTproBNP примерно в 6 раз, с последующим возвращением к исходным значениям на 7-й день после начала инфузионной терапии (табл. 1). Максимальное повышение уровня на 3-й день составляло 533,9 нг/мл, а медиана – 262 нг/мл. Из таблицы 1 и рисунка 1 следует, что у всех обследуемых уровень NTproBNP превысил референтные значения 125 нг/мл и даже величину 200 нг/мл.

При контрольных эхокардиографических исследованиях у здоровых лиц через 2 суток массивной инфузионной терапии 0,9 % натрия хлоридом зна-

Динамика NTproBNP у здоровых лиц на фоне в/в введения больших объемов жидкости (4 л/сутки)



Динамика NTproBNP у здоровых добровольцев на фоне внутривенного введения 0,9 % натрия хлорида 2,2 л/кв. м
NTproBNP dynamics in healthy volunteers upon intravenous administration of 0.9 % sodium chloride 2.2 l/sq.m

чительно увеличились: вертикальный размер правого предсердия и базальный размер правого желудочка, а также объем левого предсердия (табл. 2). Размеры левого желудочка значимо не изменялись, однако наблюдалось существенное снижение относительной толщины миокарда, что может свидетельствовать о некотором растяжении его стенок. Также отмечено повышение косвенных показателей, отражающих рост давления наполнения левого желудочка (E/e'), однако его сократимость значимо не изменялась, между тем сократимость правого желудочка отчетливо возросла, что выразилось в увеличении TAPSE. Исследование GLS также не выявило значимых изменений, хотя и наблюдалась тенденция к росту глобальной продольной деформации левого желудочка.

Для того, чтобы предотвратить развитие кардиотоксичности при применении высокодозной иммуносупрессивной терапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, необходима оценка функции сердечно-сосудистой системы не только до начала, но и в процессе лечения. Согласно данным Европейского общества медицинской онкологии рекомендуется использовать любые средства

Таблица 2

Данные эхокардиографии до начала инфузии 0,9 % натрия хлорида и на 3-и сутки после инфузии

Table 2

Echocardiography data before 0.9 % sodium chloride infusion and on day 3 after infusion

Показатель	Значение исходно	Значение через 48 ч	P
ЧСС, уд/мин	74,8±8,32	74,2±10,8	0,732
КДО_ЛЖ, мл	102,2±14,5	106,8±10,10	0,469
КСО_ЛЖ, мл	37,4±8,04	40,8±3,7	0,429
МЖПд, см	0,9±0,14	0,8±0	0,5
ЗСд, см	0,85±0,07	0,8±0	0,5
ММ_ЛЖ, г	141,3±5,3	151,5±9,1	0,164
ОТМ, ед.	0,32±0,03	0,3±0	0,014
ФУ, %	32±7,1	38,5±3,5	0,545
ФВс, %	63,4±4,3	61,6±2,9	0,532
ЛППз, см	3,5±0,6	3,9±0,2	0,394
ЛПО, мл	39,2±9,0	58,2±10,7	0,003
Е, см/с	0,72±0,11	1,01±0,22	0,002
А, см/с	0,47±0,06	0,59±0,14	0,120
е', см/с	0,19±0,02	0,2±0,01	0,463
Е/е', ед	3,87±0,52	4,83±0,35	0,015
ПЖпз, см	2,8±0,14	2,7±0,14	0,728
ПЖбаз, см	3,44±0,18	3,66±0,26	0,020
ПЖвер, см	6,12±0,7	6,34±0,67	0,378
ППпр, см	3,74±0,59	3,9±0,24	0,643
ППверт, см	4,12±0,24	4,56±0,37	0,032
ППО, мл	35,8±13,5	44,6±8,32	0,057
TAPSE, см	2,5±0,27	2,94±0,25	0,034
Диаметр НПВ, см	1,86±0,11	2,02±0,05	0,101
СДЛА, мм рт. ст.	19,26±3,9	26,17±4,6	0,061
GLS, %	-20,14±0,91	-22,14±2,85	0,18

визуализации миокарда и оценки биомаркеров, которые позволят диагностировать доклиническую дисфункцию миокарда и предотвратить развитие жизнеугрожающих осложнений [10]. Самым доступным методом визуализации миокарда в настоящее время является методика 2D/3D-эхокардиографии в сочетании с методами тканевой доплерографии и оценкой глобальной продольной деформации миокарда. Не менее важную роль играют сердечные биомаркеры [11, 12].

