



ISSN 2410- 5155 (Online), ISSN 2311- 4495 (Print)

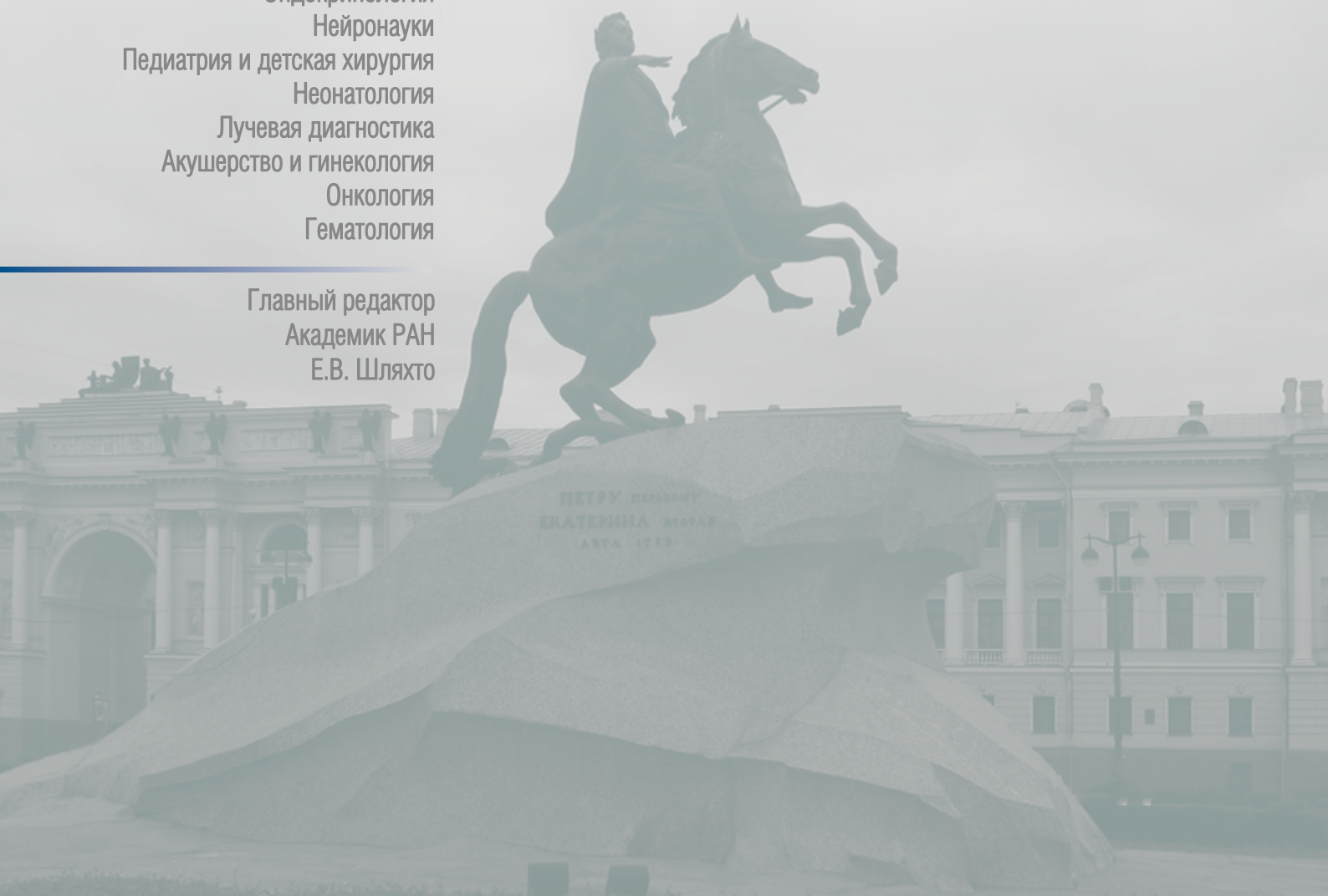
Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Фундаментальная медицина
Сердечно-сосудистые заболевания
Эндокринология
Нейронауки
Педиатрия и детская хирургия
Неонатология
Лучевая диагностика
Акушерство и гинекология
Онкология
Гематология

3 (5), 2016

Главный редактор
Академик РАН
Е.В. Шляхто



**Северо-Западный федеральный медицинский
исследовательский центр им. В. А. Алмазова
Министерства здравоохранения Российской Федерации**



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Е. В. Шляхто

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

А. О. Конради

М. М. Галагудза

ТЕХНИЧЕСКИЙ РЕДАКТОР

Н. А. Смолина

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

С. В. Анисимов (Санкт-Петербург)
Е. И. Баранова (Санкт-Петербург)
Е. Р. Баранцевич (Санкт-Петербург)
Т. В. Вавилова (Санкт-Петербург)
А. В. Васильев (Москва)
М. Л. Гордеев (Санкт-Петербург)
Е. Н. Гринёва (Санкт-Петербург)
А. А. Жлоба (Санкт-Петербург)
А. Ю. Зарицкий (Санкт-Петербург)
Э. Э. Звартау (Санкт-Петербург)
Д. О. Иванов (Санкт-Петербург)

М. А. Карпенко (Санкт-Петербург)
Э. В. Комличенко (Санкт-Петербург)
А. А. Костарева (Санкт-Петербург)
Д. С. Лебедев (Санкт-Петербург)
Ю. Б. Лишманов (Томск)
О. М. Моисеева (Санкт-Петербург)
А. О. Недошивин (Санкт-Петербург)
И. Л. Никитина (Санкт-Петербург)
Е. В. Пармон (Санкт-Петербург)
Д. В. Рыжкова (Санкт-Петербург)

**ЧЛЕНЫ МЕЖДУНАРОДНОГО
РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА**

Ж. Бакс (Нидерланды)
Р. Феррари (Италия)
Р. Хельманн (Германия)
Г. Ханссон (Швеция)
Д. Керр (США)
Ж. Массард (Франция)
Б. Ольшанский (США)
М. Орлов (США)
Т. Сейерсен (Швеция)
Г. Сёберг (Швеция)
О. Содер (Швеция)
Т. Сили-Торок (Нидерланды)
Я. Вааге (Норвегия)
Э. К. Айламазян (Санкт-Петербург)
В. Н. Анисимов (Санкт-Петербург)
В. Г. Баиров (Санкт-Петербург)
В. С. Баранов (Санкт-Петербург)
О. А. Беркович (Санкт-Петербург)
Л. А. Бокерия (Москва)
В. Н. Васильев (Санкт-Петербург)
Т. Д. Власов (Санкт-Петербург)
А. Я. Гудкова (Санкт-Петербург)
Е. З. Голухова (Москва)
И. В. Гурьева (Москва)
А. С. Галявич (Казань)
С. Л. Дземешкевич (Москва)
Д. В. Дупляков (Самара)
И. Е. Зазерская (Санкт-Петербург)
Е. В. Заклязьминская (Москва)
А. М. Караськов (Новосибирск)
Р. С. Карпов (Томск)
В. М. Кутузов (Санкт-Петербург)
В. В. Ломиворотов (Новосибирск)
Ю. М. Лопатин (Волгоград)
В. А. Мазурок (Санкт-Петербург)
А. С. Максимов (Санкт-Петербург)
Л. Н. Маслов (Томск)
А. Л. Маслянский (Санкт-Петербург)
Г. А. Мельниченко (Москва)
В. М. Моисеенко (Санкт-Петербург)
И. А. Наркевич (Санкт-Петербург)
И. В. Поддубный (Москва)
Е. А. Покушалов (Новосибирск)
В. П. Пузырёв (Томск)
В. А. Ткачук (Москва)
С. В. Сидоркевич (Санкт-Петербург)
Г. Н. Салогуб (Санкт-Петербург)
В. В. Фадеев (Москва)
В. А. Цырлин (Санкт-Петербург)

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете РФ по печати.
Свидетельство о рег. ПИ № ФС77-56793 от 29.01.2014 г.
Журнал включен в Российский индекс научного цитирования

Периодичность — 6 выпусков в год
Тираж — 1100 экземпляров

Тематическая рассылка по специалистам.

Корректор — Л. А. Исаенкова
Верстка — Л. П. Попова

18+

Издательство «ФОНД АЛМАЗОВА»

Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
Телефон издательства: +7(812)702-37-16

Подача рукописей и переписка с авторами, размещение рекламы и подписка —
e-mail: bulletin@almazovcentre.ru

Подписка по каталогу агентства «Роспечать»: подписной индекс 57996

Архив номеров: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=20396
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=50986

Все права защищены. © 2016.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных
в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов

**V. A. Almazov Federal North-West
Medical Research Centre
Ministry of Health of the Russian Federation**

ISSN 2311-4495 (printed)
ISSN 2410-5155 (online)



EDITOR-IN-CHIEF

E. Shlyakhoto

VICE -EDITORS

A. Konradi

M. Galagudza

TECHNICAL EDITOR

N. Smolina

EDITORIAL BOARD

S. Anisimov (Saint-Petersburg)
E. Baranova (Saint-Petersburg)
E. Barancevich (Saint-Petersburg)
T. Vavilova (Saint-Petersburg)
A. Vasiliev (Moscow)
M. Gordeev (Saint-Petersburg)
E. Grineva (Saint-Petersburg)
A. Zhloba (Saint-Petersburg)
A. Zaritskiy (Saint-Petersburg)
E. Zvartau (Saint-Petersburg)
D. Ivanov (Saint-Petersburg)

M. Karpenko (Saint-Petersburg)
E. Komlichenko (Saint-Petersburg)
A. Kostareva (Saint-Petersburg)
D. Lebedev (Saint-Petersburg)
Yu. Lishmanov (Tomsk)
O. Moiseeva (St. Petersburg)
A. Nedoshivin (Saint-Petersburg)
I. Nikitina (Saint-Petersburg)
E. Parmon (Saint-Petersburg)
D. Ryzhkova (Saint-Petersburg)

**MEMBERS
OF THE INTERNATIONAL
EDITORIAL BOARD**

J. Bax (Netherlands)
R. Ferrari (Italy)
R. Hehlmann (Germany)
G. Hansson (Sweden)
K. David (USA)
G. Massard (France)
B. Olshansky (USA)
M. Orlov (USA)
T. Sejersen (Sweden)
G. Sjöberg (Sweden)
O. Söder (Sweden)
T. Szili-Torok (Netherlands)
J. Vaage (Norway)
E. Aylamazyan (Saint-Petersburg)
V. Anisimov (Saint-Petersburg)
V. Bairov (Saint-Petersburg)
V. Baranov (Saint-Petersburg)
O. Berkovich (Saint-Petersburg)
L. Bokeria (Moscow)
V. Vasiliev (Saint-Petersburg)
T. Vlasov (Saint-Petersburg)
A. Gudkova (Saint-Petersburg)
E. Golukhova (Moscow)
I. Gurieva (Moscow)
A. Galyavich (Kazan)
S. Dzemeshevich (Moscow)
D. Duplyakov (Samara)
I. Zazerskaya (Saint-Petersburg)
E. Zaklyazminkaya (Moscow)
A. Karaskov (Novosibirsk)
R. Karpov (Tomsk)
V. Kutuzov (Saint-Petersburg)
V. Lomivorotov (Novosibirsk)
Yu. Lopatin (Volgograd)
V. Mazurok (Saint-Petersburg)
A. Maksimov (Saint-Petersburg)
L. Maslov (Tomsk)
A. Maslyanskiy (Saint-Petersburg)
G. Melnichenko (Moscow)
V. Moiseenko (Saint-Petersburg)
I. Narkevich (Saint-Petersburg)
I. Poddubniy (Moscow)
E. Pokushalov (Novosibirsk)
V. Puzyrev (Tomsk)
V. Tkachuk (Moscow)
S. Sidorkevich (Saint-Petersburg)
G. Sologub (Saint-Petersburg)
V. Fadeev (Moscow)
V. Tsyrlin (Saint-Petersburg)

Journal is registered in State Committee for Publishing of the Russian Federation.
Certificate of registration. ПИ № ФС77-56793 on 29.01.2014
The Journal is included in the Russian Citation Index

Periodicity — 6 issues per year
Edition 1100 copies

Distribution to specialists.

Proofreader — L. A. Isaenkova
Make-up — L. P. Popova

18+

Publisher «ALMAZOV FOUNDATION »

Address: 197341, Saint-Petersburg, Akkuratova str. 2

Tel.: +7(812)702-37-16

Manuscript submission and correspondence with authors,
advertising and subscription —

e-mail: bulleten@almazovcentre.ru

Subscription on catalogue of Rospechat agency: index 57996

Archive: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=20396
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=50986

All rights reserved. © 2016.

Full or partial reproduction of materials printed in journal is allowed by the written permission of publisher.

Editors accept no responsibility for the content of advertising materials.

Содержание

Content

КАРДИОЛОГИЯ

CARDIOLOGY

6 Казидаева Е.Н., Вenevtseva Ю.Л., Мельников А.Х. **Клинико-функциональная оценка напряженности адаптации молодых людей с мягкой артериальной гипертензией по данным лейкоцитарной формулы крови.**

13 Ефимов С.В., Черкашин Д.В., Андрианов В.П., Кутелев Г.Г., Воронин С.В., Кицышин В.П. **Морфофункциональные особенности сердечно-сосудистой системы у специалистов военно-морского флота в зависимости от полиморфизмов генов β_1 - и β_2 -адренорецепторов.**

6 Kazidaeva E.N., Venevtseva Yu.L., Melnikov A.H. **Clinico-functional evaluation of tension adaptation in young men with mild hypertension according to blood leukocyte.**

13 Efimov S.V., Cherkashin D.V., Andrianov V.P., Kutelev G.G., Voronin S.V., Kitsishin V.P. **Morphofunctional features of cardiovascular system in navy depending on β_1 - and β_2 -adrenoreceptor polymorphisms.**

ХИРУРГИЯ

RHEUMATOLOGY

25 Багдасарян А.Ю., Исаков С.В., Гордеев М.Л. **Эффективность левопредсердной процедуры MAZE III и модифицированной левопредсердной процедуры MAZE IV при одновременном хирургическом лечении патологии клапанов сердца и пароксизмальной фибрилляции предсердий.**

25 Bagdasaryan A.Y., Isakov S.V., Gordeev M.L. **The efficiency of the left atrium procedures MAZE III and modified left atrium procedures MAZE IV with simultaneous surgical treatment of heart valve diseases and paroxysmal atrial fibrillation.**

АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАЦИЯ

ANESTHESIOLOGY AND RESUSCITATION

34 Осовских В.В., Васильева М.С., Крайсветная Е.В., Баутин А.Е. **Скрининг гиперкоагуляционных нарушений при сепсисе.**

42 Мазурок В.А., Антонова И.В., Головкин А.С., Баутин А.Е., Горелов И.И., Беликов В.Л., Сливин О.А. **Энтеропатии критических состояний: клинико-морфологические образы, возможности коррекции.**

34 Osovskikh V.V., Vasilieva M.S., Kraisvetnaia E.V., Bautin A.E. **Screening for hypercoagulability in sepsis.**

42 Mazurok V.A., Antonova I.V., Golovkin A.S., Bautin A.E., Gorelov I.I., Belikov V.V., Slivin O.A. **Gut insufficiency in critical illness: clinico-morphological forms, ways of correction.**

ПЕДИАТРИЯ

PEDIATRICS

53 Иванов Д.О., Козлова Л.В., Деревцов В.В., Прийма Н.Ф. **Оценка состояния сердечно-сосудистой системы у новорожденных, рожденных с внутриутробной задержкой роста.**

53 Ivanov D.O., Kozlova L.V., Derevtsov V.V., Priyma N.F. **Assessment of the cardiovascular system state in newborns with intrauterine growth restriction.**

ДИАГНОСТИКА

DIAGNOSTICS

64 Павловская Е.А., Сосин С.А., Юхно Е.А., Сергиеня О.А., Труфанов Г.Е. **Магнитно-резонансная томография с контрастным усилением в оценке структур малого таза у женщин с лейомиомами матки при планировании эмболизации маточных артерий.**

75 Савченков Ю.Н., Труфанов Г.Е., Фокин В.А., Багненко С.С. **Метастатическое поражение печени: значение диффузионно-взвешенных изображений при магнитно-резонансной томографии.**

82 Серебрякова С.В., Труфанов Г.Е., Фокин В.А., Юхно Е.А. **Магнитно-резонансная томография с контрастным усилением в дифференциальной диагностике узловых образований молочных желез.**

95 Труфанов Г.Е., Бойков И.В., Рязанов В.В., Ипатов В.В. **Совмещённая позитронно-эмиссионная и компьютерная томография в характеристике рецидивов злокачественных новообразований органов грудной клетки и брюшной полости.**

103 Фокин В.А., Труфанов А.Г., Литвиненко И.В., Одинак М.М., Воронков Л.В., Ефимцев А.Ю., Юрин А.А., Труфанов Г.Е. **Магнитно-резонансная томография в дифференциальной диагностике сосудистого паркинсонизма.**

113 Шмедьк Н.Ю., Труфанов Г.Е., Фокин В.А., Ефимцев А.Ю., Козловский С.Н. **Магнитно-резонансная и наружная пельвиметрия в диагностике формы и степени суженного таза у беременных**

64 Pavlovskaya E.A., Sosin S.A., Yukhno E.A., Sergienya O.A., Trufanov G.E. **Contrast enhanced MRI in leiomyoma uteri prior uterine artery embolization assesement.**

75 Savchenkov Yu.N., Trufanov G.E., Fokin V.A., Bagnenko S.S. **Diffusion weighted imaging in the diagnosis of the liver metastasis.**

82 Serebryakova S.V., Trufanov G.E., Fokin V.A., Yukhno E.A. **The magnetic resonance mammography with dynamic contrast enhancement in the differential diagnostics of breast nodes.**

95 Trufanov G.E., Boykov I.V., Ryazanov V.V., Ipatov V.V. **Combined positron-emission and computed tomography in characterization of recurrent thoracic and abdominal malignancies.**

103 Fokin V.A., Trufanov A.G., Litvinenko I.V., Odinak M.M., Voronkov L.V., Efimtsev A.Yu., Yurin A.A., Trufanov G.E. **The problem of differential diagnosis of vascular parkinsonism.**

113 Shmedyk N.Yu., Trufanov G.E., Fokin V.A., Efimtcev A.Yu., Kozlovskiy S.N. **Diagnosis of different forms and degrees of narrow pelvis using magnetic resonance and external pelvimetry during pregnancy.**

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

EXPERIMENTAL STUDIES

122 Божкова С.А., Пасатецкая Н.А., Кипенко А.В., Пенниайнен В.А., Полякова Е.М., Лопатина Е.В. **Изучение эффектов ванкомицина в условиях органотипической культуры костной ткани.**

129 Сухарева К.А., Смолина Н.А., Головкин А.С., Худяков А.А., Князева А.А., Мишанин А.С., Костарева А.А. **Методические подходы к детекции процесса аутофагии в мышечных клетках.**

122 Bozhkova S. A., Pasatetckaia N.A., Kipenko A.V., Penniyaynen V.A., Polyakova E.M., Lopatina E.V. **The investigation of the effect of vancomycin on the bone explants growth in organotypic tissue culture.**

129 Sukhareva K.S., Smolina N.A., Golovkin A.S., Khudyakov A.A., Knyazeva A.A., Mishanin A.I., Kostareva A.A. **Methodological approaches to detection autophagy in muscle cells.**



Уважаемые читатели!

Редакционная коллегия журнала «Трансляционная медицина» представляет вам очередной, пятый в этом году, выпуск журнала. Номер представлен работами в области кардиологии, кардиохирургии, анестезиологии и реанимации, педиатрии, инструментальной диагностики и экспериментальных исследований. Номер открывается статьей сотрудников Тульского государственного университета, посвященной изучению клинико-функциональной оценки напряженности адаптации молодых людей с мягкой артериальной гипертензией по данным формулы крови. Вторая статья раздела «Кардиология» является сравнительным исследованием морфофункциональных особенностей сердечно-сосудистой системы в зависимости от полиморфизмов генов β_1 и β_2 -адренорецепторов. Статья в области кардиохирургии Багдасаряна А. Ю. и соавт. описывает эффективность применения левопредсердных процедур MAZE III и MAZE IV при лечении патологии клапанов сердца и пароксизмальной фибрилляции предсердий. Раздел «Анестезиология и реанимация» включил две работы. Первая выполнена сотрудниками НИЛ анестезиологии и реаниматологии «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» совместно с Центром радиологии и хирургических технологий и описывает сравнение лабораторных тестов по выявлению гиперкоагуляции при сепсисе. Вторая работа посвящена энтеропатиям критических состояний, в ней авторы предлагают

дополнительный способ коррекции повреждений кишечника, такой как методика интестинальной оксигенации. Раздел «Педиатрия» представлен работой Иванова Д.О. и соавт., в которой приводится оценка функциональных особенностей сердечно-сосудистой системы у новорожденных с внутриутробной задержкой роста. Раздел «Диагностика» является самым многочисленным и включает шесть статей, посвященных применению магнитно-резонансной томографии и компьютерной томографии в комплексной лучевой диагностике патологических образований, а также дифференциальной диагностике сосудистого паркинсонизма. Традиционно закрывает выпуск рубрика «Экспериментальные исследования», в которой представлена исследовательская работа по изучению влияния антибиотика ванкомицина на рост эксплантов костной ткани в условиях органотипического культивирования, демонстрирующая дозозависимый эффект антибиотика на пролиферативную активность клеток костной ткани. Также здесь вы найдете методологическую работу, описывающую существующие подходы к количественной и качественной оценке процесса аутофагии.

Как и всегда, редакционная коллегия журнала надеется, что читатели найдут выпуск интересным и что работы данного номера будут способствовать развитию концепции трансляционной медицины в клиническом и научном сообществах.

С уважением,
заместитель главного редактора,
директор Института экспериментальной медицины
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А.Алмазова» Минздрава России
д.м.н. М.М. Галагудза

ISSN 2311-4495
ISSN 2410-5155 (Online)
УДК 616.12-008.331.1:
616.155.303-053.7

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА НАПРЯЖЕННОСТИ АДАПТАЦИИ МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ С МЯГКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПО ДАННЫМ ЛЕЙКОЦИТАРНОЙ ФОРМУЛЫ КРОВИ

Казидзева Е.Н., Веневцева Ю.Л., Мельников А.Х.

Медицинский Институт, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тульский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации, Тула, Россия

Контактная информация

Казидзева Елена Николаевна
ФГБОУ ВО «ТулГУ» Минобрнауки
России,
пр. Ленина, д. 92,
Тула, Россия, 300012
E-mail: el.kazidaeva@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 15.07.2016
и принята к печати 30.09.2016.

Резюме

Цель исследования — изучить клиническую информативность оценки адаптационных реакций организма с использованием алгоритма Л.Х.Гаркави у лиц молодого возраста с пограничной или мягкой АГ.

Материалы и методы. В исследование включены данные комплексного обследования 53 юношей с прегипертензией или мягкой АГ, имеющих нормальную массу тела (ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м²). Средний возраст составил 19,3±0,4 лет. Всем юношам было проведено полифункциональное суточное мониторирование ЭКГ+АД (Инкарт, Спб) в амбулаторных условиях.

Результаты. В изученной группе одинаково часто встречались все типы адаптационных реакций, отсутствовала только реакция стресса. Так, у 13 человек (24,5%) лейкоцитарная формула соответствовала реакции тренировки, у 14 (26,4%) — реакции спокойной активации (СА), у 15 (28,3%) — реакции повышенной активации (ПА) и у 11 юношей (20,8%) — реакции переактивации. Среднее САД в этой группе в ночное время было выше (124,0±3,6 мм рт. ст.), чем в группе переактивации (116,8±2,2 мм рт. ст., $P<0,05$). Среднее ДАД в дневное время было выше в группе тренировки относительно группы с реакцией переактивации (76,0±2,0 и 70,6±2,2 мм рт.ст., $P=0,04$). СИ для ДАД в группах тренировки и переактивации составил 20,1%, указывая на тенденцию к избыточному ночному снижению ДАД по типу «овер-диппер». Спектральная мощность диапазона LF в ночное время была больше у юношей с реакцией тренировки по сравнению с группами спокойной активации ($P=0,04$) и переактивации ($P=0,05$). Чем больше мощность волн VLF в дневное время, тем чаще встречается напряженность адаптации по числу лейкоцитов ($r=0,357$).

Заключение. Предлагаемая клиническая оценка лейкоцитарной формулы информативна для оценки функциональных резервов молодых людей с мягкой АГ.

Ключевые слова: адаптация, артериальная гипертензия, подростки

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2016; 3 (5): 6–12.

CLINICO-FUNCTIONAL EVALUATION OF TENSION ADAPTATION IN YOUNG MEN WITH MILD HYPERTENSION ACCORDING TO BLOOD LEUKOCYTE

Kazidaeva E.N., Venevtseva Yu.L., Melnikov A.H.

Medical Institute, Tula State University, Tula, Russia

Corresponding author:

Elena N. Kazidaeva
Medical Institute of Tula State University,
Lenina pr., 92,
Tula, Russia, 300012
E-mail: el.kazidaeva@yandex.ru

Received 15 July 2016; accepted
30 September 2016.

Abstract

Objective. To investigate the clinical significance of estimation of adaptive reaction using L.Gharkavi algorithm in young people with borderline or mild arterial hypertension (AH).

Design and methods. 53 adolescents (16-26 yrs, mean 19.3+/-0.4 yrs) with normal body mass index (BMI; 18.5 — 24.9 kg/m²) were included. Antropometrics and laboratory measurements of the participants were recorded. Heart rate variability in frequency domain has been obtained from 24-h polyfunctional outpatient Holter monitoring (ECG+BP+chestplethysmography; Incart, SPb, Russia).

Results. All types of adaptive reaction were randomly met in the study population except «stress reaction». 13 adolescents (24.5%) had a leukocyte distribution corresponding to «training reaction». 26.4% young men demonstrated «reaction of quiet activation», 28,3% — «reaction of increased activation» and 20,8% of adolescents had «hyper activation». Mean systolic BP in this group at night (124.0±3.6 mm Hg) was higher than in «hyper activation» group (116.8±2.2 mm Hg, P<0.05). Diastolic BP in «training group» in the awakening time was higher than in «hyper activation» group (76.0±2.0 vs 70.6±2.2 mm Hg, P=0,04). Night BP decline for DBP in «training» and «hyper activation» groups was 20,1% to be due to a tendency to excessive night decrease of DBP («over-dippers»). Adolescents with «training» reaction had higher power of LF band at night than in «quiet activation» group (P=0,04) and «hyper activation» ones (P=0,05). Direct significant correlation exist between VFL power in the day-time and tension of leukocytes count registered if its value is out normal range (r=0,357).

Conclusion. Clinical assessment of leukocyte percentage types may be informative in young men with mild AH.

Key words: adaptation, arterial hypertension, young men.

For citation: Translyatsionnaya meditsina= Translational Medicine. 2016; 3 (5): 6–12.

Введение

Широкое распространение повышения артериального давления у молодых людей в России является актуальной проблемой и может рассматриваться, при исключении вторичного генеза артериальной гипертензии (АГ), как признак неудовлетворительной адаптации к действию стрессогенных факторов окружающей среды [1].

Значительную роль в развитии дезадаптации организма при АГ играет нарушение нейроэндокрин-

ной регуляции, проявляющееся активацией симпато-адреналового звена вегетативной нервной системы (ВНС) [2]. Высокоинформативный метод оценки ВНС по данным вариабельности сердечного ритма (ВСР) хорошо себя зарекомендовал в клинической практике [3], в том числе у лиц молодого возраста [4].

В последнее время появились работы, в которых продемонстрирована информативность клинической оценки уровня напряженности адаптации по лейкоцитарной формуле крови с использова-

нием алгоритмов, предложенных Л.Х.Гаркави [5]. Изменение функциональной активности нервной и эндокринной систем приводит к вовлечению в процесс адаптации системы иммунитета, которая, по современным представлениям, является третьей регулирующей системой, способной активно влиять на нейро-гуморальную сферу [6].

Изменения системы крови позволяют анализировать тонкие механизмы адаптогенеза [7], а оценка адаптационных реакций может быть простым, надежным и информативным критерием состояния пациента и прогноза течения заболевания почек [8]. У детей с сахарным диабетом 1 типа были выявлены нарушения адаптационных реакций организма по данным показателей микроциркуляторного русла и периферической крови, зависящие от степени тяжести и длительности заболевания [9]. Система лимфоцитов чутко реагировала на меняющиеся условия окружающей среды [10], а снижение относительного числа лимфоцитов являлось неблагоприятным предиктором трехлетней выживаемости пожилых пациентов с хронической сердечной недостаточностью [11].

Учитывая доступность рутинного анализа крови, в том числе и лейкоцитарной формулы у пациентов разного профиля, а также недостаточную изученность взаимосвязи этих показателей с вегетативным статусом [12], целью настоящего исследова-

ния явилось изучение клинической информативности оценки адаптационных реакций организма с использованием алгоритма Л.Х.Гаркави у лиц молодого возраста с пограничной или мягкой АГ.

Объект и методы исследования

В исследование включены данные комплексного обследования 53 юношей (средний возраст $19,3 \pm 0,4$ лет) с регипертензией или мягкой АГ, имеющих нормальную массу тела (ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м²). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Всем юношам было проведено полифункциональное суточное мониторирование ЭКГ+АД (Кардиотехника, Инкарт, СПб) в амбулаторных условиях с изучением общепринятых показателей ВСР в области временного и спектрального анализа [4].

Общий анализ крови выполнялся на гематологических анализаторах «MEDONIC 530 mimer» и «MEDONIC 650C» (Швейцария). На основании общего содержания лейкоцитов и лейкоцитарной формулы проводилась идентификация типов адаптационных реакций крови, характеризующих неспецифическую резистентность организма. При этом в качестве сигнального показателя использовали относительное содержание лимфоцитов с выделением реакций тренировки (РТ, 20-27,5%), спокойной активации (РСА, 28-34%),

Таблица 1. Показатели суточного мониторирования артериального давления у юношей с разными типами адаптационных реакций по Л.Х. Гаркави, $M \pm m$

Показатели	Реакция тренировки (n=13)	Реакция спокойной активации (n=14)	Реакция повышенной активации (n=15)	Реакция переактивации (n=11)
	1	2	3	4
САД день, мм рт.ст.	137,0 $\pm$ 2,5	138,8 $\pm$ 3,5	135,9 $\pm$ 3,8	134,1 $\pm$ 2,4
САД, ночь, мм рт.ст.	118,9 $\pm$ 2,4	124,0 $\pm$ 3,6	117,9 $\pm$ 3,0	116,8 $\pm$ 2,2* (2-4)
ДАД, день, мм рт.ст.	76,0 $\pm$ 2,0	72,2 $\pm$ 2,7	72,3 $\pm$ 2,5	70,6 $\pm$ 2,2* (1-4)
ДАД,ночь, мм рт.ст.	58,5 $\pm$ 2,2	58,4 $\pm$ 2,7	57,7 $\pm$ 2,3	56,1 $\pm$ 1,9
Суточный индекс САД, %	11,5 $\pm$ 2,3	9,8 $\pm$ 1,9	11,1 $\pm$ 2,3	12,6 $\pm$ 2,3
Суточный индекс ДАД, %	20,1 $\pm$ 3,9	15,9 $\pm$ 3,6	17,9 $\pm$ 3,4	20,1 $\pm$ 2,9

Достоверность различий: * — при $P < 0,05$

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

повышенной активации (РПА, 34,5-40%), стресса (РС, <20%), переактивации (РП, >41%). Кроме этого, оценивали напряженность РТ, РСА и РПА, если имелись отклонения от нормы остальных параметров белой крови [6].

Для статистической обработки использовали пакеты анализа STATISTICA 6.0, STATPLUS 6.0, MSEXCEL 7.0. Были выполнены первичный и разведочный анализы, корреляционный и однофакторный дисперсионный анализы данных. Для определения связи (корреляции) двух численных переменных использованы тесты Пирсона (тест предполагает нормальный тип распределения данных) и Спирмена (не зависит от типа распределения данных). При оценке коэффициентов линейной корреляции Пирсона учитывали только достоверные результаты. Данные представлены как $M \pm m$. Критический уровень значимости в данном исследовании принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

В изученной группе одинаково часто встречались все типы адаптационных реакций, отсутствовала только реакция стресса. Так, у 13 человек (24,5%) лейкоцитарная формула соответствовала реакции тренировки, у 14 (26,4%) — реакции спокойной активации (СА), у 15 (28,3%) — реакции повышенной активации (ПА) и у 11 юношей (20,8%) — реакции переактивации.

Группы РТ, РСА, РПА и РП не различались по возрасту (соответственно 19,6; 19,5; 18,8 и 18,5 лет) и индексу массы тела (соответственно 22,1; 22,6; 21,4 и 23,1 кг/м²).

Данные о показателях систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) в течение суток представлены в таблице 1.

Средняя величина САД в дневное время превышала норму согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертензии [13] во всех группах, кроме юношей с реакцией переактивации, а показатели ДАД были в зоне нормы. Средняя величина САД ночью превышала верхний рекомендуемый порог только у юношей с реакцией спокойной активации, а в остальных группах была ниже его, как и величина ДАД.

Не обнаружено различий в величине среднего САД в дневное время и ДАД — во время ночного сна, хотя в группе спокойной активации САД днем было несколько выше. Вместе с тем среднее САД в этой группе в ночное время было выше ($124,0 \pm 3,6$ мм рт. ст.), чем в группе переактивации ($116,8 \pm 2,2$ мм рт. ст., $P < 0,05$). Кроме того, среднее ДАД в дневное время было выше в группе тренировки относительно группы с реакцией переактивации ($76,0 \pm 2,0$

и $70,6 \pm 2,2$ мм рт. ст., $P = 0,04$). Таким образом, у юношей с реакцией переактивации с относительным числом лимфоцитов в лейкоцитарной формуле выше 41% наблюдаются самые низкие показатели САД ночью и ДАД — днем.

Суточные индексы (СИ) САД и ДАД, отражающие величину их ночного снижения (норма — 10-20%), также не различались, однако этот показатель для САД в группе спокойной активации составил 9,8% (тенденция к типу «нон-диппер»). В то же время СИ для ДАД в группах тренировки и переактивации составил 20,1%, указывая на тенденцию к избыточному ночному снижению ДАД по типу «овер-диппер».

Тип «диппер» САД у юношей с реакцией переактивации встречался чаще (78,6%), чем в группе тренировки (46,2%; $P = 0,05$), однако нормальная циркадианная ритмика ДАД («диппер») в этой группе наблюдалась реже (18,2%) по сравнению с группой повышенной активации (50%, $P = 0,05$).

Средняя ЧСС в ночное время в группе спокойной активации была выше (таблица 2), чем повышенной активации (64,1 и 56,1 уд/мин; $P = 0,04$).

Синдром ранней реполяризации желудочков, традиционно считающийся признаком повышения парасимпатического тонуса ВНС у практически здоровых лиц, чаще встречался в группе повышенной (66,7%), чем спокойной активации (35,7%; $P = 0,05$). Единичные эпизоды сино-аурикулярной (СА) блокады, преимущественно на фоне тахикардии, были выявлены у 30,8% юношей группы тренировки, у 13,3% — группы повышенной активации, у 18,2% — в группе переактивации и отсутствовали в группе спокойной активации ($P > 0,05$).

Спектральные характеристики variability сердечного ритма в течение суток у молодых людей с разными типами адаптационных реакций представлены в таблице 2.

Показатели спектрального анализа ВСР в дневное время между группами не различались, хотя мощность волн VLF в группе спокойной активации была несколько ниже. В то же время во время сна мощность волн VLF в этой группе оказалась высокодостоверно ниже, чем в группе повышенной активации ($P = 0,01$) при более высокой ЧСС и недостаточном ночном снижении САД.

Спектральная мощность диапазона LF в ночное время была больше у юношей с реакцией тренировки по сравнению с группами спокойной активации ($P = 0,04$) и переактивации ($P = 0,05$), что может указывать на повышение активности барорефлекторных механизмов поддержания АД. Как указано ранее, ДАД в дневное время в этой группе также было выше, чем в остальных группах, а у

Таблица 2. Спектральные характеристики вариабельности сердечного ритма у подростков с разными типами адаптационных реакций, $M \pm m$

Показатели	Реакция тренировки (n=13)	Реакция спокойной активации (n=14)	Реакция повышенной активации (n=15)	Реакция переактивации (n=11)
	1	2	3	4
Ср.ЧСС/день, уд/мин	84,1 $\pm$ 2,4	88,9 $\pm$ 3,5	82,3 $\pm$ 2,6	84,0 $\pm$ 4,2
Ср.ЧСС/ночь, уд/мин	57,2 $\pm$ 2,2	64,1 $\pm$ 3,8	56,1 $\pm$ 1,8* (2-3)	58,1 $\pm$ 1,6
Циркадный индекс	147,4 $\pm$ 5,1	141,3 $\pm$ 4,7	147,5 $\pm$ 4,0	144,6 $\pm$ 5,9
VLFд, мс2	3435,2 $\pm$ 588,4	2837,9 $\pm$ 555,2	3857,9 $\pm$ 454,4	3305,4 $\pm$ 516,2
LFд, мс2	2397,4 $\pm$ 258,3	2132,9 $\pm$ 282,4	2794,2 $\pm$ 390,4	2469,0 $\pm$ 362,9
HFд, мс2	955,1 $\pm$ 236,1	626,9 $\pm$ 134,0	954,8 $\pm$ 190,0	664,2 $\pm$ 133,8
nHF%, день	24,2 $\pm$ 2,7	21,1 $\pm$ 2,1	23,4 $\pm$ 2,5	21,2 $\pm$ 1,6
VLFночь, мс2	7352,1 $\pm$ 1057,2	5295,4 $\pm$ 857,2	7859,3 $\pm$ 658,7** (2-3)	6674,6 $\pm$ 645,5
LFночь, мс2	4615,1 $\pm$ 638,1	3083,1 $\pm$ 536,4* (1-2)	3826,4 $\pm$ 465,0	3319,8 $\pm$ 429,5* (1-4)
HFночь, мс2	2342,8 $\pm$ 492,5	1805,4 $\pm$ 395,5	2010,4 $\pm$ 352,1	1646,7 $\pm$ 303,1
nHF%, ночь	33,1 $\pm$ 4,8	34,4 $\pm$ 2,7	31,9 $\pm$ 2,9	31,4 $\pm$ 2,1

Достоверность различий: * — при $P < 0,05$; ** — при $P < 0,01$

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений; VLF (very low frequency) — спектр очень низких частот; LF (low frequency) — спектр низких частот; HF (high frequency) — спектр высоких частот.

трети обследованных наблюдались переходящие эпизоды СА-блокады как проявление дисфункции синусового узла.

Так как мощность волн VLF обычно связывают с активностью нейроэндокринной регуляции по оси «гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников», можно предположить, что недостаточный прирост мощности волн диапазона VLF, а также диапазона LF в ночное время может указывать на относительное снижение адаптационного потенциала у юношей с реакцией спокойной активации.

Напряженность адаптационных реакций по моноцитам наблюдалась в группе РТ в 53,8% случаев, РСА — 57,1%, РПА — 33,3%, РП — 36,4% ($P > 0,05$). При сравнении подгрупп с напряженностью по моноцитам (24 человека) и без нее (29 человек) статистически значимых различий в показателях АД и ВСР не обнаружено.

Корреляционный анализ выявил достоверные положительные связи среднего ДАД в дневное время с процентом сегментоядерных нейтрофилов ($r = 0,314$), а также мощности вазомоторных волн (LF) в ночное время, отражающих симпатический тонус, с числом лейкоцитов ($r = 0,282$). Процент эозинофилов оказался положительно связан с мощностью дыхательных волн (HF) как днем ($r = 0,387$), так и ночью ($r = 0,353$), а процент моноцитов — с мощностью дыхательных волн (HF) в ночное время ($r = 0,281$).

Чем больше мощность волн VLF в дневное время, тем чаще встречается напряженность адаптации по числу лейкоцитов ($r = 0,357$), что представляется весьма важным с клинической точки зрения.

Известно влияние повышенной активации по оси «гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников» в результате стресса на систему крови [14], при этом

увеличенное образование эндогенного кортизола или катехоламинов может способствовать снижению циркулирующих субпопуляций лимфоцитов [15].

Полученные данные обосновывают информативность в клинической практике лейкоцитарной формулы крови у молодых людей, не имеющих признаков воспаления, для оценки напряженности адаптации, подтверждая полученные ранее данные у практически здоровых лиц [12].

Выводы

1. У молодых людей с нормальной массой тела и мягкой АГ одинаково часто встречаются все типы адаптационных реакций системы белой крови по Л.Х. Гаркави, за исключением реакции стресса.

2. По мере увеличения относительного числа лимфоцитов снижаются систолическое АД (ночью) и диастолическое АД (днем).

3. У юношей с реакциями тренировки и спокойной активации (число лимфоцитов 21-34%) наблюдается относительное повышение симпатического тонуса, что должно учитываться при персонализированной терапии.

4. Наиболее благоприятный суточный профиль АД и ВСР, выявленный у юношей с реакцией повышенной активации, может свидетельствовать об их больших адаптационных резервах.

5. Предлагаемая клиническая оценка лейкоцитарной формулы крови с позиций теории адаптации может быть информативна для изучения функциональных резервов молодых людей с мягкой АГ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Kislyak OA, Storozhakov GI, Petrova EV et al. Risk factors for cardiovascular disease in adolescents with hypertension. *Pediatrics=Pediatriya*. 2003; 2: 16-20. In Russian. [Кисляк О.А., Сторожаков Г.И., Петрова Е.В. и др. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у подростков с артериальной гипертензией. *Педиатрия*. 2003; 2: 16-20].
2. Dickinson CJ. The determinants of long-term blood pressure stability: control of trough blood pressure during sleep. *J Hypertens*. 1998; 16(7):907-912.
3. Zemtsovsky EV. Sports cardiology. SPb.: Hippocrates, 1995. p. 448. In Russian. [Земцовский Э.В. Спортивная кардиология. СПб.: Гиппократ, 1995. с. 448].
4. Baevsky RM, Ivanov GG. Heart rate variability: theoretical aspects and clinical applications. M.: Medicine, 2000. p. 295. In Russian. [Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Ва-

риабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения. М.: Медицина, 2000. с. 295].

5. Garkavi LH, Kvakina EB, Ukolova MA. Adaptive response and resistance of the organism, 3rd edition enlarged. Rostov-on-Don, 1990. p. 224. In Russian. [Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма, 3-е издание дополненное. Ростов-на-Дону, 1990. с. 224].

6. Novikov DK, Novikova VI. Evaluation of the immune status. Moscow-Vitebsk, 1996. p. 281. In Russian. [Новиков Д.К., Новикова В.И. Оценка иммунного статуса. Москва-Витебск, 1996. с. 281].

7. Averkina NA, Filatova EG. Psychological factors in chronic pain. *Journal of Neurology and Psychiatry=Zhurnal nevrologii i psichiatrii*. 2000; 12: 21-27. In Russian. [Аверкина Н. А., Филатова Е. Г. Психологические факторы при хронической боли. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2000; 12; 21-27].

8. Derkach ZV. Adaptation processes in chronic renal disease. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2013; 2 (42): 40-43. In Russian. [Деркач З.В. Адаптационные процессы при хронической болезни почек. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2013; 2 (42): 40-43].

9. Nikolaev NV, Bolotova NV, Kirichuk VF et al. Study of adaptive mechanisms and correction of disorders in children and adolescents with diabetes mellitus type 1. *Pediatrics=Pediatriya*. 2009; 88(6): 23-26. In Russian. [Николаева Н.В., Болотова Н.В., Киричук В.Ф. и др. Изучение адаптационных механизмов и коррекция их нарушений у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа. *Педиатрия*. 2009; 88(6): 23-26].

10. Brazhenko NA, Brazhenko ON, Trofimov VI. Adaptive reactions and ways to improve the effectiveness of treatment in modern conditions. *New St. Petersburg medical statements*. 2002; 2: 49-53. In Russian. [Браженко Н. А., Браженко О. Н., Трофимов В. И. Адаптационные реакции организма и пути повышения эффективности лечения в современных условиях. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2002; 2: 49-53].

11. Vaduganathan M, Ambrosy AP, Greene SJ, Mentz RJ, Subacius HP, Maggioni AP, Swedberg K, Nodari S, Zannad F, Konstam MA, Butler J, Gheorghiade M; EVEREST trial investigators. Predictive value of low relative lymphocyte count in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction: insights from the EVEREST trial. *Circ Heart Fail*. 2012; 5(6):750-758.

12. Melnikov AH, Venevtseva YuL, Korneeva LN. Heart rate variability in the assessment of the level of adaptation in young adults. *Arrhythmology Bulletin=Vestnik Aritmologii*. 2000; 16: 53-55. In Russian. [Мельников А.Х., Вenevtseva Ю.Л., Корнеева Л.Н. Показатели вариабельности ритма сердца в оценке уровня адаптации лиц молодого возраста. *Вестник аритмологии*. 2000; 16: 53-55].

13. Prevention, diagnostics and management of arterial hypertension. Russian guidelines (3d reappraisal) by Expert Committee of All-Russian Research Cardiology

Society. Cardiovascular Therapy and Prevention=Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika. 2008; 7 (6) suppl. 2: 3-30. In Russian. [Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр), разработаны комитетом экспертов ВНОК. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2008; 7 (6) Прил. 2: 3-30].

14. Maisel AS, Knowlton KU, Fowler P, et al. Adrenergic control of circulating lymphocyte subpopulations. Effects of congestive heart failure, dynamic exercise, and terbutaline treatment. Journal of Clinical Investigation. 1990; 85(2): 462-467.

15. Thomson SP, McMahon LJ, Nugent CA. Endogenous cortisol: a regulator of the number of lymphocytes in peripheral blood. Clin Immunol Immunopathol. 1980; 17(4): 506-514.

Информация об авторах:

Казидзева Е.Н., кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Медицинского института ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет»;

Веневцева Ю.Л., доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней Медицинского института ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет»;

Мельников А.Х., доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Медицинского института ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет».

Author information:

Elena N. Kazidaeva, MD, PhD, and Associate Professor at the Department of Internal Diseases Propedeutics at Medical Institute of Tula State Medical University;

Yulia L. Venevtseva, professor, MD, Head of Propedeutics of Internal Diseases Department, Medical Institute of Tula State University;

Alexandr H. Melnikov, professor, MD, Propedeutics of Internal Diseases Department, Medical Institute of Tula State University.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У СПЕЦИАЛИСТОВ ВОЕННО- МОРСКОГО ФЛОТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ β_1 - И β_2 -АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ

Ефимов С.В., Черкашин Д.В., Андрианов В.П., Кутелев Г.Г.,
Воронин С.В., Кицышин В.П.

Федеральное Государственное Бюджетное Военное Образовательное
Учреждение Высшего Образования «Военно-Медицинская академия
им. С.М. Кирова» Министерства Обороны Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Ефимов Семен Валерьевич
ФГБОУ «Военно-медицинская академия
им. С.М. Кирова» МО РФ,
ул. Академика Лебедева, д. 6,
Санкт-Петербург, Россия, 194044
E-mail: sve03helper@rambler.ru

Статья поступила в редакцию 17.11.2016
и принята к печати.

Резюме

Цель исследования — определить наследственно обусловленные структурные и функциональные особенности сердечно-сосудистой системы у различных групп специалистов военно-морского флота (ВМФ) и дифференцировать их от влияния некоторых профессиональных факторов.

Материалы и методы. Обследовано 76 военнослужащих, в основную группу входило 33 водолаза, в контрольную — 43 специалиста ВМФ, не подвергавшихся воздействию гипербарии. Для оценки состояния сердечно-сосудистой системы использовались общеклинический и биохимический анализы крови, электрокардиография, велоэргометрия, эхокардиография, объемная сфигмография, суточное мониторирование ЭКГ. В результате было выделено 176 количественных показателей, изменения которых оценивались в зависимости от полиморфизмов генов β_1 - и β_2 -адренорецепторов.

Результаты. Частота встречаемости полиморфизмов генов не отличалась в основной и контрольной группах. Показатели, характеризующие электрофизиологическую работу сердца, центральную и периферическую гемодинамику, достоверно не различались у носителей различных генотипов по полиморфизмам генов β_1 - и β_2 -адренорецепторов. По данным группового дисперсионного анализа выявлены значимые ассоциации комбинаций полиморфизмов генов β_1 - и β_2 -адренорецепторов с однонаправленными изменениями группы показателей, характеризующих сердечно-сосудистую систему.

Заключение. Более значимыми при выявлении связей с изменениями сердечно-сосудистой системы явились комбинации полиморфизмов генов. Для носителей гена β_1 -адренорецептора наиболее благоприятным является комбинация полиморфизмов Arg389Arg-Ser49Gly, которая ассоциирована с положительным влиянием на сердечно-сосудистую систему, проявляющимся усилением ваготонической регуляции сердечного ритма, уменьшением жесткости артериальной стенки и предотвращением ремоделирования миокарда. Для носителей гена β_2 -адренорецептора благоприятных комбинаций полиморфизма не выявлено.

Ключевые слова: полиморфизм генов, сердечно-сосудистая система, ген β_1 - и β_2 -адренорецепторов, специалисты военно-морского флота.

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2016; 3 (5): 13–24.

MORPHOFUNCTIONAL FEATURES OF CARDIOVASCULAR SYSTEM IN NAVY DEPENDING ON β_1 - AND β_2 -ADRENOCEPTOR POLIMORPHISMS

Efimov S.V., Cherkashin D.V., Andrianov V.P., Kutelev G.G.,
Voronin S. V., Kitsishin V.P.

Federal state budgetary military educational institution of higher
education «Military Medical Academy named after S.M.Kirov»
of the Ministry of defence of the Russian Federation, Saint Petersburg,
Russia

Corresponding author:

Semen V. Efimov
Military Medical Academy
Akademika Lebedeva str., 6,
Saint Petersburg, Russia, 194044
E-mail: sve03helper@rambler.ru

Received 17 November 2016; accepted.

Abstract

The aim of the study was to identify genetically caused structural and functional features of the cardiovascular system in different groups of Navy and differentiate them from the influence of certain professional factors.

Materials and methods. We examined 76 naval officer, study group consisted of 33 divers, the control group — 43 professional Navy, not exposed to hyperbaric. It was used count, biochemical blood tests, ECG, bicycle ergometry, echocardiography, volume sphygmography, ECG monitoring to assess the state of their cardiovascular system. As a result, it has been allocated 176 quantitative indicators, which assessed changes depending on β_1 - and β_2 -adrenoceptor polymorphisms.

Results. The incidence of β_2 - and β_2 -adrenoceptor polymorphisms did not differ between the study and control groups. Indicators of electrophysiological functioning of the heart, central and peripheral hemodynamics were not significantly different in carriers of different genotypes of β_1 - and β_2 -adrenoceptor polymorphisms. According to the group analysis of variance the significant association of haplotypes β_1 - and β_2 -adrenoceptor with unidirectional changes in the group of indicators characterizing the cardiovascular system was revealed.

Conclusion. Haplotypes β_1 - and β_2 -adrenoceptor were more significant in the identification due to changes in the cardiovascular system. For carriers of the gene β_1 - adrenoceptor the most favorable haplotype is Arg389Arg-Ser49Gly, which is associated with positive effects on the cardiovascular system, manifesting strengthening of parasympathetic regulation of the heart rate, reduction in stiffness of the arterial wall and prevention of myocardial remodeling. For carriers of the gene β_2 -adrenoceptor favorable haplotypes have been identified.

Key words: gene polymorphism, cardiovascular system, β_1 - and β_2 - adrenoceptor gene, naval officer.

For citation: Translyatsionnaya meditsina= Translational Medicine. 2016; 3 (5): 13–24.

Введение

Почти вековая история существования профессиональной медицины доказала ее необходимость и высокую эффективность [1]. Особенно это относится к военно-морской медицине, которая занимается, в том числе, воздействием экстремальных факторов военно-морского труда на организм человека. Водолазная медицина — одно из наиболее востребованных и хорошо развитых направлений

профессиональной медицины, именно в ней в последнее время достигнуты существенные успехи в исследовании и профилактике патологических изменений [2].

Профессиональная деятельность водолазного состава проходит в условиях воздействия целого комплекса экстремальных факторов. В течение времени пребывания в таких условиях приводит к возникновению доклинических изменений, ран-

них признаков патологии и быстрому развитию общесоматических заболеваний [2]. Ведущую роль в структуре неспецифической заболеваемости играют болезни сердечно-сосудистой системы (ССС) [3]. Достижением последних лет следует считать доказательство патологических изменений в состоянии ССС водолазов вследствие воздействия повышенного давления газовой среды [2,3]. В то же время в различных исследованиях участились случаи выявления значимых различий в показателях между водолазами и группами сравнения, не выходящих за границы возрастной нормы [4]. Система кровообращения является ответственной за адаптацию человека к воздействию окружающей среды, поэтому обычная трактовка таких случаев — компенсаторные изменения в ответ на действие профессиональных факторов. Однако не все отклонения возможно объяснить компенсаторными реакциями. Например, выявлены значимые изменения в регуляции сердечного ритма водолазов в виде централизации регуляции при склонности к урежению ритма [4]. Эти изменения не могут рассцениваться как вариант компенсаторных реакций, так как они в клинической практике встречаются в случаях тяжелого поражения ССС с выраженной недостаточностью кровообращения [5]. В то же время водолазы — это молодые здоровые люди, и у них не выявлялись признаки недостаточности кровообращения.

Для определения причины подобных изменений нам представилось целесообразным изучить наследственно обусловленные особенности системы кровообращения, связанные с ее рецепторным аппаратом. β_1 - и β_2 -адренорецепторы играют центральную роль в сердечно-сосудистой регуляции. Оба типа β -адренорецепторов полиморфны: для гена β_1 -адренорецептора (ADRB1) существует 2 наиболее значимых в клиническом отношении полиморфизма (Ser49Gly, Arg389Gly), и для β_2 -адренорецептора (ADRB2) — (Arg16Gly, Gln27Glu) [6,7,8].

Полиморфизм генов этих рецепторов определяет различие в реакции организма на воздействие внешней среды [6]. Преимущественная встречаемость определенных генотипов может приводить к значимым различиям при нормальных значениях показателей. Однако это требует дополнительной доказательной базы.

Целью данной работы явилось определение наследственно обусловленных структурных и функциональных особенностей сердечно-сосудистой системы у различных групп специалистов военно-морского флота (ВМФ) и дифференцирование их от влияния некоторых профессиональных факторов.

Материалы и методы

В исследование было включено 76 военнослужащих по контракту, по результатам медицинского освидетельствования военно-врачебной комиссией (ВВК) признанных годными к военной службе, к службе по военно-учетной специальности. В основную группу вошли 33 водолаза ВМФ, в возрасте от 21 до 44 лет. Исследования проводились в межспусковом периоде, последний водолазный спуск выполнялся более чем за 1 месяц до обследования, в анамнезе у всех отсутствовала специфическая водолазная патология. Контрольная группа состояла из 43 специалистов ВМФ, в возрасте от 23 до 43 лет, не подвергавшихся воздействию гипербарии. Группы не отличались по возрастным и антропометрическим характеристикам.

Для комплексной оценки ССС использованы методы исследования обязательные, для медицинского освидетельствования ВВК (общеклинический и биохимический анализы крови, электрокардиография, велоэргометрия (ВЭМ), методы оценки центральной и периферической гемодинамики (эхокардиография, объемная сфигмография), электрофизиологические методы исследования (суточное мониторирование ЭКГ), генетические методы исследования (определение полиморфизмов генов β_1 - и β_2 -адренорецепторов).

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) выполняли на эхокамере «Acuson Sequoia 512» (США). Применяя метод объемной сфигмографии на аппарате VaSera-1500N «Fukuda Denshi» (Япония), определяли следующие параметры: CAVI (сердечно-лодыжечный сосудистый индекс), характеризующий жесткость артериальной стенки; R-AI (индекс аугментации), характеризующий растяжимость сосудистой стенки; PEP (время напряжения), ET (время изгнания), PEP/ET (коэффициент Вайсслера), отражающие сократительную функцию сердца, UT (времени подъема волны), %MAP — среднее артериальное давление в %, отражающее риск стеноза в результате атеросклероза, PWV (скорость пульсовой волны) [9]. Оценка нарушений ритма и проводимости; вариабельности сердечного ритма производилась по результатам суточного мониторирования ЭКГ при непрерывной регистрации суточной записи по 3-м отведениям на комплексе «ВАЛЕНТА» (ООО «Компания Нео», Россия). Анализ полиморфизмов генов проводился методом полимеразной цепной реакции с использованием комплектов реагентов производства ООО «НПФ Литех» (Россия). Суммарно оценивалось состояние здоровья специалистов ВМФ по 176 количественным показателям. Средние значения показателей не выходили за границы нормы.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 7,0 фирмы StatSoft Inc. (США). Для анализа однородности групп и вида распределения показателей использовались первичный и разведочный анализы и методы многомерной статистики: кластерный и факторный анализ (анализ главных компонент). При сравнении групп по отдельным показателям использовались однофакторный дисперсионный анализ ANOVA и непараметрические критерии. Значение $p=0,03$ выбрано в качестве порогового в соответствии с принципом Бонферрони, поскольку проводилось много параллельных сравнений. Для подтверждения различий между генотипами в отдельных группах показателей был использован вариант дисперсионного анализа (ДА) — «групповой» ДА [10].

Результаты и обсуждение

При сравнении основной группы (водолазы) и контрольной (специалисты ВМФ, не подвергавшиеся воздействию гипербарии) по результатам обязательных для медицинского освидетельствования ВВК исследований выявлены значимые различия в общеклиническом и биохимическом анализах крови, различий в показателях ЭКГ, ВЭМ нет. Количество эритроцитов, уровень гемоглобина, гематокрита и билирубина снижены в основной группе в сравнении с контрольной (табл. 1).

По данным ЭхоКГ установлено значимое различие только в величине среднего давления в легочной артерии. В основной группе наблюдается

увеличение среднего давления в легочной артерии по сравнению с контрольной группой (табл. 2). Вышеуказанные изменения выявлялись и ранее и им давалась обоснованная интерпретация в виде компенсаторной адаптационной реакции на действия профессиональных факторов [3].

У обследуемых впервые произведена оценка сосудистого компонента системы кровообращения методом объемной сфигмографии. У основной группы по сравнению с контрольной установлено значимое повышение R-CAVI, L-CAVI, R-AI, снижение R-tb, САД на верхних конечностях (табл. 3). Данные изменения свидетельствуют о повышении жесткости артериальных сосудов, снижении растяжимости сосудистой стенки в основной группе по сравнению с контрольной. Выявленные различия требуют дальнейшего исследования.

Наиболее выраженные различия со стороны ССС у водолазов наблюдались по электрофизиологическим показателям. Анализ суточного мониторинга ЭКГ-нарушений ритма и проводимости в основной и контрольной группе не выявил, отмечена тенденция к урежению частоты сердечных сокращений в основной группе. При сравнении временных показателей вариабельности сердечного ритма имеется значимое снижение вариабельности сердечного ритма в группе водолазов по сравнению с специалистами ВМФ, не подвергавшимися действию гипербарии (табл. 4).

При сравнении спектральных показателей вариабельности сердечного ритма отмечено значимое снижение мощности ультранизкочастотного, высо-

Таблица 1. Показатели общеклинического и биохимического исследования крови основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа (n=33)	Контрольная группа (n=43)	p
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,8 [44,41; 5,04]	5,04 [4,85; 5,35]	0,02
Гемоглобин, г/л	149 [145; 158]	157 [150; 163]	0,02
Гематокрит, %	42,9 [40,4; 45,5]	44,7 [43,1; 45,7]	0,02
Общий билирубин, мкмоль/л	11,3 [8,5; 14,5]	14,2 [11,4; 17,1]	0,03

Таблица 2. Показатели эхокардиографии основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа (n=33)	Контрольная группа (n=43)	p
Среднее давление в легочной артерии, мм рт.ст	12 [11; 22,5]	11 [10; 12]	0,008

Таблица 3. Показатели объемной сфигмографии основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа (n=33)	Контрольная группа (n=43)	p
R-CAVI	6,3 [6; 6,9]	6 [5,7; 6,3]	0,006
L-CAVI	6,2 [6; 6,9]	5,9 [5,6; 6,4]	0,01
R-tb, мс	99 [90; 105]	104 [98; 111]	0,02
R-AI	0,80 [0,72; 0,86]	0,74 [0,7; 0,83]	0,02
САД правое плечо, мм рт.ст	128 [122; 135]	133 [123; 144]	0,02
САД левое плечо, мм рт.ст.	125 [120; 133]	133 [126; 136]	0,02

R-CAVI — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа,

L-CAVI — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс слева,

R-tb — временной показатель при измерении PWV, время между II тоном сердца и инцизурой на пульсовой волне правого плеча,

R-AI — индекс аугментации,

САД — систолическое артериальное давление.

Таблица 4. Показатели временного анализа variability сердечного ритма основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа (n=33)	Контрольная группа (n=43)	p
SDNN t, мс	168 [131; 191]	195 [169; 219]	0,03
SDANN t, мс	153 [119; 170]	184 [159; 227]	0,02
RMSSD t, мс	35,97 [31,81; 41,47]	53,78 [38,55; 55,7]	0,005
SDSD t, мс	26,93 [21,96; 31,18]	43,39 [29,29; 45,34]	0,001
pNN50 t, %	12,01 [7,20; 16,86]	17,74 [12,48; 25,7]	0,02
CV t	18,17 [16,56; 22,64]	25,415 [21,83; 27,65]	0,002
RMSSD d, мс	29,14 [21,26; 40,73]	35,28 [30,42; 47,94]	0,03
SDSD d, мс	20,38 [15,26; 28,6]	28,61 [22,13; 37,25]	0,004
SDNN n, мс	153 [141; 194]	227 [210; 242]	0,004
SDANN n, мс	124 [120; 157]	188 [168; 200]	0,004
RMSSD n, мс	45,66 [35,57; 49,13]	76,95 [56,12; 80,00]	<0,0001
SDSD n, мс	31,53 [24,26; 35,9]	55,7 [43,10; 62,89]	<0,0001
pNN50 n, %	19,52 [10,38; 25,74]	35,23 [21,11; 39,90]	0,003
CV n	17,4 [14,42; 20,1]	25,02 [23,05; 27,32]	0,0004
HRVi n	31,02 [27,14; 39,86]	46,48 [39,95; 54,66]	0,01

SDNN t/d/n — стандартное отклонение всех RR-интервалов за сутки/днем/ночью, SDANN t/n — стандартное отклонение средних RR-интервалов за каждые 5 мин за сутки/ночью, RMSSD t/d/n — квадратный корень среднего значения квадратов разностей длительностей последовательных RR-интервалов за сутки/днем/ночью, SDSD t/d/n — стандартное отклонение разностей RR-интервалов за сутки/днем/ночью, pNN50 t/n — отношение RR50 к общему числу RR-интервалов за сутки/ночью, CV t/n — коэффициент вариации за сутки/ночью, HRVi n — триангулярный индекс ночью.

Таблица 5. Показатели спектрального анализа вариабельности сердечного ритма основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа (n=33)	Контрольная группа (n=43)	p
ULF	3608 [2488; 4994]	5762 [4390; 8260]	0,01
HF	1208 [533; 1646]	3347 [1679; 3749]	0,0002
LF/HF	0,95 [0,61; 1,19]	0,59 [0,50; 0,74]	0,002
IC	9,10 [5,07; 12,61]	5,73 [4,28; 6,76]	0,004

ULF — мощность ультранизкочастотного компонента,

HF — мощность высокочастотного компонента,

LF/HF — симпато-вагальный индекс,

IC — индекс централизации ритма.

Таблица 6. Распределение генотипов β_1 -адренорецепторов (полиморфный локус A389G) в основной и контрольной группах, %

Группа	Генотип		
	Arg389Arg	Arg389Gly	Gly389Gly
Основная группа (n=33)	57,6	36,4	6,1
Контрольная группа (n=43)	46,5	46,5	7
Всего (n=76)	51,3	42,1	6,6

Примечание: p=0,6

кочастотного компонентов, тенденции к снижению мощности низкочастотного, очень низкочастотного компонентов, значимое повышение симпато-вагального индекса, индекса централизации ритма в основной группе по сравнению с контрольной (табл. 5). Подобная картина свидетельствует о нарастании симпатического тонуса в регуляции сердечного ритма.

При анализе электрофизиологических показателей в группе водолазов выявлено одновременное повышение централизации сердечного ритма со снижением вариабельности с одной стороны, и урежение ЧСС, с другой стороны. Данные изменения свидетельствуют о состоянии напряжения регуляторных механизмов ССС при длительном воздействии повышенного давления газовой среды [4].

Сравнения показателей между основной и контрольной группами производилось с целью определения влияния профессионального фактора (гипербарии) на систему кровообращения.

Представляет интерес оценка возможной роли генетического фактора в изменениях ССС у специалистов ВМФ. Первоначально были сравнены частоты встречаемости полиморфизмов Arg389Gly и Ser49Gly гена β_1 -адренорецепторов (ADRB1),

Arg16Gly и Glu27Gln гена β_2 -адренорецепторов (ADRB2) в основной и контрольной группах. Сравнение проводилось по критерию χ -квадрат. По данным генотипирования было оценено распределение полиморфизмов в обеих группах.

При анализе распределения генотипов по полиморфизму Arg389Gly гена ADRB1 в основной и контрольных группах значимых различий не выявлено (табл. 6). По данным генотипирования в объединенной группе 51,3% обследуемых (n=39) имели генотип Arg389Arg, у 42,1% человек (n=32) был гетерозиготный генотип Arg389Gly, и у 6,6% (n=5) — Gly389Gly. Частота встречаемости генотипов гена ADRB1 по полиморфизму Arg389Gly соответствует распределению в европейской популяции [7].

При анализе распределения генотипов по полиморфизму Ser49Gly гена ADRB1 в основной и контрольных группах значимых различий не выявлено (табл. 7). По данным генотипирования в объединенной группе 69,7% обследуемых (n=53) имели генотип Ser49Ser, у 29,0% человек (n=22) был гетерозиготный генотип Ser49Gly, и у 1,3% (n=1) — Gly49Gly. Показано, что в контрольной группе полиморфизм Gly49Gly не встречался.

Таблица 7. Распределение генотипов β_1 -адренорецепторов (полиморфный локус S49G) в основной и контрольной группах, %

Группа	Генотип		
	<i>Ser49Ser</i>	<i>Ser49Gly</i>	<i>Gly49Gly</i>
Основная группа (n=33)	69,7	27,3	3
Контрольная группа (n=43)	69,8	30,2	0
Всего (n=76)	69,7	29	1,3

Примечание: p=0,51

Таблица 8. Распределение генотипов β_2 -адренорецепторов (полиморфный локус A16G) в основной и контрольной группах, %

Группа	Генотип		
	<i>Arg16Arg</i>	<i>Arg16Gly</i>	<i>Gly16Gly</i>
Основная группа (n=33)	15,2	57,6	27,3
Контрольная группа (n=43)	14	53,5	32,6
Всего (n=76)	14,5	55,3	30,3

Примечание: p=0,88

Таблица 9. Распределение генотипов β_2 -адренорецепторов (полиморфный локус G27G) в основной и контрольной группе, %

Группа	Генотип		
	<i>Glu27Glu</i>	<i>Glu27Gln</i>	<i>Gln27Gln</i>
Основная группа (n=33)	30,3	42,4	27,3
Контрольная группа (n=43)	20,9	41,9	37,2
Всего (n=76)	25,0	42,1	32,9

Примечание: p=0,54

При анализе распределения генотипов по полиморфизму Arg16Gly гена ADRB2 в основной и контрольных группах значимых различий не выявлено (табл. 8). По данным генотипирования в объединенной группе 14,5% обследуемых (n=11) имели генотип Arg16Arg, у 55,3% человек (n=42) был гетерозиготный генотип Arg16Gly, и у 30,3% (n=23) — Gly16Gly.

При анализе распределения генотипов по полиморфизму Glu27Gln гена ADRB2 в основной и контрольных группах значимых различий не выявлено (табл. 9). По данным генотипирования в объединенной группе 25% обследуемых (n=19) имели генотип Glu27Glu, у 42,1% человек (n=32) был гетерозиготный генотип Glu27Gln, и у 32,9% (n=25) — Gln27Gln.

Распределение генотипов по полиморфизмам генов ADRB1 и ADRB2 в основной и контрольной группе соответствовало равновесию Харди-Вайнберга. Статистически значимых различий в распределении генотипов по полиморфизмам генов ADRB1 и ADRB2 в основной и контрольной группах не получено. Таким образом, можно считать, что профессиональный отбор не имеет ассоциаций с распределением генотипов и в дальнейшем анализ проводился по объединенной группе.

Для выявления возможного влияния некоторых генетических факторов на особенности ССС между группами обследуемых с различным генотипом был проведен сравнительный анализ лабораторно-инструментальных параметров с помощью

Схема 1. Частота встречаемости различных комбинаций полиморфизмов гена ADRB1

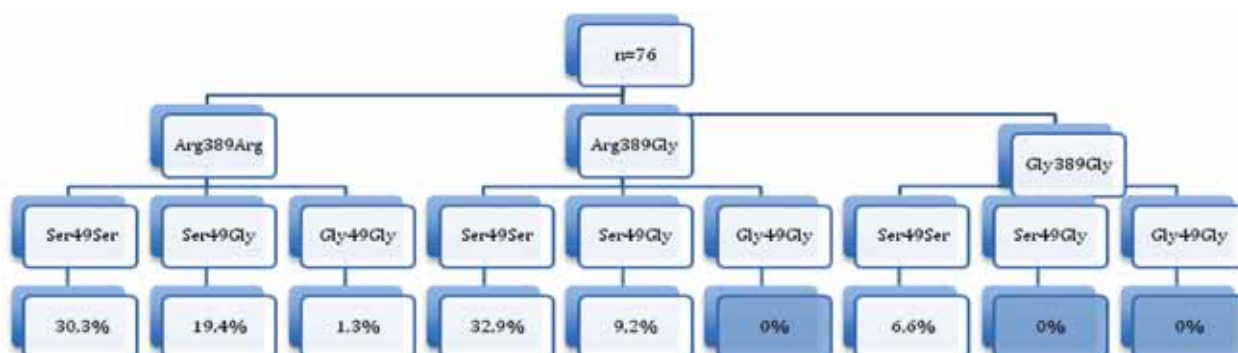


Схема 2. Частота встречаемости различных комбинаций полиморфизмов гена ADRB2



метода ANOVA и непараметрических критериев. Было выявлено, что показатели, характеризующие антропометрические данные, электрофизиологическую работу сердца, центральную и периферическую гемодинамику значимо не различались у носителей различных генотипов.

Так как эффекты отдельных полиморфизмов не выявили значимых различий в показателях, характеризующих CCC, был предпринят анализ ассоциаций на уровне комбинаций полиморфизмов [11]. Каждый полиморфизм по гену формирует три генотипа, так что у каждого гена теоретически должно быть 9 комбинаций в паре полиморфизмов. Однако, вследствие малой частоты некоторых генотипов, в проведенном исследовании оказалось меньшее число комбинаций. Основная и контрольная группы значимо не отличались по большинству показателей, поэтому для дальнейшего анализа они были объединены в одну группу. Частота встречаемости комбинаций по полиморфизмам гена ADRB1 представлена на схеме 1.

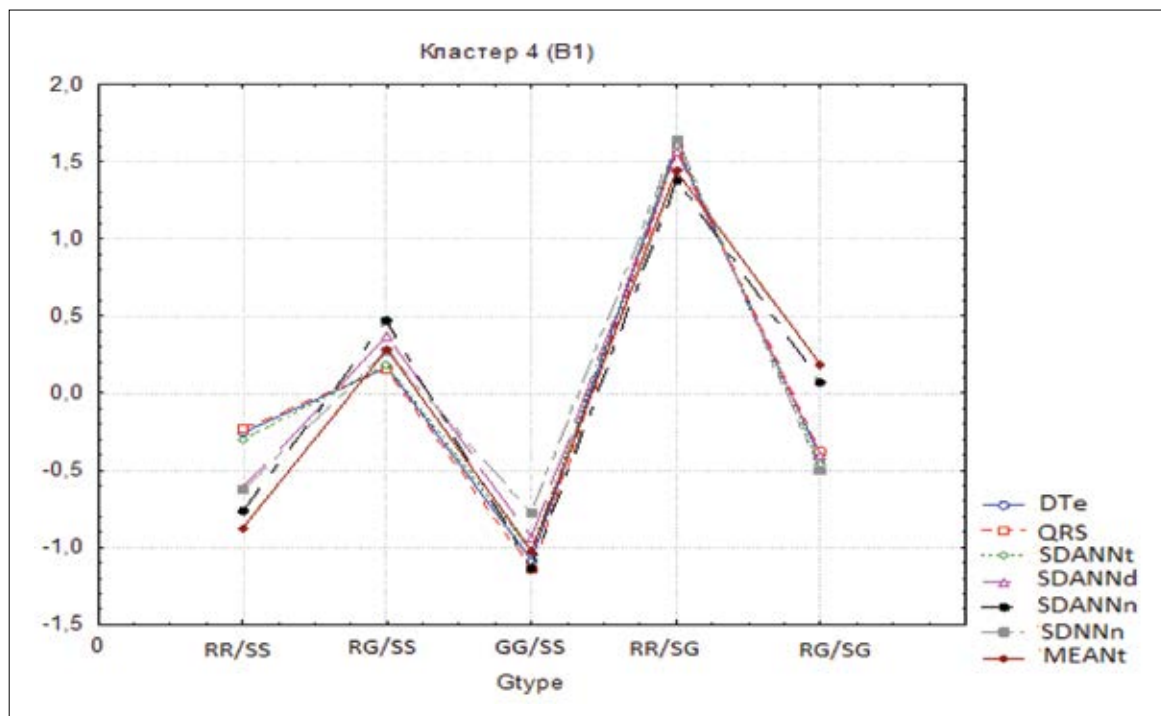
Комбинации полиморфизмов Arg389Gly-Gly49Gly, Gly389Gly-Ser49Gly, Gly389Gly-Gly49Gly в исследовании не встречались. Сочетание генотипа Arg389Arg-Gly49Gly встретившееся только у одного обследуемого, было добавлено в подгруппу Arg389Gly-Gly49Gly. Таким образом, для гена ADRB1 оказалось только 5 комбинаций.

Частота встречаемости комбинаций по полиморфизмам гена ADRB2 представлена на схеме 2. Комбинации полиморфизмов Arg16Arg-Glu27Glu, Arg16Arg-Glu27Gln в исследовании не встречались. Для гена ADRB2 оказалось только 7 комбинаций.

Следует заметить, что количество исследуемых не позволяет сделать выводов о причинах отсутствия определенных комбинаций полиморфизмов генов ADRB1 и ADRB2. Это может быть связано с тем, что данные комбинации редко встречаются в популяции, или с тем, что военнослужащие с данными неблагоприятными генотипами в течение службы признаются не годными к службе по воинской учетной специальности [11].

Для каждого гена было проанализировано 176 количественных показателей, характеризующих функцию организма. Для каждого показателя были вычислены средние арифметические значения в каждом из комбинаций полиморфизмов. Затем наборы из 5 (для гена ADRB1) и 7 (для гена ADRB2) средних значений были стандартизованы по методике группового дисперсионного анализа. После этого был проведен кластерный анализ в наборах стандартизованных показателей каждого гена. Таким образом, появилась возможность оценки ассоциации комбинации полиморфизмов генов с направленностью изменения показателей. Для гена ADRB1 оказалось образовано 16 класте-

Рисунок 1. Графическое изображение значимого отличия комбинации полиморфизма Arg389Arg-Ser49Gly (RR/SG), связанного с повышением ряда показателей сердечно-сосудистой системы



Примечание: DTe — время замедления раннего диастолического трансмитрального потока, QRS-длительность комплекса QRS, SDANNt — стандартное отклонение средних RR-интервалов за каждые 5 мин за сутки, SDANNd — стандартное отклонение средних RR-интервалов за каждые 5 мин днем, SDANNn — стандартное отклонение средних RR-интервалов за каждые 5 мин ночью, SDNNn — стандартное отклонение всех RR-интервалов ночью, MEANt — среднее значение интервала RR.

ров, для гена ADRB2 возникло 14 кластеров. Каждый кластер был проанализирован с точек зрения геометрической однородности, а также содержательной интерпретируемости.

При анализе 16 кластеров для гена ADRB1 было исключено 4 кластера как не имеющих значимых отклонений, оставлено 12 кластеров, состоящих из показателей, характеризующих морфо-функциональное состояние CCC. Для гена ADRB1 имеют значимые ассоциации с показателями структурно-функционального состояния системы кровообращения 4 комбинации полиморфизмов: Arg389Arg-Ser49Ser, Gly389Gly-Ser49Gly, Arg389Arg-Ser49Gly, Arg389Gly-Ser49Gly.

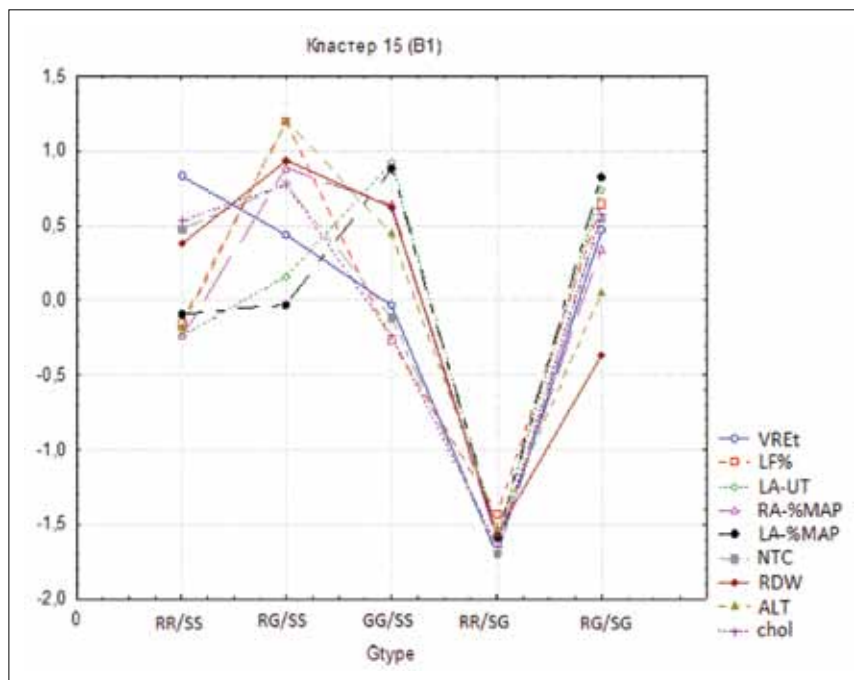
У носителей комбинации полиморфизмов Arg389Arg-Ser49Ser выявлена тенденция к учащению среднесуточной частоты сердечных сокращений, таким образом данная комбинация полиморфизма ассоциирована с повышением уровня функционирования синусового узла за счет усиления симпатического влияния.

У носителей комбинации полиморфизмов Gly389Gly-Ser49Ser отмечалась тенденция к уре-

жению частоты сердечных сокращений, укорочению интервала QT, уменьшению диаметра корня аорты, толщины задней стенки левого желудочка, толщины межжелудочковой перегородки, индекса относительной толщины стенок, индекса массы миокарда, тенденция к увеличению SDNN за сутки, коэффициента вариации за сутки, триангулярного индекса за сутки, мощности очень низкочастотного, ультранизкочастотного компонентов спектра, лодыжечно-плечевого индекса, увеличение скорости распространения пульсовой волны, индекса аугментации, времени изгнания, фракции укорочения, фракции выброса, продольного размера правого предсердия, скорости аортального потока, скорости трансмитрального потока. Данная комбинация полиморфизма ассоциирована с изменением регуляции ритма по ваготоническому типу, с замедлением развития ремоделирования миокарда, нарастанием жесткости артериальных сосудов, увеличением венозного возврата.

У носителей комбинации полиморфизмов Arg389Arg-Ser49Gly выявлена тенденция к уре-

Рисунок 2. Графическое изображение значимого отличия комбинации полиморфизма Arg389Arg-Ser49Gly (RR/SG), связанного со снижением ряда показателей сердечно-сосудистой системы



Примечание: VREt — средняя ЧСС за сутки, LF% — мощность низкочастотного компонента в %, LA-UT — время подъема волны на левой голени, RA-%MAP — среднее артериальное давление в правой голени в %, LA-%MAP — среднее артериальное давление в левой голени в %, NTC — эпизоды тахикардии, RDW — ширина распределения эритроцитов по объему, ALT — аланинаминотрансфераза, chol — общий холестерин

низкочастотного компонента спектра, среднего артериального давления в процентах на голени, времени подъема волны на левой голени, тенденция к увеличению SDNN ночью, SDANN ночью, SDANN днем, длительности QRS; времени замедления раннего диастолического транзитного потока (рис.1 и рис. 2). Данная комбинация полиморфизма ассоциирована с ваготоническим типом регуляции ритма, замедлением ремоделирования миокарда, снижением жесткости артериальной стенки.

У носителей комбинации полиморфизмов Arg389Gly-Ser49Gly отмечена тенденция к урежению максимальной частоты сердечных сокращений днем, к снижению систолического АД и диастолического АД на конечностях, к уменьшению RMSSD ночью, SDDSD ночью, скорости пульсовой волны, продольного размера левого предсердия, тенденция к увеличению симпато-вагального индекса, передне-заднего размера левого предсердия. Данная комбинация полиморфизма ассоциирована с симпатикотоническим типом регуляции сердечного ритма, со снижением артериального давления (АД), с уменьшением жесткости артериальных сосудов, с ремоделированием миокарда, проявляющегося в преимущественном увеличении передне-заднего

размера и уменьшении продольного размеров левого предсердия.

Из всех изученных комбинаций полиморфизмов гена ADRB1 наиболее благоприятным является Arg389Arg-Ser49Gly, ассоциированный с положительным влиянием на CCC, характеризующимся преимущественно ваготоническим типом регуляции ритма, замедлением ремоделирования миокарда, снижением жесткости артериальной стенки.

Из 14 кластеров показателей для ADRB2 информативными оказались 7 кластеров, отражающих морфо-функциональное состояние CCC. Для гена ADRB2 значимые ассоциации с показателями структурно-функционального состояния системы кровообращения имели только 3 комбинации полиморфизмов: Gly16Gly-Gln27Gln, Gly16Gly-Glu27Gln; Arg16Gly-Glu27Glu.

У носителей комбинации Gly16Gly-Gln27Gln выявлена тенденция к уменьшению QRS, скорректированного QT, к снижению систолического АД и диастолического АД на конечностях, скорости пульсовой волны, периода напряжения, коэффициента Вайслера, фракции укорочения, фракции выброса, времени замедления раннего диастолического транзитного потока, глюкозы, уровня ЛПВП,

тенденция к увеличению индекса относительной толщины стенок, толщины передней стенки правого желудочка, скорости митрального потока E/A. Данная комбинация полиморфизма ассоциирована со снижением АД, с уменьшением жесткости артериальной стенки, в то же время с предрасположенностью к ремоделированию миокарда.

У носителей комбинации Gly16Gly-Glu27Gln отмечена тенденция к повышению SDANN за сутки, SDANN днем, мощности высокочастотного, очень низкочастотного, ультранизкочастотного компонентов спектра, коэффициента вариации днем, время подъема волны на голени. Данная комбинация полиморфизма ассоциирована с ваготоническим типом регуляции сердечного ритма, с увеличением жесткости артериальной стенки.

У носителей комбинации Arg16Gly-Glu27Glu имеется тенденция к снижению циркадного индекса, триангулярного индекса за сутки, SDNN за сутки, SDANN за сутки, мощности ультранизкочастотного, очень низкочастотного компонентов спектра. Данная комбинация полиморфизма ассоциирована уменьшением вариабельности сердечного ритма, т.е. характеризуется преобладанием симпатической регуляции.

Из всех изученных комбинаций полиморфизмов гена ADRB2 благоприятных, ассоциированных с однонаправленным положительным влиянием на CCC, нет.

Выводы:

1. Статистически значимых различий в распределении генотипов по полиморфизмам генов β_1 - и β_2 -адренорецепторов у специалистов ВМФ не выявлено.

2. Сочетание снижения частоты сердечных сокращений, связанное с усилением парасимпатического тонуса, с уменьшением вариабельности ритма, характерного для адренергической реакции, не встречается ни в одной из комбинаций полиморфизмов генов β_1 - и β_2 -адренорецепторов, что следует расценивать как результат патологического действия профессиональных факторов.

3. Из всех изученных комбинаций полиморфизмов для генов β_1 - и β_2 -адренорецепторов наиболее благоприятным является комбинация полиморфизма Arg389Arg-Ser49Gly гена β_1 -адренорецептора, который ассоциирован с положительным влиянием на сердечно-сосудистую систему, проявляющимся усилением вагусного влияния на сердечный ритм, уменьшением жесткости артериальной стенки и предотвращением развития ремоделирования миокарда.

4. Установлено, что встречающиеся комбинации полиморфизмов β_2 -адренорецепторов в мень-

шей степени влияют на морфо-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, чем комбинации полиморфизмов β_1 -адренорецепторов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Annin VP. Pathology and hygiene of diving. L.: B.i., 1928. p.89. In Russian [Аннин В.П. Патология и гигиена водолазного дела. Л.: Б.и., 1928. с.89].
2. Gulyar SA, Ilyin VN. The modern concept of the human body to adapt to the hyperbaric and rehabilitation after decompression. Fiziologicheskij zhurnal=Physiological Journal. 1990; 36 (4): 105-114. In Russian [Гуляр С.А., Ильин В.Н. Современные концепции адаптации организма человека к гипербарии и его реадaptации после декомпрессии. Физиологический журнал. 1990; 36(4): 105-114].
3. Miroshnikov EG. Cardiovascular system of divers. Bulletin of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences. 2005; 1: 83-90. In Russian [Мирошников Е.Г. Сердечно-сосудистая система водолазов. Вестник Дальневосточного отделения РАН. 2005; 1: 83-90].
4. Kutelev GG. Features of cardiac rhythm and conduction, the coronary blood flow in divers of the Navy on the results of functional studies. Dissertation for the degree of candidate of Medical Sciences. St. Petersburg: MMA, 2016. p.137. In Russian [Кутелев Г.Г. Особенности сердечного ритма и проводимости, коронарного кровотока у водолазов военно-морского флота по результатам функциональных исследований. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. СПб.: ВМедА, 2016. с.137].
5. Baevsky RM, Ivanov GG Heart rate variability: the theoretical aspects and clinical applications. New techniques in electrocardiography. M.: Technosphere, 2007. p.496. In Russian [Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения. Новые методы в электрокардиографии. М.: Техносфера, 2007. с.496].
6. Leineweber K, Heusch G. β_1 - and β_2 -Adrenoceptor polymorphisms and cardiovascular diseases. British Journal of Pharmacology. 2009; 158: 61-69.
7. Covolo L, Gelatti U, Metra M, et al. Role of β_1 - and β_2 - adrenoceptor polymorphisms in heart failure: a case-control study. Eur. Heart J. 2004; 25: 1534-1541.
8. Ma ST, Zhao W, Liu B, et al. Association between β_1 adrenergic receptor gene Arg389Gly polymorphism and risk of heart failure: a meta-analysis. Genet Mol Res. 2015;14(2): 5922-5929.
9. The method of the volume sphygmography on the unit VaSera VS-1500N. Guidelines. Ed. V.A.Milyagina. Smolensk: 2014. p.31. In Russian [Метод объемной сфигмографии на аппарате VaSera VS-1500N. Методические

рекомендации. Под ред. В.А.Милягина. Смоленск: 2014. с.31].

10. Solntsev VN, Turdialieva SA, Shatskaya EG, Cherkashin DV. Analysis of genetic risk factors for cardiovascular diseases. Bulletin of the Federal Center of Heart, Blood and Endocrinology. named after VA Almazov. 2010; 2: 218-219. In Russian [Солнцев В.Н., Турдиалиева С.А., Шацкая Е.Г., Черкашин Д.В. Анализ генетических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. 2010; 2: 218–219].

11. Wallerstedt SM, Eriksson AL, Ohlsson C, et al. Haplotype association analysis of the polymorphisms Arg16Gly and Gln27Glu of the adrenergic 2 receptor in Swedish hypertensive population. Hum Genet. 2005; 19: 705-708.

Информация об авторах:

Ефимов Семен Валерьевич — капитан медицинской службы, адъюнкт при кафедре военно-морской терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ;

Черкашин Дмитрий Викторович — доктор медицинских наук, доцент, полковник медицинской службы, начальник кафедры военно-морской терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ;

Андрианов Виктор Павлович — доктор медицинских наук, профессор кафедры военно-морской терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ;

Кутелев Геннадий Геннадьевич — кандидат медицинских наук, капитан медицинской службы, преподаватель кафедры госпитальной терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ;

Воронин Сергей Валентинович — кандидат медицинских наук, подполковник медицинской службы, доцент кафедры военно-морской терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ;

Кицышин Виктор Петрович — доктор медицинских наук, профессор 1 кафедры (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ.

Author information:

Semen V. Efimov — the captain of medical service, associate at the Department of naval therapy department, Military Medical Academy;

Dmitry V. Cherkashin — MD, associate professor, colonel of medical service, head of the naval therapy department, Military Medical Academy;

Victor P. Andrianov — MD, professor of the naval therapy department, Military Medical Academy;

Gennady G. Kutelev — candidate of medical sciences, captain of medical service, teacher of hospital therapy department, Military Medical Academy;

Sergey V. Voronin — candidate of medical sciences, colonel of medical service, associate Professor of the naval therapy department, Military Medical Academy;

Viktor P. Kitsishin — MD, professor of the department of postgraduate education, Military Medical Academy.

ISSN 2311-4495
ISSN 2410-5155 (Online)
УДК 616.12-008.313.2:616.126-089

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕВОПРЕДСЕРДНОЙ ПРОЦЕДУРЫ MAZE III И МОДИФИЦИРОВАННОЙ ЛЕВОПРЕДСЕРДНОЙ ПРОЦЕДУРЫ MAZE IV ПРИ ОДНОВРЕМЕННОМ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПАТОЛОГИИ КЛАПАНОВ СЕРДЦА И ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Багдасарян А.Ю., Исаков С.В., Гордеев М.Л.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Северо-Западный Федеральный медицинский исследовательский
центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург,
Россия

Контактная информация:

Багдасарян Артур Юрьевич
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: Bagdasaryan_AY@mail.ru

Статья поступила в редакцию 09.11.2016
и принята к печати 11.11.2016.

Резюме

В период с 2013 по 2015 гг. проанализированы результаты хирургического лечения 34 пациентов с пороками клапанов сердца и сопутствующей пароксизмальной формой фибрилляцией предсердий (ПФП). Группу I составили 19 пациентов, которым в дополнение к коррекции приобретенных пороков сердца выполнялась процедура «разрез — шов» (MAZE III) левого предсердия (ЛП). Группа II включила 15 пациентов, которым проводилась модифицированная хирургическая абляция левого предсердия биполярным радиочастотным изолятором (процедура MAZE IV). В результате исследования выявлено, что выполнение процедуры MAZE III (ЛП) и модифицированной методики MAZE IV (ЛП) показывает практически одинаково высокую эффективность (частота сохранения синусового ритма спустя 1 год составила 100% и 93,3%, соответственно), и сопровождается отсутствием церебральных эмболических осложнений за период наблюдения. Таким образом, выполнение процедуры MAZE III (ЛП) или MAZE IV (ЛП) в модификации необходимо обсуждать одновременно у всех пациентов с ПФП при коррекции пороков клапанов сердца.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, радиочастотная абляция, порок клапанов сердца

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2016; 3 (5): 25–33.

THE EFFICIENCY OF THE LEFT ATRIUM PROCEDURES MAZE III AND MODIFIED LEFT ATRIUM PROCEDURES MAZE IV WITH SIMULTANEOUS SURGICAL TREATMENT OF HEART VALVE DISEASES AND PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION

Bagdasaryan A.Y., Isakov S. V., Gordeev M. L.

Federal Almazov North-West Medical Research Centre,
Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Artur Yu. Bagdasaryan
Federal Almazov North-West Medical
Research Centre
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341
E-mail: Bagdasaryan_AY@mail.ru

Received 09 November 2011; accepted 11
November 2011.

Abstract

During the period 2013-2015 were analyzed the results of surgical treatment of 34 patients with valvular disease and with concomitant paroxysmal form of atrial fibrillation (PAF). The Group I included 19 patients who in addition to the correction of acquired heart disease were performed with the procedure named «cut and sew» (MAZE III) of the left atrium (LA). The Group II included 15 patients who had the modified surgical ablation of left atrial bipolar radiofrequency insulator (procedure MAZE IV). The study revealed that the procedure MAZE III (LA) and modified methods MAZE IV (LA) showed almost the same level of high efficiency (frequency of maintaining sinus rhythm after 1 year was 100% and 93,3%, respectively) that was accompanied by a lack of cerebral embolic complications during the observation period. As the result the procedure MAZE III (LA) or MAZE IV (LA) in the modification must be discussed immediately among all patients with PAF while the correction of heart valve disease.

Key words: atrial fibrillation, radiofrequency ablation, valvular disease

For citation: Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2016; 3 (5): 25–33.

Введение

Фибрилляция предсердий является достаточно распространенным хроническим нарушением сердечного ритма. Данная патология в 1,5 раза чаще встречается у мужчин, чем у женщин [1, 2].

Проблема лечения фибрилляции предсердий остается одной из актуальных проблем современной кардиологии и кардиохирургии. ФП часто сопровождается тяжело переносимыми симптомами [2]. Главная опасность ФП — кардиогенные тромбоэмболии, которые увеличивают риск инсульта в 4–5 раз и приводят к значительному снижению качества жизни и потере трудоспособности больных [3]. Наряду с этим следу-

ет отметить группу пациентов, у которых ФП возникает как осложнение патологии клапанов сердца [4].

Учитывая изложенное выше, необходимо отметить большую актуальность комплексного подхода к лечению ФП при хирургической коррекции пороков клапанного аппарата сердца. Проблемы хирургического лечения ФП у пациентов с патологией клапанного аппарата сердца занимают одно из ведущих мест в кардиохирургии.

В настоящее время для проведения операции MAZE IV используется целый набор хирургических инструментов, включающий несколько изоляторов для радиочастотной абляции, а также систе-

му для криодеструкции, применяемой для воздействий в зонах митрального и каватрикуспидального истмусов. Необходимость использования большого числа инструментов определяет высокую стоимость операции.

Целью данного исследования является оценка эффективности хирургического лечения ПФП с использованием классической методики MAZE III (ЛП) и модифицированной операции MAZE IV (ЛП) у пациентов с приобретенными пороками сердца.

Материалы и методы

В исследовании изучены результаты хирургического лечения больных с пороками клапанов сердца с сопутствующей ПФП в отделении сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» в период с 2013 г. по 2015 г.

В исследование были включены 34 пациента в возрасте от 43 до 72 лет обоих полов с пороками клапанов сердца с сопутствующей ПФП с длительностью аритмии от 2 месяцев до 4 лет, с поперечным размером левого предсердия (ЛП) $55,2 \pm 7,1$ мм (от 40 до 70 мм). Длительность существования аритмии высчитывалась, исходя из первого документированного пароксизма ФП.

Группу I составили 19 пациентов, которым в дополнение к коррекции пороков клапанов сердца выполнялась процедура «разрез — шов» (MAZE III) левого предсердия. Группа II включила 15 пациентов, которым проводилась модифицированная

хирургическая абляция левого предсердия биполярным радиочастотным изолятором (процедура MAZE IV). С целью снижения материальных затрат на проведение оперативного вмешательства общепризнанная методика операции MAZE IV в нашем центре модифицирована посредством сохранения отдельных элементов классической операции «лабиринт». Вмешательство проводится с использованием биполярного радиочастотного неорошаемого изолятора (Isolator Synergy AtriCure Inc, USA) и трансмурального рассечения (до эпикардальной клетчатки) стенки предсердия в зоне митрального истмуса.

Клинические характеристики групп пациентов представлены в таблице 1.

Следует отметить, что пороки клапанов сердца имели преимущественно ревматическую этиологию — в 63,8% случаев, склеродегенеративные поражения имели место в 26,8% случаев, соединительнотканная дисплазия в 9,4% случаев.

Среди наиболее часто встречаемых сопутствующих заболеваний гипертоническая болезнь наблюдалась у 85,5% пациентов, сахарный диабет у 27,5% пациентов. Неврологические нарушения в анамнезе в виде транзиторной ишемической атаки и ОНМК встречались у 10,7% пациентов группы I и у 6,6% пациентов группы II ($\chi^2=0,02$; $p=0,88$).

Спектр вмешательств, выполненных на клапанном аппарате, у пациентов обеих групп был сопоставим. Перечень выполненных операций у пациентов обеих групп представлен в таблице 2.

Таблица 1. Клинические характеристики сравниваемых групп пациентов

Показатель		Группа I (n=19)	Группа II (n=15)	p
Пол	муж.	8 (42,1%)	6 (40%)	>0,05
	жен.	11 (57,9%)	9 (60%)	
Средний возраст, год		$54,1 \pm 9,7$	$56,8 \pm 13,1$	>0,05
Длительность аритмии, мес.		$23,6 \pm 17,8$	$24,8 \pm 18,9$	>0,05
Размер ЛП		$53,6 \pm 7,9$	$52,6 \pm 8,2$	>0,05
ХСН ф. к.	II	7 (36,8%)	5 (33,4%)	<0,05
	III	9 (47,4%)	8 (53,3%)	>0,05
	IV	3 (15,8%)	2 (13,3%)	>0,05

Примечание: статистически значимых различий нет ($p>0,05$)

Таблица 2. Распределение пациентов по виду хирургической коррекции пороков клапанов сердца

Вид операции	Группа I (n=19)	Группа II (n=15)
ПАК	2 (10,5%)	1 (6,6%)
ПАК+ПлМК	3 (15,8%)	2 (13,4%)
ПАК+ПМК+ПлТК	2 (10,5%)	2 (13,4%)
ПМК	8 (42,1%)	6 (40%)
ПлМК	1 (5,3%)	1 (6,6%)
ПМК+ПлТК	2 (10,5%)	2 (13,4%)
ПлМК+ПлТК	1 (5,3%)	1 (6,6%)
Тромбэктомия из ЛП	1 (5,3%)	0 (0%)

Примечание: статистически значимых различий нет ($p>0,05$). ПАК — протезирование аортального клапана. ПМК — протезирование митрального клапана. ПлМК — пластика митрального клапана. ПлТК — пластика трикуспидального клапана.

Используемый хирургический доступ — срединная стернотомия. После перикардотомии и наложения кисетов на магистральные сосуды производилась канюляция аорты и обеих полых вен. После пережатия аорты проводилась изотермическая кровяная кардиоплегия ретроградно до достижения электромеханического ареста. Атриотомия левого предсердия проводилась через стандартный доступ по правому контуру ниже и параллельно межпредсердной борозде, как в большинстве случаев при вмешательствах на митральном клапане (МК). Предсердная перегородка отодвигалась вперед, тем самым производилось закругление разреза вокруг легочных вен (ЛВ). Далее производилось вворачивание ушка в полость ЛП с последующей его ампутацией. Заключительный этап полностью изолирует лёгочные вены и соединяет площадку ЛВ с основанием резецированного ушка ЛП для предотвращения формирования кругов re-entry вокруг него. После чего восстанавливалась

целостность полуокружности площадки ЛВ. Шов с основания отсеченного ушка продолжается к площадке ЛВ. Далее выполнялось рассечение митрального истмуса между фиброзным кольцом МК (на границе сегментов Р2 и Р3 задней створки МК) и нижним полуциркулярным разрезом площадки ЛВ. Этот разрез формировался электрохирургическим ножом с рассечением эндокарда и миокарда до эпикардиальной жировой клетчатки с последующим ушиванием монофиламентной нитью 5/0 (рисунок 1).

При выполнении модифицированной процедуры MAZE IV левого предсердия доступ к сердцу осуществлялся также посредством срединной стернотомии. Подключение аппарата искусственного кровообращения бикавальное. После проведения кардиоплегии в первую очередь производился этап хирургического лечения ФП (весь набор манипуляций соответствует операции MAZE IV, за исключением выполнения процедуры в правом предсердии).

Рисунок 1. Схема операции MAZE III (ЛП)

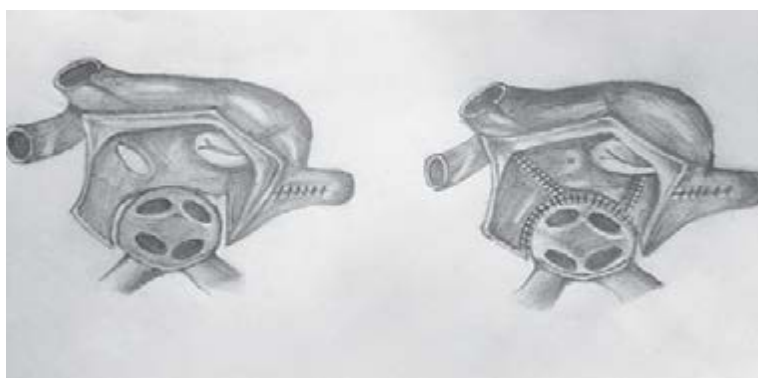


Рисунок 2. Абляция левых легочных вен (А), абляция правых легочных вен (Б)

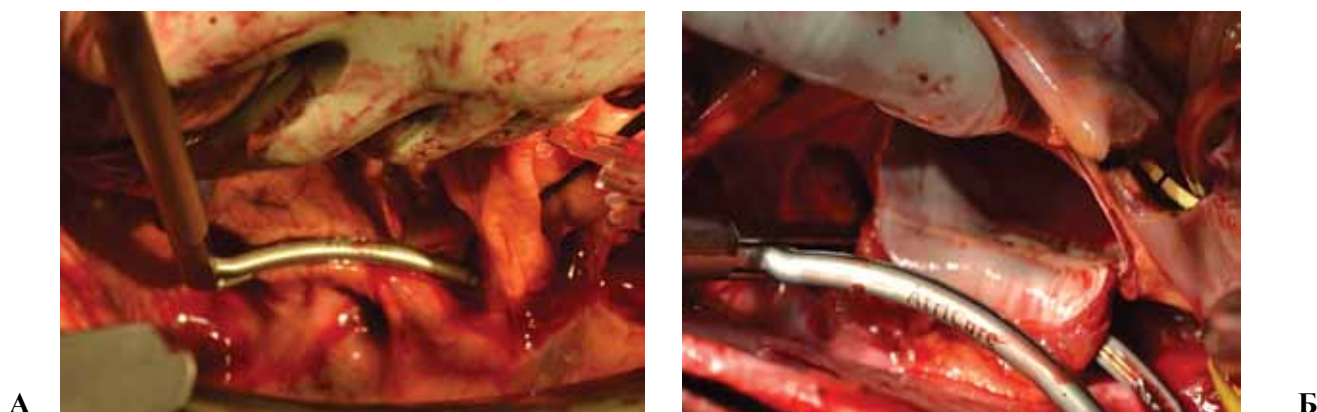
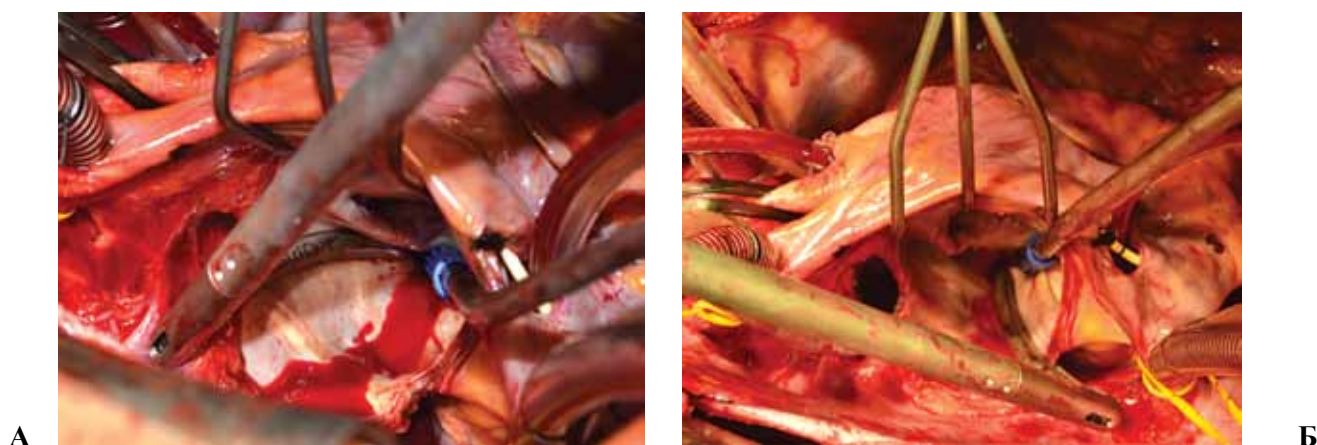


Рисунок 3. Формирование линии абляции через разрез верхушки ушка ЛП в направлении к левой верхней легочной вене



Рисунок 4. Формирование линии абляции от верхнего края разреза ЛП к устью верхнедолевой легочной вены (А), от нижнего края разреза к устью нижнедолевой легочной вены (Б)



Сначала диссектором выделялись правые и левые легочные вены, далее заводился биполярный электрод, после чего выполнялась РЧ — абляция сначала правых легочных вен единым коллектором, затем левых.