Задачей нашего исследования было изучение реакции сердечно-сосудистой системы на высокий объем инфузионной терапии физиологическим раствором (0,9 % NaCl) у группы здоровых добровольцев. Можно ожидать, что увеличение объема крови, поступающей в правые камеры сердца, приведет к увеличению сердечного выброса в соответствии с законом Франка Старлинга и увеличению крово-

тока в почках, а также – к стимуляции диуреза через нейрогуморальные механизмы. Действительно, из закона Франка–Старлинга следует, что чем больше величина растяжения волокон миокарда, тем с большей силой сокращаются сами волокна [13]. Согласно полученным в настоящем исследовании данным, даже кратковременная массивная инфузионная терапия у здоровых пациентов приводит к увеличенному наполнению камер сердца, в первую очередь правых камер и левого предсердия. Этим можно объяснить физиологическую реакцию выброса мозгового натрийуретического пептида, освобождающегося при растяжении кардиомиоцитов. Наше внимание привлекло отсутствие изменений объема левого желудочка. Самым очевидным объяснением может служить тот факт, что левый желудочек имеет массивные стенки и меньшую податливость, необходимые для того, чтобы справляться с большим сопро-

тивлением, требуемым для выброса крови в большой круг кровообращения. В этом случае повышение преднагрузки при сохраненном объеме камеры должно приводить к росту конечно-диастолического давления в левом желудочке, что косвенно подтверждается значимым ростом индекса E/e' , показателя, отражающего давление наполнения. Можно ожидать, что в отсутствии значимого растяжения камеры сократимость левого желудочка не изменится, однако напряжение, вызванное повышением давления, может стать индуктором секреции натрийуретических пептидов. Полученные в эксперименте данные не противоречат такой возможности. Дополнительная нагрузка объемом, поступающим внутривенно, приводит к быстрому расширению правых камер. Сократимость правого желудочка, согласно закону Франка–Старлинга, также возрастает, о чем свидетельствует увеличение TAPSE. Избыточный выброс правого желудочка (при неизменных объеме и функции левого) вероятно частично демпфируется изменениями сосудистого сопротивления малого круга, сосуды которого отличаются способностью изменять объем содержащейся в них крови на 50 % [14], а также податливым левым предсердием.

Таким образом, интенсивное внутривенное введение физиологического раствора в течение 2 суток у здоровых лиц к началу следующих суток приводит к расширению предсердий и правого желудочка с увеличением его сократительной активности, а также к закономерному транзиторному росту NTproBNP, значения которого возвращаются к норме к 7-му дню исследования. Циклические изменения уровня натрийуретических пептидов не прошли мимо внимания других исследователей. Так, J. A. Snowden et al. измерили значение уровня BNP в плазме крови у 15 пациентов с аутологичной ТГСК, получавших химиотерапию в режиме кондиционирования, и выявили высокие уровни BNP у пациентов, которым вводили большие дозы циклофосфида [11]. L. Roziakova et al. [12] оценили уровни тропонина T и BNP у пациентов с аллогенной ТГСК и наблюдали повышение обоих маркеров у 29,7 % пациентов в течение более 14 дней после трансплантации. Между тем нам не встретились работы, изучавшие динамику этих маркеров у здоровых лиц при условии той же инфузионной нагрузки.