В некоторых случаях абляция правых легочных вен проводилась после левой атриотомии (рисунок 2).

При этом бранши биполярного зажима раскрывались после достижения трансмуральности и вновь за-

мыкались, повторяя процедуру не менее 3 раз. Далее проводилась абляция основания ушка левого предсердия. Через разрез верхушки ушка ЛП наносились трехкратные трансмуральные РЧ-воздействия (эпи-эндокардиально) в направлении к левой верхней легочной вене с обязательным пересечением с линией РЧ-воздействия вокруг левых легочных вен (рисунок 3).

Вскрытие полости левого предсердия осуществлялось по линии РЧ-воздействия вокруг правых

Рисунок 5. Формирование линии трансмурального повреждения митрального истмуса (до эпикардиальной клетчатки) от нижнего угла левого атриотомического разреза к фиброзному кольцу митрального клапана в зоне P2 и P3 (А). Линия шва митрального истмуса (Б)



А



Б

ЛВ. Основным моментом этого этапа РЧА является формирование «коробочки» — полная изоляция задней стенки ЛП. Биполярный электрод заводился таким образом, чтобы одна бранша располагалась эпикардиально, вторая — эндокардиально по крыше левого предсердия от верхнего края разреза ЛП к устью верхнедолевой легочной вены, максимально заходя в нее кончиком зажима. Далее формировалась подобная линия параллельно предыдущей, от нижнего края его разреза к устью нижнедолевой легочной вены (рисунок 4).

Ушко ЛП ушивалось изнутри двухрядным швом. Далее формировалась линия, соединяющая нижний угол левого атриотомического разреза и фиброзное кольцо митрального клапана в зоне P2 и P3. Биполярным зажимом трудно добиться трансмурального повреждения миокарда в зоне фиброзного кольца, поэтому линия завершалась электрохирургическим ножом, разрезая миокард до эпикардиальной клетчатки с последующим зашиванием нитью (Prolen 5.0) (рисунок 5).

После этапа хирургического лечения ФП выполняется вмешательство на клапанном аппарате сердца.

Обязательным моментом при проведении процедуры «лабиринт» являлось создание условий для возможности двухкамерной временной электрокардиостимуляции, что обеспечивает нормальный предсердно-желудочковый ритм в ранние сроки после операции до момента полного восстановления собственного сердечного ритма.

Всем пациентам, с учетом наличия синусового ритма, в операционной и далее в условиях реанимации вводился внутривенно кордарон в дозе 1200 мг/сутки с последующим переводом на пероральный прием до насыщения (суммарной дозы 10 г) с переходом на поддерживающую дозу до 3 месяцев с профилактической целью. В случаях

рецидива ФП (пароксизм) прием кордарона продолжался на сроках более 3 месяцев.

Наблюдение пациентов в отдаленные сроки после оперативного лечения проводилось в контрольных точках 3,6,12 месяцев, структура нарушений сердечного ритма оценивалась по данным суточного мониторинга ЭКГ, также выполнялся стандартный протокол трансторакального эхокардиографического исследования.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с применением табличного редактора Microsoft Excel 2010 и пакета прикладных программ STATISTICA 10 (StatSoft Inc. США).

Результаты

Среднее время искусственного кровообращения и пережатия аорты достоверно были выше у пациентов группы I (таблица 3).

Структура госпитальных осложнений, в том числе частота развития синдрома малого сердечного выброса, не имела достоверных отличий у пациентов сравниваемых групп (таблицы 4).

В раннем послеоперационном периоде у пациентов группы I наблюдался регулярный предсердный ритм в 84,2% случаев, в группе II регулярный предсердный ритм отмечался у 86,7% пациентов. К моменту выписки из стационара в обеих группах стойкий синусовый ритм имел место в 100% случаев (таблица 5).

Средний срок послеоперационного наблюдения пациентов обеих групп составил 14 ± 2 месяцев. За время наблюдения зафиксирован один летальный исход пациента группы I, который был связан с желудочно-кишечным кровотечением.

В группе I, у 100% пациентов, во всех временных точках, по данным суточного мониторинга ЭКГ отмечено стойкое удержание регулярного

Таблица 3. Длительность ИК и пережатия аорты

Параметры	Группа I (n=19)	Группа II (n=15)
Время ИК (мин)	143,5±27,5 *	116,6±22,3
Время пережатия аорты (мин)	93,1±13,7 *	78,8±13,1

Примечания: * — $p < 0.01$ (по сравнению с группой II)

Таблица 4. Структура периоперационных осложнений

Осложнения	Группа I (n=19)	Группа II (n=15)	χ^2	p
Кровотечение, рестернотомия	1 (5,3%)	0 (0%)	0,02	0,88
Синдром малого выброса	6 (31,6%)	5 (33,3%)	0,23	0,63
ТЭЛА	0 (0%)	0 (0%)	-	-
ТИА, ОНМК	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Дисциркуляторная энцефалопатия	12 (63,1%)	10 (66,4%)	0,83	0,36

Таблица 5. Структура послеоперационного ритма на госпитальном этапе

Группы	Ритм после операции			Ритм при выписке		
	СР	АВ-ритм	ФП	СР	ФП	ПЭКС
Группа I (n=19)	84,2% (n=16)	15,8% (n=3)	0%	100% (n=19)	0%	0%
Группа II (n=15)	86,7% (n=13)	13,3% (n=2)	0%	100% (n=16)	0%	0%

Примечания: СР — синусовый ритм. АВ — атриовентрикулярный ритм. ФП — фибрилляция предсердий. ПЭКС — постоянный электрокардиостимулятор.

Таблица 6. Динамика сердечного ритма в отдаленные сроки после операции

Группы	СР при выписке	СР спустя 3 мес.	СР 6 мес.	СР 12 мес.
Группа I (n=19)	100%	100%	100%	100%*
Группа II (n=15)	100%	93,3% (n=14)	93,3% (n=14)	93,3%* (n=14)

Примечание: различие статистически незначимо $p > 0,05$

синусового ритма. В группе II отмечен единственный случай рецидива ПФП через 3 месяца после операции у пациента с двухлетним анамнезом аритмии и РЛП 62 мм. Этому пациенту была продолжена антиаритмическая терапия, направленная на контроль частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Динамика сердечного ритма у пациентов сравниваемых групп в отдаленные сроки после оперативного вмешательства представлена в таблице 6.

В обеих группах пациентов отсутствовали неврологические и другие тромбоэмболические осложнения в течение всего периода наблюдения.

Обсуждение

Хирургическое лечение фибрилляции предсердий в настоящее время внедрено в широкую клиническую практику. При наличии большого мирового опыта выполнения интраоперационной абляции при проведении кардиохирургических вмешательств нельзя не отметить отсутствие единообразия подходов к данной процедуре, а также методологии её выполнения.

В данном исследовании представлены результаты хирургического метода лечения ФП у пациентов с пороками клапанов сердца с применением как методики «разрез-шов» левого предсердия, так и ее модификации с использованием биполярной РЧ — абляции левого предсердия. Во всех случаях ФП была пароксизмальной, то есть основой поддержания аритмии являлась патологическая электрическая активность стенки левого предсердия. Поэтому, на наш взгляд, у данной категории пациентов выполнение представленных операций предпочтительнее с точки зрения меньшей инвазивности и большей патофизиологической целесообразности. Методика биатриальной процедуры «MAZE III» является общепринятым стандартом хирургического лечения ФП, эффективность, по данным различных авторов, составляет более 80% [5, 6, 7]. Данная процедура технически более трудоемка, требует большего времени ишемии миокарда и искусственного кровообращения, при ее выполнении достоверно выше риск послеоперационных кровотечений [7, 8]. При этом не отмечено достоверных отличий хирургической операции «MAZE III» по срокам пребывания пациента в стационаре, количестве послеоперационных осложнений, а также показателям летальности по сравнению с ее модификациями [9]. Биполярная РЧА, в отличие от классической методики, позволяет сокращать время ишемии миокарда [10]. Многообразие методик с использованием альтернативных источников энергии для создания линий блока проведения в предсердиях говорит о том, что ни одна из них

не превзошла по эффективности хирургическую процедуру «MAZE III», хотя опыт последнего десятилетия показал, что результаты их сопоставимы. Также не получены данные о различии в показателях, влияющих на летальность и количество тромбоэмболических осложнений [11].

Поливариантность выполнения интраоперационной абляции предсердий при кардиохирургических вмешательствах в различных клиниках мира обусловлена, во-первых, постоянным появлением новых инструментов для формирования линий изоляции проведения, а, во-вторых, попыткой снизить объём и инвазивность воздействий в целях минимизации хирургического риска.

С учетом современных социально-экономических реалий всё более актуальным вопросом в нашей стране становится стоимость проведения хирургического лечения. Минимизировать затраты на выполнение операции без снижения её эффективности, на наш взгляд, можно с помощью сокращения используемого инструментария с сохранением некоторых элементов классической операции «MAZE III». Так, операция MAZE IV выполняется в нашем Центре с применением исключительно биполярного радиочастотного электрода, при проведении изоляции области митрального и каватрикуспидального истмусов (при выполнении биатриального лабиринта) используется техника «разрез-шов». Очень важным моментом при её выполнении считаем обязательное трансмуральное рассечение стенки предсердий вплоть до эпикардальной клетчатки, в ряде случаев с рассечением стенки коронарного синуса. Это позволяет рассчитывать на формирование надежной линии блока электрического проведения, в том числе в эпикардальном слое стенки предсердий.

Таким образом, совершенствование операции «лабиринт» при хирургической коррекции пороков клапанного аппарата сердца остается важной составляющей в улучшении качества оказания высокотехнологичной медицинской помощи больным с приобретенными пороками сердца.

Заключение

Процедуры MAZE III (ЛП) и MAZE IV (ЛП) в модификации позволяют с высокой частотой удерживать стабильный синусовый ритм у пациентов, подвергшихся хирургической коррекции приобретенных пороков сердца, и существенно не отличаются между собой по своей эффективности в среднесрочной перспективе (1 год). Таким образом, необходимость хирургического лечения пароксизмальной формы фибрилляции предсердий целесообразно обсуждать одновременно с определением показаний к коррекции патологии клапанов сердца.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Lévy S. Changing epidemiology of atrial fibrillation. *Europace*. 2013; 15(4): 465-466.
2. Filatov AG, Tarashvili EG. Epidemiology and social importance of atrial fibrillation. *Annaly arrhythmology = Annaly aritmologii*. 2012; 9(2): 5-13. In Russian. [Филатов А.Г., Тарашвили Э.Г. Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии*. 2012; 9(2): 5-13].
3. Dorian P, Jung W, Newman D, et al. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2000; 36(4): 1303-1309.
4. Bokeriya LA, Abdulkasumova SK, Bogachev-Prokof'ev AV, et al. Natsional'nye rekomendatsii po vedeniyu, diagnostike i lecheniyu klapannykh porokov serdtsa. Rabochaya gruppya po razrabotke rekomendatsiy. M.: Izd-vo NTSSSKh im. A.N. Bakuleva RAMN, 2009. p. 356. In Russian. [Бокерия Л.А., Абдулкасумова С.К., Богачев-Прокофьев А.В. и др. Национальные рекомендации по ведению, диагностике и лечению клапанных пороков сердца. Рабочая группа по разработке рекомендаций. М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2009. с. 356].
5. Izumoto H, Kawazoe K, Eishi K, Kamata J. Medium-term results after the modified Cox-Maze procedure combined with other cardiac surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. 2000; 17(1): 25-29.
6. Cox JL, Ad N, Palazzo T, et al. The maze procedure combined with valve surgery. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2000; 12(1): 53-55.
7. Doty J, Doty D, Jones K, et al. Comparison of standard Maze III and radiofrequency Maze operations for treatment of atrial fibrillation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2007; 133(4): 1037-1044.
8. Lall S, Spencer J, Voeller M, et al. The effect of ablation technology on surgical outcomes after the Cox-maze procedure: A propensity analysis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2007; 133(2): 389-396.
9. Stulak J, Dearani J, Sundt T, et al. Superiority of cut-and-sew technique for the Cox maze procedure: Comparison with radiofrequency ablation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2007; 133(4): 1022-1027.
10. Benussi S, Nascimbene S, Calori G, et al. Surgical ablation of atrial fibrillation with a novel bipolar radiofrequency device. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2005; 130(2): 491-497.
11. Cheng D, Ad N, Martin J, et al. Surgical ablation for atrial fibrillation in cardiac surgery: a meta-analysis and systematic review. *Innovations (Phila)*. 2010; 5(2): 84-96.

Информация об авторах:

Багдасарян Артур Юрьевич — сердечно-сосудистый хирург отделения ССХ№2 ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова».

Исаков Сергей Викторович — научный сотрудник НИЛ хирургии пороков и ИБС, к.м.н., сердечно-сосудистый хирург отделения ССХ№2 ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова»

Гордеев Михаил Леонидович — главный кардиохирург ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова», заведующий научно-исследовательским отделом кардиоторакальной хирургии, заведующий кафедрой хирургических болезней, д.м.н., профессор.

Author information:

Artur Yu. Bagdasaryan — the cardiovascular surgeon of Federal Almazov North-West Medical Research Centre

Sergey V. Isakov — the research officer of Scientific research laboratory of valvular heart defects and coronary heart disease, candidate of medical science, cardiovascular surgeon of Federal Almazov North-West Medical Research Centre

Mikhail L. Gordeev — the chief cardiac surgeon of Federal Almazov North-West Medical Research Centre, head of research division of cardiothoracic surgery, chairman of surgical diseases department, doctor of medical Sciences, Professor.

СКРИНИНГ ГИПЕРКОАГУЛЯЦИОННЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ СЕПСИСЕ

Осовских В.В.¹, Васильева М.С.², Крайсветная Е.В.¹, Баутин А.Е.²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Северо-Западный Федеральный медицинский исследовательский
центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург,
Россия

Контактная информация:
Осовских Виктор Васильевич
ФГБУ «РНЦРХТ» Минздрава России,
ул. Ленинградская, д. 70,
пос. Песочный, Санкт-Петербург, Россия,
197758
E-mail: osoff@mail.ru

*Статья поступила в редакцию 14.07.2016
и принята к печати 30.09.2016.*

Резюме

Введение. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС) является независимым фактором риска при сепсисе. Проблема выявления ранней гиперкоагуляционной стадии ДВС к настоящему времени не решена из-за отсутствия доступных тестов. Результаты тромбоэластометрии (ТЭМ) и теста генерации тромбина (ТГТ) в условиях сепсиса противоречивы. **Цель исследования:** сравнить возможности ТЭМ, ТГТ в модификации с рекомбинантным человеческим тромбомодулином (ТМ) и локальных тестов для выявления гиперкоагуляции при сепсисе. **Материалы и методы.** При ТЭМ-мониторинге пациентов с сепсисом гиперкоагуляция выявлена в 21 случае. Кроме модифицированного ТГТ, определяли скрининговые показатели коагуляции и уровни физиологических антикоагулянтов. **Результаты.** Отсутствие генерации тромбина выявлено в 2 случаях из 21. Гиперкоагуляция в виде повышения ЕТР и Peak выявлена только в одном наблюдении. В модификации ТГТ с ТМ в 15 случаях из 19 выявлена низкая чувствительность к ТМ: снижение ЕТР на 14 % [8,8–24], а Peak на 8% [3,4–12,5]. Таким образом, тромбоэластометрически выявленная гиперкоагуляция подтверждена различными вариантами ТГТ только в 16 случаях из 19 (84,2%). Динамические критерии ТЭМ (например, CFT item) высоко коррелировали со степенью снижения ЕТР и Peak. **Заключение.** Гиперкоагуляция при сепсисе часто обусловлена недостаточностью в системе протеина С. ТЭМ представляется чувствительным методом скрининга гиперкоагуляции при сепсисе.

Ключевые слова: сепсис, гиперкоагуляция, тромбоэластометрия, генерация тромбина, протеин С

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2016; 3 (5): 34–41.

SCREENING FOR HYPERCOAGULABILITY IN SEPSIS

Osovskikh V.V.¹, Vasilieva M.S.², Kraisvetnaia E.V.¹, Bautin A.E.²

¹ Federal state budgetary institution «Russian scientific center of radiology and surgical technologies» of the ministry of healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

² Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Viktor V. Osovskikh
Russian scientific center of radiology and
surgical technologies
Leningradskaya str., 70
Pesochnyi pos., Saint Petersburg, Russia,
197758
E-mail: osoff@mail.ru

Received 14 July 2016; accepted 30
September 2016

Abstract

Background. Overt disseminated intravascular coagulation (DIC) is independent risk factor in sepsis. Hypercoagulability, present in pre-DIC state, is hardly detected by available screening tests. Thromboelastometry (TEM) and thrombin generation test (TG) showed contradictory results in sepsis. **Objectives.** The aim of the study is to compare the screening potential of TEM, TG and local tests to detect hypercoagulability in sepsis. **Design and methods.** TEM screening of septic patients revealed hypercoagulability in 21 cases. TG test were performed along with screening coagulation tests and physiological anticoagulants. **Results.** There was no thrombin generation in 2 of 21 cases. Increased ETP and Peak revealed only in one case. The degree of TM-modulated suppression of TG was abnormally low in 15 cases out of 19. Median ETP suppression was only 14% [8,8–24], Peak suppression was 8% [3,4–12,5]. Thus, TEM- identified hypercoagulability was confirmed by both TG and TM+TG tests only in 16 cases (84.2%). Dynamic TEM-criteria (CFT item) highly correlated with ETP- and PT-suppression values. **Conclusion.** Hypercoagulability during sepsis is often due to abnormality in PC pathway. TEM appears to be sensitive POC tool to detect hypercoagulability in sepsis.

Key words: sepsis, hypercoagulability, thromboelastometry, thrombin generation, protein C.

For citation: Translyatsionnaya meditsina= Translational Medicine. 2016; 3 (5): 34–41.

Введение

Коагулопатия, развивающаяся на фоне сепсиса, обусловлена несколькими патогенетическими механизмами [1,2,3]. Тромбообразование запускается повышенной экспрессией тканевого фактора (ТФ) на поверхности циркулирующих моноцитов, тканевых макрофагов и, возможно, некоторых эндотелиоцитов. Дефицит естественных антикоагулянтов обусловлен нарушенным синтезом, потреблением или ингибированием (например, недостаток антитромбина выявляется у половины больных, а протеина С — почти в 90% случаев). Функция эндотелиальных клеток угнетена, из-за чего замедляется активация протеина С комплексом тромбин-тромбомодулин. Кроме того, эндотоксин активирует ингибитор плазминогена PAI-1, что ведет к гипофибриноли-

зу. Таким образом, развивающийся у септических больных синдром внутрисосудистого диссеминированного свертывания (ДВС) характеризуется недостаточным контролем коагуляции и подавленным фибринолизом (т.н. тромботический фенотип ДВС). Показано, что к 3–5-м суткам развития сепсиса признаки явного ДВС (англ. «overt DIC») по критериям International Society on Thrombosis and Haemostasis — ISTH [4] выявляются у 50% пациентов [5]. Развитие данного синдрома является независимым фактором риска. Например, 28-дневная летальность в группе плацебо исследования PROWESS практически линейно коррелировала с суммой баллов по шкале ISTH overt DIC, независимо от оценки по шкале APACHE [6]. Диагностика явного синдрома ДВС достаточно проста и основана на общедоступных

тестах: протромбиновое время, фибриноген, тромбocyты, фибрин-зависимые маркеры. Тем не менее проблема выявления ранних стадий синдрома ДВС (англ. «pre-DIC» или «non-overt DIC») к настоящему времени не решена [7]. Состояние гиперкоагуляции, неизбежно предшествующее истощению факторов свертывания, не выявляется ни одним из доступных «локальных» тестов, т.е. тестов, характеризующих отдельные звенья системы коагуляции. Это, в свою очередь, препятствует развитию целенаправленной превентивной терапии ранних стадий ДВС. Глобальные тесты коагуляции, такие, как тромбоэластография (ТЭГ), тромбоэластометрия (ТЭМ), тест генерации тромбина (ТГТ), в настоящее время широко применяются для диагностики тромбофилий. Их принципиальное отличие от локальных тестов — в объеме информации. «Конечной точкой» в таких распространенных тестах, как протромбиновый индекс (ПИ) и активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), является начало образования сгустка. Считается, что с помощью локальных тестов можно определить дефицит того или иного фактора, но для диагностики гиперкоагуляции они непригодны. Согласно современным представлениям, тромбин является важнейшим ферментом системы коагуляции, а гиперкоагуляция — это либо результат его избыточной системной продукции, либо невозможность остановить процесс продукции тромбина на локальном уровне [8]. К моменту образования фибринового сгустка (конечная точка скрининговых тестов) генерируется около 5% тромбина. Интегральные тесты (ТГТ, ТЭГ, ТЭМ) позволяют наблюдать продолжение процесса генерации тогда, когда «обычные» коагуляционные тесты останавливаются. В последнее десятилетие приобрела популярность методика определения генерации тромбина с флюоресцентной детекцией, разработанная С. Hemker и соавт. в начале 2000-х. [9]. Существует несколько модификаций данного метода, отличающихся использованием бедной или богатой тромбоцитами плазмы, а также концентрацией компонентов активатора (т.е. смеси тканевого фактора и фосфолипидов). С одной стороны, использование бедной тромбоцитами плазмы является общепринятым, поскольку позволяет длительно хранить замороженные образцы и осуществлять внешний лабораторный контроль качества. С другой стороны, при этом исключается влияние на результат теста тромбоцитов и микрочастиц, несущих на поверхности тканевой фактор. При низкой концентрации тканевого фактора в составе активатора на генерацию тромбина оказывают влияние практически все факторы свертывания (кроме FXI), а при высокой — только факторы «внешнего пути» [9].

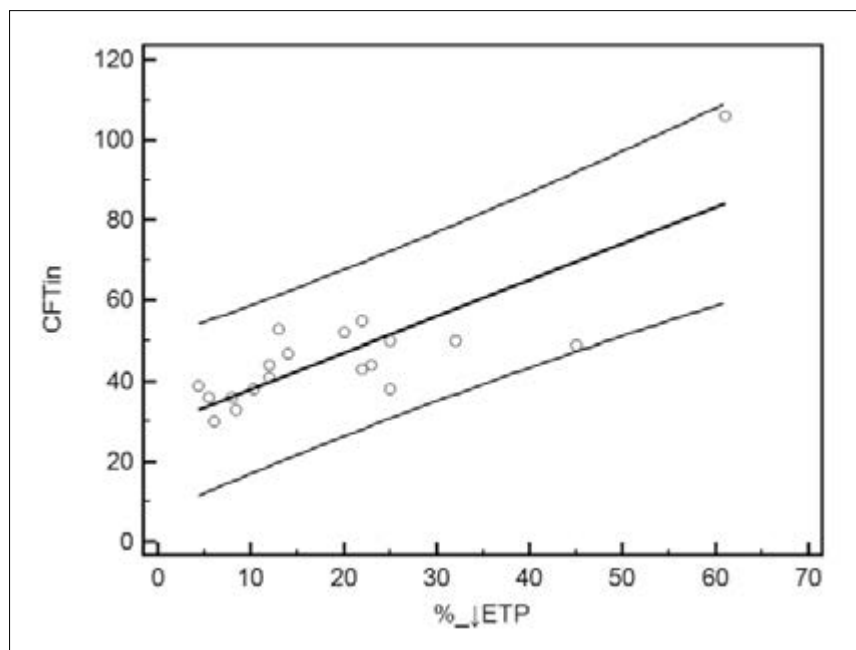
Необходимо отметить, что ряд исследований генерации тромбина по оригинальной методике Hemker с соавт., выполненных в ранние сроки после развития сепсиса, не выявили достоверных гиперкоагуляционных изменений [10, 11]. Представляет интерес модификация данного теста, в котором используется и тканевой фактор, и тромбомодулин (индуктор системы протеина С), что в некоторой степени моделирует условия коагуляции *in vivo*. Доза тромбомодулина подбирается таким образом, чтобы снизить на 50% пиковую концентрацию тромбина (Peak) и площадь под кривой концентрации (т.н. эндогенный тромбиновый потенциал, ЕТР) в плазме здоровых доноров [12]. Менее выраженное снижение ЕТР свидетельствует о недостаточности в системе протеина С.

Замечено, что гиперкоагуляция при сепсисе довольно часто выявляется методами ТЭГ и ТЭМ, однако прогностическая ценность этих находок и их влияние на выбор терапии остаются неопределенными [13, 14]. На наш взгляд, представляет интерес последовательное применение скрининговой диагностики гиперкоагуляции методом тромбоэластометрии и ряда подтверждающих тестов: генерации тромбина в модификации с тромбомодулином, уровней физиологических антикоагулянтов и т.д.

Цель исследования. Сравнить диагностический потенциал тромбоэластометрии (ТЭМ), модифицированного теста генерации тромбина (ТГТ) и уровня физиологических антикоагулянтов для выявления гиперкоагуляции при сепсисе.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ локальной базы данных тромбоэластометрии за 5 лет показал, что признаки гиперкоагуляции проявлялись почти у трети септических больных. У данной категории пациентов тест применялся эпизодически, как правило, в связи с планируемым оперативным вмешательством. В проспективной части исследования для выявления гиперкоагуляции у больных с сепсисом была несколько изменена процедура забора крови из имеющегося центрального венозного или артериального катетера для исследования коагулограммы: использовалась дополнительная пробирка с цитратом натрия (Vacuette, 3,2%, 0,109 M, Grainer Bio One). Тромбоэластометрию цельной крови проводили не позднее 3 часов после забора крови на приборах ROTEM Delta или ROTEM Gamma (TEM International, Германия). Использовали оригинальные реагенты EXTEM, INTEM, FIBTEM (TEM International, Германия). Критериями гиперкоагуляции являлись: CTextem < 45 с, CTintem < 120 с, MCF > 72 мм, G > 12400 дин/см², TPI > 3,5, α > 78° [15, 16].

Рисунок 1. Корреляция между временем формирования сгустка CFTin и степенью снижения эндогенного тромбинового потенциала ЕТР. $R^2=0,82$; $p<0,05$



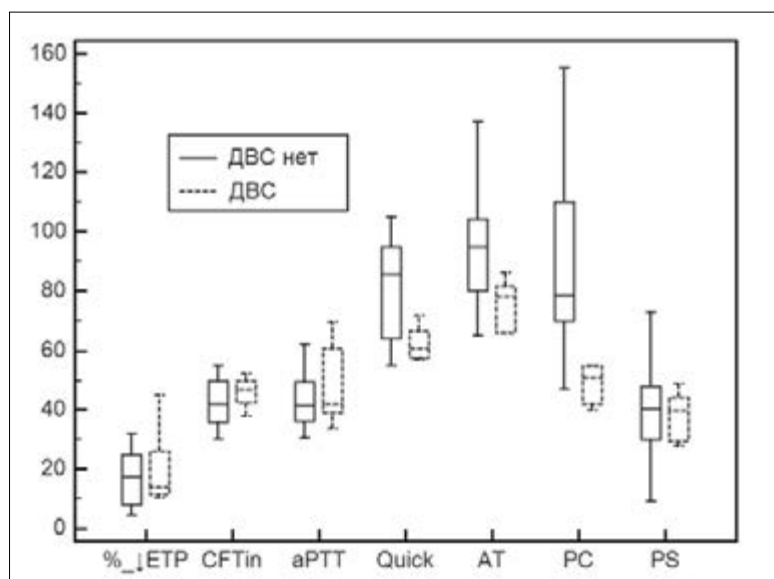
Образцы крови при выявлении гиперкоагуляции были подвергнуты двухступенчатому центрифугированию при 120 G — 10 мин, затем при 2500 G — 30 мин (Eppendorf Centrifuge 5804, Eppendorf, Германия), после чего бедная тромбоцитами плазма была заморожена при -85°C . Во всех случаях диагноз сепсиса был установлен на основании рекомендаций Согласительной конференции SSC 2012. Для повышения специфичности диагностики нами были использованы уровни прокальцитонина (пороговое значение выше 2 мкг/л) и С-реактивного белка (пороговое значение выше 50 мг/л). Уровень лейкоцитов и тромбоцитов определяли на анализаторе Sysmex KX-21 (Sysmex, Япония). Определение активированного парциального тромбопластинового времени (APTT), протромбинового индекса (Quick), фибриногена, фактора фон Виллебранда (VWF) выполнено на приборе STA Compact (Diagnostica Stago, Италия) с использованием оригинальных реагентов. Для определения протеина С, протеина S и антитромбина на том же оборудовании использовали реагенты Stachrom Protein C, Staclo Protein S, Stachrom АТIII, соответственно. Тесты на Д-димер (D-Dimer) и прокальцитонин (PCT) выполнены на анализаторе VIDAS (Biomerieux, Италия). Определение генерации тромбина проводилось в лаборатории свертывания крови ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» Федерального медико-биологического агентства. Использована методика Calibrated automated thrombogram (Thrombinoscope BV, Нидерланды) с применением планшетного флуориметра Fluoroscanner

Ascent (ThermoFisher Scientific, Финляндия). Концентрация тканевого фактора составляла 5 пмоль/л. Параллельно выполняли стандартный ТГТ и тест с добавлением рекомбинантного человеческого тромбо модулина (ТМ), по результатам которых оценивали эндогенный тромбиновый потенциал (ЕТР), пиковую концентрацию тромбина (Peak thrombin) и степень снижения показателей ЕТР и Peak (%). Доза тромбо модулина была подобрана таким образом, чтобы обеспечить 50%-ное подавление показателей ЕТР и Peak в плазме здоровых доноров. Статистический анализ проведен с помощью программ Medcalc 12 и Microsoft Excel 2003. Учитывая ненормальный характер распределения, данные представлены как медиана [25-ый процентиль — 75-ый процентиль] (Me [Q1–Q3]). Различия между группами оценивали с применением непараметрического метода Манна-Уитни. Зависимость между отдельными переменными оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона. Критическим уровнем значимости считали $p < 0,05$.

Результаты

В результате скрининга выявлен 21 пациент с тромбоэластометрическими признаками гиперкоагуляции, 12 мужчин и 9 женщин, возраст 59 [46–64] лет. Медиана времени от пикового значения прокальцитонина до выявления гиперкоагуляции — 4 [1–6] суток. Наиболее часто выявлялось увеличение максимальной плотности сгустка в тестах EXTEM и INTEM (MCF) — 74 [74–78] мм, увеличение G — 14727 [14104–20206] дин/см²,

Рисунок 2. Коагуляционные параметры пациентов с гиперкоагуляцией, имевших и не имевших явного синдрома ДВС в соответствии с критериями ISTH



Показатели CFTin и aPTT приведены в секундах, остальные — в %. Различия для протеина С достоверны ($p=0,0031$). Сокращения на рисунке: %_ETP — величина снижения эндогенного тромбинового потенциала при добавлении тромбомодулина, CFTin — время формирования сгустка в тесте intem, aPTT — активированное парциальное тромбопластиновое время, Quick — протромбиновый индекс по Quick, AT — антитромбин, PC — протеин С, PS — протеин S.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, $n=19$

Показатель	Me	Q ₁	Q ₃
Возраст, лет	59	50	64
Число мужчин	11		
Сепсис абдоминальной локализации	12		
Сепсис другой локализации	7		
Время после пикового значения прокальцитонина, дней	4	1	5,7
Прокальцитонин в день исследования, мкг/л	0,7	0,1	2,9
С-реактивный белок, мг/л	103	63	170
Лейкоциты, 10^9 /л	11	9	13,9
Тромбоциты, 10^9 /л	256	220	338
Фибриноген, г/л	5,8	4,7	7,3
Протромбиновый индекс по Quick, %	72	59	93
Активированное парциальное тромбопластиновое время, сек	42	37	50
Фактор фон Виллебранда, %	333	245	420
D-dimer, мкг/л	2830	1808	5199
Оценка по шкале ISTH DIC score, баллов	4	2	4,7
Оценка по SOFA, баллов	5	4	7

Таблица 2. Данные тромбоэластометрии, теста генерации тромбина и уровня физиологических антикоагулянтов

Показатель	Me	Q ₁	Q ₃
Время тромбообразования EXTEM, сек	76	61,2	129,7
Время тромбообразования INTEM, сек	174	149,5	195,7
Угол alpha ROTEM, градусов	82	80	83
Время формирования сгустка EXTEM, сек	45	35,5	47,7
Время формирования сгустка INTEM, сек	44	38	50
Максимальная плотность сгустка INTEM, мм	74	74	78,2
Сила сдвига (макс. плотность сгустка) INTEM, dyne*cm ⁻²	14727	14104	20206
Индекс тромбодинамического потенциала по C.Raby	7,4	5,7	10,3
Эндогенный тромбиновый потенциал, нмоль*мин	1530	1336	1960
Пиковая концентрация тромбина, нмоль/л	244	204	293
Эндогенный тромбиновый потенциал в тесте с ТМ, нмоль*мин	1227	1132	1632
Пиковая концентрация тромбина в тесте с ТМ, нмоль/л	223	176,7	267
Снижение ЕТР в тесте с ТМ, %	14	8,8	24,5
Снижение Peak в тесте с ТМ, %	8	3,4	12,5
Антитромбин, %	86	75	101,5
Протеин С, %	71	55	95,5
Протеин S, %	40	30	47,7

увеличение индекса тромбодинамического потенциала ТРІ — 7,4 [5,7–10,3]. Графики генерации тромбина получены в 19 случаях из 21. В двух образцах плазмы генерация тромбина отсутствовала, вероятно, в связи с контаминацией пробы гепарином на преаналитическом этапе. Исходные характеристики 19 пациентов приведены в табл. 1. По результатам теста генерации тромбина признаки гиперкоагуляции в виде повышения ЕТР и Peak выявлены только в одном наблюдении. В остальных случаях генерация тромбина была либо в нормальных пределах, либо несколько снижена: ЕТР составлял 1530 [1336–1960] нмоль*мин, Peak — 244 [204–293] нмоль/л. Еще в 15 случаях из 19 выявлена низкая чувствительность к ТМ: снижение ЕТР всего на 14 [8,8–24]%, а Peak на 8 [3,4–12,5]%. Полученные результаты указывают на наличие гиперкоагуляции, обусловленной недостаточностью в системе протеина С.

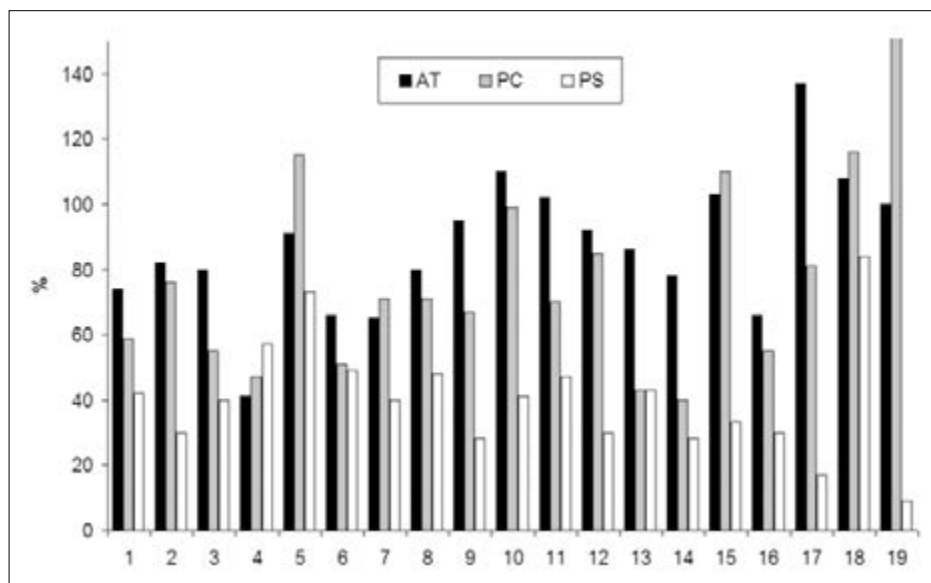
Данные тромбоэластометрии, теста генерации тромбина и уровня физиологических антикоагулянтов приведены в табл. 2. Не выявлено значимой корреляции между степенью снижения ЕТР и Peak и параметрами скрининговой коагулограммы. Так-

же не выявлена корреляция с уровнем физиологических антикоагулянтов (РС, PS, АТ).

У 5 из 19 пациентов на момент детекции гиперкоагуляции было подтверждено состояние явного синдрома ДВС (5 и более баллов по шкале ISTH overt DIC). При сравнении подгрупп пациентов с диагнозом синдрома ДВС и без него, только различия в уровне протеина С достигали статистической значимости (Рис. 2).

Обсуждение. Гиперкоагуляция, выявленная методом тромбоэластометрии, подтверждена различными вариантами ТГТ (ТГТ и ТГТ+ТМ) только в 16 случаях из 19 (84,2%). Это может быть связано как с недостаточной чувствительностью ТГТ (например, метод не учитывает вклад тромбоцитов и микроцатиц), так и недостаточной специфичностью ТЭМ в диагностике гиперкоагуляции. Например, такие статические ТЭМ-критерии, как высокая максимальная плотность сгустка (MCF) или сила сдвига (G), в значительной степени обусловлены концентрацией функционального фибриногена и тромбоцитов, а не только скоростью генерации тромбина. В наших наблюдениях только динамические ТЭМ-критерии

Рисунок 3. Индивидуальные значения физиологических антикоагулянтов у 19 пациентов с гиперкоагуляцией. АТ — антитромбин, PC — протеин С, PS — протеин S



гиперкоагуляции коррелировали со степенью выявленных в ТГТ нарушений. Так, время формирования сгустка (CFT) в тесте INTEM высоко коррелировало со степенью снижения ETP и Peak ($R^2 = 0,82$ при $p < 0,05$) (Рис. 1). В то же время значимой связи статистических критериев тромбоэластометрии (критериев плотности сгустка) с данными ТГТ не выявлено. Brenner T. и соавт. ранее сообщали о тенденции к укорочению CFT INTEM у больных с сепсисом без явного синдрома ДВС [13]. Эти же авторы обратили внимание на большую специфичность тестов, не содержащих тканевой фактор (ТФ), поскольку нарушения коагуляции при сепсисе связаны с его повышенной экспрессией на клеточной поверхности.

Таким образом, тромбоэластометрия цельной крови представляется более чувствительным методом скрининга гиперкоагуляции при сепсисе, чем ТГТ в бедной тромбоцитами плазме. Использование модификации ТГТ с ТМ на последующих этапах диагностики, а также определение уровня физиологических антикоагулянтов, возможно, позволит уточнить патогенетический механизм гиперкоагуляции и использовать более дифференцированную лечебную тактику.

Нами были отмечены разнонаправленные изменения уровня физиологических антикоагулянтов у обследованных септических пациентов с ТЕМ-признаками гиперкоагуляции, что ставит под сомнение успех заместительной антикоагулянтной терапии каким-либо одним монокомпонентным препаратом (Рис. 3). К сожалению, национальные и международные рекомендации по лечению сепсиса практически не освещают особенностей лечения сепсис-ассоциированного ДВС. Например,

в объемном документе Surviving Sepsis Campaign guidelines, опубликованном в 2013 году [17], синдром ДВС упоминается только в контексте лечения педиатрических пациентов.

Выводы

1. Метод тромбоэластометрии цельной крови, вероятно, более чувствителен для скрининга гиперкоагуляции при сепсисе, чем тест генерации тромбина в бедной тромбоцитами плазме.
2. Модификация теста генерации тромбина с тромбомодулином при сочетании с тромбоэластометрией позволяет определить причину развития гиперкоагуляции у больных с сепсисом, что может быть использовано при назначении терапии.
3. Гиперкоагуляция при сепсисе чаще обусловлена недостаточностью в системе протеина С.
4. Исследованные локальные тесты коагулограммы, в том числе определение уровня физиологических антикоагулянтов, оказались нечувствительными в диагностике гиперкоагуляции у пациентов с сепсисом.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Aird WC. Sepsis and coagulation. Crit Care Clin. 2005;21:417–431.
2. Levi M, van der Poll T. Inflammation and coagulation. Crit Care Med. 2010; 38: S26–S34.

3. Amaral A, Opal SM, Vincent JL. Coagulation in sepsis. *Intensive Care Med.* 2004; 30:1032–1040.
4. Taylor Jr. FB, Toh CH, Hoots K, Wada H, Levi M. Towards a definition, clinical and laboratory criteria and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 2001; 86: 1027–1030.
5. Zeerleder S, Hack CE, Willemin WA: Disseminated intravascular coagulation in sepsis. *Chest.* 2005; 128:2864–2875.
6. Dhainaut JF, Yan SB, Joyce DE et al: Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost.* 2004; 2:1924–1933.
7. Koyama K, Madoiwa S, Nunomiya S: Combination of thrombin-antithrombin complex, plasminogen activator inhibitor-1, and protein C activity for early identification of severe coagulopathy in initial phase of sepsis: a prospective observational study. *Critical Care.* 2014; 18:R13.
8. Hoppensteadt D, Tsuruta K, Cunan J et al: Thrombin Generation Mediators and Markers in Sepsis-Associated Coagulopathy and Their Modulation by Recombinant Thrombomodulin. *Thrombosis/Hemostasis.* 2014; 20(2): 129–135.
9. Namestnikov YuA. Thrombin generation test as an integral indicator of the blood clotting system status. *Hematology and Transfusiology = Gematologiya i transfuziologiya.* 2010; 55 (2): 32–39. In Russian [Наместников Ю.А. Тест генерации тромбина — интегральный показатель состояния системы свертывания крови. *Гематология и трансфузиология.* 2010; 55 (2): 32–39].
10. Picoli-Quaino SK, Alves BE, Faiotto VB, Montalvao SA, De Souza CA, Annichino-Bizzacchi JM, De Paula EV. Impairment of thrombin generation in the early phases of the host response of sepsis. *J Crit Care.* 2014;29(1):31-6.
11. Collins PW. Novel therapies for immune tolerance in haemophilia A. *Haemophilia.* 2006;12 Suppl 6:94-100; discussion 100-1
12. Dargaud Y, Trzeciak MC, Bordet JC et al. Use of calibrated automated thrombinography +/- thrombomodulin to recognize the prothrombotic phenotype. *Thromb. Haemost.* 2006; 96(5): 562-567.
13. Brenner T, Schmidt K, Delang M et al. Viscoelastic and aggregometric point-of-care testing in patients with septic shock — cross-links between inflammation and haemostasis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2012; 56(10): 1277-1290.
14. Müller MC, Meijers J, Vroom MB et al. Utility of thromboelastography and/or thromboelastometry in adults with sepsis: a systematic review. *Critical Care.* 2014; 18:R30.
15. Dimitrova-Karamfilova A, Patokova Y, Solarova T et al. Rotation Thromboelastography for Assessment of Hypercoagulation and Thrombosis in Patients with Cardiovascular Diseases. *Journal of Life Sciences.* 2012; 6: 28-35.
16. Bolliger D, Seeberger MD, Tanaka KA. Principles and Practice of Thromboelastography in Clinical Coagulation Management and Transfusion Practice. *Transfusion Medicine Reviews.* 2012; 26(1): 1–13.
17. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013; 39:165–228.

Информация об авторах:

Осовских Виктор Васильевич, к.м.н., руководитель научной группы анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «РНЦРХТ»;

Васильева Мария Сергеевна, клинический ординатор ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова»;

Крайсветная Евгения Викторовна, врач отделения анестезиологии и реаниматологии клиники ФГБУ «РНЦРХТ»;

Баутин Андрей Евгеньевич, к.м.н., заведующий лабораторией анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова».

Author information:

Viktor V. Osovskikh, PhD, head of the group of Anesthesiology and intensive care, Russian scientific center of radiology and surgical technologies;

Mariya S. Vasilieva, clinical intern, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Evgeniya V. Kraismetnaia, physician at Anesthesiology and intensive care unit, Russian scientific center of radiology and surgical technologies;

Andrey E. Bautin, PhD, head of the laboratory of Anesthesiology and intensive care, Federal Almazov North-West Medical Research Centre.

ЭНТЕРОПАТИИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ: КЛИНИКО- МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОБРАЗЫ, ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ

Мазурок В.А.¹, Антонова И.В.¹, Головкин А.С.¹, Баутин А.Е.¹,
Горелов И.И.¹, Беликов В.Л.², Сливин О.А.³

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Северо-Западный Федеральный медицинский исследовательский
центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург,
Россия

² Федеральное казенное учреждение здравоохранения
«Медико-санитарная часть МВД России по г. Санкт-Петербургу
и Ленинградской области», Санкт-Петербург, Россия

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Ленинградская областная клиническая больница»,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
Мазурок Вадим Альбертович
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: vmazurok@mail.ru

*Статья поступила в редакцию 19.07.2016
и принята к печати 20.10.2016.*

Резюме

Нарушение функции желудочно-кишечного тракта играет важную роль в развитии и прогрессировании полиорганной недостаточности. Наиболее значимым фактором повреждения кишечника у пациентов в критическом состоянии является гипоперфузия его стенки. В статье представлены результаты клинико-морфологических исследований 9 пациентов отделений реанимации, скончавшихся от полиорганной недостаточности. У 5 пациентов стандартная терапия была дополнена энтеральным введением кислорода. Предлагаемая авторами методика интестинальной оксигенации — инсуффляция кислорода в желудочно-кишечный тракт — является доступным и безопасным способом профилактики и коррекции энтеропатии критических состояний.

Ключевые слова: интестинальная оксигенация, желудочно-кишечный тракт, гипоперфузия.

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2016; 3 (5): 42–52.

GUT INSUFFICIENCY IN CRITICAL ILLNESS: CLINICO-MORPHOLOGICAL FORMS, WAYS OF CORECTION

Mazurok V.A.¹, Antonova I.V.¹, Golovkin A.S.¹, Bautin A.E.¹,
Gorelov I.I.¹, Belikov V.V.², Slivin O.A.³

¹ Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Medical and sanitary unit of the Ministry of internal Affairs of Russia across St.-Petersburg and Leningrad region, Saint Petersburg, Russia

³ Leningrad regional clinical hospital, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Vadim A. Mazurok
Federal Almazov North-West Medical
Research Centre
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341
E-mail: vmazurok@mail.ru

Received 19 July 2016; accepted 20 October 2016.

Abstract

Dysfunction of the gastrointestinal tract is an important factor of the development and progression of multiple organ failure. Hypoperfusion of the intestinal wall is the most significant factor of intestinal damage in critically ill patients. This article presents the results of clinical and morphological studies of 9 patients of intensive care unit, died from multiple organ failure. In 5 patients the standard treatment was supplemented with enteral introducing of oxygen. The proposed technique — insufflation of oxygen in the gastrointestinal tract — is a simple and safe way to prevent and correct gut insufficiency in critical illness.

Key words: intestinal oxygenation, gastrointestinal tract, hypoperfusion.

For citation: Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2016; 3 (5): 42–52.

Введение

Массив накопленных свидетельств о физиологической значимости нормального функционирования ЖКТ для здорового организма, и роли его расстройств в формировании органных и полиорганных нарушений не нуждается в дополнительных доказательствах. «Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) — один из первых поражается при шоке и последний, кому уделяют внимание»: так расставляют акценты авторы статьи «Кишечник — мотор полиорганной дисфункции» [1]. Тем не менее, за десять лет, прошедших с момента этой публикации, в приоритетах лечения больных в критических состояниях едва ли что-то кардинально изменилось. Мы осознаем важность и умеем глубоко оценивать состояние системы кровообращения, владеем методами диагностики нарушений системы внешнего дыхания, успешно мониторируем функциональное и морфологическое состояние почек, печени, системы гемостаза и... почти ничего не знаем о желудочно-кишечном тракте. Суждение

о развитии «кишечной недостаточности» базируется на констатации тех или иных очевидных клинических признаков: пареза, вздутия, диареи, режее абдоминальной гипертензии, тогда как биохимические (т.е. цифровые!) показатели остаются востребованы, прежде всего, увлеченными проблемой авторами научных исследований.