NTproBNP – неактивный компонент предшественника мозгового натрийуретического пептида proBNP, который отщепляется от него в процессе секреции мозгового натрийуретического пептида (BNP) [15]. В отличие от активного компонента он дольше существует в плазме и выводится только почками, таким образом концентрация NTproBNP отражает интенсивность секреции активного BNP. Последний вырабатывается в основном миокардом желудочков в ответ на растяжение (стресс) кардиомиоцитов, продукция обеспечивается немедленной активацией соответствующего гена [16]. Натрийуретические пептиды (ANP, BNP, CNP) играют важную роль в регуляции кровообращения и водно-электролитного баланса, как при патологии, так и в норме. Общеизвестно, что они оказывают прямой

диуретический эффект через несколько механизмов, включающих: расширение приносящей и сужение выносящей артериол почечного клубочка, индукцию натрийуреза за счет подавления активности натрий-водородного обменника в проксимальных почечных канальцах и натрий-хлор-котранспортера в дистальных канальцах, натриевых каналов в собирательных трубочках, а также ингибирования индуцированной вазопрессинном инкорпорации аквапорина-2 в апикальные мембраны клеток эпителия собирательных трубочек [17, 18]. Кроме этого, натрийуретические пептиды вызывают вазорелаксацию, снижая пре- и постнагрузку [17], а также способствуют переходу жидкости из сосудистого пространства в интерстиций [19]. Отдаленные положительные эффекты BNP, связанные с предупреждением патологического ремоделирования кардиоваскулярной системы, выходят за рамки настоящего обсуждения. В контексте нашей работы важна сама реакция NTproBNP на введение больших объемов жидкости, подтверждающая, что не только предсердия (секрецию ANP мы не изучали), но и желудочки испытывают отчетливый стресс даже у здоровых людей с нормальной функцией почек. Однако собственно влиянием BNP можно объяснить быструю эвакуацию избытка жидкости через усиление диуреза, не сопровождающуюся стойким подъемом АД или значимой прибавкой веса.

Непросто объяснить симптомы субъективного дискомфорта, наблюдавшиеся у обследуемых. Отсутствие плацебо-контроля не позволяет исключить фактор тревоги при оценке самочувствия, вызванный самим фактом испытаний. Появление отеков как будто бы объективизирует задержку жидкости у некоторых испытуемых, впрочем, она не подтверждается изменением веса. Возможный ответ заключается в способности натрийуретических пептидов быстро переводить жидкость из сосудистого русла в интерстиций, доказанной, например, для ANP [19]. Тогда становятся понятными и дыхательный дискомфорт как проявление отека интерстиция малого круга, и периферические отеки как отек интерстиция большого круга. Вполне возможно, что задержка жидкости в межтканевой ткани с лихвой компенсируется потерями из сосудистого русла через почки и не приводит к значимому увеличению веса. Избыток натрия также может поглощаться депо, расположенными в подкожной клетчатке, без значимого подъема артериального давления [20, 21].

В доступных литературных источниках по настоящей проблеме нам встретились лишь единичные исследования. Так, в работе A. Kumar et al. [22] показано, что кратковременное внутривенное введение физиологического раствора хлорида натрия в течение 3 часов у здоровых лиц вызывает увеличение фракции выброса и ударного объема левого желудочка за счет некоторого увеличения конечно-диастолического и снижения конечно-систолического объемов при неизменных артериальном давлении и ЧСС. Причиной этих острых изменений авторы считали не столько закон Франка–Старлинга, сколько снижение постнагрузки, вызванное разведением крови и закономерным уменьшением вязкостного периферического сопротивления. По нашим данным, определенное

значение может иметь и усиление симпатической стимуляции, о чем косвенно свидетельствует кратковременное повышение АД и тенденция к росту ЧСС, отмеченная сразу после инфузии. Трудно привести полученные А. Kumar et al. результаты к условиям нашего эксперимента, который предполагал пролонгированное и не столь интенсивное внутривенное введение жидкости. Кроме того, эхокардиографическое исследование выполнялось не сразу после введения, а на следующее утро. К этому времени острые эффекты, связанные с быстрым ростом преднагрузки и разведением крови, вполне могли нивелироваться, хотя избыток жидкости еще не успел полностью компенсироваться ускоренным диурезом.

Среди недостатков нашей работы следует отметить малый объем выборки, относительно «узкий» возрастной диапазон обследуемых и отсутствие «острого» и ежедневного динамического контроля изучаемых показателей, а также тот факт, что инфузии выполняли через периферический, а не центральный катетер, как это обычно принято. Определенную пользу могут принести сведения об общем балансе жидкости, полученные при биоимпедансометрии, а также о функции почек, результаты которых будут проанализированы в ближайшее время. Безусловно, необходимы дальнейшие исследования с расширенной выборкой здоровых лиц для количественной оценки связи объема и скорости поступления вводимой внутривенно жидкости с реакцией кардиоваскулярной системы и секрецией натрийуретических пептидов.