Морфофункциональные причины дисфункции ЖКТ при критических состояниях

Специфическое анатомическое строение системы микроциркуляции кишечных ворсинок обуславливает раннее развитие их кислородного голодания при критических состояниях. Артериальный приток к ворсинке и венозный отток от нее происходят в противоположных направлениях. Такое расположение сосудов (Рис. 1) предрасполагает к шунтированию большого количества кислорода крови из артериол в прилегающие вены. Причем по такому «короткому пути» (не достигая вершины ворсинки) может циркулировать до 80% кислорода, обусловли-

Рисунок 1. (А) Нормальный вид ворсин толстого кишечника (по Mills S.E. Ed., Histology for Pathologists, 3rd ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2006). (Б) Система микроциркуляции ворсин кишечника. Объяснение в тексте

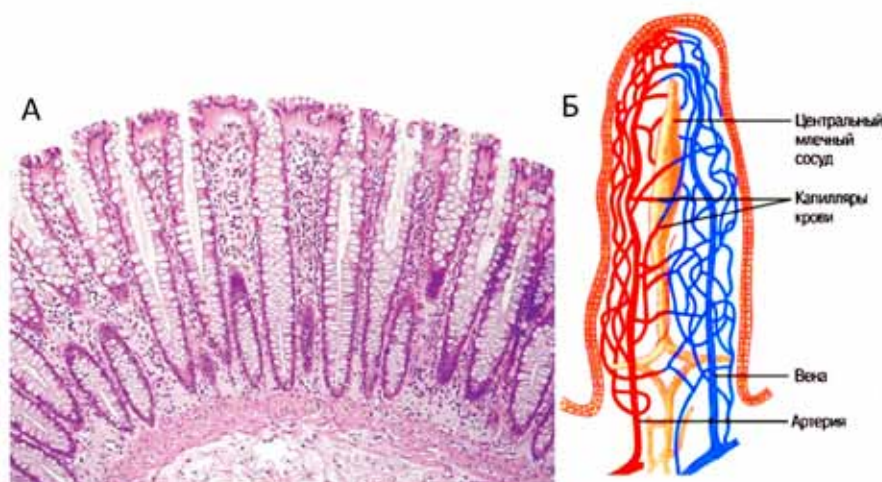
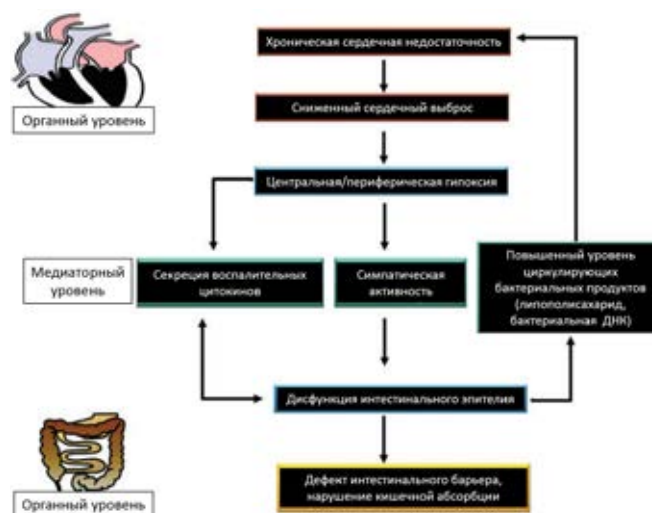


Рисунок 2. Схема причинно-следственных патофизиологических взаимодействий между патологией сердца и нарушением функции кишечника. Объяснение в тексте

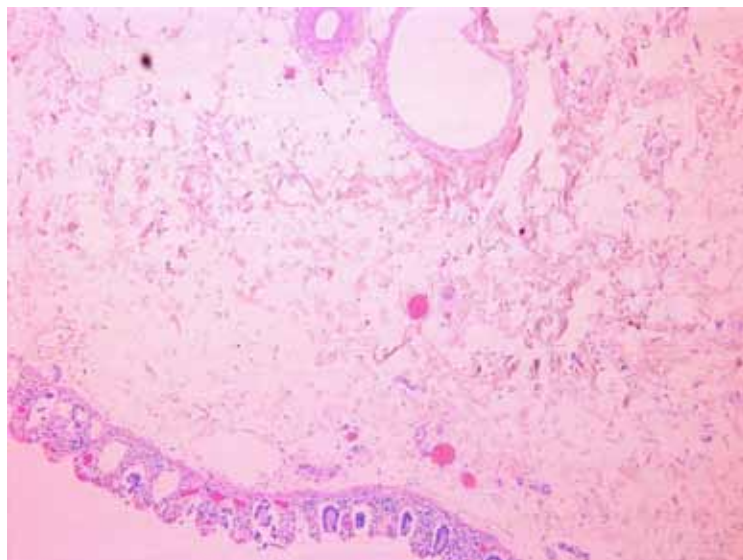


вая быстрое нарушение субстратно-энергетического обеспечения потребностей ворсинок [2]. Неизбежным следствием системных и микроциркуляторных гемодинамических расстройств (гиповолемии, сепсиса и т.п.) становится снижение кровотока и оксигенации слизистой пищеварительного тракта, приводящие к ишемии и разрушению ворсинок.

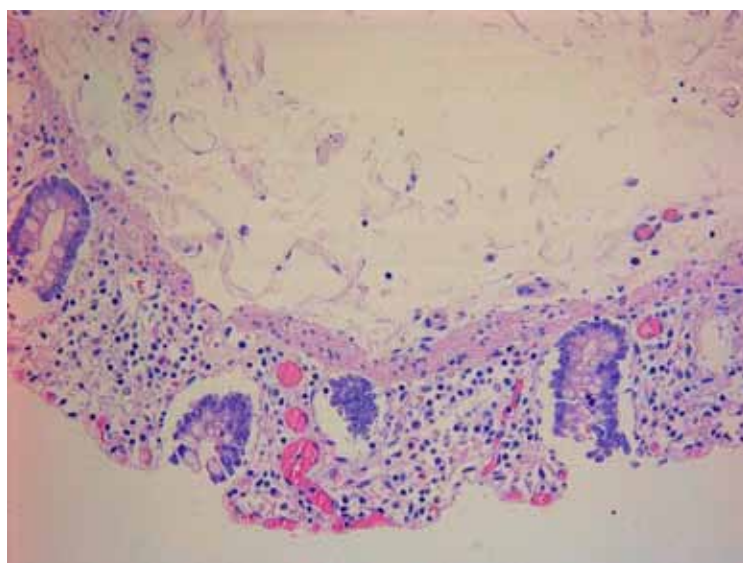
В равной мере такие нарушения запускаются и при синдроме малого сердечного выброса. В обзоре Rogler G. и Rosano G. «Сердце и кишечник» («The heart and the gut», 2014) [3] представлены типовые патофизиологические механизмы развития кишечной недостаточности у пациентов с заболеваниями сердца (Рис. 2). Недостаточность насосной функции миокарда через развитие центральной и перифери-

ческой гипоксии обуславливает повышение тонуса симпатической вегетативной нервной системы и секреции воспалительных медиаторов. Последние становятся причиной нарушения функции кишечного эпителия и повышения концентрации циркулирующих продуктов жизнедеятельности бактерий (в том числе, липополисахарида, бактериальной ДНК). Дисфункция эпителия ЖКТ нарушает целостность кишечного барьера и интестинальную абсорбцию. Притом, что известны и другие (внешние) причины нарушений проницаемости кишечного барьера — вирусы, лекарственные препараты, изменение в составе микрофлоры [4], — наиболее значимым фактором при критических состояниях является именно гипоперфузия кишки — следствие

**Рисунок 3-а. Больной №3, 54 года. ХСН, ДКМП, ФВ 20%, ТЭЛА, ДВС. Толстая кишка, х50.
Отек подслизистой, атрофия слизистой**



**Рисунок 3-б. Больной №3, 54 года. ХСН, ДКМП, ФВ 20%, ТЭЛА, ДВС. Толстая кишка, х200.
Атрофия и десквамация эпителия**



сердечно-сосудистых заболеваний, любой острой ишемии кишечника и интоксикации энтероцита, в том числе в результате химиотерапии [4, 5].

Несмотря на известность причин и механизмов развития энтеропатии критических состояний, методов их коррекции в клинической практике немного. Классический вариант лечения предполагает применение антибактериальных препаратов против Грам(-) бактерий, поддержание перфузии кишечной стенки посредством использования катехоламинов и инфузионной терапии, а также раннее энтеральное питание. Причем трофологические эффекты энтерального питания (в обсуждаемом контексте — поддержание нормального функционирования энтероцитов и сохранение целостности кишечного

барьера) в полной мере проявляются лишь в случае использования специальных энтеральных смесей, содержащих необходимое сбалансированное количество макро- и микронутриентов.

С целью расширения существующих вариантов профилактики кишечной недостаточности и путей ее коррекции авторами настоящей статьи выполнено несколько десятков клинических исследований эффектов интестинальной оксигенотерапии у критических больных. Метод, предложенный более века назад профессором М. В. Ненцким (1847–1901) для лечения самых разных локальных и системных заболеваний, выглядит клинически перспективно, особенно, если вспомнить об открытии группой академика А.М. Уголева «Явления двустороннего

Таблица 1. Данные о включенных в исследование пациентах

Пациент, №	Группа	Диагноз	Длительность энтеральной оксигенации	Клиника энтеропатии
1, 46 лет, м	Контроль, 34 дня в ОРИТ	ИБС, ПИКС, ДКМП. ХСН II б ст., IV фк. ФВ 8%. ЭКМО 4 нед. СПОН, кахексия. Кардиальный фиброз печени	Нет	Да
2, 37 лет, м	Контроль, 14 дней в ОРИТ	ИБС, ПИКС, ДКМП, ФВ 16%, ХСН II а ст., IV фк. МН 3 ст. ТН 3 ст. ЛГ 3 ст.	Нет	Да
3, 54 лет, м	Контроль, 11 дней в ОРИТ	ХСН, ДКМП, ФВ 20%. ДВС, ТЭЛА	Нет	Нет
4, 67 лет, ж	Контроль, 66 дней в ОРИТ	ВПС, ПАК + АКШ, СПОН	Нет	Да
5, 34 лет, м	Исследование, 20 дней в ОРИТ	Рецидив и прогрессирование острого лейкоза. Агранулоцитоз. Химиорезистентность. Тотальная пневмония, тяжелый сепсис, септический шок	14 дней (5-6 л/сут)	Нет
6, 72 лет, ж	Исследование, 13 дней в ОРИТ	ПИКС, ДКМП, ХСН, ФВ <20% СПОН, анасарка. ОНМК ствола	8 дней (4,5-5 л/сут)	Нет
7, 65 лет, м	Исследование, 13 дней в ОРИТ	ИБС, ОИМ, ГБ III ст., СПОН. Гангренозный холецистит. Гнойное расплавление забрюшинной клетчатки. Рецидивирующие кровотечения	4 дня (3-4 л/сут)	Да
8, 42 лет, м	Исследование, 22 дня в ОРИТ	Цирроз печени. Бактериально-грибковый сепсис. СПОН	21 день (3-4 л/сут)	Нет
9, 48 лет, ж	Исследование, 55 дней в ОРИТ	Синдром Бада-Киари. Цирроз печени. Асцит	23 дня (5-6 л/сут)	Нет

ИБС — ишемическая болезнь сердца; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; ДКМП — дилатационная кардиомиопатия; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФВ — фракция выброса; ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; ВПС — врожденный порок сердца; ПАК — протезирование аортального клапана; АКШ — аортокоронарное шунтирование; СПОН — синдром полиорганной недостаточности; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ГБ — гипертоническая болезнь.

дыхания энтероцитов млекопитающих в нормальных условиях», выполненного в условиях эксперимента [6]. Суть открытия заключается в доказательстве, что энтероциты способны получать кислород не только из крови (базолатерально), но и напрямую из просвета кишечника (апикально). Несмотря на существование огромного количества публикаций, посвященных энтеральной оксигенации, выхо-

лощенной со временем в широкую популяризацию кислородных коктейлей в различных отраслях медицины, ее прикладное значение в лечении критических больных практически не оценивалось.

С учетом вышеизложенного, **целью** настоящей работы является демонстрация клинических и морфологических проявлений энтеропатии критических состояний и возможных методов ее коррекции.

Рисунок 4-а. Больной №2, 37 лет. ПИКС, ФВ 16%. Тонкая кишка, x100. Разрушение ворсин, десквамация эпителия

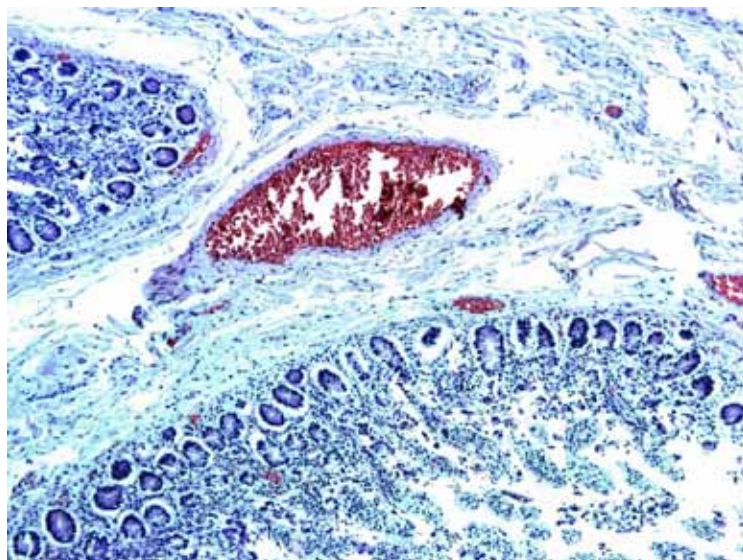
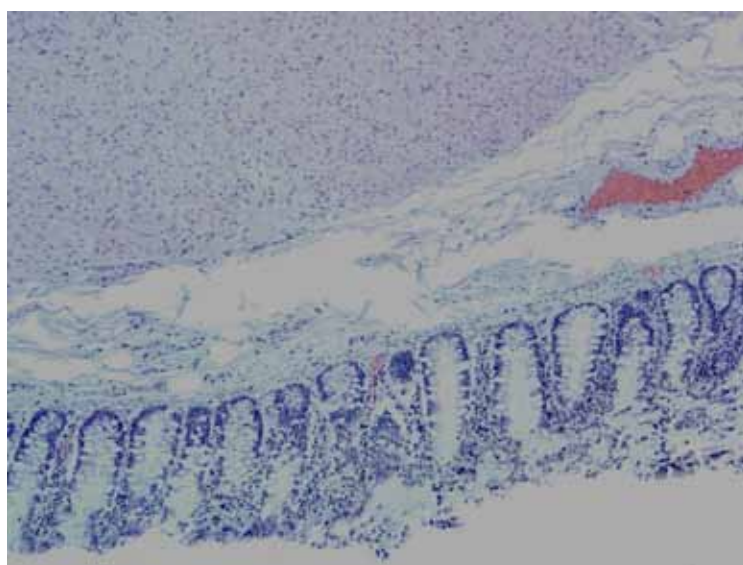


Рисунок 4-б. Больной №2, 37 лет. ПИКС, ФВ 16%. Толстая кишка, x200. Разрушение ворсин, десквамация эпителия



Материал и методы.

Представлены результаты клинико-морфологических исследований 9 пациентов реанимационных отделений, скончавшихся от полиорганной недостаточности инфекционной (сепсис и септический шок) и неинфекционной (малый сердечный выброс) природы (Табл. 1).

Согласно представленным в табл. 1 данным, исследуемых пациентов при жизни разделили на две группы: в группе контроля (4 наблюдения) больные получали традиционную для основной патологии и ее осложнений терапию, в исследуемой группе (5 человек) проводимое лечение дополняли энтеральной оксигенотерапией.

Метод энтеральной оксигенации предполагал медленное постоянное (дни, недели) введение кислорода в тонкую кишку через назоинтестинальный зонд в объеме 3-6 литров в сутки. Для доставки кислорода в кишечник использовали мягкий полиуретановый назоинтестинальный зонд для энтерального питания Нутритьюб Интестинал (Б. Браун, Германия). Зонды устанавливали самостоятельно без эндоскопического контроля по струне, обработанной силиконовой смазкой. Утяжеленный наконечник зонда облегчал кишечное размещение и предупреждал его ретроградную (в желудок) дислокацию.

В качестве маркера развития кишечной дисфункции оценивали наличие клинических признаков

Рисунок 5-а. Больной №1, 46 лет. ПИКС, ФВ 8%, ЭКМО 4 недели. Тонкая кишка, x100: повреждение слизистой, очаговая атрофия

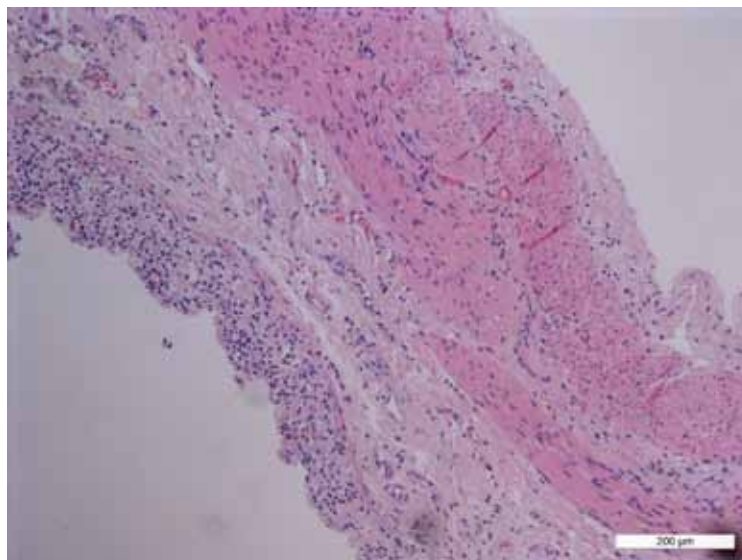
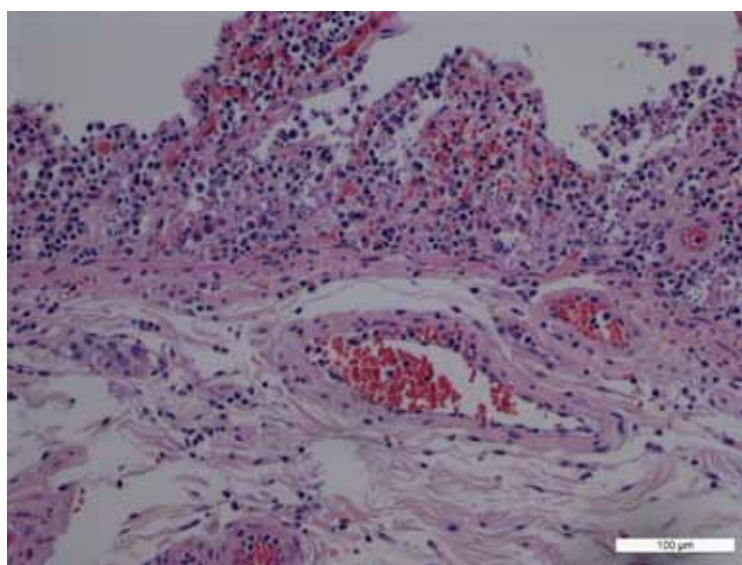


Рисунок 5-б. Больной №1, 46 лет. ПИКС, ФВ 8%, ЭКМО 4 недели. Толстая кишка, x200: некроз слизистой и полиморфноклеточная воспалительная инфильтрация



энтеропатии (снижение перистальтики, вздутие кишечника, нарушение стула), морфологические изменения в стенке кишечника оценивали посмертно посредством микроскопии (микроскоп «Axio Observer» (Carl Zeiss, Германия) тонкой и толстой кишки.

Результаты и обсуждение

Анатомические изменения структуры тонкой и толстой кишки, выявленные при микроскопическом исследовании у скончавшихся пациентов контрольной группы, представлены на рисунках 3-5.

Согласно данным микроскопического исследования, у пациентов контрольной группы отмечались типовые нарушения стенки тонкой и толстой кишки: разрушение структуры ворсин, десквамация

эпителия, очаговая атрофия слизистой оболочки. Такие изменения характерны для энтеропатии критических состояний вследствие описанных особенностей строения микроциркуляторного русла слизистой кишечной трубки, предопределяющих легкость развития кислородного голодания энтероцитов.

Микроскопическая картина кишечной стенки у скончавшихся пациентов исследуемой группы представлена на рисунках 6-7.

Согласно данным микроскопического исследования, у пациентов, получавших энтеральную оксигенотерапию, морфологические изменения стенки тонкой и толстой кишки выражены в меньшей степени, анатомическая структура ворсин в значительной степени сохранена.

Рисунок 6-а. Больная №6, 72 года. ОНМК ствола, ХСН, ФВ <20%. Энтеральная оксигенация 8 дней по 4,5-5 л O₂ в сутки. Тонкая кишка x200: сохранная анатомическая структура слизистой

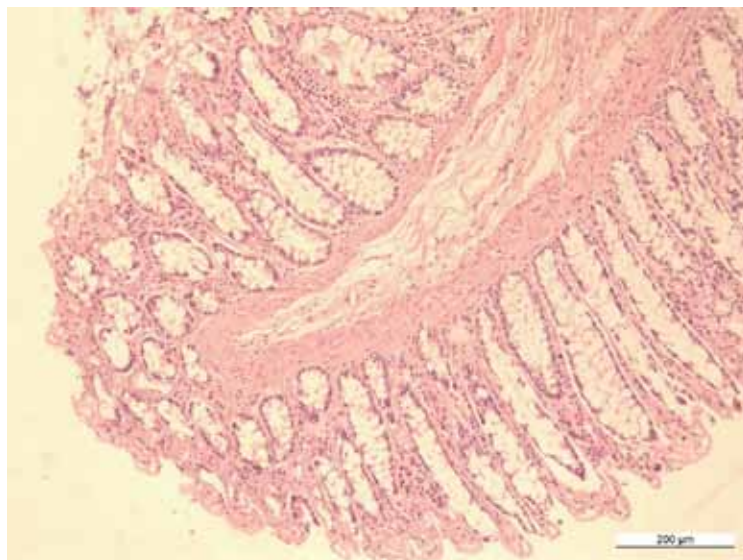
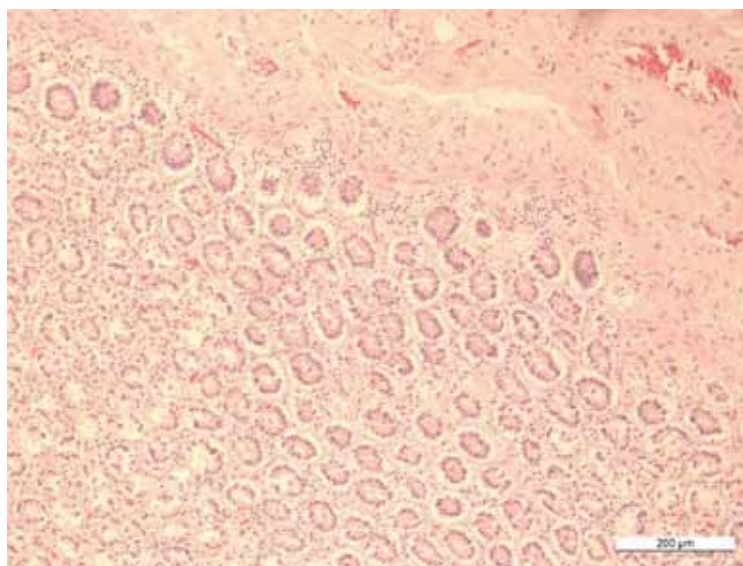


Рисунок 6-б. Больная №6, 72 года. ОНМК ствола, ХСН, ФВ <20%. Энтеральная оксигенация 8 дней по 4,5-5 л O₂ в сутки. Толстая кишка x200: сохранная анатомическая структура слизистой



В контексте обсуждения полученных результатов следует отметить, что представленные микрофотографии принадлежали пациентам (Табл. 1), имевшим практически инкурабельные заболевания (ОНМК в области ствола головного мозга на фоне хронической сердечной недостаточности с фракцией выброса левого желудочка <20%; постинфарктный кардиосклероз и дилатационная кардиомиопатия с чрезвычайно низкой фракцией выброса; бактериально-грибковый сепсис и инвазивный микоз ЦНС; обширное гнойное расплавление клетчатки забрюшинного пространства; панцитопения в результате химиотерапии рецидива острого лейкоза и т.п.). Важно, однако, указать, что при значительной длительности нахождения

больных в критических состояниях (дни, недели), у пациентов из исследуемой группы (получавших постоянную инсуффляцию кислорода в кишечник) до последних часов жизни не было грубых нарушений газообмена, сохранялась перистальтика кишечника, не было проблем с усвоением пищи и стулом, что свидетельствовало о функциональной состоятельности ЖКТ (Табл. 1).

Возвращаясь к проблеме высокого риска развития кишечной дисфункции у пациентов в критических состояниях, приведем наглядный, хотя и частный, пример. Формирование некротических изменений толстого кишечника у детей раннего возраста после коррекции врожденных (например, Тетрады Фалло) пороков сердца, когда наложение

Рисунок 7-а. Больной №5, 34 года. Острый лейкоз, панцитопения, двусторонняя тотальная пневмония. Энтеральная оксигенация 14 дней по 5-6 л O_2 в сутки. Тонкая кишка x200: в значительной степени сохранная анатомическая структура ворсин

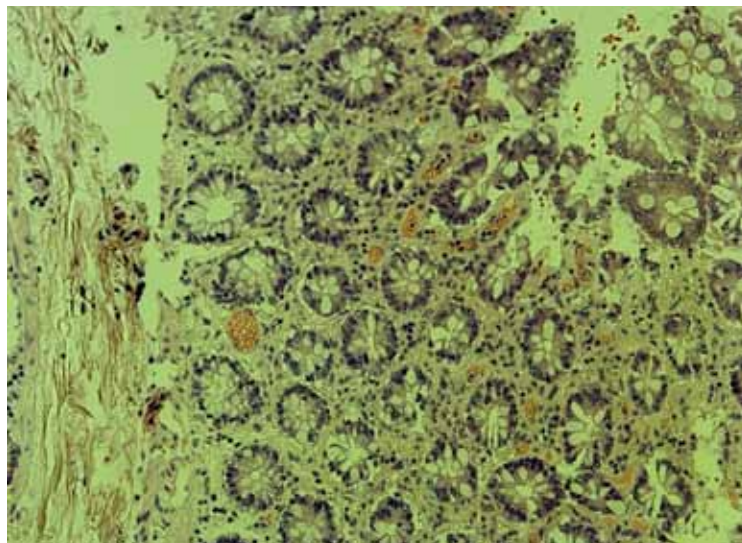
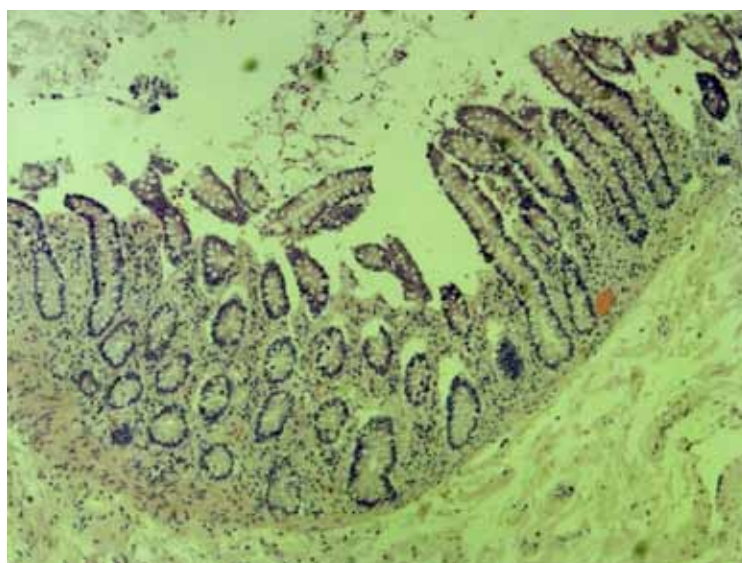


Рисунок 7-б. Больной №5, 34 года. Острый лейкоз, панцитопения, двусторонняя тотальная пневмония. Энтеральная оксигенация 14 дней по 5-6 л O_2 в сутки. Тонкая кишка x200: в значительной степени сохранная анатомическая структура ворсин



временного шунта (шунт Blalock Taussig) между дугой аорты и легочной артерией для обогащения легочного кровотока (Рис. 8) может приводить к обкрадыванию системного кровотока (по сути, синдрому малого сердечного выброса) с преимущественной ишемизацией кишечника (Рис. 9).

Накопленный нами опыт, отраженный в нескольких публикациях [7–12], свидетельствует о значительных позитивных клинических эффектах энтеральной оксигенотерапии. Настоящая публикация представляет результаты, подтверждающие, что ЖКТ рано и глубоко повреждается при критических состояниях. Не вызывающим сомне-

ние фактом является то, что кишечник способен всасывать большие количества кислорода, при этом инсuffляция кислорода в кишечник: 1) безопасна, 2) стимулирует перистальтику, 3) способствует сохранению структуры кишечного эпителия, 4) непредсказуемо повышает системную оксигенацию.

Заключение

Полученные данные следует интерпретировать двояко. Во-первых, они привлекают внимание к проблеме уязвимости желудочно-кишечного тракта при критических состояниях, и гипотетическим путям профилактики и терапии нарушений

Рисунок 8. Тетрада Фалло, вариант паллиативной коррекции. Объяснение в тексте

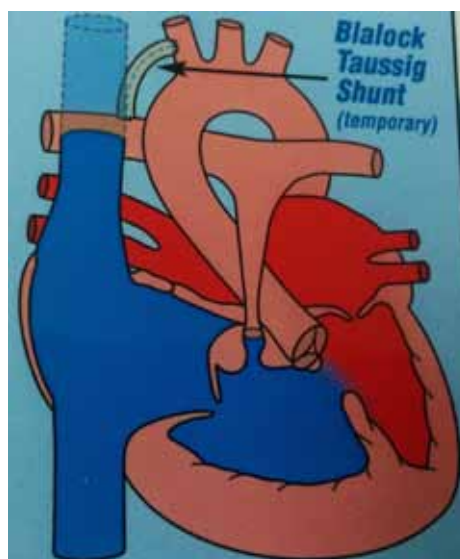


Рисунок 9. Больная Н., 16 дней. Тетрада Фалло, брахиоцефально-пульмональный шунт. Язвенно-некротический энтероколит, резекция кишки, энтеростомия. Объяснение в тексте



основных и непищеварительных функций ЖКТ. Во-вторых, служат клинко-морфологическим подтверждением сделанного группой академика А.М. Уголева открытия — энтероциты способны потреблять кислород не из крови, а напрямую из просвета кишечника и посредством этого сохранять свою жизнеспособность. Принимая во внимание, что энерго-субстратное обеспечение энтероцитов на 50–80% определяется поступлением кислорода и нутриентов напрямую из просвета кишки [13], продемонстрированную возможность нормализации рН кишечной стенки и восстановления ее структурной целостности в результате использования оксигенированных растворов в клинических исследованиях [14, 15], введение кислорода в кишечник у критических больных может в перспек-

тиве иметь весьма широкие показания и оправдывает проведение дальнейших исследований.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Leaphart CL, Tepas JJ 3rd. The gut is a motor of organ system dysfunction. *Surgery*. 2007; 141(5):563-569.
2. Crenn P, Coudray-Lucas C, Thuillier F et al. Postabsorptive plasma citrulline concentration is a marker of absorptive enterocyte mass and intestinal failure in humans. *Gastroenterology*. 2000; 119(6):1496-1505.

3. Rogler G, Rosano G. The heart and the gut. *Eur Heart J*. 2014; 35(7):426-430.
4. Derikx JP, van Waardenburg DA, Thuijls G et al. New insight in loss of gut barrier during major non-abdominal surgery. *PLoS One*. 2008; 3(12):e3954.
5. Hanssen SJ, Derikx JP, Vermeulen Windsant IC et al. Visceral injury and systemic inflammation in patients undergoing extracorporeal circulation during aortic surgery. *Ann Surg*. 2008; 248(1):117-125.
6. International Association of Scientific Discoveries Authors based on the results of scientific expertise of application for discovery № A-147 from 19 January 1998. (№ OT-12022 from 25 May 1990). In Russian [Международная ассоциация авторов научных открытий на основании результатов научной экспертизы заявки на открытие № A-147 от 19 января 1998 г. (№ OT-12022 от 25 мая 1990 г.)].
7. Belikov VL, Mazurok VA, Slivin OA et al. Common questions about the intestinal oxygenation. *Intensive Care Herald=Vestnik Intensivnoy terapii*. 2014; 5:66-69. In Russian. [Беликов В.Л., Мазурок В.А., Сливин О.А., и др. К вопросу об интестинальной оксигенации. *Вестник интенсивной терапии*. 2014; 5:66-9].
8. Mazurok VA, Belikov VL, Slivin OA et al. Extrapulmonary oxygenation: modern view on the old ideas. *Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov=Vestnik Severo-Zapadnogo Gosudarstvennogo Medicinskogo Universiteta im. I.I. Mechnikova*. 2013; 5(3):119-127. In Russian [Мазурок В.А., Беликов В.Л., Сливин О.А., и др. Внелегочная оксигенация современный взгляд на старые идеи. *Вестник Северо-Западного Государственного Медицинского Университета им. И.И. Мечникова*. 2013; 5(3):119-127].
9. Mazurok VA, Belikov VL, Slivin OA et al. Improving the systemic oxygenation by enteral oxygen therapy. *Anesteziol Reanimatol.=Anesteziologiya i reanimatologiya*, 2014; 59(5):21-26. In Russian. [Мазурок В.А., Беликов В.Л., Сливин О.А., Лобач С.М. Возможности повышения системной оксигенации посредством энтеральной оксигенотерапии. *Анестезиология и реаниматология*. 2014; 59(5):21-26].
10. Mazurok V, Belikov V, Slivin O. Non-lung oxygenation: revising the old idea. *EJA*. 2013; 30(51):80-81.
11. Mazurok VA, Belikov VL, Slivin OA et al. Enteral oxygenation — an effective approach for the intestinal paresis resolve. *Anaesthesiology Intensive Therapy*. 2015; 47(1): 32-33.
12. Mazurok VA, Belikov VL, Slivin OA. Intestinal insufflation of small volume of oxygen increases systemic oxygenation in acute respiratory distress syndrome patients. *Eur. J Anaesthesiol*. 2015; 32:507-508.
13. Stocker R, Burgi U. Nutrition in the Critically ill: Facts and Controversies. *Critical Care International*. 1999; 9(6):10-14.
14. Gagarin VV, Timofeev VN et al. The usage of intestinal lavage, enteral oxygenation and hemosorption in the treatment of acute disorders of mesenteric blood flow. *Clinical Surgery=Klinicheskaya khirurgiya*. 1984; 2:41. In

Russian. [Ггарин В.В., Тимофеев В.Н. и др. Использование кишечного лаважа, энтеральной оксигенации и гемосорбции в лечении острых расстройств мезентериального кровотока. *Клиническая хирургия*. 1984; 2:41].

15. Mangiante G, Marini F, Acerbi A. et al. Postoperative ischemic ileocolitis in the elderly. Suggested therapy with intraluminal administration of oxygen and glutamine. *Chir. Ital*. 1994; 46(6): 80-85.

Информация об авторах:

Мазурок Вадим Альбертович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ;

Антонова Ирина Владимировна — к.м.н., доцент, заведующая патологоанатомическим отделением, старший научный сотрудник НИЛ патоморфологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ;

Головкин Алексей Сергеевич — д.м.н., старший научный сотрудник Группы генно-клеточной инженерии Института молекулярной биологии и генетики;

Баутин Андрей Евгеньевич — к.м.н., доцент, заведующий НИЛ анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ;

Горелов Илья Ильич — клинический ординатор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ;

Беликов Владимир Леонидович — начальник АРО ФКУЗ «МСЧ МВД России по г. Санкт-Петербургу и Ленинградской области»;

Сливин Олег Анатольевич — заместитель главного врача по неотложной помощи Ленинградской Областной Клинической больницы.

Author information:

Vadim A. Mazurok — MD, PhD, Professor and Chairman, Department of Anaesthesiology/Reanimatology, Institute of Medical Education, Federal Almazov North-West Medical Research Centre.

Irina V. Antonova — PhD, Associate Professor, Head of the Unit of Mordid Anatomy, Senior Researcher of the Laboratory of Pathomorphology, Federal Almazov North-West Medical Research Centre.

Alexey S. Golovkin — MD, PhD, Senior Researcher, Institute of Molecular Biology and Genetics, Federal Almazov North-West Medical Research Centre.

Andrey E. Bautin — MD, PhD, Associate Professor, Head of Laboratory for Anesthesiology and Intensive Care, Federal Almazov North-West Medical Research Centre.

Ilya I. Gorelov — resident of the Department of Anaesthesiology/Reanimatology, Institute of Medical Education, Federal Almazov North-West Medical Research Centre.

Vladimir L. Belikov — MD, Head of Anaesthesiology and ICU, Federal State health institution «The Medical-sanitary unit of the Ministry of Internal Affairs of Saint Petersburg and the Leningrad Region».

Oleg A. Slivin — MD, PhD, Deputy Chief Physician for Emergency, Leningrad regional clinical hospital.

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ, РОЖДЕННЫХ ВНУТРИУТРОБНОЙ ЗАДЕРЖКОЙ РОСТА

Иванов Д.О.¹, Козлова Л. В.², Деревцов В.В.³, Прийма Н.Ф.³

¹ Федеральное Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Совет Федерации Федерального Собрания Российской Федерации

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный Федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Деревцов Виталий Викторович
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: VitalyDerevtsov@gmail.com

Статья поступила в редакцию 11.07.2016
и принята к печати 01.10.2016.

Резюме

В статье представлена оценка состояния сердечно-сосудистой системы у детей, рожденных с внутриутробной задержкой роста (ВЗР), в сравнении с детьми, рожденными без ВЗР, в динамике неонатального периода жизни. У детей, рожденных с ВЗР, в раннем неонатальном периоде жизни снижение амплитуды зубца Р, ускорение предсердножелудочковой проводимости, снижение амплитуды зубца Т, прогиб передней створки митрального клапана встречался чаще, диастолический и систолический диаметры левого желудочка (ЛЖ) уменьшены, фракция укорочения и фракция выброса ЛЖ — повышены, в сравнении с детьми, рожденными без ВЗР (меньше, чем у практически здоровых новорожденных). Ударный и минутный объемы снижены, толщина миокарда задней стенки ЛЖ уменьшена, толщина межжелудочковой перегородки увеличена. Скорость трансмитрального кровотока — снижение величин пика Е и пика А, которые практически сопоставимы. Скорость транстрикуспидального кровотока — пик Е снижен, пик А преобладал. Скорость трансаортального кровотока снижена. К концу неонатального периода жизни у детей, рожденных с ВЗР, симпатические влияния усилились. Значительно увеличилась амплитуда зубца Р; сохранялось ускорение предсердножелудочковой проводимости; отмечались увеличение амплитуды зубца Т и уменьшение длительности интервала T_1T , укорочение электрической систолы, росло нарушение обменных процессов в миокарде. Несмотря на высокие адаптационные, регенераторные способности сердца у новорожденных, при ВЗР имеют место нарушения функций миокарда и вегетативной регуляции сердечной деятельности, закладывающие основу патологии.

Ключевые слова: новорожденные, внутриутробная задержка роста, функции миокарда, вегетативная дисфункция.

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2016; 3 (5): 53–63.

ASSESSMENT OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM STATE IN NEWBORNS WITH INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION

Ivanov D.O.¹, Kozlova L.V.², Derevtsov V.V.³, Priyma N.F.³

¹ Federal state budgetary institution of higher professional education «Saint Petersburg State Pediatric Medical University» of the ministry of healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

² The Council of Federation of the Federal Assembly of the Russian Federation

³ Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Vitaly V. Derevtsov
Federal Almazov North-West Medical
Research Centre
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341
E-mail: VitalyDerevtsov@gmail.com

Received 11 July 2016 ; accepted 01 October 2016.

Abstract

Assessment of the state of the cardiovascular system of children born with intrauterine growth restriction (IGR) compared to children without IGR in given in the article in the neonatal period dynamics. Children born with IGR in the early neonatal period decrease of the amplitude of the P-wave, atrioventricular conductivity acceleration, decrease of the amplitude of the T-wave, mitral valve anterior cusp flexure in children born with IGR more often than in Diastolic and systolic diametres of the left ventricle were decreased in children born with IGR, shortening fraction and ejection fraction of the left ventricle were increased compared to children born without IGR (lower than in healthy newborns). Stroke volume, cardiac output and thickness of the posterior wall of the left ventricle were decreased while thickness of the inter-ventricular septum was increased. Transmittal bloodstream speed was characterized by a decrease in the E peak value and A peak value, which are comparable. Speed of transtricuspid bloodstream expressed by E peak was decreased, while A peak prevailed. Transaortic bloodstream speed was also decreased. By the end of the neonatal period of life children born with IGR had more expressed sympathetic. Amplitude of P wave increased significantly. Acceleration of atrioventricular conduction persisted, increase of the amplitude of the T wave was registered alongside with decrease of the duration of the T₁T interval, shortening of the electrical systole and growth of myocardial metabolism disturbance. In spite of high adaptive and regenerative functions of the heart in newborns with IGR, disturbance of myocardial functions and vegetative regulation providing the basis for pathology are registered.

Key words: newborns, intrauterine growth restriction, functions of the myocardium, vegetative dysfunction.

For citation: Translyatsionnaya meditsina= Translational Medicine. 2016; 3 (5): 53–63.

Введение

В настоящее время не угасает интерес ученых к вопросам функционирования сердечно-сосудистой системы у детей с неблагоприятным течением перинатального периода. Повреждающие факторы, в том числе и при внутриутробной задержке роста (ВЗР), действующие во время беременности, реализуются через систему мать-плацента-плод, определяя постна-

тальное состояние сердечно-сосудистой системы [1–9 и др.]. Однако проблема, в связи с неоднозначными взглядами ученых на вопросы ВЗР [5, 9], морфофункциональными особенностями сердца и процессов регуляции его деятельности, нарушение которых — основа патологии сердечно-сосудистой системы не только в периоде новорожденности, но и в том числе у детей, рожденных с ВЗР, остается актуальной.

Цель

Изучить особенности функционального состояния сердечно-сосудистой системы у новорожденных, имеющих ВЗР.

Материалы и методы

Под наблюдением в возрасте 2–3 суток жизни находились 166 новорожденных, из них 72 (25 мальчиков и 47 девочек) ребенка, рожденных с ВЗР (1 группа), и 69 (34 мальчика и 35 девочек) детей, рожденных без ВЗР (2 группа). Практически здоровые новорожденные, 25 (12 мальчиков и 13 девочек) детей, составили 3 группу. В динамике месяца жизни удалось пронаблюдать за 156 пациентами, из них 66 (24 мальчика и 42 девочки) детей 1 группы, 65 (33 мальчика и 32 девочки) детей 2 группы, 25 (12 мальчиков и 13 девочек) детей 3 группы.

Набор материала осуществлялся на базе отделения физиологии новорожденных Перинатального центра ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия. Исключали детей, имеющих ВЗР, обусловленную наследственными и инфекционными факторами, а также добровольно покинувших исследование.

Обследованные дети 1 группы и новорожденные 2 группы рождены при сроке гестации 37–42 недели, от матерей средний возраст которых в 1 группе составил $(29,51 \pm 4,99)$ лет, во 2 группе — $(28,44 \pm 4,09)$ лет. При рождении масса тела — $(2678,01 \pm 242,06)$ г и $(3343,62 \pm 365,87)$ г, длина тела — $(48,96 \pm 1,42)$ см и $(51,83 \pm 1,84)$ см соответственно у детей 1 группы и у пациентов 2 группы. Симметричный тип ВЗР диагностирован у 15 (20,83%) новорожденных, асимметричный тип ВЗР — у 57 (79,17%) пациентов 1 группы. Церебральная ишемия I — II степени тяжести имела место у 62,28% новорожденных, рожденных с ВЗР (в сравнении с 47,83% у детей 2 группы). В клинической картине у детей 1 группы высоким процентом представлен синдром вегето-висцеральных нарушений (у 38,3%) (у 45,46% детей 2 группы). Дети 3 группы рождены вагинально при сроке гестации 39–40 недель от практически здоровых матерей, средний возраст которых составил 22–24 года. Беременность у женщин протекала благоприятно. При рождении у детей 3 группы масса тела составила 3200–3800 г, длина тела — 51–56 см. Неонатальный период жизни протекал без особенностей.

Использовали клинико-anamnestические, физиологические, электрофизиологические, ультразвуковые, статистические методы. Оценивали анамнез, функционирование вегетативной нервной и сердечно-сосудистой систем у детей на основании данных

кардиоинтервало- и электрокардиографических исследований, эхокардиографии с доплерографией, выполненных по стандартным методикам.

Подобраны статистически равнозначные выборочные совокупности, воспроизводящие генеральную совокупность. Оценивали достоверность различий показателей между группами с установлением t-критерия Стьюдента в случаях, когда данные исследования подчинялись закону нормального распределения Гаусса (критерий Шапиро-Вилкса, $p < 0,05$). Использовали непараметрические критерии Манна-Уитни, Вилкоксона в случаях, когда данные исследования не соответствовали нормальному закону распределения. Статистический анализ данных проводили с использованием пакета компьютерных программ для статистического анализа StatSoft Statistica v 10.

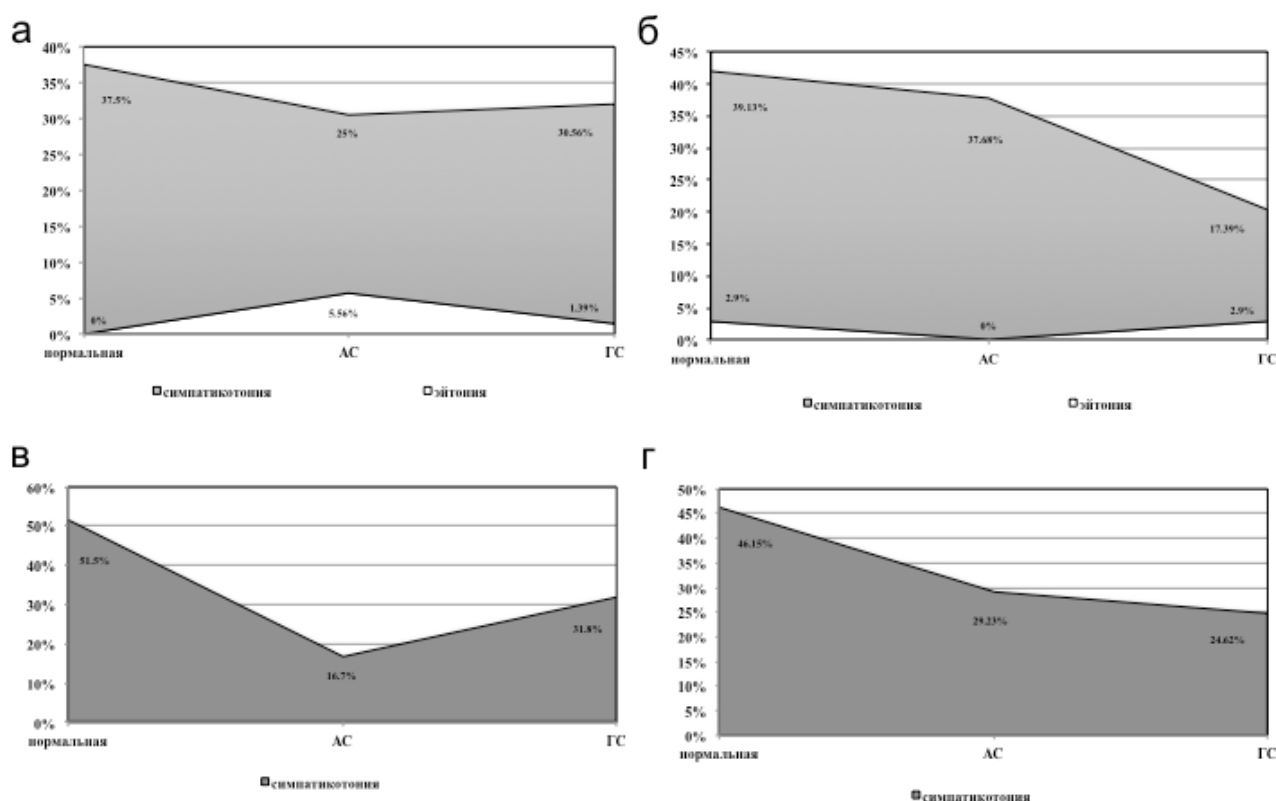
Результаты и их обсуждение

Значительный вклад в развитие цереброваскулярного синдрома вносит дисфункция ЦНС, ее вегетативного отдела. Проявления вегетативной дисфункции у детей, рожденных с ВЗР, уже в раннем неонатальном периоде жизни представлены в основном изменениями сердечно-сосудистой системы (у 38,3%). Васкулярные расстройства разной степени выраженности в виде нарушений микроциркуляции и периферической гемодинамики, проявляющиеся изменениями окраски кожи (бледность или покраснение кожных покровов) и характера дермографизма (преобладал «белый» дермографизм), «мраморностью» рисунка кожи и акроцианозом, проходящим цианозом, охлаждением дистальных отделов конечностей, вегетативными пятнами Труссо, выявлены у 31,94% детей 1 группы. Нарушения микроциркуляции, сочетавшиеся с лабильностью пульса, изменением звучности кардиальных тонов, функциональным систолическим шумом регистрировались у 54% детей.

В динамике наблюдения вегетативные нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы у новорожденных, рожденных с ВЗР, фиксировались в 3,8 раза чаще, чем у детей, рожденных без ВЗР. Отметим, что мраморность рисунка кожи исчезла у 2 (3,03%) детей, усилилась у 9 (13,64%) пациентов, появилась у 20 (30,3%) наблюдаемых. Имели место ранее не отмеченные, вегетативные отклонения со стороны желудочно-кишечного тракта у 25% детей.

Анализируя связь вегетативной реактивности и вегетативной регуляции ритма сердца на 2-е — 3-и сутки жизни у детей 1 группы и у новорожденных 2 группы выявили значительное преобладание симпатических влияний (рис. 1). Данные кардио-

Рисунок 1. Связь вегетативной реактивности и вегетативной регуляции ритма сердца у детей



Примечание: АС ВР — асимпатикотоническая вегетативная реактивность, ГС ВР — гиперсимпатикотоническая вегетативная реактивность. а — дети 1 группы на 2-3 сутки жизни, б — дети 2 группы на 2-3 сутки жизни, в — дети 1 группы 1 месяц жизни, г — дети 2 группы 1 месяц жизни.

интервалограмм показали, что среднее значение показателя AM_0 ($38,38 \pm 12,58$) у детей 1 группы сопоставимо с аналогичным показателем у детей 3 группы ($38,6 \pm 6,22$) и меньше ($p < 0,05$), чем у детей 2 группы ($42,22 \pm 12,13$). На наш взгляд, этот феномен обусловлен лечением беременных, имевших ВЗР. Таким образом, несмотря на отягощенность анамнеза дети 1 группы, в сравнении с детьми 3 группы, имели практически сопоставимые показатели, характеризующие симпатическую активность.

Высокий процент при гиперсимпатикотонии (у 30,56%) и эйтонии (у 1,39%) гиперсимпатикотонической (у 31,95%) вегетативной реактивности у детей 1 группы свидетельствовал о преобладании напряжения ограниченных симпатических влияний. Особенно следует акцентировать внимание у детей 1 группы на хоть и меньшем, в сравнении с детьми 2 группы, но высоком проценте при гиперсимпатикотонии (у 25%) и эйтонии (у 5,56%) асимпатикотонической (у 30,56%) вегетативной реактивности (рис. 1).

Подтверждение того, что миокард и процессы регуляции сердечной деятельности наряду с центральной нервной системой являются чувствительными к повреждающим факторам, получили при

анализе и электрокардиографических данных. Так, у детей, рожденных с ВЗР, в сравнении с детьми, рожденными без ВЗР, несмотря на более низкую активность симпатического отдела вегетативной нервной системы, имели место сопоставимое среднее значение показателя ЧСС, меньшее среднее значение амплитуды зубца Р ($1,28 \pm 0,46$ мм), меньшие средние значения длительности интервала PQ ($0,088 \pm 0,01$ с), меньшее среднее значение амплитуды зубца Т ($1,33 \pm 0,68$ мм) (табл. 1). Этот феномен связан с повреждением миокарда в результате гипоксии ($p < 0,05$).