Выводы

Нами впервые получены данные о функциональных изменениях сердца и динамике секреции NTproBNP у здоровых лиц при массивном и пролонгированном внутривенном введении жидкости, по которым можно предварительно судить о «норме реакции» на массивную инфузионную терапию. Эти данные могут быть полезными в качестве «шкалы отсечения» при ранней оценке кардиотоксичности у больных, получающих высокодозную иммуносупрессивную терапию. Другим важным практическим выводом может стать то, что следует с осторожностью оценивать уровень NTproBNP у пациентов, получавших накануне инфузионную терапию.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare that they have no conflict of interest.

Литература / References

1. Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при гемобластозах: методическое руководство. МКБ-10: C81-C96, E85.7. 96 с. / отв. ред. В. Г. Савченко. М., 2020. [Savchenko VG, ed. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in hemoblastoses: methodical guide. Moscow; 2020. 96 p. (In Russ.)].
2. Клинические рекомендации «Фолликулярная лимфома». М., 2020. 184 с. [Clinical guidelines "Follicular lymphoma". Moscow; 2020. 184 p. (In Russ.)].
3. Huang X, Chen W, Ren G, et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Refractory Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(5):719-727. <https://doi.org/10.2215/CJN.10570918>.
4. Zhao Y, He R, Oerther S, et al. Cardiovascular Complications in Hematopoietic Stem Cell Transplanted Patients. *J Pers Med*. 2022;12(12):1797. <https://doi.org/10.3390/jpm12111797>.
5. Murdych T, Weisdorf DJ. Serious cardiac complications during bone marrow transplantation at the University of Minnesota, 1977-1997. *Bone Marrow Transplant*. 2001;28(3):283-287. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1702996>.
6. Hertenstein B, Stefanic M, Schmeiser T, et al. Cardiac toxicity of bone marrow transplantation: Predictive value of cardiologic evaluation before transplant. *J Clin Oncol*. 1994;12(5):998-1004. <https://doi.org/10.1200/JCO.1994.12.5.998>.
7. Kupari M, Volin L, Suokas A, et al. Cardiac involvement in bone marrow transplantation: Serial changes in left ventricular size, mass and performance. *J Intern Med*. 1990;227(3):259-266. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1990.tb00132.x>.
8. Fujimaki K, Maruta A, Yoshida M, et al. Severe cardiac toxicity in hematological stem cell transplantation: Predictive value of reduced left ventricular ejection fraction. *Bone Marrow Transplant*. 2001;27(3):307-310. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1702929>.
9. Sakata-Yanagimoto M, Kanda Y, Nakagawa M, et al. Predictors for severe cardiac complications after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2004;33(10):1043-1047. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704718>.
10. Lyon AR, Lopez-Fernandez N, Couch LS, et al. 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(42):4229-4361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>.
11. Snowden JA, Hill GR, Hunt P, et al. Assessment of cardiotoxicity during haemopoietic stem cell transplantation with plasma brain natriuretic peptide. *Bone Marrow Transplant*. 2000;26(3):309-313. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1702131>.
12. Roziakova L, Bojtarova E, Mistrik M, et al. Serial Measurements of Cardiac Biomarkers in Patients after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Exp Clin Cancer Res*. 2012;31(1):13. <https://doi.org/10.1186/1756-9966-31-13>.
13. Sequeira V, van der Velden J. Historical perspective on heart function: the Frank-Starling Law. *Biophys Rev*. 2015;7(4):421-447. <https://doi.org/10.1007/s12551-015-0214-3>.
14. Физиология человека: в 3-х т. Т. 2. / пер. с англ.; под ред. П. Шмидта, Г. Тевса. М.: Мир, 1996. 545 с. [Schmidt R, Tevs G, eds. Human physiology: in 3 volumes. Vol. 2. Moscow: Mir; 1996. 545 p.]
15. Sawada Y, Suda M, Yokoyama H, et al. Stretch-induced hypertrophic growth of cardiocytes and processing of brain-type natriuretic peptide are controlled by proprotein-processing endoprotease furin. *J Biol Chem*. 1997;272(32):20545-20554. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.32.20545>.
16. Hall C. NT-ProBNP: the mechanism behind the marker. *J Card Fail*. 2005;11(5 Suppl):S81-83. <https://doi.org/10.1016/j.carfail.2005.04.019>.
17. Volpe M, Carnovali M, Mastromarino V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. *Clin Sci (Lond)*. 2016;130(2):57-77. <https://doi.org/10.1042/CS20150469>.
18. Kuwahara K. The natriuretic peptide system in heart failure: Diagnostic and therapeutic implications. *Pharmacol Ther*. 2021;227:107863. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107863>.
19. Wijeyaratne CN, Moul PJ. The effect of alpha human atrial natriuretic peptide on plasma volume and vascular permeability in normotensive subjects. *J Clin Endocrinol*