У детей, рожденных с ВЗР, меньшее среднее значение длительности интервала QT — ($0,24 \pm 0,04$ с) (в сравнении с детьми 2 группы — ($0,25 \pm 0,04$ с)) — указывало на укорочение электрической систолы. Фазовый анализ структуры длительности интервалов QT у детей 1 группы и у детей 2 группы свидетельствовал об увеличении средних значений длительности интервалов QT_1 , отражающего замедление фазы возбуждения миокарда желудочков, и уменьшении средних значений длительности интервалов T_1T , указывающего на ускорение фазы прекращения возбуждения миокарда желудочков (табл. 1). В электрической систоле у всех обследованных

Таблица 1. ЭКГ-показатели у новорожденных

показатель	2 — 3 сутки жизни		
	1 группа (n=72)	2 группа (n=69)	3 группа (n=25)
частота сердечных сокращений, уд/мин	144,21±25,77	142,62±18,88	136,4±30,32
длительность сердечного цикла, с	0,43±0,08	0,43±0,05	0,44±0,005
амплитуда зубца Р, мм	1,28±0,46	1,53±0,5*	1,8±0,3
ширина зубца Р, с	0,046±0,007	0,05±0,01	0,05±0,006
длительность интервала PQ, с	0,088±0,01	0,096±0,015*	0,099±0,01
длительность комплекса QRS, с	0,05±0,009	0,05±0,009	0,05±0,001
амплитуда зубца Т, мм	1,33±0,68	1,45±0,85	2,1±0,2
длительность интервала QT, с	0,24±0,04	0,25±0,04	0,26±0,003
длительность интервала QT ₁ , с	0,13±0,02	0,13±0,03	0,12±0,003
длительность интервала T ₁ T, с	0,12±0,03	0,12±0,03	0,14±0,003
	1 месяц жизни		
	1 группа (n=66)	2 группа (n=65)	3 группа (n=25)
частота сердечных сокращений, уд/мин	165,4±15,46**	160,88±20,17**	150,4±2,54
длительность сердечного цикла, с	0,37±0,04**	0,38±0,05**	0,42±0,02
амплитуда зубца Р, мм	1,4±0,61	1,33±0,43**	1,8±0,3
ширина зубца Р, с	0,05±0,009	0,05±0,0098	0,05±0,006
длительность интервала PQ, с	0,089±0,015	0,091±0,01**	0,099±0,01
длительность комплекса QRS, с	0,05±0,007	0,055±0,009	0,05±0,001
амплитуда зубца Т, мм	2,05±0,91**	2,05±0,93**	2,2±0,2
длительность интервала QT, с	0,24±0,03	0,24±0,04	0,258 ± 0,003
длительность интервала QT ₁ , с	0,13±0,02	0,13±0,03	0,12±0,002
длительность интервала T ₁ T, с	0,11±0,02**	0,11±0,03**	0,134±0,002

Примечание: для значений, отмеченных * $p < 0,05$ — между группами, ** $p < 0,05$ — в динамике наблюдения.

детей преобладала фаза возбуждения миокарда желудочков, что подтверждало нарушение восстановительных процессов в миокарде и связано с повреждением его вследствие гипоксии ($p < 0,05$). В тоже время у практически здоровых детей фаза прекращения возбуждения миокарда желудочков преобладала над фазой возбуждения миокарда желудочков.

У обеих групп детей доминировал правильный синусовый ритм сердца. Так, у детей 1 группы он составил 84,72% (в сравнении с 85,51% у детей 2 группы). Изменения функции автоматизма выявлялись у 55,55% пациентов и у 53,62% наблюдаемых соответственно. Более часто у детей, рожденных с ВЗР, имели место синусовые тахикардии (у

25%) (у 23,19% детей 2 группы), отмечены синусовые брадикардии (у 2,78%), синусовые аритмии (у 16,68%). Неполная блокада правой ножки пучка Гиса фиксировалась у 11,11% детей 1 группы и у 15,94% детей 2 группы. Частота выявления синдрома ранней реполяризации желудочков у детей сопоставима и составила соответственно 11,11% и 13,04%. Также обращает на себя внимание у детей 1 группы меньшая частота реполяризационных нарушений в сердечной мышце (у 40,28%) (у 56,52% детей 2 группы), что подтверждено и анализом соотношения фаз электрической систолы, где длительность интервала QT₁ преобладала над длительностью интервала T₁T у 37,7% (в срав-

Таблица 2. Морфо-гемодинамические параметры сердца у новорожденных

показатель, М±m	1 группа (n=62)	2 группа (n=48)	3 группа (n=25)
морфологические данные			
диаметр корня аорты, мм	9,89±1,33	9,93±1,32	9,4±0,2
РАК, мм	5,58±1,02	5,64±0,97	4,3±0,3"
диаметр ЛА, мм	7,24±0,74	7,48±0,81	8,6±0,2"
конечно-диастолический размер левого желудочка, мм	15,78±2,26	16,66±1,64*	17,5±0,8"
конечно-систолический размер левого желудочка, мм	10,42±1,82	10,9±1,25*	11,8±0,7"
толщина межжелудочковой перегородки, мм	3,73±0,69	3,75±0,54	3,4±0,2"
толщина задней стенки левого желудочка, мм	3,46±0,59	3,61±0,55	3,6±0,2"
фракция укорочения, %	32,16±4,8	31,96±4,03*	35–40%
фракция выброса, %	64,29±6,58	63,6±5,76*	65–75%
поперечный размер левого предсердия, мм	10,49±1,2	10,8±1,34	10,9±0,4
продольный размер левого предсердия, мм	12,61±1,44	12,75±1,54	
поперечный разрез правого предсердия, мм	11,63±1,67	11,92±1,96	11,4±0,5
продольный разрез правого предсердия, мм	12,7±1,55	13,23±1,87	
конечно-диастолический размер правого желудочка, мм	9,73±2,34	10,06±1,5	
толщина передней стенки правого желудочка, мм	2,56±0,39	2,6±0,35	3,6±0,4
гемодинамические данные			
частота сердечных сокращений, уд/мин	142±21,95	139,15±22,94*	128,79±5,3"
ударный объем, мл	4,62±0,81	5,2±1,2*	6,6±0,34"
минутный объем, л/мин	0,66±0,17	0,72±0,21*	0,85±0,04"
максимальные скорости кровотока через клапанные отверстия, зарегистрированные в режиме доплер-эхокардиографии			
пик Е на митральный клапан, м/с	0,59±0,13	0,64±0,16	0,78±0,05"
пик А на митральный клапан, м/с	0,6±0,12	0,65±0,13*	0,65±0,03
пик Е на трикуспидальный клапан, м/с	0,56±0,13	0,58±0,12	0,71±0,03"
пик А на трикуспидальный клапан, м/с	0,6±0,12	0,61±0,12	0,6±0,03
на аортальный клапан, м/с	0,84±0,11	0,89±0,14*	0,9±0,03"
на пульмональный клапан, м/с	0,88±0,15	0,93±0,17*	0,8±0,05
среднее давление в легочной артерии, мм. рт. ст.	19,69±7,18	17,79±2,9	-

Примечание: для значений, отмеченных * $p<0,05$ — между 1 и 2 группами, " $p<0,05$ — между 1 и 3 группами. Где, n — количество пациентов; М±m: М — среднее значение показателя, m — стандартное отклонение среднего значения показателя.

нении с 52,17% у детей 2 группы) и связано с проводимой терапией беременных. Укорочение длительности интервала QT зафиксировано у 26,39% детей, рожденных с ВЗР (у 23,19% детей 2 группы), а его удлинение, косвенно свидетельствующее о нарушении сократительной способности миокарда, — у 2,78% пациентов (в сравнении с 7,25% у детей 2 группы). Снижение вольтажа зубцов ЭКГ чаще имело место у детей 1 группы (у 16,67%) (у 13,04% детей 2 группы).

Кроме того, на ЭКГ выявлены изменения, обусловленные нейро-вегетативными нарушениями деятельности сердца. Так, миграция водителя ритма, замедление атриовентрикулярного проведения, указывали на наличие аритмогенного варианта ЭКГ, выявлялись у 15,28% детей 1 группы и у 14,49% детей 2 группы. Дистрофический вариант ЭКГ с характерным уменьшением интервала RR в сочетании с инверсией или снижением амплитуды зубца Т определялся у 34,72% детей 1 группы и у 26,09% детей 2 группы. Уменьшение длительности интервала RR, длительности интервала PQ, свидетельствующие о наличии тахикардального типа ЭКГ, регистрировались у 25% детей, рожденных с ВЗР, и у 23,19% детей, рожденных без ВЗР. Ваготонический тип ЭКГ с увеличением длительности интервала RR и длительности интервала PQ обнаружен у 2,78% детей 1 группы и у 4,35% детей 2 группы. Возникновение отмеченных ЭКГ-типов связано с нарушением трофических воздействий на сердце в результате гиперсимпатикотонии, приводящей к нарушению метаболизма в миокарде.

Анализ ЭхоКГ-данных в раннем неонатальном периоде у детей, рожденных с ВЗР, в сравнении с детьми, рожденными без ВЗР, показал, что сердце имело несколько удлиненную форму в направлении от основания к верхушке. Аневризма межпредсердной перегородки у обеих групп детей встречалась с одинаковой частотой. Так, у 2 (3,23%) детей 1 группы и у 2 (4,17%) детей 2 группы. Аномальный дренаж одной из легочных вен наблюдался только у 1 (1,61%) ребенка 1 группы. Прогиб передней створки митрального клапана чаще имел место у детей, рожденных с ВЗР. Так, его наблюдали у 6 (9,68%) детей 1 группы и только у 1 (2,08%) ребенка 2 группы, что объясняется в том числе и вегетативной дисфункцией. Дефекты межжелудочковой перегородки имели место у 6 (9,68%) детей 1 группы и у 6 (12,5%) детей 2 группы и преимущественно локализовались в мышечной части межжелудочковой перегородки. Дополнительные хорды и/или трабекулы в полости левого желудочка у обеих групп детей определялись практически в одинаковом проценте. Так, у 64,52% детей, рожденных

с ВЗР, и у 62,5% детей, рожденных без ВЗР. Межпредсердное сообщение функционировало у 32 (51,61%) детей 1 группы и у 31 (64,58%) ребенка 2 группы. Средние значения межпредсердных сообщений у детей также не различались и составили у детей 1 группы — $(2,4 \pm 0,99)$ мм, а у детей 2 группы — $(2,56 \pm 1,05)$ мм. Открытый артериальный проток имел место у 7 (11,29%) детей, рожденных с ВЗР, и у 7 (14,58%) детей, рожденных без ВЗР.

По данным ЭхоКГ-исследования у детей 1 группы фиксировалось меньшее, чем у детей 2 группы и у детей 3 группы, среднее значение диастолического диаметра левого желудочка (ЛЖ) — $(15,78 \pm 2,26)$ мм. Уменьшенным у детей 1 группы оказалось и среднее значение систолического диаметра ЛЖ — $(10,42 \pm 1,82)$ мм. Фракция укорочения миокарда ЛЖ у детей 1 группы, в сравнении с детьми 2 группы, имела большее среднее значение $(32,16 \pm 4,8\%)$, но меньшее, в сравнении с аналогичным показателем у детей 3 группы. Повышенным у детей 1 группы, в сравнении с детьми 2 группы, оказалось и среднее значение фракции выброса — $(64,29 \pm 6,58)\%$, но меньшим, чем у детей 3 группы. Среднее значение ударного объема у детей 1 группы, в сравнении с детьми 2 группы и с детьми 3 группы, снижено и составило $(4,62 \pm 0,81)$ мл. Минутный объем кровообращения — $(0,66 \pm 0,17)$ л/мин, таким образом его среднее значение оказалось меньше, чем у детей 2 группы и у детей 3 группы. Среднее значение толщины миокарда задней стенки ЛЖ у детей, рожденных с ВЗР, — уменьшено, в сравнении с детьми 2 группы и в сравнении с детьми 3 группы. А вот среднее значение толщины межжелудочковой перегородки у детей 1 группы — увеличено, в сравнении с детьми 3 группы, и сопоставимо с аналогичным показателем у детей 2 группы (табл. 2). Выходной тракт ЛЖ у детей 1 группы имел некоторые особенности в виде расширения диаметра корня аорты за счет выбухания задней стенки аорты. В момент открытия аортального клапана, при исследовании М-модального изображения, правая коронарная и некоронарная створки отстояли от стенок аорты, без явлений стеноза, что подтверждалось достаточной степенью раскрытия аортального клапана (РАК) (табл. 2). Особенностью движения створок митрального клапана (МК) явились удлинение интервала диастолического открытия МК, снижение амплитуды раннедиастолического и увеличение второго пика открытия передней створки МК. Существенных различий в средних значениях размеров предсердий в этом возрасте не замечено. Среднее значение ЧСС у детей, рожденных с ВЗР, несколько больше, чем у детей 2 группы (табл. 2), что, веро-

ятно, следует рассматривать как компенсаторную реакцию организма в условиях гипоксии, направленную на поддержание достаточного минутного объема при сниженном ударном объеме.

Возможно, выявленные изменения у детей, рожденных с ВЗР, в большей степени касаются биохимизма клеток сердца, приводят к снижению содержания макроэргических соединений в миоцитах. Со временем из-за снижения сократительной функции миокарда и увеличения остаточного объема крови, вероятно, произойдет расширение полостей сердца и истончение миокарда. Учитывая то, что внутриутробно правые отделы сердца имеют гораздо меньшую нагрузку, изменения в основном касаются левых отделов, прослеживаются схожие общие черты с гипертрофической кардиопатией. Отметим, что у детей, рожденных с ВЗР, крайне затруднено проведение дифференциального диагноза между функциональными изменениями и структурными нарушениями в миокарде. Следовательно, ВЗР оказывает отрицательное воздействие на сердце с развитием каскада метаболических нарушений, снижающих функциональную способность миокарда.

У обеих групп детей скорости трансмитральных кровотоков ниже, чем у детей 3 группы, но у детей, рожденных с ВЗР, изменения носили выраженный характер, что проявлялось в значительном снижении величин пика Е ($0,59 \pm 0,13$ м/с) и пика А ($0,6 \pm 0,12$ м/с), максимальная скорость кровотока во время предсердной систолы чаще равна и лишь в некоторых случаях превышала скорость ранне-диастолического наполнения, что несколько отличается от детей 2 группы, и, вероятно, свидетельствует о незначительной глубине поражения (табл. 2). Этот тип нарушений соответствует начальному нарушению диастолического наполнения ЛЖ и характеризуется удлинением периода изоволюмического расслабления желудочка. Другими словами, происходило перераспределение трансмитрального кровотока: большая часть крови поступала в желудочек во время систолы предсердия.

Характеризуя скорости транстрикуспидальных кровотоков, отметим, что величины пиков А существенно у обследованных групп детей не различались и сопоставимы с величиной пика А у детей 3 группы. Так, величина пика А у детей, рожденных с ВЗР, составила ($0,6 \pm 0,12$) м/с. А вот величины пиков Е у детей 1 группы и у детей 2 группы меньше, чем у детей 3 группы, большие изменения отмечены именно у детей 1 группы ($0,56 \pm 0,13$ м/с). При сопоставлении величин пиков Е и пиков А установлено, что величины пиков А преобладали над величинами пиков Е у детей 1 группы и у новоро-

жденных 2 группы (табл. 2). Этот тип нарушений соответствует начальному нарушению диастолического наполнения правого желудочка и характеризуется удлинением периода изоволюмического расслабления правого желудочка. Большая часть крови поступала в правый желудочек во время систолы правого предсердия.

Скорость трансаортального кровотока у детей, рожденных с ВЗР, ниже ($0,84 \pm 0,11$ м/с), в сравнение с детьми, рожденными без ВЗР, и с детьми 3 группы. Скоростные потоки через пульмональные клапаны у обеих групп детей повышены, но у детей 1 группы ($0,88 \pm 0,15$ м/с) превышал аналогичный показатель у детей 3 группы незначительно (табл. 2).

Анализируя показатели, характеризующие внутрисердечную гемодинамику у детей, рожденных с ВЗР, следует отметить, что имело место снижение трансмитральной скорости кровотока с нарушением различий максимальной скорости потока в I фазу и во II фазу наполнения ЛЖ, что свидетельствовало о повышении остаточного количества крови в полости левого желудочка. Аналогичная ситуация наблюдается в полости правого желудочка. Регистрируемое снижение скорости через аортальный клапан подтверждало нарушение сократительной способности миокарда левого желудочка.

С помощью метода отслеживания регургитирующей струи от клапана и далее в соответствующую полость удалось выявить, что ни в одном из случаев регургитация не превышала 1 степени (приклапанная). Трансмитральная регургитация отмечалась у 6,45% детей 1 группы, у 12,9% пациентов фиксировалась транстрикуспидальная регургитация, у 1,61% детей — трансаортальная, у 11,29% наблюдаемых — транспульмональная. В то же время приклапанная регургитация имела место у 4,17% наблюдаемых, у 29,17% новорожденных, у 2,08% пациентов, у 33,33% детей 2 группы соответственно. Одновременное «подтекание» трехстворчатого и пульмонального клапана фиксировалось у 9,68% детей 1 группы, митрального клапана и трикуспидального клапана — у 4,41% обследованных 1 группы. У детей 2 группы соответственно у 25% пациентов и у 4,17% новорожденных. Видно, что приклапанная регургитация чаще наблюдалась на трикуспидальном и/или пульмональном клапанах. Этот феномен, возможно, объясняется тем, что внутриутробно правые отделы имели меньшую нагрузку, что способствует перегрузке правых отделов сердца объемом.

У детей, рожденных с ВЗР, нарушения сократительной и/или релаксационной способности миокарда желудочков сказываются на результатах ско-

рости внутрисердечного кровотока. Нарушение сократительной способности приводит к снижению этих показателей. Изменение соотношения фаз наполнения левого желудочка свидетельствует о нарушении релаксационной способности миокарда левого желудочка. Изменение внутрисердечной гемодинамики оказывает отрицательное влияние на системный кровоток, способствуя снижению кровоснабжения органов и тканей, усугубляя гипоксические изменения в них. Необходимо отметить, что нарушение релаксационной способности миокарда в сочетании с изменением внутрисердечного кровотока могут приводить к ухудшению кровоснабжения в миокарде.

Анализ связи вегетативной реактивности и вегетативной регуляции ритма сердца в конце неонатального периода у детей 1 группы и у новорожденных 2 группы показал еще большее повышение симпатических влияний (рис. 1). Данные кардиоинтервалограмм свидетельствовали о том, что среднее значение показателя AM_0 ($44,63 \pm 9,96$) у детей 1 группы больше ($p < 0,05$) аналогичного показателя у детей 3 группы ($40,42 \pm 2,28$) и меньше ($p < 0,05$), чем у детей 2 группы ($46,0 \pm 10,76$). Несмотря на то, что среднее значение показателя AM_0 у детей, рожденных с ВЗР, меньше, чем у детей 2 группы, имела место большая активация симпатического звена, сопровождающаяся его еще большим напряжением. Данный факт подтверждался высоким процентом при гиперсимпатикотонии гиперсимпатикотонической вегетативной реактивности (у 31,8% пациента 1 группы) (у 24,62% детей 2 группы). Настораживает хоть и уменьшившийся в динамике наблюдения, но по-прежнему высокий процент при гиперсимпатикотонии асимпатикотонической вегетативной реактивности (у 16,7% пациентов 1 группы) (рис. 1).

Проведенное электрокардиографическое исследование в этом возрастном периоде у детей свидетельствовало о увеличении средних значений амплитуд зубцов Р, с преобладанием у детей 1 группы ($1,4 \pm 0,61$ мм) (возможно, связано с перегрузкой предсердий объемом); ускорение предсердножелудочковой ($0,089 \pm 0,015$ с) проводимости, в сравнении с детьми 2 группы (связано с симпатическими влияниями); увеличение среднего значения амплитуды зубца Т в динамике наблюдения (до $2,05 \pm 0,91$ мм у детей 1 группы) (обусловлено увеличением нарушений обменных процессов в миокарде) (табл. 1).

У детей 1 группы и у пациентов 2 группы средние значения длительности интервалов QT сопоставимы ($0,24 \pm 0,03$ с) у детей 1 группы). В динамике наблюдения длительность электрической

систола у детей 1 группы не изменилась, несмотря на повышение симпатической активности (возможно, связано с гипоксическим поражением миокарда). Фазовый анализ структуры длительности интервалов QT у новорожденных 1 группы и у пациентов 2 группы свидетельствовал о преобладании длительности интервалов QT_1 над длительностью интервалов T_1T . Средние значения длительности интервалов T_1T у детей в динамике наблюдения уменьшались (до $0,11 \pm 0,02$ с), что подтверждало ухудшение восстановительных процессов в миокарде (табл. 1).

У обследованных детей доминировал правильный синусовый ритм сердца. Так, у детей 1 группы он составил 90,91% ($92,31\%$ у детей 2 группы). Изменения функции автоматизма выявлялись у 39,39% пациентов и у 53,85% наблюдаемых соответственно. В структуре нотопных нарушений ритма сердца более часто у детей, рожденных с ВЗР, имели место синусовые тахикардии (у 30,3%) (у 32,31% детей 2 группы) (связано с повышением симпатических влияний), синусовые аритмии (у 9,09%) (у 20% детей 2 группы). У детей, рожденных с ВЗР, синусовые аритмии в пределах нормокардии встречались не только реже, но и менее выражены. Кроме того, синусовые брадикардии имели место только у 1,54% детей 2 группы. Миграция водителя ритма сердца выявлялась с одинаковой частотой, у 9,09% детей 1 группы и у 7,69% детей 2 группы. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса зафиксирована у 7,58% детей 1 группы и у 12,31% детей 2 группы. Частота выявления синдрома ранней реполяризации желудочков у детей сопоставима и составила соответственно 6,06% и 7,69%, а в динамике наблюдения уменьшилась. У детей в динамике наблюдения частота нарушений процессов реполяризации миокарда увеличилась, более выраженные изменения наблюдались у детей 1 группы (у 78,79%) (у 72,31% детей 2 группы), что подтверждено и анализом соотношения фаз электрической систолы, где длительность интервала QT_1 преобладала над длительностью интервала T_1T . Укорочение длительности интервала QT имело место у 9,09% детей, рожденных с ВЗР (у 6,16% детей 2 группы), а его удлинение — у 7,58% пациентов (у 6,15% детей 2 группы).

Проводя связь изменений некоторых электрокардиографических показателей с уровнем симпатической активности в динамике неонатального периода жизни у детей, можно отметить следующее. У всех обследованных групп детей фиксировался рост симпатической активности. При этом рост симпатической активности в динамике неонатального периода жизни у детей 1 группы в 1,63 раза больше,

в сравнении с детьми 2 группы, и в 3,38 раз больше, чем у детей 3 группы, т.е. максимальный. При максимальном увеличении симпатической активности у детей 1 группы наблюдается максимальный прирост среднего значения ЧСС, но имеет место увеличение средних значений амплитуды зубца Р, ширины зубца Р, длительности интервала PQ, амплитуды зубца Т, а средние значения длительности комплекса QRS и длительности интервала QT не изменились. В тоже время у детей 2 группы при повышении симпатической активности имело место увеличение среднего значения ЧСС, уменьшение среднего значения амплитуды зубца Р, среднее значение ширины зубца Р не изменилось, уменьшение среднего значения длительности интервала PQ, среднее значение длительности интервала QRS увеличилось, среднее значение амплитуды зубца Т увеличилось, среднее значение длительности интервала QT не изменилось. Связи изменений средних значений длительности интервалов QT₁ и длительности интервалов T₁T с ростом симпатической активности у детей 1 группы и у детей 2 группы не установлено, а является результатом гипоксии. Сказанное подчеркивает меньшую чувствительность регуляции сердечной деятельности к симпатическим влияниям, и связано с гипоксическими изменениями и сопровождается напряжением автономных процессов регуляции сердечной деятельности.

Таким образом, ВЗР у детей в раннем неонатальном периоде жизни связана с большей частотой прогиба передней створки митрального клапана, меньшей частотой дефектов межжелудочковой перегородки и функционирования фетальных коммуникаций, изменений подобных гипертрофической кардиопатии с менее выраженным снижением сократительной функции и более выраженным нарушением релаксационной способности миокарда ЛЖ, меньшей частотой нарушений вегетативной регуляции сердечной деятельности. К сожалению, в 1 месяц жизни у детей, имевших ВЗР, наблюдали увеличение частоты нарушений регуляции сердечной деятельности, ухудшение обменных процессов в миокарде.

Заключение

Несмотря на высокие адаптационные, регенераторные способности сердца у новорожденных, при ВЗР имеют место особенности вегетативной регуляции сердечной деятельности, функций миокарда, состояния камер сердца и внутрисердечной гемодинамики. В генезе возникновения изменений заинтересованы в разной степени выраженности те или иные патогенетические звенья, закладывающие основу патологии, но реализованность ее определяется мощными компенсаторными способ-

ностями у новорожденных, которые при ВЗР имеют ограничения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Veterkova ZA, Evstifeeva GYu, Albakasova AA, Morpho-functional cardiac data at different age in children born with intrauterine growth retardation. Intelligence. Innovation. Investment = Intellect. Innovacii. Investicii. 2012; 1:124-128. In Russian [Ветеркова З.А., Евстифеева Г.Ю., Альбакасова А.А. Морфофункциональные особенности сердечной деятельности у детей, рожденных с задержкой внутриутробного развития в различные возрастные периоды. Интеллект. Инновации. Инвестиции. 2012; 1: 124–128].
2. Gerasimova LI, Bushueva EV, Pigavaeva AN et al. Electrocardiographic and echocardiographic features in children aged under 12 months with account of birth weight. Modern problems of science and education=Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2013; 4. In Russian [Герасимова Л.И., Бушуева Э.В., Пигаваева А.Н. и др. Электрокардиографические и эхокардиографические особенности у детей до одного года с учетом массы тела при рождении. Современные проблемы науки и образования. 2013; 4].
3. Derevtsov VV. Functional status of cardiovascular system in early neonatal period in children of anemic mothers. Journal of VolgSMU = Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. 2011; 1 (37):64-67. In Russian [Деревцов В.В. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы в раннем неонатальном периоде у детей матерей с анемиями. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2011; 1 (37): 64–67].
4. Makarov IO, Yudina EV, Borovkova EI. Growth retardation of the fetus. Medical tactics: a training manual. M.:MEDpress-inform, 2012. p. 55. In Russian [Макаров И.О., Юдина Е.В., Боровкова Е.И. Задержка роста плода. Врачебная тактика: учебное пособие. М.: МЕДпресс-информ, 2012. с. 55].
5. Markovskiy VD, Myroshnychenko MS, Pliten ON. Pathomorphology of the heart of fetuses and newborns with different variants of intrauterine growth retardation. Perinatologiya i pediatriya. 2012; 2(50):75-77. In Russian [Марковский В.Д., Мирошниченко М.С., Плитень О.Н. Патоморфология сердца плодов и новорожденных при различных вариантах задержки внутриутробного развития. Перинатология и педиатрия. 2012; 2 (50): 75-77].
6. Myroshnychenko MS. Pathohistological features of the heart and urinary system organs in fetuses and infants with intrauterine growth retardation. Ukrainian journal nefrology and dialysis= Ukrainskij zhurnal nefrologii i dializa. 2013; S3: 77-82. In Russian [Мирошниченко М.С.

Патогистологические особенности сердца и органов мочевыделительной системы у плодов и новорожденных с задержкой внутриутробного развития. Украинський журнал нефрології та діалізу. 2013; **S3**: 77-82].

7. Ozhegov AM, Trubachev EA, Petrova IN. Cardio cerebral hemodynamics in children of the first year of life born with intrauterine growth restriction. Children Hospital = Detskaya bolnica. 2012; 48(2): 34–36. In Russian [Ожегов А.М., Трубачев Е.А., Петрова И.Н. Мозговая и сердечная гемодинамика у детей первого года жизни, родившихся с задержкой внутриутробного развития. Детская больница. 2012; 48(2): 34–36].

8. Petrova IN. Peculiarities of neonatal period in term infants with intrauterine growth retardation. «Postgraduate Doctor» Journal = Vrach-aspirant. 2013; 56(1.1): 218–226. In Russian [Петрова И.Н. Особенности неонатального периода у доношенных детей с задержкой внутриутробного развития. Врач-аспирант. 2013; 56(1.1): 218–26].

1. Strizhakov AN, Ignatko EV, Timohina EV, Belocerkovceva LD. The syndrome of delayed fetal growth. M.:GEOTAR-Media, 2013. p. 120. In Russian. [Стрижаков А.Н., Игнатко Е.В., Тимохина Е.В., Белоцерковцева Л.Д. Синдром задержки роста плода. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. с. 120].

Информация об авторах:

Иванов Дмитрий Олегович — д.м.н., профессор, и. о. ректора, главный внештатный неонатолог МЗ РФ. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ;

Козлова Людмила Вячеславовна — д.м.н., профессор, заместитель председателя Комитета Совета Федерации по социальной политике. Совет Федерации Федерального Собрания Российской Федерации;

Деревцов Виталий Викторович — к.м.н., докторант. Институт перинатологии и педиатрии, ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Прийма Николай Федорович — к.м.н., с.н.с. лаборатории физиологии и патологии новорожденных. Институт перинатологии и педиатрии, ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Dmitry O. Ivanov, the doctor of medical Sciences, Professor, the Rector, chief neonatologist Ministries of Health of Russia. Saint Petersburg State Pediatric Medical University;

Lyudmila V. Kozlova — the doctor of medical Sciences, Professor, Deputy Chairman of the Federation Council Committee on social policy. The Council of Federation of the Federal Assembly of the Russian Federation;

Vitaly V. Derevtsov, the candidate of medical Sciences, doctoral candidate. Institute of perinatology and pediatrics Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Nikolay F. Priyma, the candidate of medical Sciences, the senior research associate of research laboratory of physiology and pathology of Newborns. Institute of perinatology and pediatrics of Federal Almazov North-West Medical Research Centre.

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ С КОНТРАСТНЫМ УСИЛЕНИЕМ В ОЦЕНКЕ СТРУКТУР МАЛОГО ТАЗА У ЖЕНЩИН С ЛЕЙОМИОМАМИ МАТКИ ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ ЭМБОЛИЗАЦИИ МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ

Павловская Е.А.^{1,2}, Сосин С.А.¹, Юхно Е.А.^{1,2}, Сергиеня О.А.¹,
Труфанов Г.Е.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Северо-Западный Федеральный медицинский исследовательский
центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург,
Россия

² Федеральное Государственное Бюджетное Военное Образовательное
Учреждение Высшего Образования «Военно-Медицинская академия
им. С.М. Кирова» Министерства Обороны Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Павловская Евгения Александровна.
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: e.a.pavlovskaya@gmail.com

Статья поступила в редакцию 22.06.2016
и принята к печати 13.10.2016.

Резюме

Эмболизация маточных артерий является органосохраняющим методом и представляет собой доступную и технически простую альтернативу традиционным хирургическим методикам. Магнитно-резонансная томография на сегодняшний день является золотым стандартом в диагностике патологии малого таза у женщин. Выполнение МРТ малого таза перед процедурой эмболизации позволяет достаточно точно локализовать лейомиоматозные узлы, а также определить тип их строения и степень васкуляризации по накоплению ими контрастного препарата. Применение парамагнитных контрастных препаратов позволяет более точно предположить гистологический тип лейомиомы, а также является незаменимым для оценки эффективности эмболизации маточных артерий и выявления осложнений. Нами было обследовано 97 человек. По данным проведенного МРТ у 21 пациентки была выявлена сопутствующая патология, отчасти объясняющая наличие жалоб (образования яичника). Важными критериями исключения являлись наличие субсерозных лейомиом на тонком основании (n=3) и крупных (диаметром более 9 см) лейомиом (n=10). В одном случае наблюдалась самопроизвольная экспульсия узла (n=1) у пациентки с наличием воспалительных осложнений и больной было показано оперативное лечение. После исключения противопоказаний по данным МРТ на эмболизацию были направлены 62 женщины. Всем 42 женщинам, давшим согласие на проведение эмболизации маточных артерий, было выполнено МРТ до и после эмболизации маточных артерий (через 1, 6 и 12 месяцев). Таким образом, проведение магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением перед эмболизацией маточных артерий позволяет выявить противопоказания к ее проведению.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, лейомиомы матки, эмболизация маточных артерий

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2016; 3 (5): 64–74.

CONTRAST ENHANCED MRI IN LEIOMYOMA UTERI PRIOR UTERINE ARTERY EMBOLIZATION ASSESSEMENT

Pavlovskaya E.A.^{1,2}, Sosin S.A.¹, Yukhno E.A.^{1,2}, Sergienya O.A.¹,
Trufanov G.E.¹

¹Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Saint Petersburg,
Russia

²Federal state budgetary military educational institution of higher
education «Military Medical Academy named after S.M.Kirov»
of the Ministry of defence of the Russian Federation, Saint Petersburg,
Russia

Corresponding author:

Evgeniya A. Pavlovskaya
Federal Almazov North-West Medical
Research Centre
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341
E-mail: e.a.pavlovskaya@gmail.com

Received 22 June 2016 ; accepted 13 October
2016.

Abstract

Uterine artery embolization (UAE) is minimally invasive, less complicated and uterine-preserve procedure when compared to traditional surgical options. Magnetic resonance (MR) imaging is the preferred modality in gynecologic pathology visualization. MR imaging is more accurate than transvaginal ultrasound in evaluating number, size and structure of the fibroids as well as their vascularization (by means of contrast enhancement) on pre-UAE uterus. MRI was performed in 97 women (35-49 y.o.) with symptomatic leiomyoma. In 21 women accompanying pathology was found partially explaining their symptoms. The exclusion criteria also included subserosal leiomyoma on the narrow stalk (in 3 women) and huge (more than 9 cm in diameter) leiomyomas (in 10 women). In one woman leiomyoma expulsion was registered. UAE was performed in 42 women of 62 that were recommended after MRI. In all women contrast enhanced MRI, was performed also in 1, 6 and 12 month after the procedure. Shrinkage of fibroids as well as the absence of their enhancement was registered, showing the success or the manipulation. Thus, enhanced MRI is essential in uterine artery embolization efficiency assessment, predicting treatment response and it's complications.

Key words: UAE; uterine artery embolization; leiomyoma; fibroid; MRI.

For citation: Translyatsionnaya meditsina= Translational Medicine. 2016; 3 (5): 64–74.

Введение

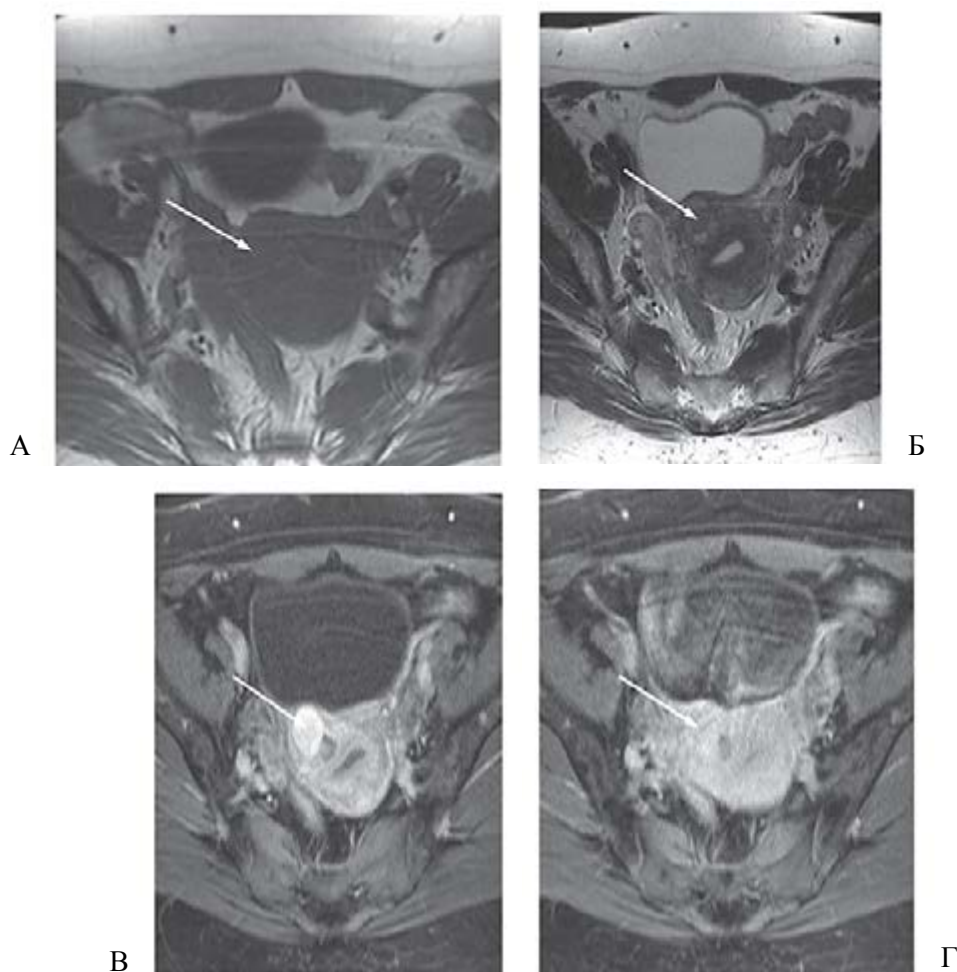
Лейомиомы представляют собой наиболее распространенную опухоль малого таза у женщин, и по различным данным встречаются у 20-30% всех женщин репродуктивного возраста [1, 2, 3]. Частота возникновения лейомиомы матки, по данным отечественных авторов, составляет 15–17% у женщин старше 30 лет и 30–35% у женщин, достигших пременопаузального возраста [4, 5, 6]. Клинические проявления лейомиом присутствуют у 10-20% женщин [1, 4, 7] и включают меноррагию, боли, учащенное мочеиспускание, констипацию и анемию.

До недавнего времени основным методом лечения миомы в сочетании с аденомиозом считался хирургический — гистерэктомия или миомэк-

томия, однако в последние 10 лет во всем мире успешно применяется метод эмболизации маточных артерий [8, 9].

Эмболизация маточных артерий является органосохраняющим методом и представляет собой доступную и технически простую альтернативу традиционным хирургическим методикам. Это ангиографическая процедура, осуществляемая через бедренный доступ. В условиях рентгенооперационной производится селективная катетеризация маточных артерий и введение рентгеноконтрастного препарата с целью определения возможных маточно-яичниковых анастомозов. После получения ангиографического изображения в маточные артерии вводится эмболизат (поливинилалкоголь) до полного

Рисунок 1. Больная Л., 44 года. Аксиальные срезы



А. T1-ВИ; Б. T2-ВИ; В. T1-ВИ с жироподавлением, ранняя фаза контрастирования; Г. T1-ВИ с жироподавлением, отсроченная фаза контрастирования. Определяется лейомиома по передней стенке матки (стрелка), характеризующаяся изоинтенсивным МР-сигналом на T1-ВИ (А), изогиперинтенсивным на T2-ВИ (Б). При введении парамагнитного контрастного препарата определяется его более интенсивное, по сравнению с неизменным миометрием, накопление контрастного препарата в ранние фазы сканирования (В) с дальнейшим его вымыванием и выравниванием интенсивности сигнала (Г) — лейомиома клеточного типа строения.

прекращения кровотока. Затем, для оценки наличия коллатерального кровотока, контрастный препарат вводится повторно. По данным W.J. Walker et al. (2002) [9], после проведения данной манипуляции пациентки отмечают исчезновение кровотечений в 84% случаев в течение 1 года после ЭМА, а по данным J.B. Speis et al. (2001) в 90% случаев [10]. Хотя улучшение состояние отмечается уже в течение первых 3 месяцев после вмешательства, размеры миоматозных узлов продолжают сокращаться и достигают уменьшения своего первоначального объема за 12 месяцев, по данным различных авторов, на 58–66% [11, 12].

Магнитно-резонансная томография на сегодняшний день является наиболее точным методом лучевой диагностики в аспекте выявления, локализации и типирования лейомиом матки, превос-

ходя в чувствительности более распространенное ультразвуковое сканирование [13, 14, 15, 16]. В отличие от УЗИ, при котором малые размеры сонографического окна не позволяют адекватно оценивать увеличенную матку, МР-исследование не ограничено объемом органа, а также его качество не зависит от индекса массы тела женщины и дисторсии органов малого таза при спаечном процессе. Применение парамагнитных контрастных препаратов позволяют получать дополнительную информацию при сканировании.

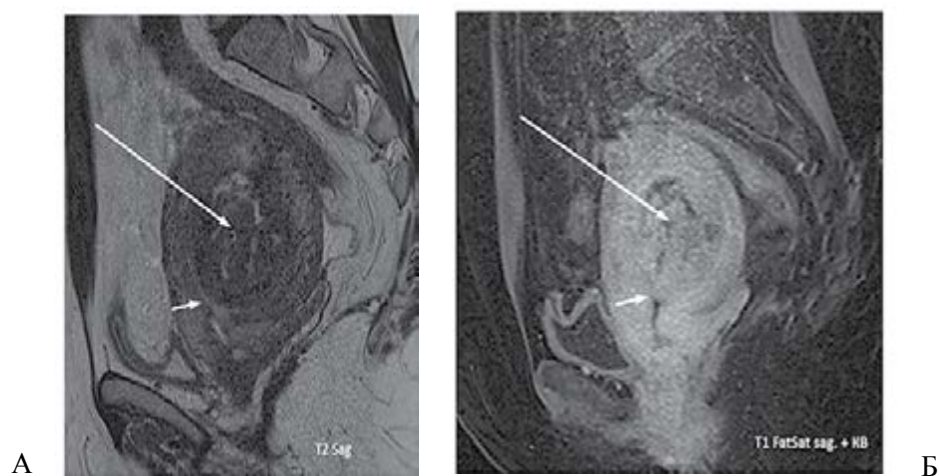
Лейомиомы являются доброкачественными опухолями, которые сформированы преимущественно гладкомышечными клетками, перемежающимися в том или ином объеме элементами соединительной ткани [6, 17]. Истинная капсула у опухолей данного типа отсутствует, ее заменяет так называемая псев-

Рисунок 2. Больная Н., 58 лет. Множественные лейомиомы матки. Аксиальные срезы через тело матки



А. T2-ВИ; Б. T1-ВИ с жироподавлением после введения контрастного препарата. Стрелками указаны лейомиомы матки с признаками гиалиновой дегенерации, характеризующиеся гипоинтенсивным МР-сигналом на T2-ВИ (А), при введении контрастного препарата (Б) определяется его умеренное равномерное накопление узлами с образованием гиперинтенсивного ободка по периферии образований — псевдокапсулы.

Рисунок 3. Больная К., 44 года. Миома матки. Сагиттальные срезы



А. T2-ВИ; Б. T1-ВИ с жироподавлением. Определяется крупный лейомиоматозный узел кистозного типа (длинная стрелка), деформирующий полость матки (короткая стрелка). Структура узла неоднородная с наличием гиперинтенсивных на T2-ВИ (А) включений, не накапливающих контрастный препарат (Б).

докапсула, сформированная компремированным миометрием с расширенными сосудами, что определяет четкость контуров образования, а при введении контрастного препарата обуславливает его накопление вокруг узла в виде кольца (рис.1).

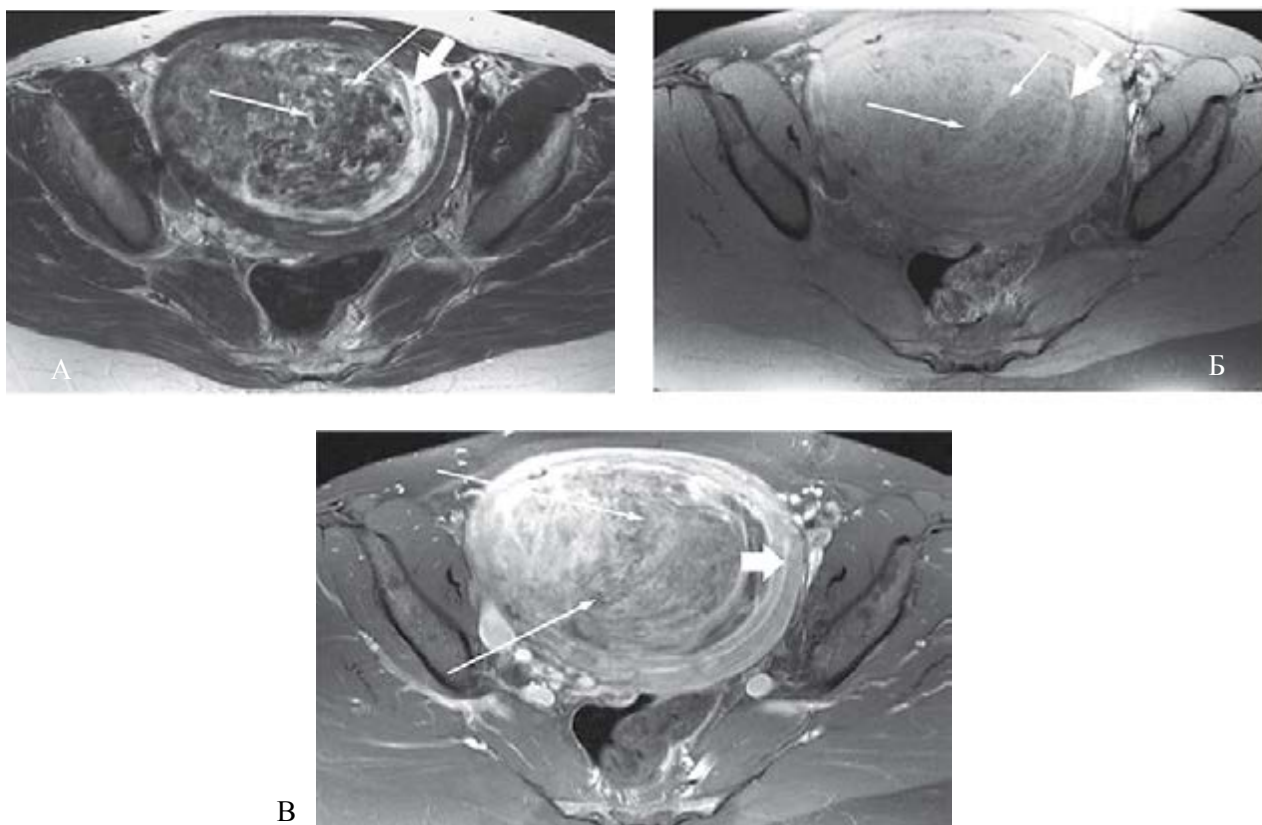
Лейомиомы редко бывают одиночными, для них характерен множественный рост, их размеры крайне вариабельны и колеблются от нескольких миллиметров до десятков сантиметров.

В современной литературе доминирует гипотеза о том, что каждая лейомиома формируется

из единственной клетки миометрия [4, 17] под воздействием эстрогенов и прогестеронов. Это объясняет преимущественное возникновение опухолей данного типа в репродуктивном периоде жизни женщины, нередкий рост размеров опухолей в период беременности или при приеме оральных контрацептивов, а также регресс после наступления менопаузы [4, 18].

Материалы и методы. Нами было обследовано 184 женщины с симптомной лейомиомой матки. Всем женщинам было выполнено УЗИ и МРТ

Рисунок 4. Больная Н., 50 лет. Миома матки. Срезы в аксиальной плоскости через тело матки

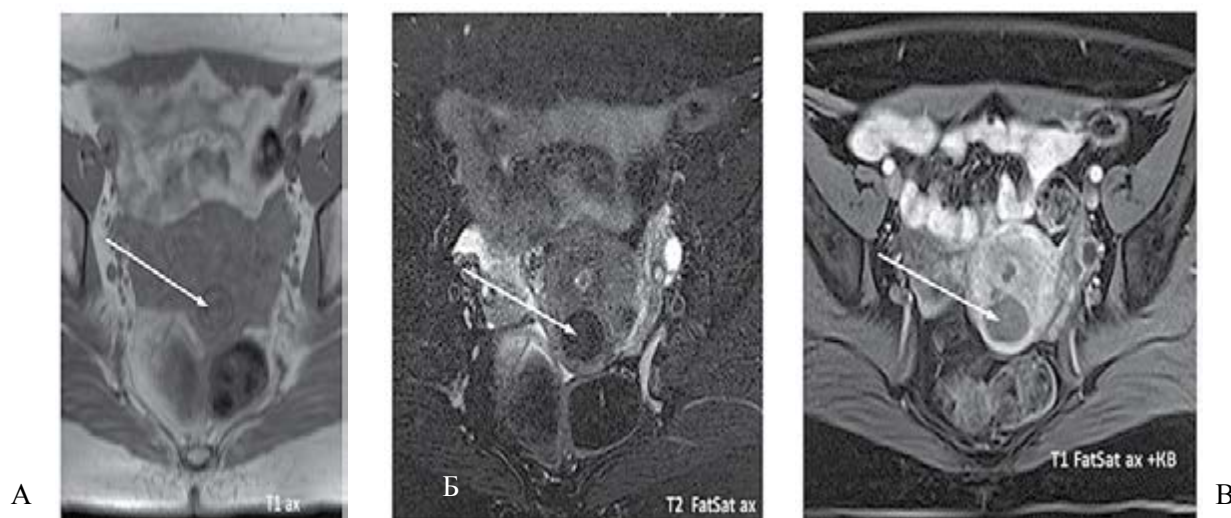


А. T2-ВИ; Б. T1-ВИ с жироподавлением; В. T1-ВИ с жироподавлением после введения контрастного препарата. Матка увеличена в размерах за счет крупного миоматозного узла с признаками миксоидной дегенерации, деформирующего полость матки (указана широкой стрелкой). Структура узла неоднородная с наличием гиперинтенсивных на T2-ВИ (А) и изоинтенсивных на T1-ВИ (Б) включений (тонкие стрелки). После введения контрастного препарата (В) определяется его неравномерное накопление лейомиомой.

с контрастным усилением. Магнитно-резонансная томография выполнялась на аппарате с напряжением магнитного поля 1,5T с использованием тазовой катушки в стандартном положении пациентки лежа на спине. Протокол исследования, помимо стандартных импульсных последовательностей, таких как T2-ВИ в трех плоскостях (с визуализацией брюшной полости до уровня отхождения почечных артерий в корональной плоскости) и T1-ВИ, включал дополнительные методики. В усовершенствованный протокол сканирования нами были включены следующие импульсные последовательности. Так, для исключения очагового эндометриоза нами применялись T1-ВИ с жироподавлением (исследования планировались с учетом дня менструального цикла: на 3-7 день цикла). Для исключения ишемии узлов, а также исключения онкопатологии и лимфаденопатии (как признака воспалительного процесса) нами использовались диффузионно-взвешенные изображения (с коэффициентом диффузии $b=50-800-1000$). Использование сочетания импульсных

последовательностей с подавлением сигнала от внутри- и внеклеточной жировой ткани позволило выявить липолейомиомы с малым содержанием жировой ткани. Всем пациенткам внутривенно вводился парамагнитный контрастный препарат на основе гадолиния. Пре- и постконтрастные T1-ВИ с жироподавлением планировались в плоскостях тела матки для точного измерения размеров каждого узла в трех плоскостях. После исключения из скрининговой группы женщин до 35 лет ($n=53$), не реализовавших репродуктивную функцию, пациенток в возрасте более 50 лет ($n=29$) (из-за риска онкологической патологии), а также имеющих аллергию на йод-содержащий контрастный препарат ($n=5$) в связи с проведением ангиографической эмболизации, в группе обследованных осталось 97 человек. По данным проведенного МРТ у 21 пациентки была выявлена сопутствующая патология, отчасти объясняющая наличие жалоб (образования яичника). Важными критериями исключения являлись наличие субсерозных лейомиом на тонком основании

**Рисунок 5. Больная И., 41 год. Миомы матки после эмболизации маточных артерий.
Аксиальные срезы**



А. T1-ВИ; Б. T2-ВИ с жироподавлением; В. T1-ВИ с жироподавлением после введения контрастного вещества. По задней стенке матки определяется лейомиома с признаками геморрагической дегенерации. Образование характеризуется гипоинтенсивным МР-сигналом на T2-ВИ (Б), изогипоинтенсивным МР-сигналом на T1-ВИ с наличием гипоинтенсивного ободка (А), не накапливает контрастный препарат после его введения (В).

($n=3$) и крупных (диаметром более 9 см) лейомиом ($n=10$), так как проведение эмболизации в указанных условиях, по данным литературы, может спровоцировать осложнения. В одном случае наблюдалась самопроизвольная экспульсия узла ($n=1$) у пациентки с наличием воспалительных осложнений и больной было показано оперативное лечение.