Metab. 1993;76(2):343-346. <https://doi.org/10.1210/jcem.76.2.8432776>.

20. Иванова Л. Н., Арчибасова В. К., Штеренталь И. Натрийдепонирующая функция кожи у белых крыс // Физиологический журнал СССР имени И. М. Сеченова. 1978. №64. С. 358–363. [Ivanova LN, Archibasova VK, Shterental I. Sodium-despositing function of the skin in white rats. *Physiological Journal of the USSR named after I. M. Sechenov*. 1978;64:358-363. (In Russ.)].

21. Selvarajah V, Connolly K, McEniery C, et al. Skin Sodium and Hypertension: a Paradigm Shift? *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(11):94. <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0892-9>.

22. Kumar A, Anel R, Bunnell E, et al. Effect of Large Volume Infusion on Left Ventricular Volumes, Performance and Contractility Parameters in Normal Volunteers. *Intensive Care Med*. 2004;30(7):1361-1369. <https://doi.org/10.1007/s00134-004-2191-y>.

Информация об авторах

Шуракова Вера Андреевна – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: v.a.shurakova95@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6030-8141.

Куликов Александр Николаевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой, заведующий кафедрой функциональной диагностики, директор научно-клинического исследовательского центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: ankulikov2005@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4544-2967.

Панина Ирина Юрьевна – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: i.u.panina@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0586-468X.

Полушин Алексей Юрьевич – канд. мед. наук, руководитель научно-клинического центра трансплантации и клеточной терапии при аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваниях, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: alexpolushin@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-6524-4706.

Залялов Юрий Ринатович – канд. мед. наук, зав. отделением химиотерапии и ТСК при онкологических и аутоиммунных заболеваниях, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: AHSCT1spbgmu@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-8699-2482.

Лопатина Евгения Ивановна – врач-невролог научно-клинического центра трансплантации и клеточной терапии при аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваниях, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: my@elopatina.ru, ORCID: 0000-0002-0015-4777.

Цынченко Александр Александрович – врач-гематолог научно-клинического центра трансплантации и клеточной терапии при аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваниях, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: terapia.aiz@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-8699-2482.

Черноморова Александра Владимировна – врач ультразвуковой диагностики, ассистент кафедры функциональной диагностики, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: sasha_chernomord@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4204-6915.

Саганова Елена Сергеевна – канд. мед. наук, зав. нефрологическим отделением № 1, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: nephrolog1985@gmail.com, ORCID: 0000-0002-9850-1107.

Добровольский Вадим Валерьевич – врач-нефролог отделения хронического гемодиализа, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: Dashh46@yandex.ru, ORCID: 0009-0004-5618-5435.

Тимонина Евгения Михайловна – клинический ординатор по специальности «терапия» кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: mrs-blackbat@mail.ru, ORCID: 0009-0000-8003-2878.

Каменчуков Андрей Геннадьевич – клинический ординатор кафедры нефрологии и диализа по специальности «нефрология», Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: kamenchukov.a.g@gmail.com, ORCID: 0009-0006-2551-8158.

Нагорный Даниил Евгеньевич – клинический ординатор по специальности «терапия» кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: Daniil.Nagorny@yandex.ru, ORCID: 0009-0008-5107-2107.