Таким образом, после проведения МРТ с контрастным усилением на ЭМА были направлены 62 женщины. Из них основную группу составили 42 женщины, давшие согласие на проведение эмболизации маточных артерий. Средний возраст женщин основной группы составил 44,4 года. У 12 пациенток был выявлен сопутствующий эндометриоз, из них аденомиоз у 8, наружный генитальный эндометриоз у 2, сочетанный эндометриоз — у 2 женщин. У 87% пациенток основной группы определялись множественные лейомиомы (в среднем 5 образований, максимальное количество — 13 лейомиом). Средний объем узла составил $1,56 \text{ см}^3$ ($1,3\text{--}1,9 \text{ см}^3$), средний объем матки — $9,91 \text{ см}^3$ ($9,6\text{--}10,3 \text{ см}^3$).

Через 1 месяц после эмболизации маточных артерий МРТ выполнена 40 женщинам, через 6 месяцев — 32 женщинам и через 12 месяцев — 28 женщинам. Кроме того, 3 женщинам выполнено МРТ через 2 года после ЭМА.

Результаты и их обсуждение. При магнитно-резонансной томографии типичные лейомиомы характеризуются однородным гипоинтенсивным на T2-ВИ и изоинтенсивным на T1-ВИ по отношению к миометрию МР-сигналом с четкими конту-

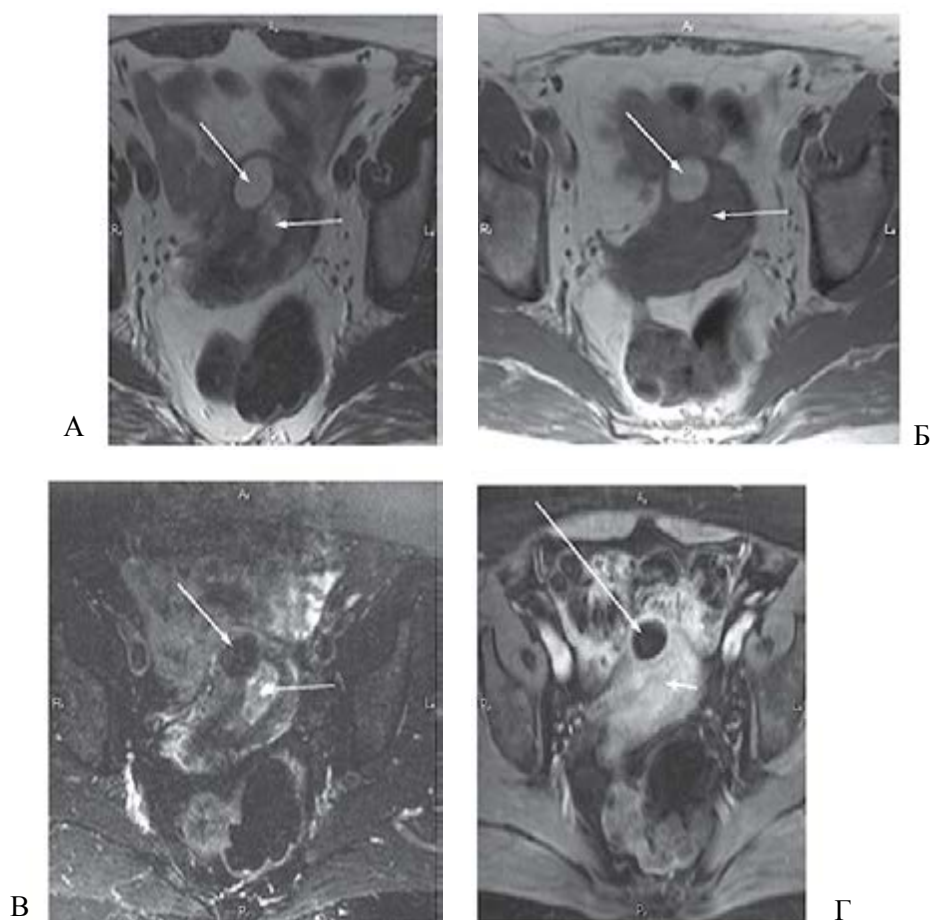
рами. При введении парамагнитного контрастного препарата, как правило, паттерн его накопления отличается от неизмененного миометрия, что в случае так называемых клеточных лейомиом способствует их выявлению. При гистологическом исследовании в составе лейомиом выявляют гладкомышечные клетки, а также различное количество коллагеновых волокон. Клеточные лейомиомы, в которых содержание межклеточного коллагена минимально, могут иметь более интенсивный МР-сигнал на T2-взвешенных изображениях (рис. 1). В нашем исследовании такой тип строения лейомиом был выявлен у 6,7% женщин.

По мере увеличения своих размеров лейомиомы нередко претерпевают дефицит кровоснабжения, что проявляется различными формами дегенерации — гиалиновой, кистозной, миксоидной, геморрагической, а также кальцификацией.

Гиалиновая дегенерация является наиболее распространенной формой ишемической трансформации доброкачественных опухолей миометрия и, по данным Н. Ueda (1999), встречается в 60% случаев [18, 19]. В нашем исследовании — 44,6%. В ее основе лежит гиалинизация (то есть скопление однородной эозинофильной белковой субстанции) стромы, а затем и замещение гиалином гладкомышечных клеток опухоли. При МР-томографии такие миоматозные узлы характеризуются снижением МР-сигнала на T2-взвешенных изображениях (рис. 2).

Кистозная дегенерация лейомиоматозных узлов встречается в 4% случаев и развивается как послед-

Рисунок 6. Пациентка Т., 61 год. Липолейомиома матки. Аксиальные срезы через тело матки



А.Т2-ВИ; Б.Т1-ВИ; В.Т2-ВИ с жироподавлением; Г.Т1-ВИ с жироподавлением после введения контрастного препарата. Определяется липолейомиома (обозначена одинарной стрелкой), характеризующаяся гиперинтенсивным МР-сигналом на Т1-ВИ (А), Т2-ВИ (Б) и отсутствием сигнала в последовательностях с жироподавлением (В и Г). При внутривенном контрастировании (Г) контрастный препарат не накапливает. Полость матки отмечена короткой стрелкой (Г).

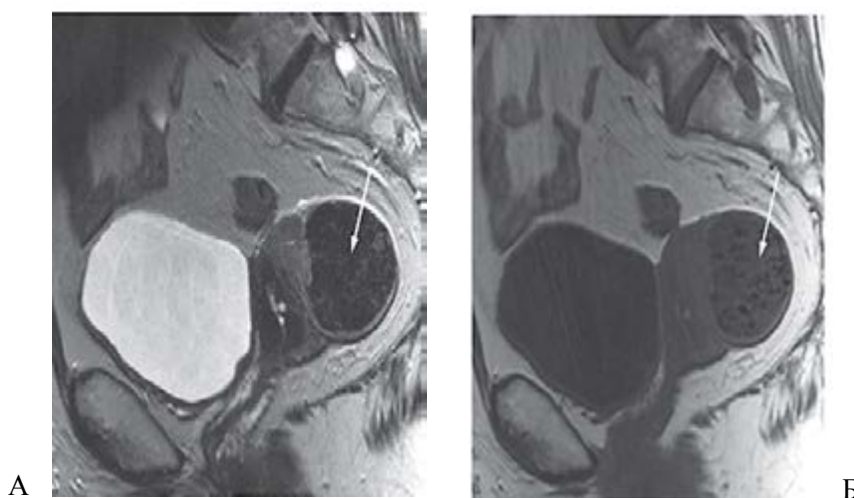
ствие отека узла [19]. Кистозные полости различного размера формируются в участках скопления межклеточной жидкости. Содержимое полостей характеризуется типичными для простой жидкости сигнальными характеристиками и показателями диффузии, на постконтрастных изображениях такие полости имеют вид перфузионных дефектов (рис.3). Нами данный тип дегенерации лейомиом был выявлен в 10,8% случаев.

Значительно реже встречается миксоидный тип дегенерации. В нашем исследовании он наблюдался в 2,7%. В этих случаях в структуре опухоли определяются миксоидные включения, в том числе в виде полостей, выполненных желатинозной субстанцией, богатой мукополисахаридами. МР-картина таких лейомиом характеризуется неоднородным МР-сигналом с множественными различного размера участками гиперинтенсивного МР-сигнала на Т2-ВИ, которые накапливают контрастный пре-

парат, что позволяет дифференцировать их от кистозных полостей (рис. 4).

Красная или геморрагическая дегенерация — следствие геморрагического инфаркта опухолевой стромы в результате венозного тромбоза или окклюзии интрамуральных артерий. Данный тип дегенерации нередко развивается в период беременности и помимо острых болей может протекать с субфебрильной лихорадкой и лейкоцитозом. В настоящее время геморрагическую дегенерацию лейомиом можно наблюдать довольно часто как ожидаемое последствие лечения лейомиом матки методом эмболизации маточных артерий в течение первого года после проведения манипуляции. При проведении МРТ при планировании ЭМА такой тип дегенерации был выявлен только у 1,4 % женщин.

При геморрагической дегенерации лейомиомы могут демонстрировать диффузное повышение интенсивности сигнала на Т1-ВИ (при пропитывании

Рисунок 7. Больная Н., 42 года. Миома матки

А. Т2-ВИ в сагиттальной плоскости; Б. Т1-ВИ с сагиттальной плоскости. Стрелкой указана лейомиома по задней стенке матки с гипоинтенсивными на Т1-ВИ (А) и Т2-ВИ (Б) включениями кальцинатов.

Рисунок 8. Больная К., 42 года. Миома матки после эмболизации маточных артерий (1 месяц после вмешательства)

Т1-ВИ с жироподавлением в сагиттальной плоскости после введения контрастного вещества. Эмболизированный лейомиоматозный узел не накапливает контрастный препарат (длинная стрелка). Деформированная полость матки указана короткими стрелками.

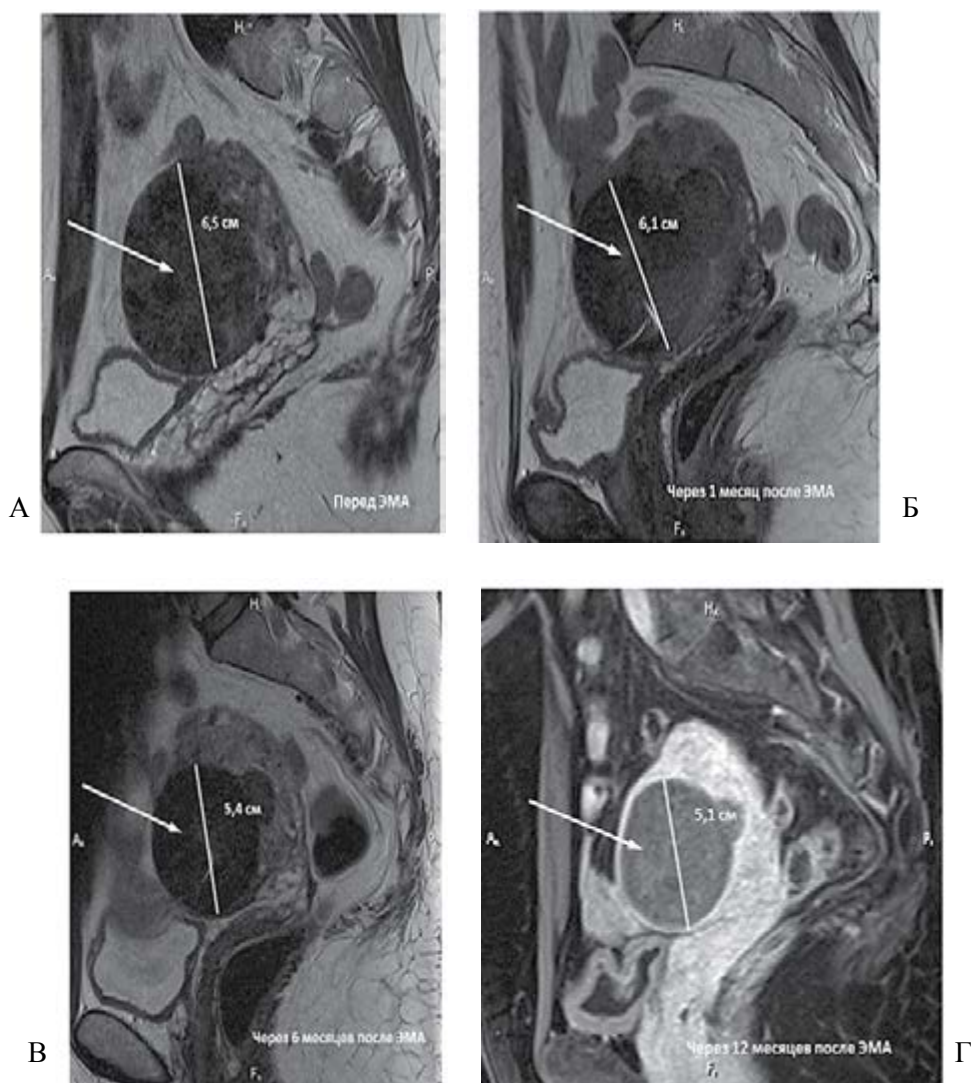
опухолевой стромы кровью) или характерный венчик, яркий на Т1-ВИ и темный на Т2-ВИ за счет отложения метгемоглобина (рис. 5). В отличие от жирового перерождения лейомиом, когда яркие на Т1-ВИ включения в структуре опухоли становятся темными при применении опции подавления сигнала от жировой ткани (рис. 6), зоны геморрагической дегенерации при этом сохраняют сигнал высокой интенсивности.

Кальцификация миом в гиалинизированной строме встречается в 4% случаев [19], в нашем исследовании — в 1,3%. Кальцинаты проявляются

как участки пониженного сигнала во всех типах взвешенности (рис. 7), включая МР-диффузию, не накапливающие контрастный препарат. Расположение кальцинатов в виде кольца на периферии миомы свидетельствует о перенесенном тромбозе вен в результате геморрагической дегенерации.

Магнитно-резонансная томография в настоящее время признана лидирующим методом для оценки лейомиом до и после эмболизации маточных артерий. При выполнении МРТ с целью оценки структур матки при планировании эмболизации маточных артерий (ЭМА) указывается

Рисунок 9. Больная К., 44 года. Миома матки



Т2-ВИ (А, Б, В) и Т1-ВИ с жироподавлением и внутривенным контрастированием (Г) в сагиттальной плоскости. Исследование выполнено до эмболизации маточных артерий (А), через 1 месяц (Б), 6 месяцев (В) и через год (Г) после манипуляции. Стрелкой указан миоматозный узел, постепенно уменьшающийся в размерах после проведения эмболизации маточных артерий и не накапливающий контрастный препарат (Г).

локализация, а также тип строения лейомиом, наличие сопутствующего аденомиоза. Все эти факторы влияют на эффективность процедуры эмболизации, а также на тактику ведения пациенток в послеоперационном периоде. Эффективность процедуры эмболизации, прежде всего, зависит от степени кровоснабжения лейомиом, чем выше васкуляризация опухоли, тем в большей степени уменьшается ее диаметр после эмболизации. В целом, можно отметить, что в большей степени уменьшаются лейомиомы клеточного типа, тогда как опухоли с признаками гиалиновой, кистозной и миксоидной дегенерации в меньшей степени подвергаются некрозу. Степень васкуляризации можно оценить по накоплению парамагнитного

контрастного препарата (рис.8). Магнитно-резонансная томография также применяется для оценки динамики уменьшения объема узла после ЭМА, как в нашем исследовании, через 1, 6 и 12 месяцев (рис. 9).

Важным фактором, влияющим на успешность ЭМА, является наличие сопутствующего эндометриоза. При эмболизации маточных артерий у пациенток с лейомиомами, при наличии сопутствующего аденомиоза или наружного генитального эндометриоза эффективность процедуры значительно меньше, что возможно обусловлено наличием дополнительных путей кровоснабжения миоматозного узла, прилежащего к участку аденомиоза или очагу наружного эндометриоза (рис. 10).

Рисунок 10. Больная П., 45 лет. Миомы матки



T1-ВИ с жироподавлением в сагиттальной плоскости. Исследование с контрастным препаратом выполнено через 1 месяц (А) и через 6 месяцев (Б — с контрастным препаратом, В — без контрастного препарата) после эмболизации маточных артерий. По передней стенке матки определяются множественные лейомиоматозные узлы, не накапливающие контрастный препарат как через 1 (А), так и через 6 месяцев (Б), что свидетельствует об эффективности проведенной манипуляции. По задней стенке матки структура миометрия неоднородная с наличием миоматозного узла (указан стрелкой) с признаками ишемии через 1 месяц (А), однако накапливающий контрастный препарат через 6 месяцев (Б) — реваскуляризация. Кроме того, при нативном сканировании через 6 месяцев после вмешательства (В) выявляется эндометриоидный очаг в области сращений в позадиматочном пространстве и эндометриоидные кисты в правом яичнике (В, указано стрелками).

Выводы

Таким образом, магнитно-резонансная томография с применением контрастного усиления позволяет провести тщательный анализ положения, структуры и кровоснабжения лейомиоматозных узлов для дальнейшего выбора тактики лечения пациенток, а также в некоторой степени предсказать возможные осложнения вмешательства. Кроме того, фиксирование точных размеров, объема опухолевых узлов и матки позволяет оценивать эффективность эмболизации маточных артерий в динамике.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Zimmermann A, Bernuit D, Gerlinger C, Schaeffers M, Geppert K. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. *BMC Womens Health*. 2012; 12:16.
2. Kido A, Ascher SM, Kishimoto K, Hahn W, Jha RC, Togashi K, Spies JB. Comparison of uterine peristalsis before and after uterine artery embolization at 3-T MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2011; 196(6): 1431-1435.
3. Hillard PJA. Benign diseases of the female reproductive tract: symptoms and signs. In: Berek J, ed. *Novak's gynecology*. 13th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 351–420.
4. Sidorova IS, Unanyan AL, Ageev MB et al. Current status of the pathogenesis, clinical features, diagnosis, and treatment of uterine fibromas in reproductive age women. *Obstetrics, gynecology, reproduction*. 2012; 6(4):22-28. In Russian [Сидорова И.С., А.Л. Унанян, Агеев М.Б. и др. Современное состояние вопроса о патогенезе, клинике, диагностике и лечении миомы матки у женщин репродуктивного возраста. *Акушерство, гинекология, репродукция*. 2012; 6(4):22–28].
5. Vyhlyayeva EM. Uterine fibroids diagnostics and treatment guideline. M.: MEDpress-inform, 2004. p. 400. In Russian [Вихляева Е. М. Руководство по диагностике и лечению больных лейомиомой матки. М.: МЕДпресс-информ, 2004. с. 400].
6. Trufanov GE, Panov VO. Diagnostic imaging in gynecology guideline. SPb.: ELBI, 2008. p. 590. In Russian [Труфанов Г.Е., Панов В.О. Руководство по лучевой диагностике в гинекологии. СПб.: ЭЛБИ, 2008. с. 590].
7. Tikhomirov AM, Oleynik ChG, Lubnin DM. Uterine fibroids treatment tactics: for obstetricians and gynecologists. M.: Medical information agency, 2007. p.176. In Russian [Тихомиров А.М., Олейник Ч.Г., Лубнин Д.М. Тактика лечения больных миомой матки: методическое пособие для врачей акушеров-гинекологов. М.: Медицинское информационное агентство, 2007. с.176].
8. Bulman JC, Ascher SM, Spies JB. Current concepts in uterine fibroid embolization. *Radiographics*. 2012; 32:1735–1750.

9. Walker WJ, Pelage JP. Uterine artery embolization for symptomatic fibroids: clinical results in 400 women with imaging follow-up. *BJOG*. 2002; 109: 1262-1272.
10. Spies JB et al. Uterine artery embolization for leiomyomata. *Obstet. Gynecol.* 2001; 98(1): 29-34.
11. Moss J, Cooper K, Khand A et al. Randomized comparison of uterine artery embolization (UAE) with surgical treatment in patients with symptomatic uterine fibroids (REST trial): 5-year results. *BJOG*. 2011; 118: 936-944.
12. Tomislav S, Josip M, Liana CS, Marko V, Marko J, Ante R, Dzenis J, Leo G, Ivica S, Marijan T, Situm K. Uterine artery embolization as nonsurgical treatment of uterine myomas. *ISRN Obstet Gynecol.* 2011; 2011:489281.
13. Hubert J et al. Imaging the female pelvis: when should MRI be considered. *Appl. Radiol.* 2008; 37(1): 9-24.
14. Siddiqui N, Nikolaidis P et al. Uterine artery embolization: pre- and postprocedural evaluation using magnetic resonance imaging. *Abdominal imaging*. 2013; 38:1161-1177.
15. Spielmann AL, Keogh C et al. Comparison of MRI and sonography in the preliminary evaluation for fibroid embolization. *AJR*. 2006; 187:1499-1504.
16. Levens ED, Wesley R, Premkumar A, Blocker W, Nieman LK. Magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasound for determining fibroid burden: implications for research and clinical care. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 200(5):537.e1-7.
17. Muraze E et al. Uterine Leiomyomas: histopathologic features, MR imaging findings, differential diagnosis and treatment. *RadioGraphics*. 1999; 19:1179-1197.
18. Rein MS, Friedman AJ. Progesterone: critical role in the pathogenesis of uterine myomas. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995; 172:14-18.
19. Ueda H, Togashi K, Konishi I et al. Unusual appearances of uterine leiomyomas: MR imaging findings and their histopathologic backgrounds. *Radiographics*. 1999; 19(11): 131-145.

Информация об авторах:

Павловская Евгения Александровна — научный сотрудник НИО лучевых методов исследования в перинатологии, аспирант ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России; врач-рентгенолог отделения МРТ ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ;

Сосин Сергей Андреевич — ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России;

Юхно Елена Антоновна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник НИО лучевых методов исследования в перинатологии, ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России; врач-рентгенолог отделения МРТ ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ;

Сергиеня Ольга Александровна — аспирант ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России

Труфанов Геннадий Евгеньевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом лучевой диагностики ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России;

Author information:

Evgeniya A. Pavlovskaya — scientific researcher of SIL of radiological diagnostics aspirant of Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Sergei A. Sosin — teaching assistant in Obstetrics and gynaecology department Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Elena A. Yuhnno — PhD, radiologist in MRI Department of «Military Medical Academy named after S.M.Kirov»;

Olga A. Sergiyenya — aspirant of Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Gennady E. Trufanov — MD, PhD, professor, head of research department of radiology of Federal Almazov North-West Medical Research Centre.

МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ: ЗНАЧЕНИЕ ДИФФУЗИОННО-ВЗВЕШЕННЫХ ИЗОБРАЖЕНИЙ ПРИ МАГНИТНО- РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

Савченков Ю.Н.¹, Труфанов Г.Е.¹, Фокин В.А.¹, Багненко С.С.²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Северо-Западный Федеральный медицинский исследовательский
центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург,
Россия

² Федеральное Государственное Бюджетное Военное Образовательное
Учреждение Высшего Образования «Военно-Медицинская академия
им. С.М.Кирова» Министерства Обороны Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Савченков Юрий Николаевич
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: yura_savchenkov@mail.ru

Статья поступила в редакцию 22.06.2016
и принята к печати 13.10.2016.

Резюме

Научному анализу было подвергнуто 97 очагов метастатического поражения печени у 48 пациентов. Исследование проводили на высокопольном магнитно-резонансном томографе с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. Результатом исследования стало изучение возможностей магнитно-резонансной диффузии в диагностике данных патологических состояний. Все очаги метастатического поражения печени отчетливо определяются на «сырых» ДВИ с применением фактора взвешенности $b=50$ с/мм². Применение данной методики позволяет отчетливо визуализировать метастазы, невидимые при применении нативных МР-томограмм. Высокая чувствительность диффузионно-взвешенных изображений в выявлении лимфатических узлов брюшной полости имеет большое значение как для стадирования основного патологического процесса, так и в плане оценки результатов проводимого лечения. В результате проведенной работы доказано, что методика получения диффузионно-взвешенных изображений является эффективной и требует обязательного включения в протокол обследования пациентов при подозрении на метастатическое поражение печени.

Ключевые слова: диффузионно-взвешенные изображения, магнитно-резонансная томография, метастазы, печень

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2016; 3 (5): 75–81.

DIFFUSION WEIGHTED IMAGING IN THE DIAGNOSIS OF THE LIVER METASTASIS

Savchenkov Yu.N.¹, Trufanov G.E.¹, Fokin V.A.¹, Bagnenko S.S.²

¹ Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Federal state budgetary military educational institution of higher education «Military Medical Academy named after S.M.Kirov» of the Ministry of defence of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia.

Corresponding author:

Yurii N. Savchenkov
Federal Almazov North-West Medical
Research Centre
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341
E-mail: yura_savchenkov@mail.ru

Received 22 June 2016; accepted 13 October 2016.

Abstract

In our study 97 metastatic liver lesions (48 patients) were examined using high field (1,5T) magnetic resonance system. During this investigation quantitative and qualitative analysis of the diffusion-weighted images were performed. All the metastatic foci are well-determined on raw diffusion-weighted images with factor $b=50 \text{ s/mm}^2$. Diffusion-weighted imaging allows visualization of metastases undetectable on conventional magnetic resonance images. High sensitivity of diffusion-weighted images in detection of abdominal lymph nodes has a great value as in staging of primary tumor as in assessment of therapy. It was shown that diffusion weighted imaging improves diagnostics of such lesions and should be included in the standard MR-protocol of studying these patients.

Key words: liver, magnetic resonance imaging, metastasis, pancreatic cancer, colorectal cancer, diffusion weighted imaging, abdominal lymph nodes diffusion, signal intensity.

For citation: Translyatsionnaya meditsina= Translational Medicine. 2016; 3 (5): 75–81.

Введение

До настоящего времени диагностика поражений печени метастатического характера остается актуальной проблемой современной медицины. Метастазы в печень встречаются в 20 раз чаще, чем первичные злокачественные новообразования. Чаще всего в печень метастазируют колоректальные аденокарциномы и рак поджелудочной железы.

По сведениям GLOBOCAN (онкологическая база данных ВОЗ) в 2008 г. было диагностировано 1,24 млн. случаев колоректального рака и выставлено 279 тыс. диагнозов рака поджелудочной железы. Учитывая представленные цифры и высокий уровень смертности от данной патологии, поиск новых методов выявления, а также совершенствование имеющихся является важнейшим направлением развития современной лучевой диагностики в онкологии [1–3].

Физические основы диффузии были открыты Робертом Брауном в 1827 г. [4]. В настоящее время возможность получения томограмм, взвешенных по диффузии (ДВИ), является одной из перспективных и широко обсуждаемых в последнее время методик магнитно-резонансного исследования.

Влияние процесса диффузии на магнитно-резонансный сигнал в последовательности спинного эха в 1950 г. описал E.L. Hahn [5]. После внедрения в практику работ E.O. Stejskal и J.E. Tanner начались исследования по применению ДВИ в области биологических объектов [6, 7], а в клиническую практику диффузионная магнитно-резонансная томография (МРТ) была внедрена вместе с МР-сканерами третьего поколения.

В настоящее время данная методика используется для неинвазивной оценки диффузии молекул воды в биологических тканях. Хаотичное движе-

ние молекул воды вне клеток неограниченно и называется свободной диффузией. Однако *in vivo* движения молекул воды зависят от наличия в области сканирования макромолекул и клеточных мембран. Ограничение диффузии увеличивается с увеличением числа клеток (мембран) в тканях и наоборот. При этом зоны с быстро движущимися протонами (с меньшими ограничениями диффузии), например, кисты, имеют более высокий МР-сигнал по сравнению с неизменной тканью печени.

Для получения ДВИ на современных высокопольных томографах используют методику одноимпульсной (single shot) эхо-планарной томографии (echo planar imaging — EPI) без подавления сигнала от свободной воды. В результате каждого исследования получают несколько серий срезов с одинаковой локализацией и различными факторами взвешивания (фактор взвешивания «b», как правило, варьирует от 0 до 1500 с/мм²). Полученные изображения автоматически обсчитываются с построением карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД). ИКД является количественным параметром диффузии и представляет собой результат капиллярной перфузии и диффузии воды в межклеточном пространстве [8]. Влияние времени T2-релаксации и перфузии наиболее выражено при низких значениях «b» фактора ($b=0-50$ с/мм²). Для качественной оценки диффузионных свойств воды в тканях применяют параметрическое картирование в цветной или черно-белой шкале (где ткани с высокой скоростью диффузии окрашены в красно-белые тона, а структуры с низким значением данного показателя — в сине-чёрные).

Следовательно, применение данной методики позволяет получить ценную дополнительную информацию о тканевых характеристиках исследуемых областей, что может иметь существенное значение при проведении дифференциальной диагностики очаговой патологии печени. Вместе с тем в настоящее время устоявшегося мнения о возможностях данной методики нет. Кроме того, до сих пор остается много нерешенных вопросов технического и методологического характера. Ряд авторов отмечает проблему повторяемости результатов ДВИ, имеют место ограничения, обусловленные высокой чувствительностью методики к различного рода артефактам. Отсутствуют комплексные работы на достаточном количественном материале, позволяющие убедительно высказаться о разграничении по данным МР-диффузии различных нозологических форм печени. Все вышесказанное свидетельствует о перспективности применения методики МР-диффузии и необходимости ее дальнейшего углубленного изучения.

Цель исследования

Улучшение диагностики метастатических поражений печени на основе применения МР-диффузии.

Материалы и методы

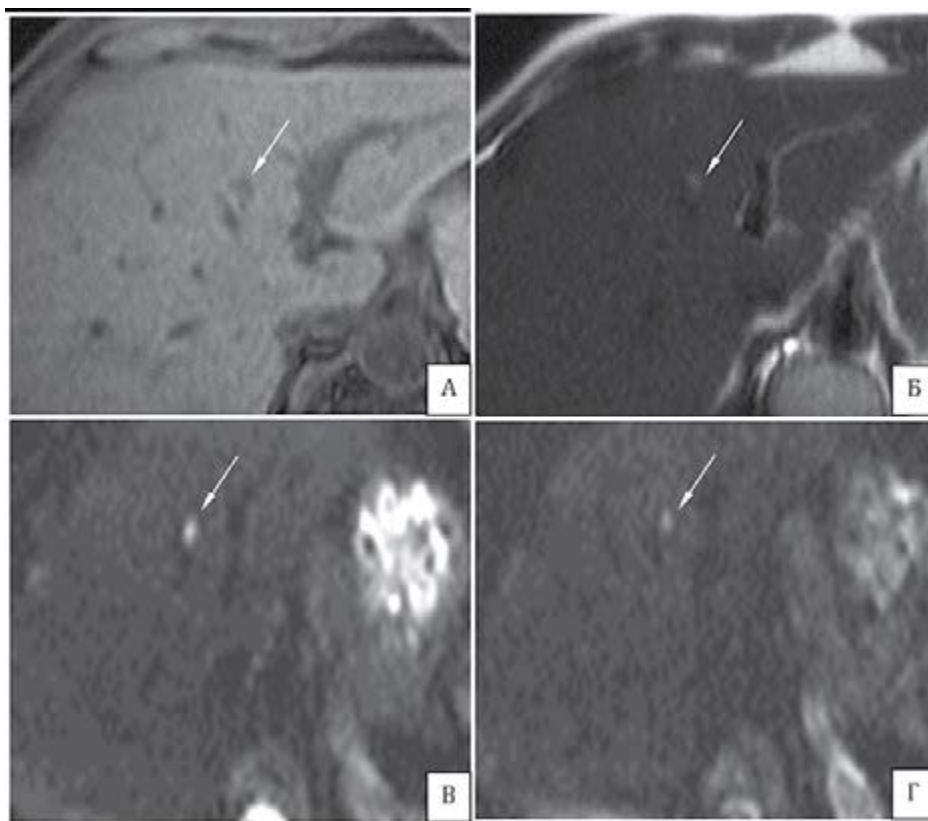
Проанализировано 97 очагов метастатического поражения печени у 48 пациентов (32 мужчины и 16 женщин, средний возраст $63,4 \pm 7,7$ лет), которым было выполнено комплексное магнитно-резонансное обследование.

Распределение очагов по характеру первичной опухоли представлено в табл. 1.

Таблица 1. Распределение метастатических очагов поражений печени по характеру первичной опухоли

Вид нозологии	Количество очагов	%
Колоректальный рак	51	52,6
Рак поджелудочной железы	24	24,7
Рак желудка	6	6,2
Рак легкого	3	3,1
Меланома	4	4,1
Рак предстательной железы	3	3,1
Рак мочевого пузыря	2	2,1
Рак почки	2	2,1
Рак молочной железы	2	2,1
Итого	97	100%

Рисунок 1. Метастаз рака молочной железы в печень (стрелки)



Магнитно-резонансная томография с применением методики ДВИ

(а — T1 ВИ с применением жироподавления, б — T2 ВИ, в — ДВИ 50 с/мм², г — ДВИ 300 с/мм²).

Из данных таблицы 1 следует, что подавляющее количество новообразований — 75 (77%) — оказались колоректальной или панкреатической природы. Именно эти две нозологические группы стали объектом углубленного статистического анализа. Остальные группы очагов были малочисленны и оценивались лишь качественно.

Подтверждение характера выявленных изменений базировалось на результатах морфологических исследований, типичных клинико-лучевых симптомах и совокупности данных анамнеза, инструментальных и лабораторных тестов, а также длительном динамическом наблюдении.

Исследования проводили на высокопольных МР-томографах «Magnetom Symphony» и «Magnetom Sonata» (Siemens) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл с применением поверхностной матричной катушки для тела.

Для получения ДВИ применяли две импульсные последовательности со значениями фактора взвешенности «b» = 50, 300, 800 с/мм² и 300, 1200, 1500 с/мм² соответственно. Для каждой из этих последовательностей рассчитывали значение ИКД. Помимо качественной оценки диффузионно-взвешенных томограмм и количественной оценки ИКД

измеряли значения интенсивности МР-сигнала (ИС) на «сырых» ДВИ (при каждом значении фактора взвешенности) как в очагах поражения, так и остальной паренхиме органа.

Все измерения старались производить в пределах одного аксиального среза. Оценивали не только средние значения интенсивности сигнала, но и среднеквадратичное отклонение данного показателя, а также соотношения выявленных значений между собой.

Результаты и их обсуждение

В результате проведенного исследования было установлено, что все рассматриваемые очаги метастатического поражения печени отчетливо определялись на «сырых» ДВИ с применением фактора взвешенности $b=50$ с/мм². С увеличением значения фактора «b» интенсивность сигнала от патологических узлов постепенно снижалась, однако на фоне еще более выраженного падения интенсивности сигнала от остальных структур брюшной полости (и прежде всего от нормальной паренхимы печени) метастазы сохраняли относительную гиперинтенсивность. Данная закономерность сохранялась вплоть до самых высоких значений фактора взвешенности.

шенности и позволяла отчетливо визуализировать даже те метастазы, которые на нативных МР-томограммах (как T1-ВИ, так и T2-ВИ) были плохо различимы (в том числе мелкие узлы диаметром около 5–9 мм) (рис. 1).

Следует отметить, что после цифры в 1200 с/мм² качественные ДВИ удавалось получить не всегда (в ряде случаев соотношение сигнал/шум оказалось на неприемлемо низком уровне). В целом чувствительность методики МР-диффузии составила 97%, специфичность — 80%.

При проведении углубленного статистического анализа для сравнения метастазов колоректальной и панкреатической этиологии было установлено, что очаги первой группы имеют достоверно более низкие значения ИКД (50–300–800): $(0,79 \pm 0,36) \times 10^{-3}$ мм²/с и $(1,17 \pm 0,37) \times 10^{-3}$ мм²/с соответственно ($p < 0,001$). Однако данные показатели существенно превышают значения ИКД (50–300–800) неизменной паренхимы печени $(0,17 \pm 0,29) \times 10^{-3}$ мм²/с. Данная закономерность позволяет говорить о высокой информативности методики в выявлении метастатических узлов и рекомендовать ее при проведении дифференциальной диагностики рассматриваемых патологических состояний.

Для оценки связи этиологии поражения с показателями, измеренными в количественной шкале, применяли однофакторный дисперсионный анализ. Установлено, что наиболее информативными с данной точки зрения коэффициентами явились значение ИКД (50–300–800) и соотношения ИС(очаг/печень) на «сырых» ДВИ с «b» фактором 50 и 300 с/мм². Для данной группы показателей значение критерия Фишера колебалось в интервале от 10 до 25 ($p \leq 0,003$) (табл. 2).

При сравнении значений ИКД (50–300–800) и ИКД (300–1200–1500) отмеченные выше тенденции сохранялись, однако очевидно более стабильные результаты были получены при использовании меньших цифр фактора взвешенности. Так, средне-

квадратичное отклонение значения ИКД в исследуемых очагах в первом случае составляло 25–30% средней величины, в то время как во второй группе показателей могло доходить до 50%. При этом каких-либо значимых преимуществ (с точки зрения дифференциальной диагностики, рассматриваемых нозологических форм) применение высоких значений фактора взвешенности не принесло. Всё это позволяет ограничиться значениями фактора «b» не более 1000 с/мм².

Высокая чувствительность ДВИ в выявлении лимфатических узлов брюшной полости имеет большое значение как для стадирования основного патологического процесса, так и в плане оценки результатов проводимого лечения. При факторе «b», равном 300 с/мм², на фоне снизившейся интенсивности сигнала от большинства структур верхнего отдела брюшной полости лимфатические узлы демонстрировали очевидную гиперинтенсивность («светились»), сразу привлекая к себе внимание лучевого диагноста. Эта особенность позволяла уверенно визуализировать даже относительно небольшие узлы (диаметром до 10–15 мм), в том числе на фоне отека и фиброзных изменений жировой клетчатки, что при традиционном МР-сканировании вызывало заметные сложности и требовало от врача-специалиста достаточного опыта и специфических навыков. Так, по данным МР-диффузии у 75% обследованных пациентов (независимо от характера первичной опухоли) были выявлены реактивные регионарные лимфатические узлы. При первичном изучении традиционных МР-томограмм таких пациентов было существенно меньше (45%), однако при углубленном ретроспективном анализе (после изучения ДВИ) часть не выявленных ранее узлов (70%) также удалось визуализировать, что подтверждает высокую информативность методики.

МРТ с получением ДВИ выполнена 10 больным на фоне проводимых курсов химиотерапии. Отмечена зависимость значения интенсивности МР-

Таблица 2. Оценка вклада эффекта фактора в дисперсию показателей

Признак	D1	D2	F	p
ИС _{очага} b50/ИС печени b50	41,08	2,35	17,59	<0,001
ИС _{очага} b300/ИС печени b300	13,72	1,000	13,72	<0,001
ИС _{ИКД очага} 50–300–800	15708,07	1591,22	9,87	0,003

D1 — дисперсия, обусловленная влиянием контролируемого фактора; D2 — дисперсия, обусловленная неконтролируемыми факторами; F — критерий Фишера; P — уровень значимости F-критерия Фишера

сигнала на «сырых» ДВИ ($b=800$ с/мм²) очагов поражения печени от результатов проводимого лечения. Чем эффективнее было лечение, тем меньше выделялся очаг на фоне неизменной паренхимы органа (интенсивность МР-сигнала снижалась). Небольшое количество пациентов не позволяет делать окончательных выводов, однако данная закономерность, на наш взгляд, является важной и требует целенаправленного изучения.

Положительными сторонами методики получения магнитно-резонансных томограмм, взвешенных по диффузии (ДВИ) в диагностике поражений печени метастатического характера, являются:

1. Получение принципиально новых данных о тканевых характеристиках очагов (дополнительные возможности дифференциальной диагностики).
2. Высокая чувствительность в выявлении небольших или малоконтрастных (плохоразличимых на традиционных МРТ) образований.
3. Высокая чувствительность визуализации регионарных лимфатических узлов.
4. Высокая скорость сканирования — стандартная импульсная последовательность занимает около 20-25 с (зависит от параметров сканирования).
5. Не требует введения контрастных препаратов (неинвазивность, экономичность).
6. Малая чувствительность к респираторным артефактам, возможно сканирование с синхронизацией по дыханию.
7. Потенциальный биомаркер эффективности лечения (требует дальнейшего изучения).

Вместе с тем были выявлены и некоторые проблемные моменты МР-диффузии:

1. Достаточно низкое соотношение сигнал/шум (особенно при использовании высоких значений фактора взвешенности).
2. Невысокое пространственное разрешение (при исследовании на задержке дыхания).
3. Выраженные эхопланарные артефакты.

Ряд вышеперечисленных недостатков может быть частично решен при совершенствовании программно-аппаратной базы (применение параллельного сбора данных, более длинного времени повторения — TR, более короткого времени эха — TE, увеличении напряженности внешнего магнитного поля — 3 Тл и более, сканирование на свободном дыхании, увеличение размера FOV, увеличение матрицы, применение синхронизации по сердцебиению — pulse trigger, изменение Echo-пространства и т.д.), однако уже сейчас методика является эффективной и требует включения в стандартный протокол обследования пациентов с метастатическими поражениями печени.

Заключение

На основании проведенного исследования доказано, что МР-диффузия является ценной дополнительной диагностической методикой магнитно-резонансного обследования пациентов с метастатическим поражением печени, которую целесообразно включить в стандартный протокол МР-исследования больных с патологией печени.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Nikulin MP, Selchuk VYu, Chistyakov SS, Ibragimov TF. Pancreatic cancer. Bulletin of RONC n.a. N.N. Blokhin RAMS. 2006; 17(3) (app 1): 61. In Russian [Никулин М.П., Сельчук В.Ю., Чистяков С.С., Ибрагимов Т.Ф., Титова Г.В. Рак поджелудочной железы. Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. 2006; 17(3) (прил.1): 61].
2. Vishnevskiy VA, Efanov MG, Paklina OV et al. Anatomic segmental resection for metastases of colorectal cancer to the liver. Annals of surgical Hepatol. 2010; 15(3): 48–57. In Russian [Вишневский В.А., Ефанов М.Г., Паклина О.В. и др. Анатомические сегментарные резекции при метастазах колоректального рака в печень. Анналы хирургической гепатологии. 2010; 15(3): 48–57].
3. Viganò L, Ferrero A, Lo Tesoriere R, Capussotti L. Liver surgery for colorectal metastases: results after 10 years of follow-up. Long-term survivors, late recurrences, and prognostic role of morbidity. Ann Surg Oncol. 2008; 15(9):2458–64.
4. Einstein A, Smolukhovskiy M.M. Brownian motion. Collect. of articles. (transl. from gem. and french). 1936: 608. In Russian [Эйнштейн А., Смолуховский М.М. Броуновское движение. Сборник статей [перевод с нем. и франц.]. 1936: 608].
5. Hahn EL. Spin echoes. Phys. Rev. 1950; 80:580–594.
6. Stejskal EO. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. J. Chem. Phys. 1965; 42:288–292.
7. Stejskal EO, Tanner J. Use of spin echo in pulsed magnetic field gradient to study anisotropic restricted diffusion and flow. J. Chem. Phys. 1965; 43:3579–3603.
8. Sun XJ, Quan XY, Fan-Heng FH et al. Quantitative evaluation of diffusion-weighted magnetic resonance imaging of focal hepatic lesions. World J. Gastroenterol. 2008; 11(41):6535–6537.

Информация об авторах:

Савченков Юрий Николаевич — кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории магнитно-резонансной томографии НИО лучевой диагностики ФГБУ «Северо-Запад-

ный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России;

Труфанов Геннадий Евгеньевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом лучевой диагностики ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России;

Фокин Владимир Александрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом лучевой диагностики ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России;

Багненко Сергей Сергеевич — доктор медицинских наук, доцент кафедры рентгенологии и радиологии с курсом ультразвуковой диагностики ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ.

Author information:

Yurii N. Savchenkov— PhD, scientific researcher of MRI research laboratory of Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Gennady E Trufanov. — MD, PhD, professor, head of research department of radiology of Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Vladimir A. Fokin— MD, PhD, professor, head of radiology department of Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Sergei S Bagnenko. — MD, PhD, docent of Radiology Department of Military Medical Academy named after S.M.Kirov.

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ С КОНТРАСТНЫМ УСИЛЕНИЕМ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

Серебрякова С.В.¹, Труфанов Г.Е.¹, Фокин В.А.¹, Юхно Е.А.²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное Государственное Бюджетное Военное Образовательное Учреждение Высшего Образования «Военно-Медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства Обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
Труфанов Геннадий Евгеньевич
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: trufanovge@mail.ru

Статья поступила в редакцию 22.06.2016
и принята к печати 13.10.2016.

Резюме

Ведущее место в структуре заболеваемости новообразованиями у женщин занимает рак молочной железы. По данным традиционных рентгенологических методов далеко не всегда можно ответить на вопрос о морфологической природе выявленного образования, особенно у женщин репродуктивного возраста с развитой железистой тканью. Поэтому в настоящее время понятен возросший интерес ученых к использованию в клинической маммологии высокопольной МРТ.

С применением МР-маммографии с динамическим контрастным усилением было обследовано 170 женщин в возрасте 23–75 лет, имеющих узловые образования молочных желез, из них у 93 (54,7%) выявлен рак молочной железы, 64 (37,7%) — фиброаденомы, 9 (5,2%) — локализованный фиброаденоматоз, 4 (2,4%) — образования воспалительной природы.

Представлена усовершенствованная методика проведения МР-маммографии с динамическим контрастным усилением молочных желез.

Ключевые слова: Магнитно-резонансная маммография, контрастное усиление, рак молочной железы, доброкачественные образования

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2016; 3 (5): 82–94.

THE MAGNETIC RESONANCE MAMMOGRAPHY WITH DYNAMIC CONTRAST ENHANCEMENT IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF BREAST NODES

Serebryakova S.V.¹, Trufanov G.E.¹, Fokin V.A.¹, Yukhno E.A.²

¹ Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Federal state budgetary military educational institution of higher education «Military Medical Academy named after S.M.Kirovdefence of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia.

Corresponding author:

Gennady E. Trufanov
Federal Almazov North-West Medical
Research Centre
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341
E-mail: trufanovge@mail.ru

Received 22 June 2016; accepted 13 October 2016.

Abstract

The breast cancer is on the first place among all the maligncies in women. Conventional non-invasive imaging isn't able to develop the nature of lesion in all cases, especially in the women of fertile age with well-developed gland tissue.

This article deals with analysis of magnetic resonance mammography data with dynamic contrast enhancement of 170 women age 23–75, with nodes in the mammary glands. 93 (54,7%) cases were cancers diagnosed, 64 (37,7%) — fibroadenomas, 9 (5,2%) — localized fibroadenomatosis, 4 (2,4%) — inflammatory mass. The algorithm of magnetic resonance mammography with dynamic contrast enhancement is described.

Key words: breast cancer, dynamic magnetic resonance mammography, contrast enhancement, benign neoplasias, fibroadenomatosis, signal intensity.

For citation: Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2016; 3 (5): 82–94.

Введение

Одной из важнейшей проблемой современной онкологии является проблема раннего выявления опухолей молочной железы с определением распространенности и стадии опухолевого процесса.

В структуре заболеваемости злокачественными образованиями у женщин рак молочной железы прочно занимает первое место и, несмотря на предпринимаемые меры по борьбе с ним, сохраняет тенденцию увеличения частоты, с поражением в значительном проценте женщин социально активного возраста [1].

На современном этапе развития для первичного лучевого обследования пациенток с заболеваниями молочной железы, как правило, используют рентгеновскую маммографию и ультразвуковое исследование (УЗИ).

Лучевые методы всегда занимали ведущее место в диагностике узловых образований молочных желез. При этом рентгеновская маммография признается «золотым стандартом» в диагностике заболеваний молочных желез [2, 3]. Однако, по мнению многих авторов, она имеет существенные недостатки:

- не позволяет однозначно трактовать природу узловых образований у женщин с плотным фоном железистой ткани, когда невозможно дифференцировать границы опухоли,
- мультицентричность процесса;
- трудности изучения ретромаммарного пространства;
- низкая информативность в выявлении узловых образований на фоне инфильтративных и рубцовых изменений.

По данным некоторых авторов у женщин молодого возраста с помощью маммографии не удается обнаружить от 5 до 40% пальпируемых злокачественных образований молочных желез [4].

Поэтому основным неинвазивным методом, заслуженно получившим широкое распространение в маммологии, в настоящее время является УЗИ. Большинство ученых отмечают, что применение УЗИ позволяет четко дифференцировать структуру железы [5, 6]. Однако, по мнению других исследователей, данный метод имеет определенные ограничения, обусловленные пределами его возможностей:

- низкую информативность при жировой инволюции,
- трудности при выявлении мультицентричности и билатеральности процесса, протокового распространения опухоли.

Часто нераспознанными остаются опухоли, расположенные у грудной клетки в железах большого объема, а также узловые образования менее 1,5 см в диаметре.

Существенным недостатком сонографии является приборо- и операторозависимость [7].

Одним из относительно новых методов исследования молочных желез является магнитно-резонансная маммография (МР-маммография). Благодаря высокой тканевой контрастности, а также возможности получения послойных изображений в любой плоскости без ионизирующего излучения, МР-маммография, в том числе с применением парамагнитных контрастных препаратов является наиболее чувствительным методом в выявлении и дифференциальной диагностике узловых образований молочных желез [8–10].

Цель исследования

Улучшение дифференциальной диагностики узловых образований молочных желез на основе применения магнитно-резонансной маммографии с динамическим контрастным усилением.

Материалы и методы исследования

Всего обследовано 170 женщин с последующим гистологическим подтверждением опухоли молочной железы. Возраст пациенток варьировал в пределах 23–75 лет. Средний возраст женщин с образованиями злокачественной природы составил 43 ± 18 лет, с доброкачественными изменениями — 38 ± 15 лет.

В зависимости от морфологического типа опухолей, обследованные женщины были распределены следующим образом:

- рак молочной железы был выявлен у 93 (54,7%) больных,

- фиброаденомы — 64 (37,7%);
- локализованный фиброаденоматоз — 9 (5,2%);
- образования воспалительной природы — 4 (2,4%).

Начальным этапом диагностики являлся клинический осмотр с тщательным анамнезом. При пальпации у 117 женщин (68,8%) было заподозрено наличие узлового образования, требующее дальнейшего диагностического обследования.

Далее на аппаратах «Ellegra» («Siemens») и «Logiq-700» («General Electric») мультисекторными датчиками с частотами от 5 до 13 МГц было проведено УЗИ молочных желез.

Следующим шагом являлось проведение рентгеновской маммографии на маммографе «Mammodiagnost» фирмы «Phillips». Исследование выполнялось в двух проекциях, при необходимости было дополнено прицельными снимками.

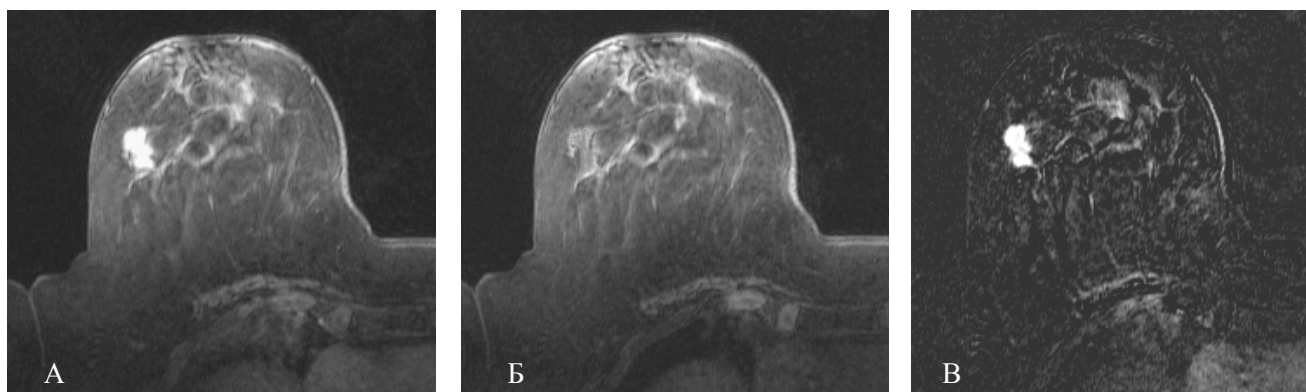
Магнитно-резонансную маммографию выполняли на томографе «Magnetom Symphony» («Siemens») с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. Исследования проводили в положении лёжа на животе с прижатыми к телу руками с использованием специальной поверхностной катушки (breast coil), которая позволяла выполнять дозированную билатеральную компрессию молочных желез для исключения двигательных артефактов. МР-исследование проводили между 6-м и 14-м днями менструального цикла, так как в другие дни может наблюдаться неспецифическое диффузное или очаговое усиление, что может привести к диагностическим ошибкам, так как известно, что кровоснабжение молочных желез, а, следовательно, и накопление их тканями контрастного вещества гормонально обусловлено [11–13].