Ульянкина Татьяна Алексеевна – клинический ординатор по специальности «терапия» кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: tanyaulyu@yandex.ru, ORCID: 0009-0008-1937-640X.

Ковальчук Юрий Павлович – канд. мед. наук, зам. главного врача клиники по лабораторной диагностике, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: yuriiikowalchuk@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4299-4379.

Гинзбург Александр Маркович – канд. мед. наук, зав. лабораторией – врач клинической лабораторной диагностики лаборатории преаналитической модификации биоматериала отделения лабораторной диагностики, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: ginzalex@yandex.ru, orcid: ORCID: 0000-0001-9623-778X.

Authors information

Shurakova Vera A. – Assistant, Department of Propedeutics of Internal Diseases, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: v.a.shurakova95@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6030-8141.

Kulikov Aleksandr N. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head, Department of Propedeutics of Internal Diseases, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: ankulikov2005@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4544-2967.

Panina Irina Yu. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Propedeutics of Internal Diseases, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: i.u.panina@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0586-468X.

Polushin Alexey Yu. – Candidate (PhD) of Medical Sciences, Head, Department of Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation for Oncological and Autoimmune Diseases; Head, Laboratory of Neuro-Oncology and Autoimmune Diseases of the R. M. Gorbacheva Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Associate Professor of the Department of Neurology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: alexpolushin@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-6524-4706.

Zalyalov Yuri R. – Candidate (PhD) of Medical Sciences, Head, Chemotherapy and TSC Department for Oncology and Autoimmune Diseases, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: AHST1spbgnu@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-8699-2482.

Lopatina Evgeniya I. – Neurologist, Scientific and Clinical Center for Transplantation and Cell Therapy in Autoimmune and Neurodegenerative Diseases, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: my@elopatina.ru, ORCID: 0000-0002-0015-4777.

Tsynchenko Aleksandr A. – Hematologist, Scientific and Clinical Center for Transplantation and Cell Therapy in Autoimmune and Neurodegenerative Diseases, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: terapia.aiz@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-8699-2482.

Chernomordova Aleksandra V. – Ultrasound Diagnostician, Assistant, Department of Functional Diagnostics, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: sasha_chernomord@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4204-6915.

Saganova Elena S. – Candidate (PhD) of Medical Sciences, Head, 1st Nephrology Department, Assistant, Department of Propedeutics of Internal Diseases with Clinic, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: nephrolog1985@gmail.com, ORCID: 0000-0002-9850-1107.

Dobrovolsky Vadim V. – Nephrologist, Chronic Hemodialysis Department, Assistant, Department of Propedeutics of Internal Diseases with Clinic, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: Dashh46@yandex.ru, ORCID: 0009-0004-5618-5435.

Timonina Evgeniya M. – Clinical Resident in the specialty “Therapy”, Department of Propedeutics of Internal Diseases with Clinic, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: mrs-blackbat@mail.ru, ORCID: 0009-0000-8003-2878.

Kamenchukov Andrey G. – Clinical Resident in the specialty “Nephrology”, Department of Nephrology and Dialysis, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: kamenchukov.a@gmail.com, ORCID: 0009-0006-2551-8158.

Nagorny Daniil E. – Clinical Resident in the specialty “Therapy”, Department of Hospital Therapy with Clinic, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: Daniil.Nagorny@yandex.ru, ORCID: 0009-0008-5107-2107.

Ulyankina Tatyana A. – Clinical Resident in the specialty “Therapy”, Department of Propedeutics of Internal Diseases with Clinic, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: tanyaul@yandex.ru, ORCID: 0009-0008-1937-640X.

Kovalchuk Yuri P. – Candidate (PhD) of Medical Sciences, Deputy Chief Physician for Laboratory Diagnostics, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: yuriikovalchuk@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4299-4379.

Ginzburg Aleksandr M. – Candidate (PhD) of Medical Sciences, Head of the Laboratory, Clinical Laboratory Diagnostics Physician, Preanalytical Modification of Biological Material Laboratory, Department of Laboratory Diagnostics, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: ginzalex@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9623-778X.