Для первичной оценки структуры молочных желез выполняли T2-взвешенные изображения (T2-ВИ) без и с использованием жироводавления, поле обзора — не менее 34 см; затем выполняли одну преконтрастную серию T1-ВИ 3D FLASH Fs в аксиальной плоскости. Далее с помощью автоматического иньектора типа «Medrad» внутривенно болюсно вводили парамагнитное контрастное вещество из расчета 0,1 ммоль/кг и после 10–20-секундной задержки выполняли 5 постконтрастных серий без задержки между ними с теми же техническими параметрами в T1-ВИ 3D FLASH Fs в аксиальной плоскости при матрице 512x512 с толщиной среза не более 3–4 мм на T2-ВИ и 0,8–2 мм на T1-ВИ. Далее проводили T1-ВИ 3D FLASH FS последовательно в аксиальной плоскости и вновь повторяли отсроченную постконтрастную серию с теми же техническими параметрами. Импульсные последовательности используемые в обследовании молочных желез представлены в таблице 1 [14, 15].

Таблица 1. Методика магнитно-резонансной томографии молочных желез

Импульсная последовательность	TR	TE	Толщина среза (мм)	Ориентация
t2 tirm tra	7500	70	4	TRA
t2 tse cor 512fs	4980	109	3	COR
t2 tse cor 512	4710	109	3	COR
t2 tse tra 512	4980	109	3	TRA
fl3d 2slab sag views	26	6,41	0,5	SAG
t1 fl3d tra 512 pre	11	4,8	2	TRA
Постконтрастные программы				
fl3d dynamic 1pre 5post tra	4,42	1,67	1,2	TRA
t1 fl3d tra 512 post	11	4,8	2	TRA
t1 fl3d sag 512 post	11	4,8	2	SAG

Рисунок 1. Методика субтракции. Из постконтрастных серий (А) вычитается серия преконтрастных изображений (Б), в результате чего на полученных субтракционных томограммах (В), участки патологического накопления контрастного вещества определяются отчетливо, более четко визуализируются контуры и структура образований



Внутривенное контрастирование проводили препаратами: дотарем («Gerbe»), магневист («Nycomed»), омнискан («Schering AG») с концентрацией гадолиния 0,5 ммоль/л; гадовист 1.0® («Schering AG») с концентрацией гадолиния 1 ммоль/л [9, 12, 16]. На постконтрастных МР-томограммах определяли изменение интенсивности накопления контрастного вещества от образований, оценивали их локализацию, форму, количество, размеры, характер контуров и степень накопления контрастного вещества.

По окончании исследования осуществляли пост-процессорную обработку, которая включала в себя:

1. Методику цифровой субтракции (вычитания), используемую для оценки степени накопления контрастного вещества патологическим образованием (рис. 1).

2. Анализ изображений, обработанных по алгоритму проекций максимальной интенсивности (Maximum Intensity Projection — MIP). Построение MIP-реконструкций позволяет отчетливо визуализировать кровеносные сосуды, питающие ткань молочных желез, а также саму опухоль, интенсивно накапливающую контрастное вещество, и собственную сосудистую сеть опухоли (рис. 2).

Рисунок 2. МР-реконструкция. В молочной железе определяется опухолевый узел (стрелка) с неровным, бугристым контуром и неоднородной структурой. Отчетливо визуализированы кровеносные сосуды, питающие ткань молочных желез, а также собственная сосудистая сеть опухоли (толстая стрелка)

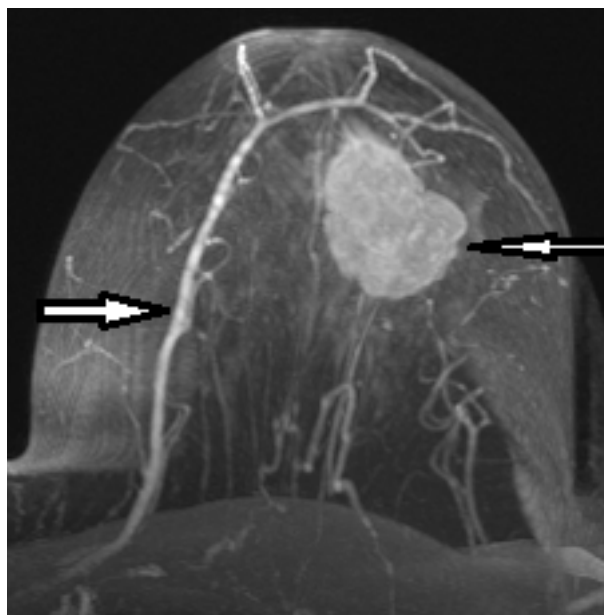
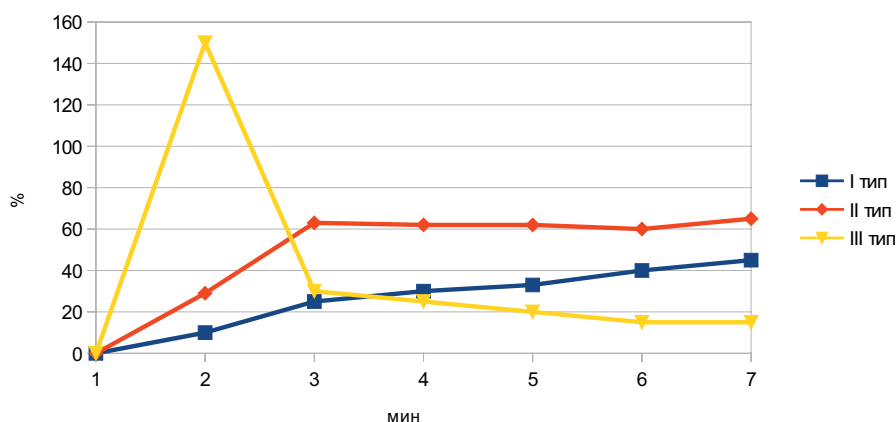


Рисунок 3. Кривые «интенсивность сигнала — время»



3. Анализ динамики захвата и выведения контрастного вещества тканью молочной железы. Данные нескольких серий, полученные в результате динамического сканирования, обрабатываются следующим образом. Выбирается интересующий уровень (срез), на котором четко определяется патологический участок. Выбираются области интереса: в патологическом участке (в центре и периферических отделах образования), в прилегающем сосуде, железистой и жировой ткани. С помощью встроенных в МР-томограф или внешних программных средств анализируется изменение интенсивности МР-сигнала в выбранных областях интереса на всех измеренных сериях динамического сканирования.

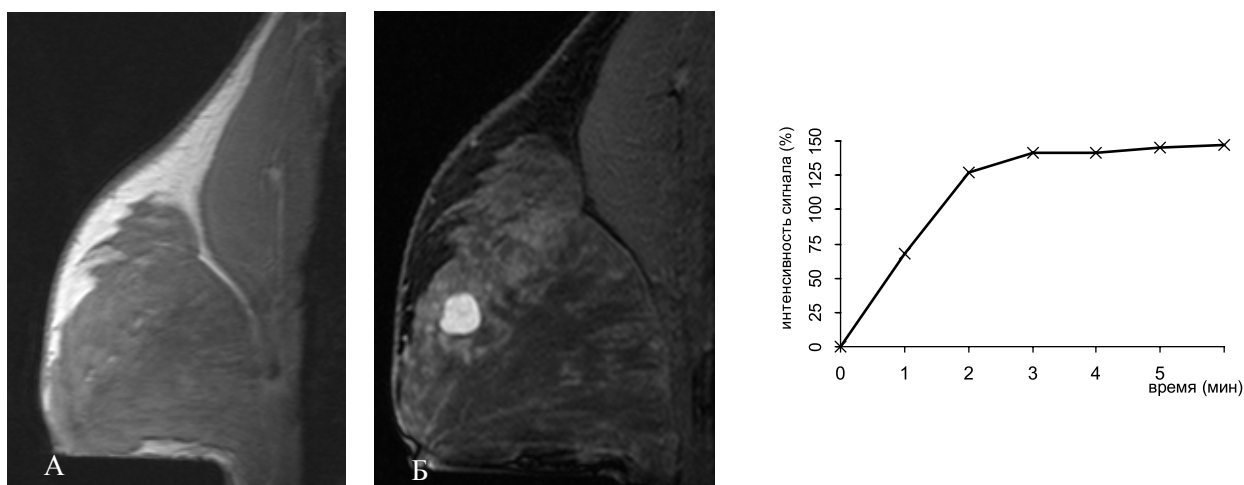
Данные анализа представляли либо в табличном виде, либо в виде графической зависимости изменения интенсивности сигнала от времени при прохождении болюса парамагнитного контрастного средства. Для образований выделено три типа кривых «интенсивность сигнала-время» [9, 12–14, 17] (рис. 3).

I тип — постепенное линейное нарастание интенсивности сигнала в течение длительного времени (до 7–10 мин);

II тип — линейное нарастание интенсивности сигнала в течение 2–3 минут после введения контрастного вещества с последующей фазой плато;

III тип — пик интенсивности сигнала приходится в первые минуты, затем быстрое последующее снижение интенсивности [9, 11, 14].

Рисунок 4. Пациентка Н., 26 лет. Гиперваскуляризированная периканаликулярная фиброаденома левой молочной железы



На МР-маммограмме после внутривенного болюсного введения парамагнитного контрастного вещества в левой молочной железе определяется округлое гиперинтенсивное образование, с четкими, ровными контурами, 8х11х12 мм, однородной структуры (Б). Отмечается быстрый захват до 127% контрастного вещества опухолью и медленное его выведение (Б, график).

0% — принималась интенсивность сигнала от ткани образования до контрастного усиления.

По характеру накопления и выведения контрастного вещества представлялось возможным судить о предположительной морфологической природе образования.

Конечным этапом диагностического алгоритма считали гистологическое подтверждение диагноза.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием процедур и методов статистического анализа (определение числовых характеристик переменных; оценка соответствия эмпирического закона распределения количественных переменных теоретическому закону нормального распределения по критерию Колмогорова-Смирнова; оценка значимости различий средних значений количественных показателей в независимых выборках по Т-тесту Стьюдента; проверка гипотезы о происхождении групп, сформированных по качественному признаку, из одной и той же популяции, проводили на основе построения таблиц сопряженности наблюдаемых и ожидаемых частот; применялся критерий χ -квадрат Пирсона (Pearson Chi-square), при его неустойчивости использовали двусторонний точный тест Фишера (Fisher exact test); логистический регрессионный анализ).

Результаты и их обсуждение

Доброкачественные образования молочных желез были выявлены у 77 пациенток и характеризовались четкими ровными округлыми контурами у 59 (76,6%) женщин с преобладанием продольного размера над радиальным — 51 (66,2%), с однородной

внутренней структурой — 57 (74%), равномерным накоплением контрастного вещества — 55 (71,4%). Интенсивность МР-сигнала чаще ($p < 0,001$) не превышала 75% и характеризовалась постепенным нарастанием в течение всего времени исследования, вплоть до 12 мин. после введения контрастного вещества. При построении кривых «интенсивность сигнала-время» доброкачественные узловые образования молочных желез характеризовались преимущественно I типом — кривая постоянного роста МР-сигнала (87,3%). Высоковаскуляризированные образования встречались в 12,7% случаев, имея II тип накопления контрастного вещества (рис. 4).

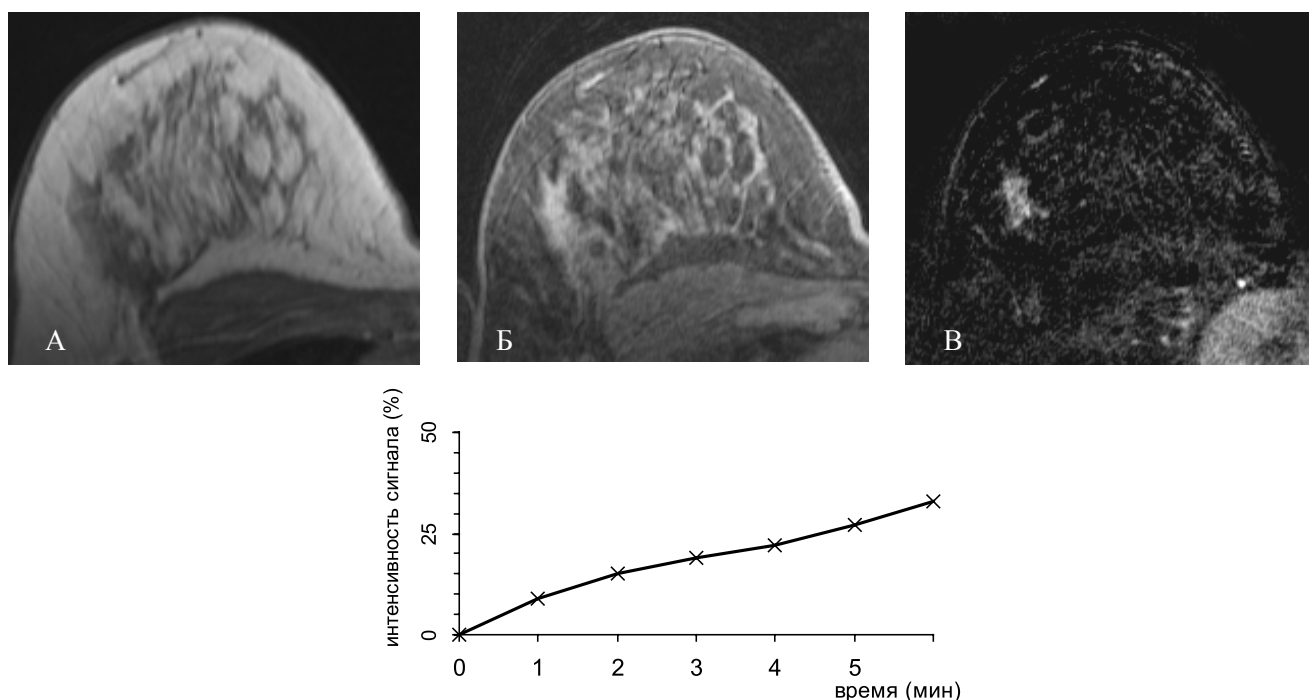
Фиброаденомы и локализованный фиброаденоматоз чаще ($p < 0,001$) характеризовались слабо пониженным сигналом на T1 и T2 ВИ (рис. 5).

У 8 пациенток фиброаденомы и локализованный фиброаденоматоз характеризовались быстрым накоплением контрастного вещества и медленным его выведением, что графически отображалось выходом на плато, а у 1 женщины фиброаденома была хорошо васкуляризирована — быстро накапливала и быстро выводила контрастное вещество. У 2 обследуемых отмечалась асимметрия сосудистой сети молочных желез при построении МР-реконструкций.

Ретромаммарно расположенные образования при рентгеновском и УЗ-исследованиях часто остаются нераспознанными (рис. 6.)

У 5,2% женщин были выявлены образования молочных желез воспалительной природы: кисты с признаками воспаления, абсцесс и гранулема инородного тела. Вне зависимости от причины, МР-семиотика

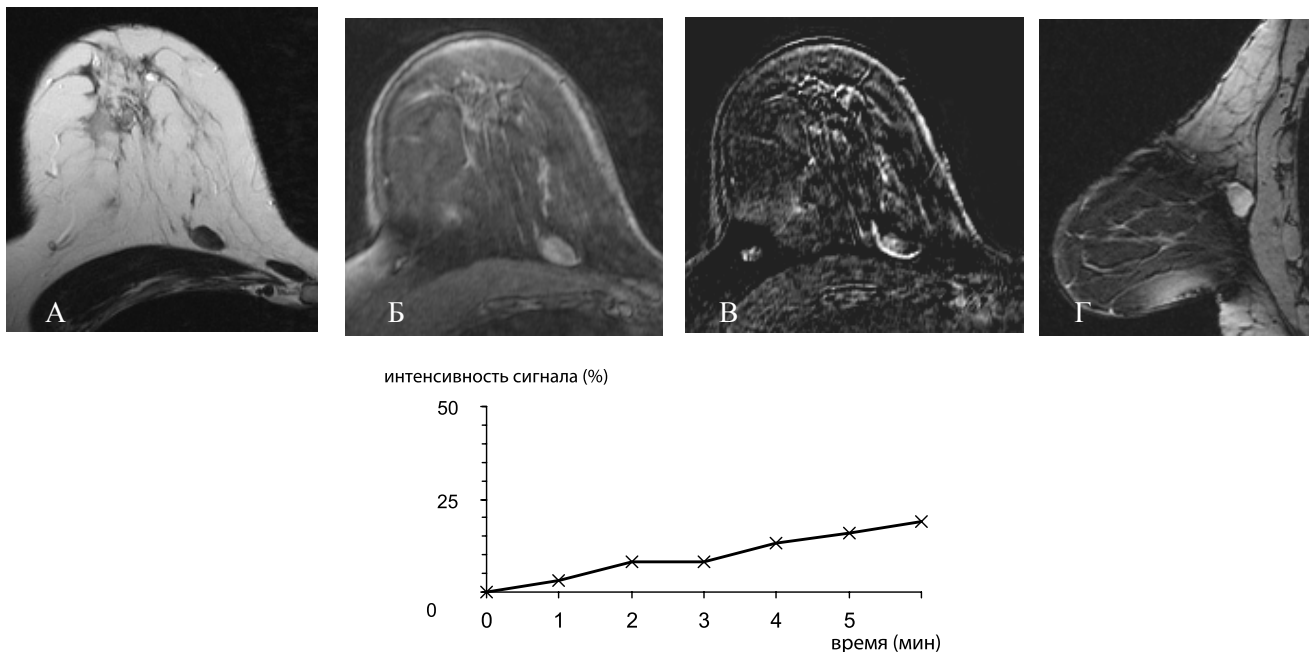
Рисунок 5. Пациентка А., 43 лет. Локализованный фиброаденоматоз правой молочной железы



На МР-маммограммах в верхне-наружном квадранте правой молочной железы имеется участок неправильно овальной формы, характеризующийся изогипоинтенсивным МР-сигналом на T1-ВИ (А).

При динамическом контрастном усилении (Б) с последующим использованием методики цифровой субтракции (В) незначительно неравномерно накапливает парамагнитное контрастное вещество в течение всего периода исследования — I тип (график).

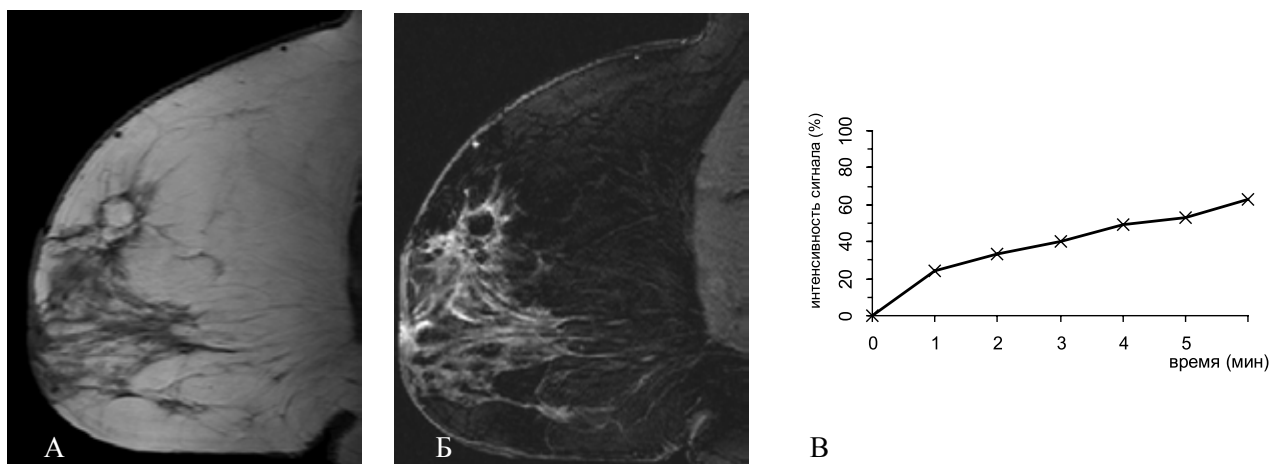
Рисунок 6. МР-маммограммы больной Б., 50 лет. Периканаликулярная фиброаденома молочной железы



На МР-маммограммах определяется овальной формы опухоль с четкими, ровными контурами, размерами 9х16 мм, с гипоинтенсивным МР-сигналом на T2-ВИ (А).

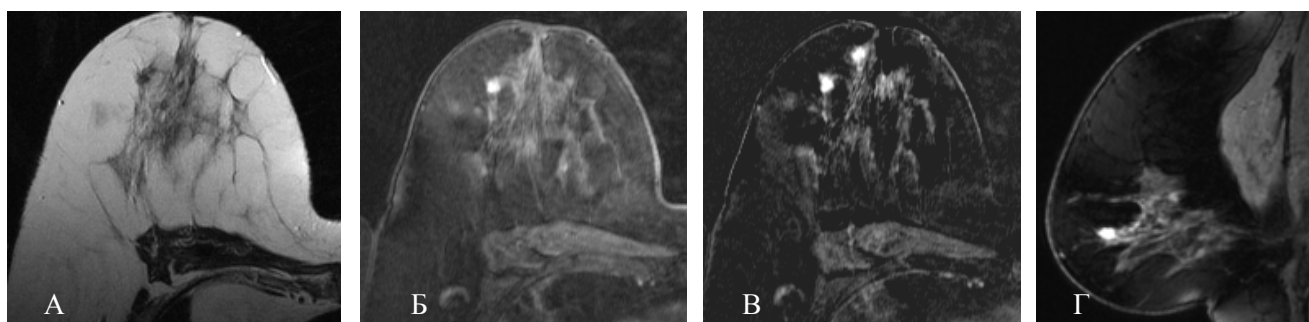
При динамическом контрастном усилении (Б, Г) с последующим использованием методики цифровой субтракции (В) незначительно неравномерно накапливает контрастное вещество в течение всего периода исследования (19%) — I тип (график).

Рисунок 7. Пациентка А., 49 лет. Гранулема инородного тела правой молочной железы после секторальной резекции по поводу фиброаденомы



На МР-маммограммах (А, Б), через один месяц после операции, в верхне-наружном квадранте железы имеется изоинтенсивный на T1-ВИ участок неправильно округлой формы с четкими, неровными контурами, окруженный каймой гемосидерина и зоной рубцово-атрофических изменений. При динамическом контрастном усилении определяется накопление контрастного вещества по капсуле данного участка, характеризующееся интенсивным (98%), быстрым захватом контрастного вещества и медленным его выведением — II тип (В).

Рисунок 8. Больная В., 76 лет. Инфильтрирующий протоковый рак правой молочной железы

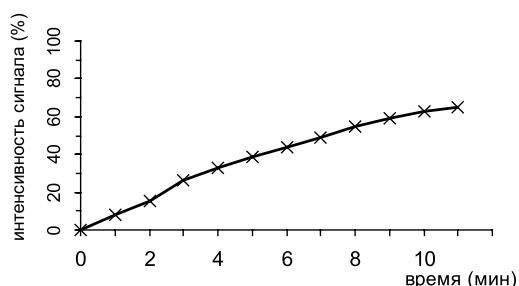
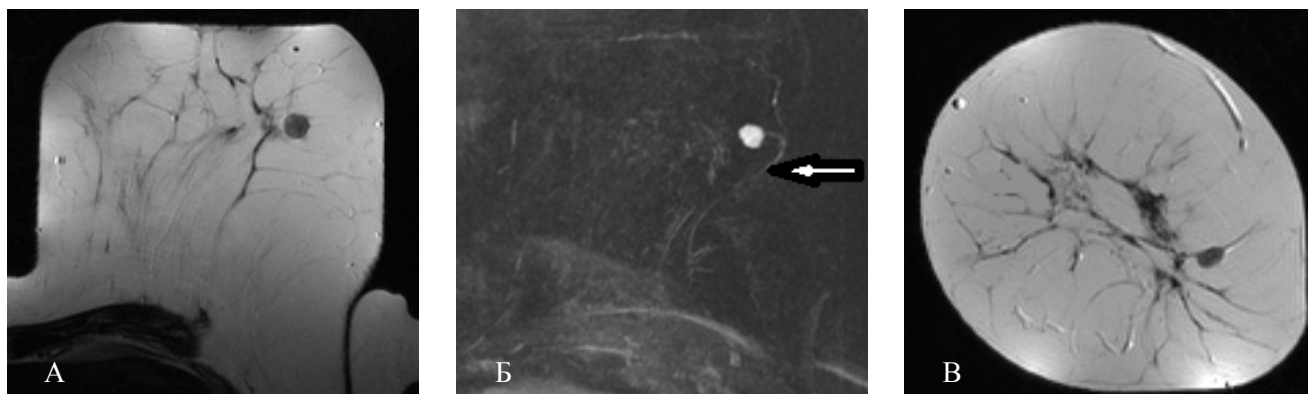


На МР-маммограмме в структуре железистой ткани определяется округлый участок без четких контуров, размерами 7х8х7 мм, неоднородной структуры, гипоинтенсивного МР-сигнала на T2-ВИ (А).

При динамическом контрастном усилении определяется интенсивное его накопление патологическим образованием (Б, Г) и увеличенным лимфатическим узлом (толстая стрелка) до 286%, скорость захвата и выведения высокие (график).

На субтракционной томограмме более чётко определяются размеры, контуры и неоднородная структура опухоли (В).

Рисунок 9. Пациентка Ш., 54 года. Слизистый рак левой молочной железы

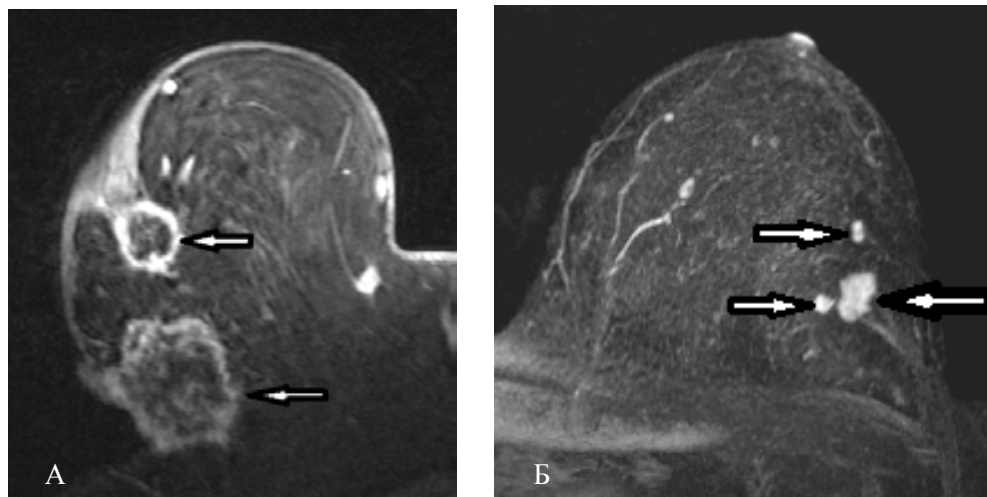


На МР-маммограммах определяется овальной формы опухоль с четкими, ровными контурами, размерами 8х9х5 мм, однородной структуры, гипоинтенсивного МР-сигнала на Т2-ВИ (А, В).

При динамическом контрастном усилении определяется равномерное повышение сигнала от образования (Б), которое характеризуется медленным захватом контрастного вещества максимально до 65% в течение всего периода исследования (график).

При построении МР реконструкции по латеральному контуру опухоли выявлен питающий сосуд (Б — толстая стрелка).

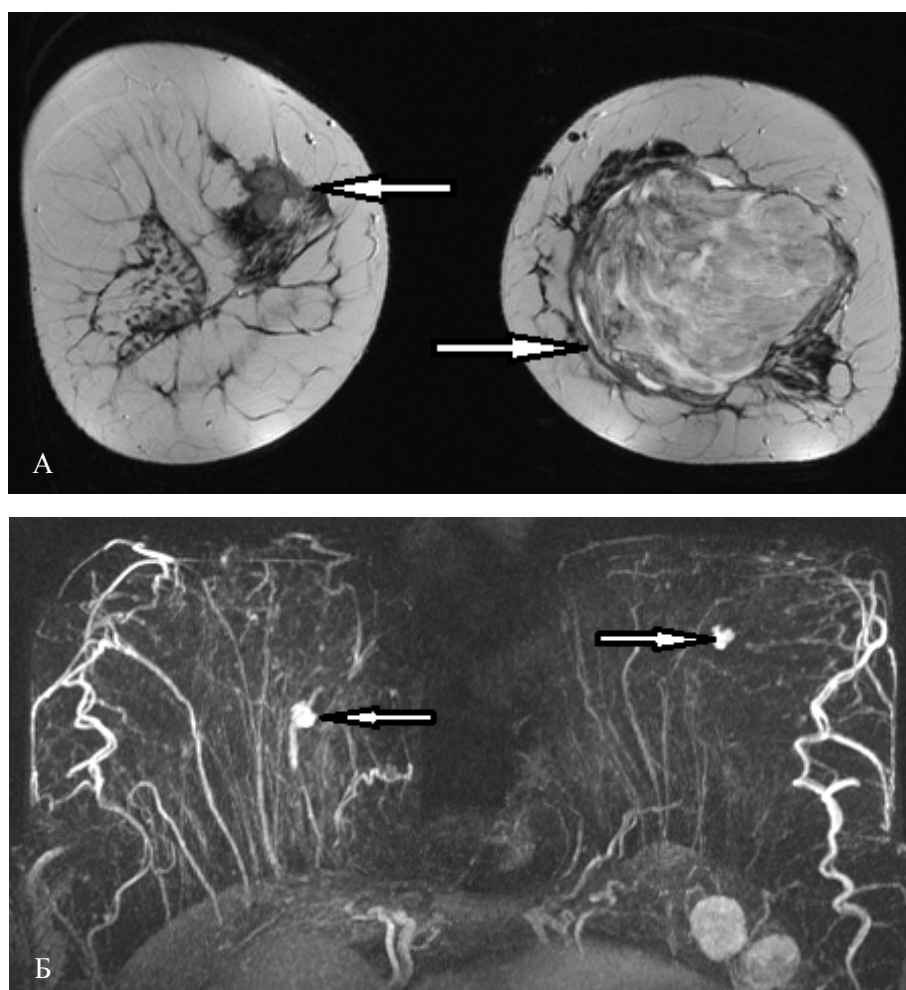
Рисунок 10. Мультицентричное поражение молочной железы. Указано стрелками



этих образований характеризовалась наличием единичного полостного образования с нечетким контуром округлой формы (75%), с неоднородным содержанием, в большинстве случаев, окруженная воспалительным отеком (63%). Также отмечали кольцевидное накопление контрастного вещества утолщенной стенкой (рис. 7). Четкость контуров, характер изменения структуры и контрастирования изменялись в зависимости от стадии воспалительного процесса в соответствии с проводимым лечением.

Хирургическому лечению были подвергнуты 57 из 77 женщин. При гистологическом исследовании препаратов молочной железы в 50 случаях был поставлен диагноз фиброаденомы, причем в 1 случае мы не исключали злокачественности процесса, основываясь на морфологических и динамических критериях. В 4 — образования воспалительной природы и 3 — локализованный фиброаденоматоз. Оставшимся 20 женщинам была выполнена трепан-биопсия образования и подтвержден доброка-

Рисунок 11. Магнитно-резонансные маммограммы больных с билатеральной формой рака (стрелки)



чественный процесс, из них 17 находятся под динамическим наблюдением в течение 3 лет.

Злокачественные образования молочных желез были выявлены у 93 женщин и характеризовались наличием узла с неровными лучистыми или прерывистыми контурами у 79 больных (85,9%), преобладанием радиального размера над продольным — 69 (75%), неоднородной внутренней структурой — 81 (87%). Отчетливо визуализировался отёк ткани железы вокруг образования, за счет лимфангита у 80 женщин (86%), а также отек кожи — 43 (46,7%), подтягивание и деформация соска и большой грудной мышцы к опухоли — 25 (26,9%) .

При динамическом контрастном усилении злокачественные опухоли характеризовались ранним усилением по периферии опухоли (синдром кольца) и отставанием контрастирования в центре опухоли (за счёт центрального некроза) у 61 больных (66,3%). Отмечалась неоднородная структура накопления контраста у 28 пациенток (30,4%), интенсивность МР-сигнала в большинстве случаев (57%) превышала 150 % в течение 1 мин после введения

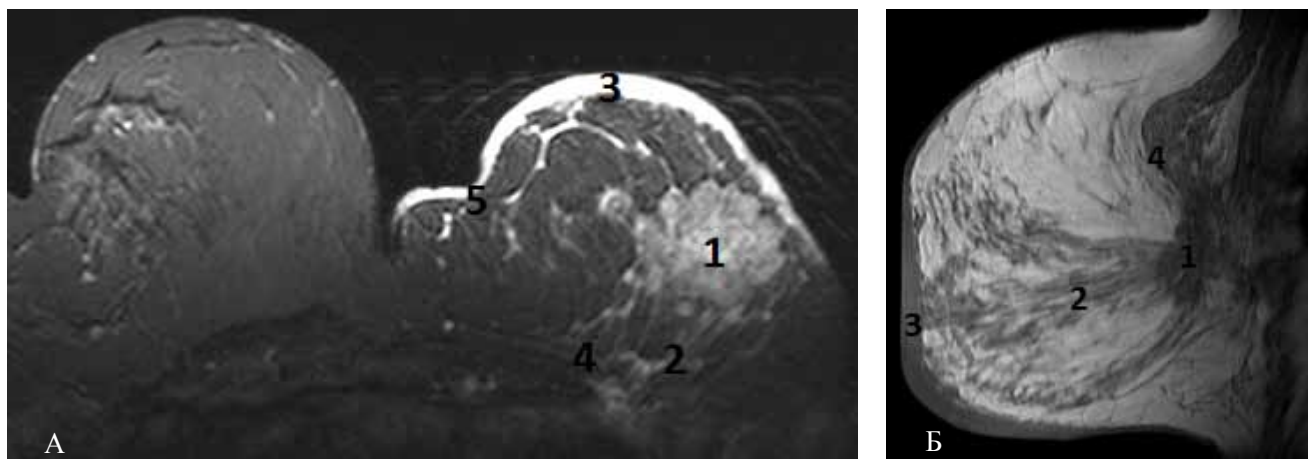
контрастного вещества. При построении МР-реконструкций определялось усиление сосудистой сети вокруг образований у всех обследуемых.

В наших наблюдениях 86,1% злокачественных опухолей было представлено инфильтративно-протоковым раком, 4,3% — инфильтративно-дольковым раком, неинфильтративно-протоковый, медуллярный и слизистый составили по 3,2%. Преимущественная локализация — верхне-наружный квадрант (40%). Наибольшие сложности в диагностике вызывает выявление образований на фоне хорошо развитой железистой ткани (рис. 8).

При построении кривых «интенсивность сигнала – время» злокачественные узловых образования молочных желез характеризовались преимущественно III типом — кривая вымывания с выраженным максимумом и быстрым снижением амплитуды МР-сигнала (74,2%), реже II накопления (26,8%).

Злокачественные образования с минимальным размером опухоли 5 мм были выявлены у 7 обследуемых, в 3 наблюдениях определялся рак *in situ*

Рисунок 12. МР-семиотика рака молочной железы



На МР-маммограммах определяется рак молочной железы (1). Структура центральных отделов железы четко не дифференцируется из-за имеющегося отека за счет лимфангита (2), распространяющегося от опухоли к поверхности утолщенной кожи (3) и грудной мышце (4), контуры которых деформированы (5).

Таблица 2. Признаки, включенные в логистическую регрессионную модель

Наименование и градация признака	Код	Коэффициенты модели	Уровень значимости, р
Нарушение внутренней архитектоники железы за счет образования: 0 — нет 1 — да	X1	2,929	0,0145
Тип кривой «интенсивность сигнала — время»: 1 — тип I 2 — тип II 3 — тип III	X2	2,359	0,0202
Интенсивное центростремительное накопление парамагнитного контрастного вещества: 0 — нет 1 — да	X3	4,755	0,0007
Константа		-7,586	0,0002

(рис. 9), мультицентричность — 8 женщин (рис. 10), билатеральная форма — 9 женщин (рис. 11).

Таким образом, критериями дифференциальной диагностики образований молочной железы являются:

- оценка формы и контуров;
- морфологические критерии накопления контрастного вещества (диффузное, линейное, очаговое, гомогенное);
- динамические критерии накопления контрастного вещества (степень изменения интенсивности сигнала, тип кривой накопления, харак-

тер контрастирования, наличие питающего сосуда, изменение сосудистой сети вокруг образования);

- наличие деформации кожи и большой грудной мышцы, лимфангита, лимфаденопатии (рис. 12).

Максимальное повышение интенсивности сигнала от доброкачественных образований при динамическом контрастном усилении чаще отмечалось в диапазоне 25-75% и пик приходился на конец исследования, а при злокачественных образованиях — от 125 до 300%, пик был в первые минуты. За 0% принималась интенсивность сигнала от ткани до контрастного усиления.

При исследовании, когда производится качественная оценка показателя — отклика на двух уровнях, а именно, доброкачественное узловое образование (код 0) и злокачественное узловое образование (код 1), для построения модели вероятности дифференцируемого варианта диагноза эффективно применение метода логистической регрессии. Преимущественно дихотомический характер предиктных признаков также явился веским аргументом при выборе математико-статистического метода моделирования вероятности в пользу логистического регрессионного анализа.

В целях отбора группы наиболее информативных признаков, включаемых в конечную модель, оценена информативность каждого из них в однофакторном анализе, проведена их экспертная оценка, опробован ряд моделей с различным набором признаков. Получена статистически достоверная (χ^2 -квadrat=203,9; $df=3$; $p<0,00001$) логистическая регрессионная модель. Признаки, включенные в неё, их градации и коэффициенты приведены в таблице 2.

Окончательная модель вероятности злокачественного характера опухоли молочной железы имеет вид:

$$\hat{y} = \exp(-7,586 + X_{12,929} + X_{22,359} + X_{34,755}) / (1 + \exp(-7,586 + X_{12,929} + X_{22,359} + X_{34,755}))$$

Подставляя в уравнение значения признаков, выявленных у конкретной обследуемой, рассчитывается $\hat{y}$ — вероятность злокачественного характера опухоли молочной железы по данным МР-маммографии с динамическим контрастным усилением. Если рассчитанное значение вероятности $\hat{y} \geq 0,5$, то данную опухоль необходимо отнести к злокачественным. Если же рассчитанное значение $\hat{y} < 0,5$, опухоль целесообразно отнести к доброкачественным.

Заключение

Диагностическая эффективность полученной модели по результатам нашего исследования составила 96,5%, что подтверждает возможность качественной дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований по результатам МР-маммографии с динамическим контрастным усилением. Высокая чувствительность (98,9%) в сочетании с приемлемой специфичностью (93,5%) модели свидетельствуют об эффективно разработанной магнитно-резонансно-томографической семиотике доброкачественных и злокачественных узловых образований молочных желез, а также высокой информативности выделенных магнитно-резонансно-томографических симптомов.

Следовательно, МР-маммография с динамическим контрастным усилением с последующей постпроцессорной обработкой позволяет достоверно выявлять патологические образования молочных желез, давать полную их характеристику, оценивать «степень» васкуляризации, что позволяет провести дифференциальную диагностику между доброкачественными и злокачественными образованиями. Иными словами, из дополнительного метода в маммологии превращается в один из самых информативных.

Следует обратить внимание, что применение данного метода позволяет идентифицировать клинически скрытые инвазивные и неинвазивные карциномы молочной железы, не определяемые с помощью маммографии, определять более точно стадию ракового процесса и тем самым более правильно планировать лечение.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Bulinski DN, Vasiliev YuS. Modern technologies of diagnostics and treatment of breast cancer. Chelyabinsk.: Chelgma, 2009. p. 84. In Russian [Булынский Д.Н., Васильев Ю.С. Современные технологии диагностики и лечения рака молочной железы. Челябинск.: ЧелГМА, 2009. с. 84].
2. Kharchenko VP, Rozhkova NI. Mammalogy. National leadership. M.: GEOTAR-Media, 2009. p. 328. In Russian [Харченко В.П., Рожкова Н.И. Маммология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. с. 328].
3. Skaane P, Bandos AI, Gullien R et al. Comparison of digital mammography alone and digital mammography plus tomosynthesis in a population-based screening program. Radiology. 2013; 267(1): 47-56.
4. Tverezovsky SA, Cherenkov VG, Petrov AB. Analysis of the diagnosis and treatment of breast cancer before and after introduction of mammography screening. Oncology. Log them. P. A. Herzen. 2015; 4(5): 24-27. In Russian [Тверезовский С.А., Черенков В.Г., Петров А.Б. Анализ состояния диагностики и лечения рака молочной железы до и после внедрения маммографического скрининга. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2015; 4(5): 24-27].
5. Evers TB, Hunt KK, Robb GL, Strom EA, Ueno NT. Primary prevention of breast cancer, screening for early detection of breast cancer, and diagnostic evaluation of clinical and mammographic breast abnormalities. Breast Cancer, 2nd edition. New York: Springer. 2008; 27-56.
6. Alvarenga AV, Pereira WC, Infantsi AF et al. Complexity curve and grey level co-occurrence matrix in

the texture evaluation of breast tumor on ultrasound images. Medical physics. 2007; 34 (2): 379-387.

7. Dua SM, Gray RJ, Keshtgar M. Strategies for localization of impalpable breast lesions. Breast. 2011; 20:246–253.

8. Saslow D, Boetes C, Burke W. et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. CA Cancer J Clin. 2007; 57: 75-79.

9. Tafreshi NK, Kumar V, Morse DL et al. Molecular and functional imaging of breast cancer. Cancer Control. 2010; 17:143–155.

10. Schilling K. Positron emission mammography in breast cancer presurgical planning: comparisons with magnetic resonance imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011; 38:23–36.

11. Turkbey B, Kobayashi H, Ogawa M et al. Imaging of tumor angiogenesis: functional or targeted? AJR. 2009; 193: 304–313.

12. Harris JR, Lippman ME, Morrow M. et al. Imaging: New techniques. In: Diseases of the Breast. 4th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins. 2010; 171-192.

13. O'Connor JPB, Jackson A, Parker GJM et al. Dynamic contrast-enhanced MRI in clinical trials of antivascular therapies. Nat Rev Clin Oncol. 2012; 9: 167–177.

14. Harry VN, Semple SI, Parkin DE et al. Use of new imaging techniques to predict tumour response to therapy Lancet. Onco. 2010; 11: 92–102.

15. Schabel MC, Morrell GR. Uncertainty in T1 mapping using the variable flip angle method with two flip angles. Phys Med Biol. 2009; 54:1–8.

16. Yang C, Karczmar GS, Medved M et al. Reproducibility assessment of a multiple reference tissue method for quantitative dynamic contrast enhanced-MRI analysis. Magn Reson Med. 2009; 61:851–859.

17. Heye T, Davenport MS, Horvath JJ et al. Reproducibility of dynamic contrast enhanced MR imaging. Part I. Perfusion characteristics in the female pelvis by using multiple computer-aided diagnosis perfusion analysis solutions. Radiology. 2015; 266: 801–811.

Информация об авторах:

Серебрякова Светлана Владимировна — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории магнитно-резонансной томографии НИО лучевой диагностики ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России;

Фокин Владимир Александрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом лучевой диагностики ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России;

Труфанов Геннадий Евгеньевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом лучевой диагностики ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России;

Юхно Елена Антоновна — кандидат медицинских наук врач-рентгенолог отделения магнитно-резонансной томографии клиники рентгенорадиологии ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ;

Author information:

Svetlana V. Serebryakova — MD, PhD, senior researcher of radiology department of Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Vladimir A. Fokin— MD, PhD, professor, head of radiology department of Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Gennady E. Trufanov — MD, PhD, professor, head of research department of radiology of « Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Elena A. Yuxhno — PhD, radiologist in MRI Department of Military Medical Academy named after S.M.Kirov.

ISSN 2311-4495
ISSN 2410-5155 (Online)
УДК 616.2:616.38-006.04-
073.756.8

СОВМЕЩЁННАЯ ПОЗИТРОННО- ЭМИССИОННАЯ И КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ХАРАКТЕРИСТИКЕ РЕЦИДИВОВ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ И БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

Труфанов Г.Е.¹, Бойков И.В.², Рязанов В.В.³, Ипатов В.В.²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Северо-Западный Федеральный медицинский исследовательский
центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург,
Россия

² Федеральное Государственное Бюджетное Военное Образовательное
Учреждение Высшего Образования «Военно-Медицинская академия
им. С.М. Кирова» Министерства Обороны Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение Высшего
Образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет» Министерства здравоохранения России,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Труфанов Геннадий Евгеньевич
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: trufanovge@mail.ru

Статья поступила в редакцию 22.06.2016
и принята к печати 13.10.2016.

Резюме

Всего обследовано 494 больных с наличием рецидивов после комбинированного лечения по поводу новообразований грудной и брюшной полостей. В результате проведения совмещенной ПЭТ/КТ определена семиотика рецидивов различных гистологических типов злокачественных опухолей. Доказано, что применение совмещенной ПЭТ/КТ значительно повышает эффективность выявления рецидивов злокачественных новообразований грудной клетки и брюшной полости. Поэтому при динамическом наблюдении за этой категорией пациентов с целью раннего выявления рецидивов рекомендовано применение совмещенного рентгенорадионуклидного метода — ПЭТ/КТ.

Ключевые слова: совмещенная ПЭТ/КТ, 18-фтордезоксиглюкоза, рецидив злокачественных опухолей, рак лёгкого, рак молочной железы, рак пищевода и желудка, колоректальный рак, лимфома

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2016; 3 (5): 95–102.

COMBINED POSITRON-EMISSION AND COMPUTED TOMOGRAPHY IN CHARACTERIZATION OF RECURRENT THORACIC AND ABDOMINAL MALIGNANCIES

Trufanov G. E.¹, Boykov I. V.², Ryazanov V. V.³, Ipatov V.V.²

¹ Federal Almazov North-West Medical Research Centre,
Saint Petersburg, Russia

² Military Medical Academy named after S.M.Kirov» of the Ministry
of defence of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia.

³ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg,
Russia

Corresponding author:

Gennady E. Trufanov
Federal Almazov North-West Medical
Research Centre
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341
E-mail: trufanovge@mail.ru

Received 22 June 2016; accepted 13 October
2016.

Abstract

In our study 494 patients with recurrent lung, breast, gastrointestinal malignancies and lymphomas were examined using combined positron-emission and computed scanner. During this investigation patterns of metastases of different tumors were determined. It was shown that positron-emission and computed tomography can provide more effective determination of recurrent disease in patients with thoracic and gastrointestinal malignancies. Combined positron-emission and computed tomography must be used for monitoring these patients for opportune development of recurrences.

Key words: positron-emission and computed tomography, 18-fluorodeoxyglucose, lung cancer, breast cancer, gastroesophageal cancer, colorectal cancer, lymphoma, recurrent disease.

For citation: Translyatsionnaya meditsina= Translational Medicine. 2016; 3 (5): 95–102.

Введение

При динамическом наблюдении за онкологическими больными после проведения им оперативного лечения, лучевой и/или химиотерапии первостепенное значение имеет диагностика рецидивов злокачественных новообразований органов грудной клетки и брюшной полости. От своевременного получения полной и объективной информации о наличии, локализации и характере распространения рецидива зависит успешное проведение лечебных мероприятий, а, следовательно, выживаемость онкологических больных [1].

В настоящее время лучевые методы исследования, такие как рентгенологический, ультразвуковое исследование (УЗИ), рентгеновская компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томографии (МРТ) имеют важное значение в определении рецидивов злокачественных опухолей. Каждому из выше-

перечисленных методов присущи определенные преимущества. Однако, несмотря на свои преимущества, как правило, они позволяют выявить лишь структурные изменения [2–4].

Значительным шагом в этом направлении явилась разработка и внедрение в клиническую практику методов ядерной медицины, таких как однофотонная эмиссионная компьютерная (ОФЭКТ) и позитронно-эмиссионная (двухфотонная) томография (ПЭТ). Применение этих методов позволяет визуализировать функциональные процессы, протекающие в нормальных условиях и при развитии каких-либо патологических изменений в органах и тканях [5–7]. Однако определение точной локализации патологических изменений, выявленных при помощи методов радионуклидной визуализации, затруднено, что в значительной мере ослож-

няет принятие решения о дальнейшей тактике ведения таких больных [3–6, 8, 9].

Поэтому на современном этапе развития всё больше внимания уделяется применению комбинированного рентгенорадионуклидного метода — совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии (ПЭТ/КТ), применение которого позволяет за одно обследование пациента визуализировать как морфологические, так и функциональные изменения одновременно, полностью исключая проблему неточности совмещения указанных изменений [7–11]. Следует отметить, что зачастую уделяется основное внимание первичной ПЭТ/КТ-диагностике злокачественных новообразований, в то время как сведения о выявлении рецидивов с помощью указанного метода немногочисленны. В отечественной литературе публикации по данному вопросу также единичные [3, 4, 8].

Цель исследования

Повышение эффективности ранней диагностики рецидивов злокачественных новообразований органов грудной клетки и брюшной полости путем применения совмещенной ПЭТ/КТ.

Материалы и методы

Всего с применением метода совмещенной ПЭТ/КТ с радиофармпрепаратом (РФП) 18-фтордезоксиглюкозой (ФДГ) было обследовано 494 онкологических больных после выполнения оперативного и химиолучевого лечения по поводу:

- рака лёгкого (95 больных),
- молочной железы (97),
- пищевода (39),
- желудка (56),
- толстой кишки (81),
- лимфомы Ходжкина и неходжкинские лимфомы (126 пациентов).

Всем больным, помимо общеклинических исследований, проводили специальный комплекс инструментальных и лучевых методов обследования с целью определения местного и отдаленного распространения опухоли.

Обследование включало сбор анамнеза, осмотр, лабораторные анализы, эндоскопическое и традиционное рентгенологическое исследования, КТ и МРТ брюшной полости.

При проведении ПЭТ/КТ-исследования использовали стандартную методику для обследования больных онкологического профиля. Исследования проводили на совмещенном ПЭТ/КТ-томографе «Биограф» фирмы «Сименс» (Германия), состоящем из компьютерного со спиральным типом сканирования томографа «Somatom Emotion Duo»

и позитронно-эмиссионного томографа «Ecat Exact HR⁺», совмещенных в единый диагностический комплекс на одном столе-транспортере.

Подготовка больного включала в себя голодание в течение 6 ч. перед исследованием. Перед введением ФДГ у больных определяли уровень глюкозы в крови при помощи глюкометра. РФП вводили внутривенно в дозе 200 МБк/м² поверхности тела пациента (370–420 МБк) в объеме 3,0–5,0 мл физиологического раствора.

На протяжении 60 минут, необходимых для включения введенного препарата в метаболические процессы с участием глюкозы, пациент находился в условиях, максимально снижающих двигательную, речевую и эмоциональную активность с целью уменьшения вероятности возникновения ложноположительных результатов, что достигалось помещением его в отдельную палату в положении лежа с закрытыми глазами. В этот же период времени пациент выпивал 500 мл воды с целью ускорения выведения РФП и уменьшения фоновой радиоактивности. Исследование проводили с опорожненным мочевым пузырём. Пациента укладывали на спину с заведенными за голову руками. Для КТ-исследования использовали протокол совмещенного ПЭТ/КТ-сканирования, согласно которому область для сбора ПЭТ-данных (количество «кроватей») закладывали сразу по топограмме КТ.

Всем больным при ПЭТ/КТ вводили болюсно 150 мл неионного рентгенконтрастного вещества типа «ультравист» или «омнипак» с помощью автоматического инъектора в 2 фазы: первоначально вводили 90 мл со скоростью 3,0 мл/с; затем 40 мл со скоростью 1,5 мл/с с задержкой сканирования 30 с. Время КТ-сканирования составляло около 2 мин. После проведения КТ-исследования автоматически загружался протокол ПЭТ-сканирования той же области. Общее время ПЭТ/КТ-сканирования всего тела составляло 20–35 мин, в зависимости от количества зон (кроватей) сканирования. Ряду пациентов при сложностях в дифференцировке воспалительных изменений от неопластических выполняли дополнительное отсроченное ПЭТ-сканирование через 50 мин после первичного сканирования.

Анализ КТ проводили как с измерением денситометрических показателей по шкале Хаунсфилда (HU), так и при помощи визуальных методов построения различных проекций (MPR — multiplanar reformation — многоплоскостная реформация изображений; MIP — maximum intensity projection — проекция максимальной интенсивности; SSD — shaded surface display — изображение оттененных поверхностей; VRT — volume rendering technique — техника объемного рендеринга).

Рисунок 1. Рецидив центрального рака левого легкого с поражением регионарных лимфатических узлов

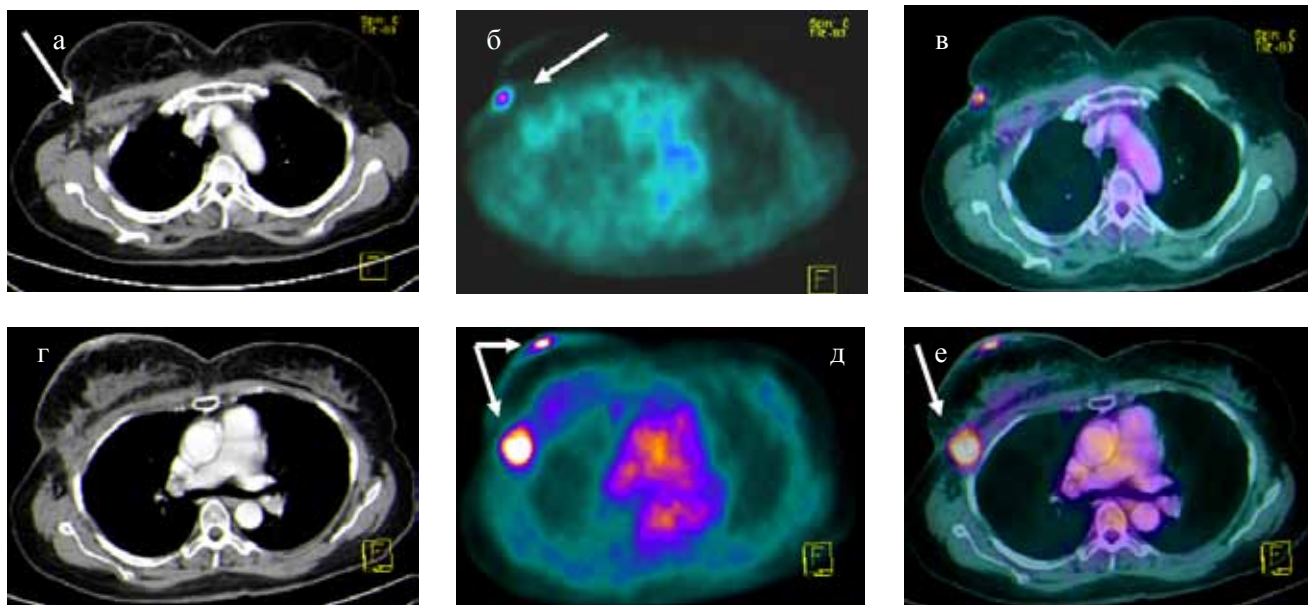


При КТ (а) определяется образование, исходящее из левого верхнедолевого бронха в зоне оперативного вмешательства (стрелки). Отмечается ателектаз S1 и S2 левого легкого.

При ПЭТ/КТ (б) в образовании отмечается гиперметаболизм глюкозы (двойные стрелки), практически отсутствующий в ателектазированных сегментах.

При ПЭТ/КТ (в) отмечается поражение бифуркационных и бронхопульмональных лимфатических узлов (стрелки)

Рисунок 2. Рецидив рака молочной железы



При КТ (а, г), ПЭТ (б, д) и ПЭТ/КТ (в, е) определяется рецидив рака правой молочной железы, неопределяемый при КТ-исследовании, после секторальной резекции и 4 курсов химиотерапии. Также выявлено поражение лимфатического узла правой подмышечной группы (стрелки)

Оценку ПЭТ осуществляли визуальным и полуколичественным методами. Визуальную оценку ПЭТ-данных проводили с использованием как черно-белых (Gray Scale, Invert Gray Scale), так и различных цветовых шкал, что позволяло определить локализацию, контуры, характер и размеры области гиперфиксации РФП и степень метаболизма в ней.

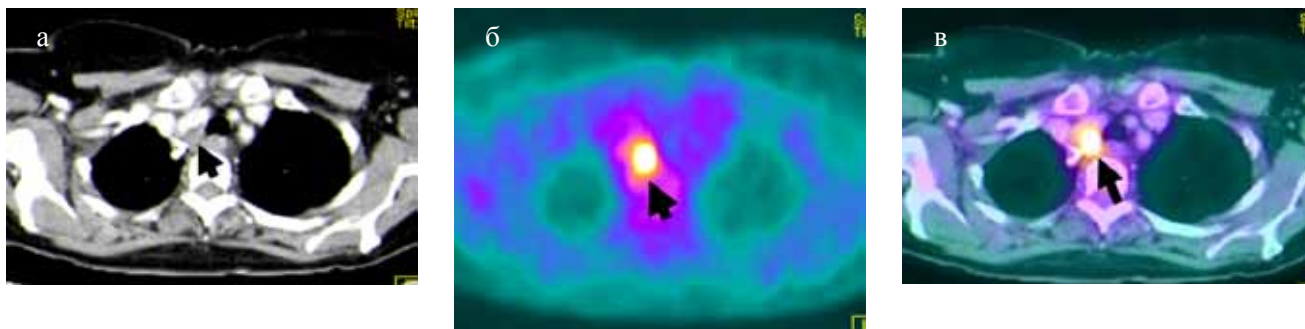
Прикладной программный пакет «Fusion» позволял осуществлять совмещение ПЭТ- и КТ-данных в различном процентном соотношении (ПЭТ<КТ, ПЭТ>КТ, ПЭТ=КТ). Полуколичественный анализ проводился с определением стандартизованного

уровня захвата радиофармпрепарата (SUV, standard uptake value). Суммарная лучевая нагрузка на пациента составляла 12–13 мЗв.

Результаты и их обсуждение.

По данным совмещенной ПЭТ/КТ наличие рецидивов злокачественных новообразований было выявлено у 248 пациентов, из них после лечения рака лёгкого — 36 человек (14,5%), молочной железы — 44 (17,7%), пищевода — 16 (6,5%), желудка — 23 (9,3%), толстой кишки — 48 (19,4%), лимфомы Ходжкина — 34 (13,7%), неходжкинских лимфом — 47 (19,9%).

**Рисунок 3. Больная Л., 55 лет. Состояние после резекции пищевода.
Рецидив плоскоклеточного рака**

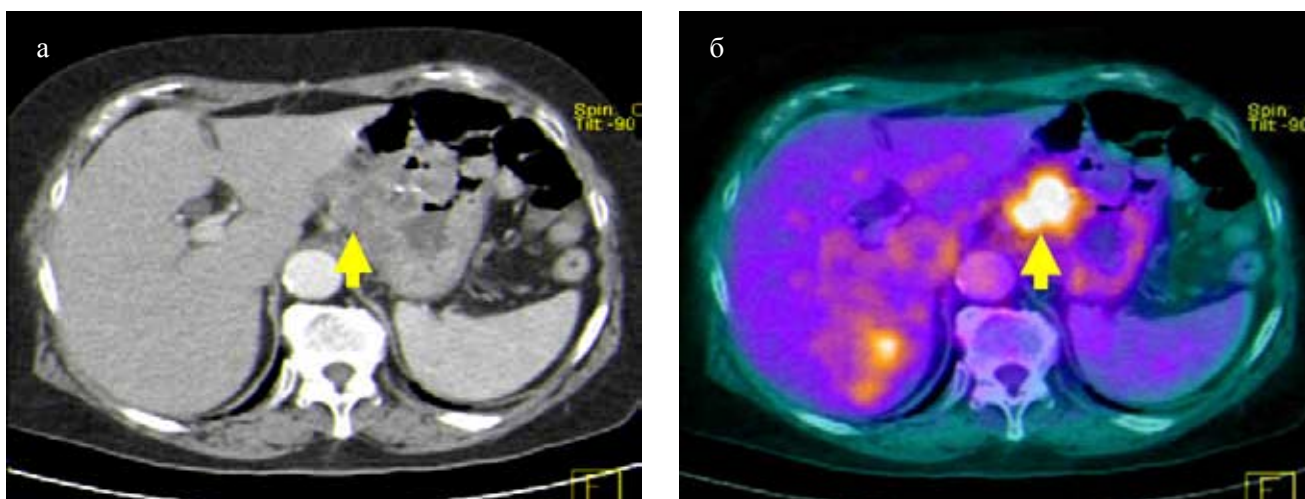


При КТ (а) выявляется состояние после резекции пищевода. В зоне анастомоза, в месте прикрепления металлической скрепки определяется утолщение стенки анастомоза (стрелка).

При ПЭТ (б) выявляется локальный участок повышенного накопления ФДГ (стрелка).

При ПЭТ/КТ (в) выявляется состояние после резекции. Рецидив опухоли с повышенным метаболизмом ФДГ, участок гиперметаболизма не распространяется за пределы стенки анастомоза (стрелка)

Рисунок 4. Состояние после резекции желудка и химиотерапии по поводу рака. Рецидив



При КТ (а) в зоне анастомоза выявляется утолщение стенки, неоднородной плотности. При ПЭТ/КТ (б) отмечается локальный участок гиперметаболизма в зоне анастомоза — рецидив

Лучевая семиотика рецидива рака лёгкого, по данным ПЭТ/КТ, складывалась из:

- наличия объёмного образования в зоне оперативного вмешательства,
- повышения метаболизма ФДГ,
- инфильтративных изменений в паренхиме (параканкротная пневмония),
- гиповентиляции,
- ателектазов,
- поражения регионарных лимфатических узлов (рис. 1).

При раке молочной железы рецидивирование процесса характеризовалось появлением признаков структурных изменений с повышением фиксации РФП до $SUV=3,5\pm0,8$ (рис. 2).

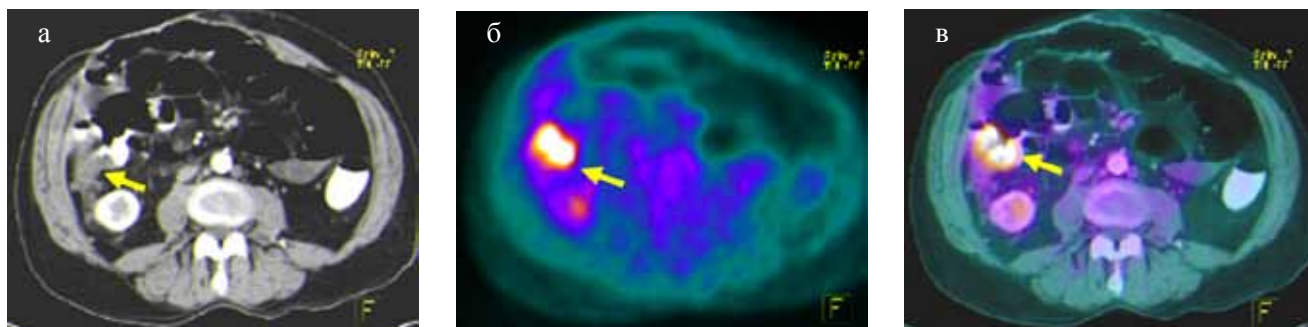
Критериями рецидива рака пищевода, желудка и толстой кишки (рис. 3–5) после оперативного и комбинированного лечения явились:

- утолщение ткани в зоне анастомоза;
- неровные контуры анастомоза на уровне опухоли;
- инфильтрация прилежащей клетчатки; наличие зоны гиперфиксации ФДГ.

Ранний рецидив при злокачественных новообразованиях желудочно-кишечного тракта проявлялся в течение первых 2 лет после оперативного вмешательства, поздний — спустя 2 года и более.

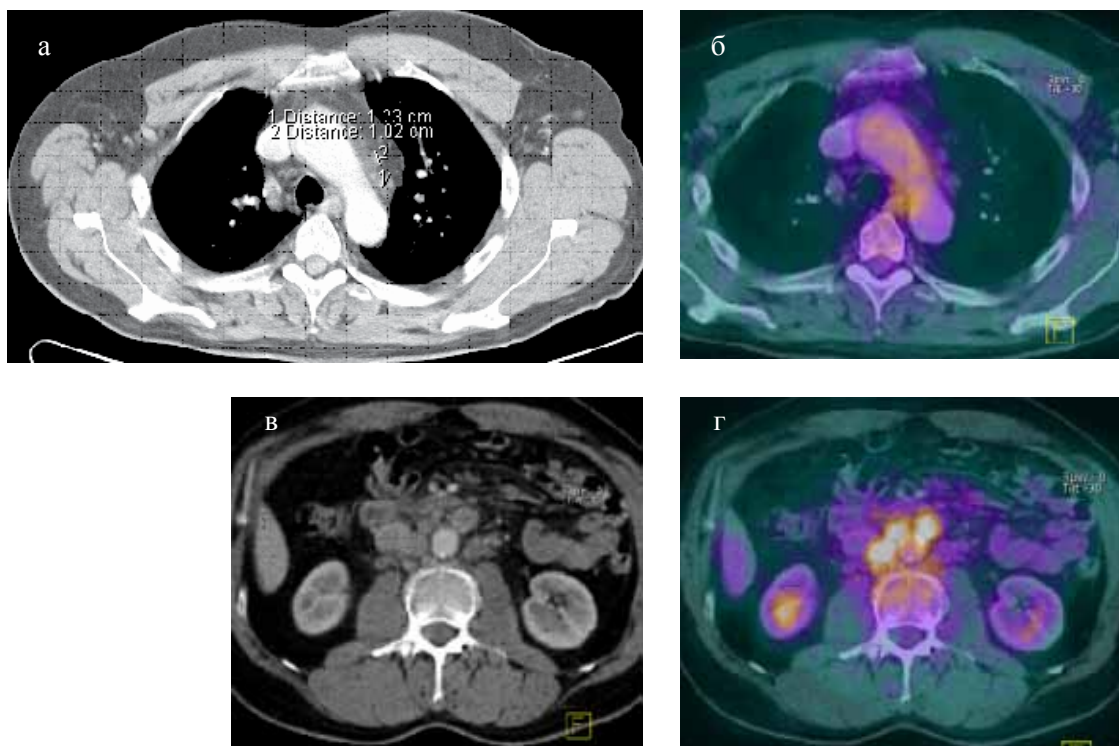
Критериями рецидива лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом (рис. 6), по данным ПЭТ/КТ, явились:

Рисунок 5. Рецидив рака восходящей ободочной кишки в зоне анастомоза



При КТ в области илеотрансверзоанастомоза определяется образование с неровными, нечеткими контурами, накапливающее контрастное вещество (стрелка). При ПЭТ (б) визуализируется очаг гиперметаболизма ФДГ в брюшной полости справа ($SUV=12\pm3$) (стрелка). При ПЭТ/КТ диагностирован рецидив рака восходящей ободочной кишки в области илеотрансверзоанастомоза с повышенной фиксацией ФДГ в нем (стрелка)

Рисунок 6. Рецидив лимфомы Ходжкина после химиотерапии



При КТ (а, б) видимых структурных изменений не определяется. При ПЭТ/КТ (в, г) визуализируется гиперфиксация ФДГ в лимфатических узлах парааортальной группы. Лимфатические узлы средостения без патологических изменений

– выявление нового поражения или увеличение размеров ранее поражённых областей более чем на 50% при условии уже существующей положительной динамики от проводимой терапии;

– увеличение наибольшего диаметра любого ранее поражённого лимфатического узла с размерами свыше 1 см по короткой оси более чем на 50%; увеличение суммарного объёма более чем одного лимфатического узла более чем на 50%;

– повышение интенсивности метаболизма РФП в ранее поражённых лимфатических узлах и органах.

При оценке интенсивности метаболизма ФДГ для выявления рецидива лимфом применяются определение стандартизованного уровня захвата радиофармпрепарата и 5-балльная шкала Deauville [12]:

1 балл — метаболизм радиофармпрепарата отсутствует;

2 балла — уровень метаболизма радиофармпрепарата ниже, чем в средостении;

3 балла — уровень метаболизма радиофармпрепарата выше, чем в средостении, но ниже, чем в печени;

4 балла — уровень метаболизма радиофармпрепарата выше, чем в печени;

5 баллов — уровень метаболизма радиофармпрепарата превышает уровень метаболизма в печени более, чем в 2 раза.

Критериями рецидива для лимфомы Ходжкина и индолентных форм неходжкинских лимфом являются 4-5 баллов по шкале Deauville, для агрессивных и высокоагрессивных форм неходжкинских лимфом — 3-5 баллов по шкале Deauville.

При сравнении эффективности КТ, ПЭТ и ПЭТ/КТ в выявлении рецидивов при злокачественных новообразованиях органов грудной клетки и брюшной полости ПЭТ/КТ превосходит КТ и ПЭТ по отдельности. При ПЭТ/КТ чувствительность составила 98%, специфичность — 97%, точность — 96%.

Заключение

На основании проведенного исследования совмещенную ПЭТ/КТ с ФДГ необходимо выполнять больным со злокачественными образованиями органов грудной клетки и брюшной полости для проведения контроля эффективности проведенного хирургического, химиотерапевтического и лучевого исследования.

Проведение совмещенной ПЭТ/КТ в большинстве случаев позволяет установить наличие рецидивов до клинических проявлений и играет важную роль при осуществлении динамического наблюдения за онкологическими больными.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Kotiv BN, Bisenkov LN (eds.) Clinical oncology. SPb.: VMedA, 2008. p. 252. In Russian [Клиническая онкология. Под ред. Котива Б.Н., Бисенкова Л.Н. СПб.: ВМедА, 2008. с. 252].
2. Tennant S, Evans S, Macmillan D, et al. CT staging of loco-regional breast cancer recurrence. A worthwhile practice? Clin. Radiol. 2009; 64(9): 885-890.
3. Ryazanov VV. Combined positron-emission and computed tomography in determination of morphofunctional characteristics of gastrointestinal tumors. Author. diss. ... doctor of medical sciences: 14.00.19. St. Petersburg, 2010. In Russian [Рязанов В.В. Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография в определении

морфофункциональных характеристик опухолей пищеварительного тракта: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук: 14.00.19. СПб, 2009].

4. Boykov IV. Combined positron-emission and computed tomography in monitoring of complex treatment and recurrence detection in malignant tumors of thorax and abdomen. Author. diss. ... doctor of medical sciences: 14.01.13. St. Petersburg, 2012. In Russian [Бойков И.В. Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография в мониторинге комбинированного лечения и выявления рецидивов злокачественных опухолей груди и живота. Автореф. дисс. ... д-ра медицинских наук: 14.01.13. СПб, 2012].

5. Granov AM, Tyutin LA. Positron-emission tomography. SPb.: Foliant, 2008. p.368. In Russian [Позитронно-эмиссионная томография. Под ред. А.М. Гранова, Л.А. Тютин. СПб.: Фолиант, 2008. с.368].

6. Demshina TE. Role and place of nuclear imaging in diagnostics of malignant breast tumors. Author. diss. ... candidate of medical sciences: 14.01.13. St. Petersburg, 2013. In Russian [Дёмшина Т.Е. Роль и место радионуклидного метода исследования в диагностике злокачественных новообразований молочной железы. Автореф. дисс. ... кандидата медицинских наук: 14.01.13. СПб, 2013].

7. Fletcher JW. Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. J. nucl. med. 2008; 49:480–508.

8. Ipatov V.V. Combined positron-emission and computed tomography in staging and treatment monitoring in patients with Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. Author. diss. ... candidate of medical sciences: 14.01.13. St. Petersburg, 2010. In Russian [Ипатов В.В. Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография в стадировании и контроле лечения больных лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами: Автореф. дисс. ... кандидата мед. наук: 14.01.13. СПб, 2010].

9. Lepehin I.V. Possibilities of combined positron-emission and computed tomography in diagnostics and staging of lung cancer. Author. diss. ... candidate of medical sciences: 14.01.13. St. Petersburg, 2011. In Russian [Лепёхин И.В. Возможности совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии в диагностике и стадировании рака лёгкого. Автореф. дисс. ... кандидата медицинских наук: 14.01.13. СПб, 2011].

10. Soyka JD, Veit-Haibach P, Strobel K, et al. Staging Pathways in Recurrent Colorectal Carcinoma: Is Contrast-Enhanced 18F-FDG PET/CT the Diagnostic Tool of Choice? J. Nucl. Med. 2008; 49(3):354–361.

11. Cho S, Lee BB. A follow-up of integrated positron emission tomography/computed tomography after curative resection of non-small-cell lung cancer in asymptomatic patients. J Thorac Cardiovasc Surg. 2010; 139(6):1447–1451.

12. Gallamini A, Barrington SF, Biggi A, et al. The predictive role of interim positron emission tomography for Hodgkin lymphoma treatment outcome is confirmed using the interpretation criteria of the Deauville five-point scale. Haematologica. 2014;99(6):1107–1113.

Информация об авторах:

Труфанов Геннадий Евгеньевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом лучевой диагностики ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, заведующий кафедрой лучевой диагностики и медицинской визуализации ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

Бойков Игорь Валерьевич — доктор медицинских наук, заместитель начальника кафедры рентгенологии радиологии с курсом ультразвуковой диагностики ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ;

Рязанов Владимир Викторович — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры современных методов диагностики и радиолучевой терапии ФГБВОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

Ипатов Виктор Владимирович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры рентгенологии радиологии с курсом ультразвуковой диагностики ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ.

Author information:

Gennady E. Trufanov — MD, PhD, professor, head of research department of radiology of Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Igor V. Boykov — MD, PhD, assistant principal of head of Radiology Department of Military Medical Academy named after S.M. Kirov;

Vladimir V. Ryazanov — MD, PhD, docent, professor of modern radiological imaging and radiotherapy research department of Saint-Petersburg State Pediatric Medical University;

Viktor V. Ipatov — MD, assistant lecturer of Radiology Department of Military Medical Academy named after S.M. Kirov.

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ СОСУДИСТОГО ПАРКИНСОНИЗМА

Фокин В.А.¹, Труфанов А.Г.², Литвиненко И.В.², Одинак М.М.²,
Воронков Л.В.², Ефимцев А.Ю.¹, Юрин А.А.², Труфанов Г.Е.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Северо-Западный Федеральный медицинский исследовательский
центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург,
Россия

² Федеральное Государственное Бюджетное Военное Образовательное
Учреждение Высшего Образования «Военно-Медицинская академия
им.С.М. Кирова» Министерства Обороны Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Труфанов Геннадий Евгеньевич
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail:trufanovge@mail.ru

Статья поступила в редакцию 22.06.2016
и принята к печати 13.10.2016.

Резюме

Всего обследовано 58 больных, из них диагноз сосудистого паркинсонизма был выставлен 8 больным, вероятного прогрессирующего надъядерного паралича — 5 пациентам, идиопатической болезни Паркинсона без проявлений дисциркуляторной энцефалопатии — 32 пациентам и с сопутствующими сосудистыми нарушениями — 13 больным.

На основании проведенного исследования предложен диагностический алгоритм, состоящий из клинической оценки пациента, его реакции на препараты леводопы, оценки нативной магнитно-резонансной томографии с последующим анализом отношения среднего мозга к мосту, который позволяет повысить точность формулировки диагноза сосудистого паркинсонизма и дифференцировать его от других экстрапирамидных заболеваний со сходной симптоматикой.

Ключевые слова: сосудистый паркинсонизм, магнитно-резонансная томография, соотношение «средний мозг/мост», леводопа

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2016; 3 (5): 103–112.

THE PROBLEM OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF VASCULAR PARCINSONISM

Fokin V.A.¹, Trufanov A.G.², Litvinenko I.V.², Odinak M.M.²,
Voronkov L.V.², Efimtsev A.Yu.¹, Yurin A.A.², Trufanov G.E.¹

¹ Federal Almazov North-West Medical Research Centre,
Saint Petersburg, Russia

² Federal state budgetary military educational institution of higher
education «Military Medical Academy named after S.M.Kirov» of the
Ministry of defence of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Gennady E. Trufanov
Federal Almazov North-West Medical
Research Centre
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341
E-mail: trufanovge@mail.ru

Received 22 June 2016; accepted. 13 October
2016

Abstract

58 patients with neurological disorders were examined using magnetic resonance imaging. Vascular parkinsonism was revealed in 8 patients, possible progressive supranuclear paralysis — in 5 patients, idiopathic Parkinson disease without vascular encephalopathy — in 32 patients, idiopathic Parkinson disease with vascular complications — in 13 patients. Diagnostic algorithm which consists of clinical patient assessment, patient's reaction on levodopa treatment, visual assessment of non-contrast magnetic resonance images with analyses of «middle encephalon/pons» ratio is suggested, which allows to increase accuracy of vascular parkinsonism diagnostics and differentiate it from other extrapyramidal disorders with equal symptoms.

Key words: vascular parkinsonism, progressive supranuclear paralysis, vascular complications, magnetic resonance imaging, ratio «middle encephalon/pons», levodopa.

For citation: Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2016; 3 (5): 103–112.

Введение

По данным современных исследований сосудистый паркинсонизм составляет 2,5-5% всех случаев паркинсонизма [1]. Заболевание развивается в результате цереброваскулярной болезни и этиологически классифицируется как вторичный паркинсонизм [1, 2].

Первые сведения о сосудистом паркинсонизме были опубликованы Nuerbach в 1882 г. В 1929 г. Crichtley впервые предложил термин «атеросклеротический паркинсонизм», который на многие годы нашел широкое распространение как в научных исследованиях, так и во врачебной практике, благодаря клиническому описанию соматических и неврологических проявлений этого синдрома.

В литературе в различное время определяли эту патологию как атеросклеротический паркинсонизм, сосудистый псевдопаркинсонизм или паркинсонизм нижней части тела. Считается, что наиболее

важным фактором при постановке диагноза сосудистого паркинсонизма является дифференцирование его от болезни Паркинсона, вследствие различных прогностических и терапевтических аспектов [1].

Клиническая характеристика болезни Паркинсона и сосудистого паркинсонизма отличается. При сосудистом паркинсонизме у большинства больных длительное время остаются пораженными только нижние конечности — так называемый «паркинсонизм нижней половины тела». Процесс реже распространяется на верхние конечности, и если это наблюдается, то все равно степень нарушений в ногах всегда выше, чем в руках.

Другим ранним клиническим проявлением сосудистого паркинсонизма является нарушение ходьбы — поструральная неустойчивость, приводящая к частым падениям. При этом обычно отсутствуют типичные для болезни Паркинсона тремор покоя и нарушения обоняния. Следует отметить,

что неврологические синдромы дисциркуляторной энцефалопатии, на фоне которых развивается паркинсонизм, могут быть разной степени выраженности и даже отсутствовать у больных сосудистым паркинсонизмом. Но всегда, кроме наличия у них типичных жалоб на скованность, замедленность движений и нарушение ходьбы, имеются жалобы на головные боли, головокружения, шум в голове и ушах, снижение памяти, зрительные нарушения, боли в области сердца и сердцебиения [1, 2].

Важным признаком сосудистого паркинсонизма является наличие нестойкого эффекта или его отсутствие к препаратам, содержащим L-дофа. Оказалось, что при одном из вариантов сосудистого паркинсонизма L-дофа резистентен у большинства больных, поскольку локализация ишемических очагов чаще наблюдается в стрио-паллидарной, фронто-стриарной и таламической областях. О.С. Левин (2008) называет сосудистый паркинсонизм с указанной локализацией ишемических или геморрагических очагов вариантами постсинаптического паркинсонизма. Тогда как локализация ишемических или геморрагических очагов в оральных отделах ствола с поражением черной субстанции напоминает картину болезни Паркинсона при двусторонней локализации, а при односторонней локализации характеризуется гемипаркинсонизмом (пресинаптический вариант). При этом варианте отмечается терапевтический ответ на препараты L-дофа. [3]

Основными клиническими особенностями сосудистого паркинсонизма, которые отличают его от болезни Паркинсона, являются: постепенно развивающийся синдром паркинсонизма на фоне гипертонической, атеросклеротической или смешанной энцефалопатии, проявляющейся псевдобульбарными, мозжечковыми, пирамидными, и когнитивными нарушениями. Течение, как правило, прогрессирующее, иногда ступенеобразное. Эти клинические признаки могут позволить заподозрить у пациента сосудистый паркинсонизм.

Клинический диагноз может быть подтвержден диффузным поражением белого вещества и/или наличием подкорковых инфарктов в стратегически важных зонах при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. Другой отличительной особенностью является отсутствие или плохая реакция на леводопу у категории больных с сосудистым паркинсонизмом. При этом некоторые авторы указывают на наличие у таких больных тремора покоя, который раньше считался признаком исключительно болезни Паркинсона [4].

Несмотря на значительную историю существования сосудистого паркинсонизма как отдельной нозологической формы, до сих пор существуют

значительные проблемы в дифференциальной диагностике сосудистого паркинсонизма и идиопатической болезни Паркинсона.

В последние годы этой проблеме посвящено значительное количество работ, как с клинической оценкой пациентов, так и с применением методов нейровизуализации [5, 6, 7, 8].

Одно из исследований ставило перед собой задачу определения морфологического субстрата при сосудистом паркинсонизме, сопоставление клинических, МР-томографических данных и результатов однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) [9]. Наиболее частыми клиническими проявлениями у 22 исследуемых больных были брадикинезия с последующим развитием расстройств ходьбы высшего уровня. При этом положительный эффект L-дофа был связан с уменьшением симптомов на нижних конечностях ($p=0,014$). Наиболее часто при МРТ выявлялись конвексимальная корковая атрофия, расширение желудочков с последующим поражением белого вещества головного мозга. Изменения в походке были связаны с паравентрикулярное повреждения белого вещества ($p=0,043$). Тремор покоя коррелировал с двусторонним поражением скорлупы и перивентрикулярного повреждения белого вещества, выявленным при ОФЭКТ ($p=0,045$). При этом не было получено статистически достоверных различий между ответом на L-дофу и оценочными шкалами.

В 2010 году группой английских исследователей был выполнен анализ 25 исследований, посвященных дифференциальной диагностики сосудистого паркинсонизма и болезни Паркинсона [8]. Было показано, что пациенты с сосудистым паркинсонизмом были старше и имели более короткую длительность заболевания, представленного трудностями симметричной походки, были менее восприимчивы к препаратам леводопы и склонны к более раннему развитию постуральной неустойчивости, падениям и деменции.

Пирамидные рефлексы, проявления псевдобульбарного паралича, недержание мочи были более распространены в группе больных сосудистым паркинсонизмом. Отмечается, что тремор покоя не был главной особенностью. Методы нейровизуализации определяли поражение ткани головного мозга у 90-100% больных сосудистым паркинсонизмом, в то время как в случае болезни Паркинсона этот показатель составлял 12-43% случаев.

Два исследования пресинаптических стриарных транмоторов дофамина с помощью ОФЭКТ показали значительное снижение соотношения стриарного поглощения при болезни Паркинсона, в то время как другое аналогичное исследование показало,

что только средний показатель асимметрии был достоверно ниже при сосудистой патологии [9].

Ряд исследований с помощью альтернативных методов визуализации, данных электрофизиологического и нейропсихологического обследования также не привёл к выработке критериев по проблеме дифференциальной диагностики. В заключение статьи авторы призвали к скорейшей разработке международных критериев постановки диагноза сосудистого паркинсонизма. Было отмечено, что выполнение ОФЭКТ представляет технические сложности, требует длительной постпроцессорной обработки данных и связано с лучевой нагрузкой на пациента, которая не является необходимой.

Одной из недавних попыток определить маркеры, отличающие сосудистый паркинсонизм от болезни Паркинсона, было изучение экзогенности черной субстанции с использованием транскраниальной сонографии [10]. Было показано, что, в отличие от пациентов с идиопатической болезнью Паркинсона, у больных с сосудистым паркинсонизмом не было выявлено гиперэхогенности черной субстанции, в отличие от больных с атипичными формами паркинсонизма, у которых она, как правило, была нормоэхогенной. В дополнение авторы рекомендовали использование доплеровского или дуплексного исследования в качестве дополнительных методов для выявления интра- и экстракраниальной сосудистой патологии. Несомненным достоинством применения метода является его простота, доступность и отсутствие лучевого фактора.

В 2007 и 2008 годах две группы итальянских исследователей во главе с М. Cossotini и А. Quattrone предложили использовать отношение площади среднего мозга к площади моста, измеряемое на сагиттальном срезе головного мозга после выполнения стандартных МР-последовательностей, для дифференциальной диагностики прогрессирующего надъядерного паралича (ПНП), мультисистемной

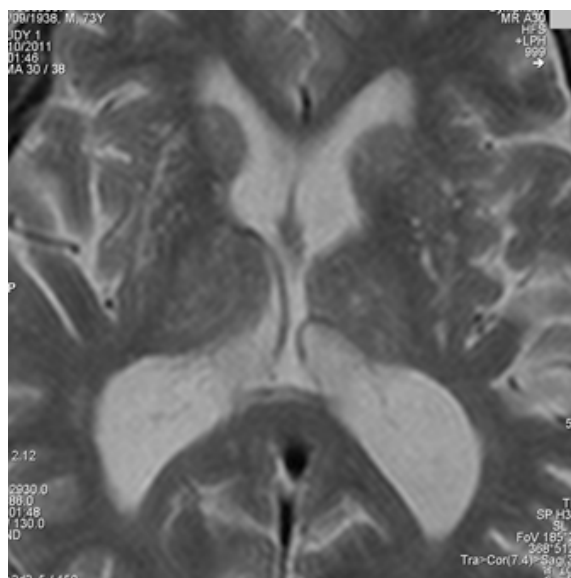
атрофии (МСА) и болезни Паркинсона [11, 12]. Статистически достоверные различия были получены у больных ПНП по сравнению с другими группами, в то время как между МСА и болезнью Паркинсона таких различий выявлено не было. Большим достоинством этого метода является его простота и использование стандартных протоколов МР-исследования. Однако это исследование не включало пациентов с сосудистым паркинсонизмом, поэтому данных в этом отношении приведено не было.

В последние годы все большее внимание стала привлекать проблема присоединения цереброваскулярной патологии в процессе прогрессирования болезни Паркинсона. Одна из таких работ проводилась в Чехии и была направлена на изучение воздействия сосудистой церебральной патологии на клиническое состояние пациентов с болезнью Паркинсона [13]. 57 пациентов, включенных в данное исследование, были обследованы клинически и с применением нейропсихологических шкал. Затем эти данные были сопоставлены с МР-признаками сосудистого поражения мозга и с ультразвуковым исследованием церебральных сосудов. Была выявлена значительная корреляция между клиническим и когнитивным статусом и толщиной комплекса интима-медиа, что является показателем нарушения функции сосуда. Когнитивный статус имел сильную прямую корреляционную связь с индексом пульсации. Это исследование свидетельствует о том, что сосудистая патология может повлиять на клиническое состояние, внося вклад и в двигательную, и в когнитивную дисфункцию при болезни Паркинсона. Несмотря на это, ровно через год вышла статья другой группы чешских ученых с опровержением этой работы и исследованием, в котором было показано, что сосудистая патология не вносит какой-либо вклад как в моторные, так и в когнитивные сферы у пациентов с болезнью Паркинсона [10].

Таблица 1. Общая характеристика обследуемых больных

Вариант синдрома паркинсонизма	Количество пациентов	Средний возраст	Средний балл по Хен/Яру
Сосудистый паркинсонизм	8	71,6±3,2	3,25±0,75
Прогрессирующий надъядерный паралич	5	65,0±8,4	3,80±0,2
Болезнь Паркинсона с признаками дисциркуляторной энцефалопатии	13	70,1±10,8	3,3±0,5
Болезнь Паркинсона без признаков дисциркуляторной энцефалопатии	32	62,0±9,7	3,2±0,3

Рисунок 1. Множественные участки глиоза и расширенных периваскулярных пространств в проекции скорлупы и бледного шара с обеих сторон



В исследовании, выполненном на кафедре нервных болезней ВМедА в 2010 г., предполагалось существование двух механизмов формирования патологии белого вещества головного мозга при болезни Паркинсона: первый механизм — потенциально связанный с основным заболеванием и второй — не связанный [6]. К первому механизму относились: гипергомоцистеинемия и ее негативное влияние на эндотелий сосудов; ортостатическая гипотензия в рамках синдрома прогрессирующей вегетативной недостаточности. К факторам реализации второго механизма, не связанного с основным заболеванием — болезнью Паркинсона, относят имеющиеся сопутствующие факторы сосудистого риска — артериальную гипертензию и ишемическую болезнь сердца. Предотвращение формирования гиперинтенсивных очаговых изменений необходимо рассматривать как маркер потенциально предотвратимых прогрессирующих когнитивных нарушений. В 2012 г. эта работа нашла подтверждение в исследовании корейский коллег, которые также получили положительные данные о связи наличия и выраженности сосудистых изменений головного мозга, преимущественно в области холинергических путей, и когнитивного статуса пациентов с болезнью Паркинсона [13].

Цель исследования

Оценить возможности магнитно-резонансной томографии в дифференциальной диагностике сосудистого паркинсонизма.

Материалы и методы

Обследовано 58 пациентов. Диагноз сосудистого паркинсонизма был выставлен 8 больным, веро-

ятного прогрессирующего надъядерного паралича (ПНП) 5 пациентам, идиопатической болезни Паркинсона без проявлений дисциркуляторной энцефалопатии — 32 пациентам и с сопутствующими сосудистыми нарушениями — 13 больным.

Диагнозы выставлялись на основе критериев, разработанных Британским банком мозга. Протокол обследования состоял из клинической оценки состояния больных, выполнение МРТ на магнитно-резонансном томографе фирмы Siemens с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл, с получением стандартных T1-ВИ, T2-ВИ в коронарной, аксиальной и сагиттальной плоскостях.

Каждому пациенту выполняли измерение отношения площади среднего мозга к площади моста (СР/М).

Характеристика обследованных больных представлена в табл. 1.

Результаты и их обсуждение

При клиническом обследовании пациенты с идиопатической болезнью Паркинсона без признаков сосудистого процесса имели классическую клиническую картину без наличия патологических рефлексов Бабинского и другой очаговой неврологической симптоматики.

У 24 больных имелась постуральная неустойчивость, 8 пациентов имели нарушения ходьбы высшего уровня, проявляющиеся застываниями в процессе передвижения и при поворотах. При присоединении сосудистой патологии в дополнение к вышеописанной клинической картине у 12 человек выявлялись симптомы орального автоматизма, патологических кистевых и стопных знаков выявлено не было.

Рисунок 2. а — двусторонний геморрагический инсульт в области скорлупы; б — ишемические очаги неизвестной давности в проекции моста и атрофия среднего мозга

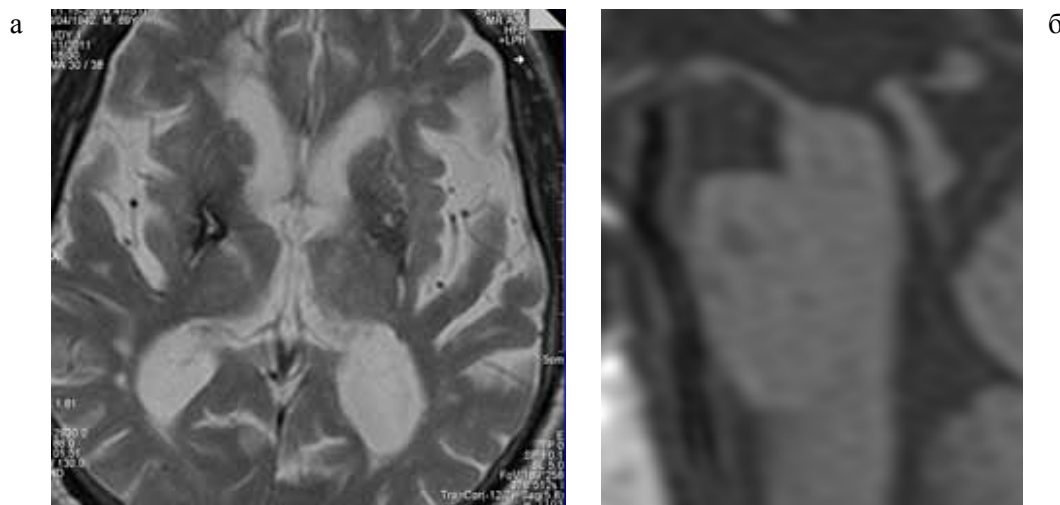
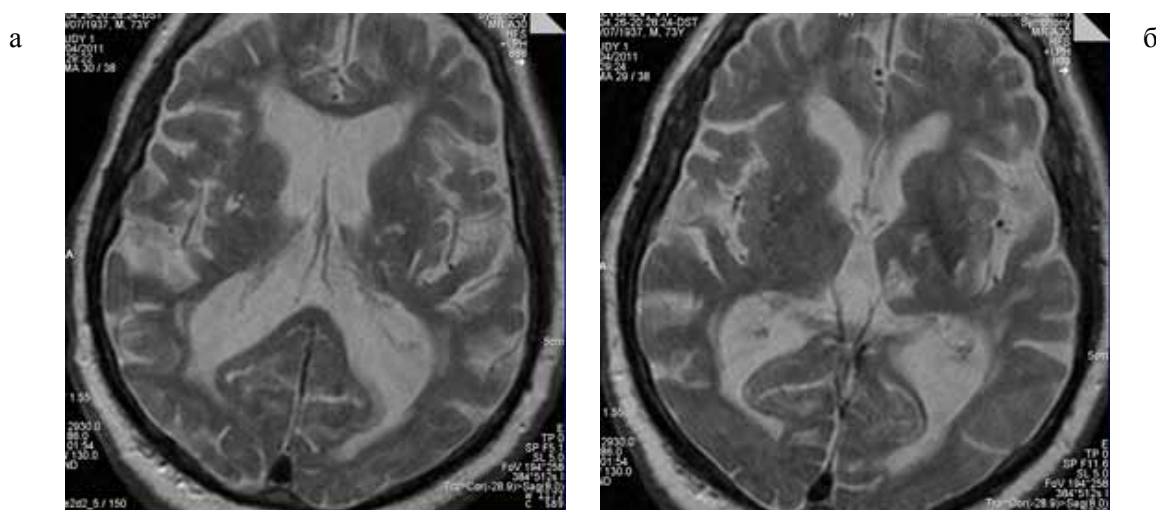


Рисунок 3. Последствия ишемических инсультов в области скорлупы с обеих сторон (а) и в таламусе слева (б)



Все пациенты с сосудистым паркинсонизмом клинически характеризовались наличием двустороннего симметричного акинетико-ригидного синдрома, выраженной постуральной неустойчивости, приводящей к частым падениям или полной невозможности самостоятельного передвижения, лобными нарушениями ходьбы. При этом у 5 пациентов определялся паралич взора вниз.

В группе прогрессирующего надъядерного паралича пациенты обладали картиной, практически полностью сходной с группой сосудистого паркинсонизма. Преобладающими симптомами являлись — постуральная неустойчивость с частыми падениями, паралич взора вниз, достигающий до офтальмоплегии, у 2 пациентов, и симметричный акинетико-ригидный синдром. Эти пациенты имели максимальную степень тяжести (4 стадия по шкале Хен/Яра) среди всех исследуемых групп.

По результатам МР-исследования в группе сосудистого паркинсонизма у пациентов наблюдали выраженные изменения ткани головного мозга в виде множественных участков глиоза и расширения периваскулярных пространств Вирхова-Робина. Эти изменения определяли не только в белом веществе полушарий, но и в проекции базальных ганглиев, преимущественно в скорлупе и бледном шаре (рис. 1).

У одного пациента был диагностирован геморрагический инсульт в скорлупе с обеих сторон (рис. 2а), и ишемический инсульт в проекции моста неизвестной давности (рис. 2б).

У 2 пациентов были выявлены ишемические инфаркты в таламусе и скорлупе с последующим формированием зон кистозно-глиозных изменений.

У всех больных этой группы визуализировали обширные зоны конвекситальной атрофии (рис. 4)

Рисунок 4. Множественные зоны конвексительной атрофии и субкортикального глиоза

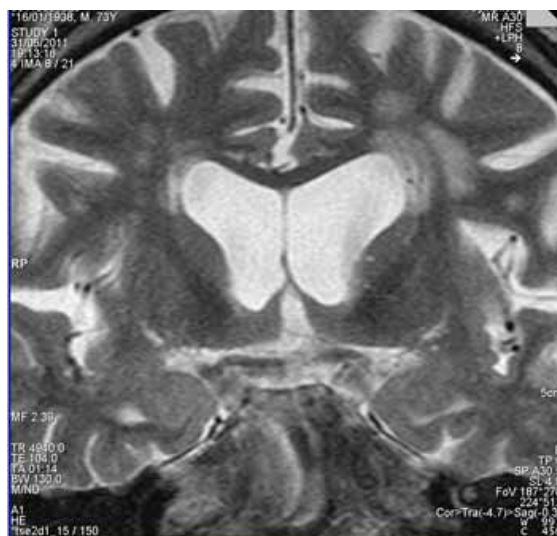


Рисунок 5. Расширение боковых и третьего желудочка

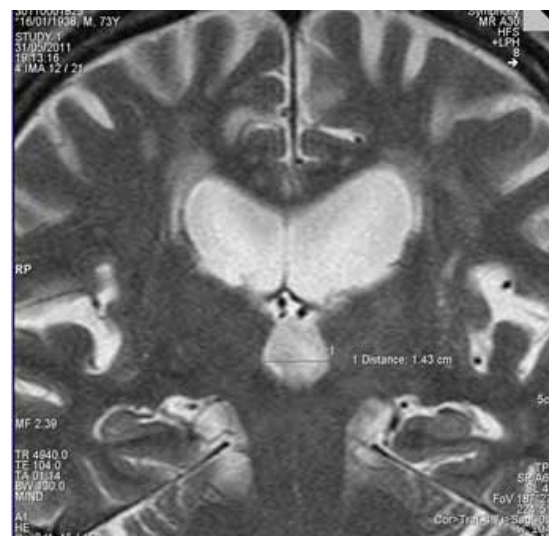


Рисунок 6. T2-ВИ головного мозга больного прогрессирующим надъядерным параличом

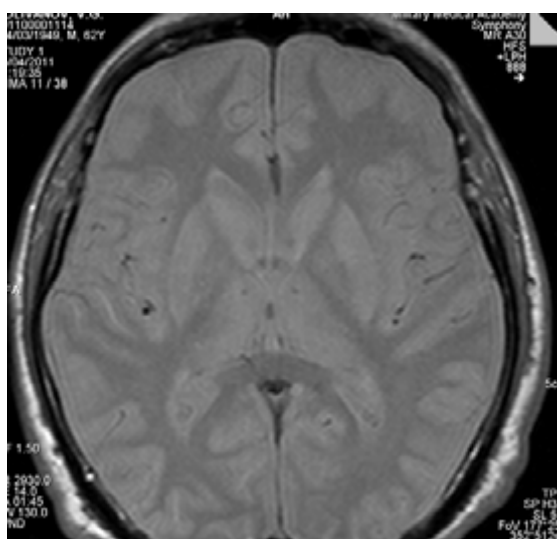
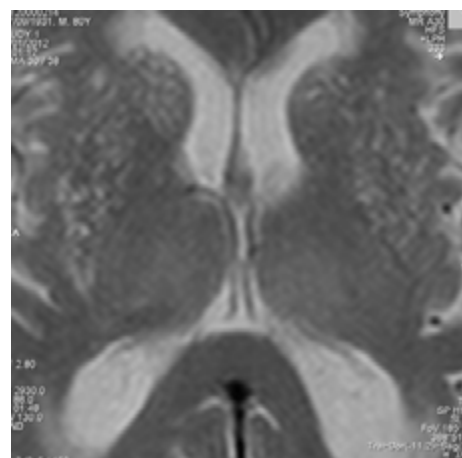


Рисунок 7. Множественное расширение периваскулярных пространств Вирхова-Робина в скорлупе с обеих сторон у пациента с болезнью Паркинсона, осложненной дисциркуляторной энцефалопатией



и расширения как боковых, так и третьего желудочков (рис. 5).

У больных с диагнозом прогрессирующего надъядерного паралича определялось визуальное уменьшение среднего мозга и незначительное количество расширенных пространств Вирхова-Робина (рис. 6).

Пациенты с идиопатической болезнью Паркинсона без признаков дисциркуляторной энцефалопатии при проведении МР-исследования не имели грубых структурных изменений головного мозга, за исключением наличия у части пациентов конвексительной атрофии и расширения боковых желудочков.

У больных болезнью Паркинсона, имеющих признаки сосудистых нарушений, отмечались участки расширения периваскулярных пространств в зоне базальных ганглиев (рис. 7), а также зоны глиоза различной степени выраженности как на конвексительной поверхности, так и в субкортикальных отделах (рис. 8). Кроме этого, в ряде случаев отмечалось визуальное уменьшение площади среднего мозга.

При исследовании отношения среднего мозга к мосту (СР/М) данный показатель имел различное значение во всех исследуемых группах. Минимальные средние значения индекса фиксировались у больных сосудистым паркинсонизмом (рис. 9а), незначи-

Рисунок 8. Множественное расширение периваскулярных пространств Вирхова-Робина в хвостатых ядрах с обеих сторон и обширные субкортикальные участки глиоза у пациента с болезнью Паркинсона, осложненной дисциркуляторной энцефалопатией

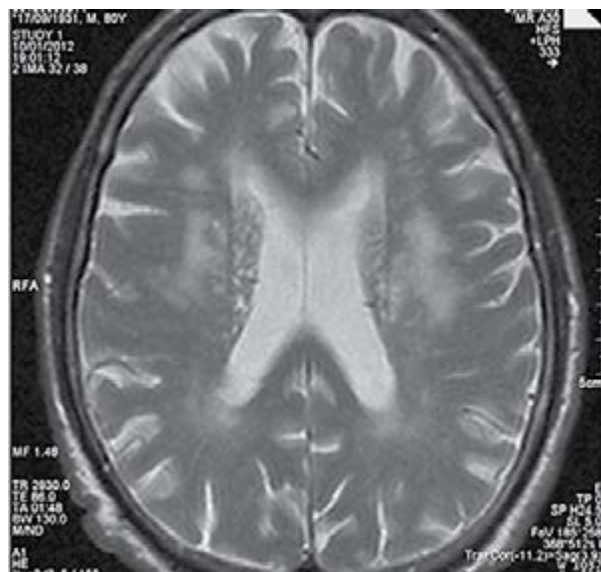


Рисунок 9. Отношение СМ/М у больного сосудистым паркинсонизмом (0,16) (а), при болезни Паркинсона с признаками дисциркуляторной энцефалопатии (0,19) (б), при болезни Паркинсона без сосудистого поражения (0,28) (в), при прогрессирующем надъядерном параличе (0,15) (г)

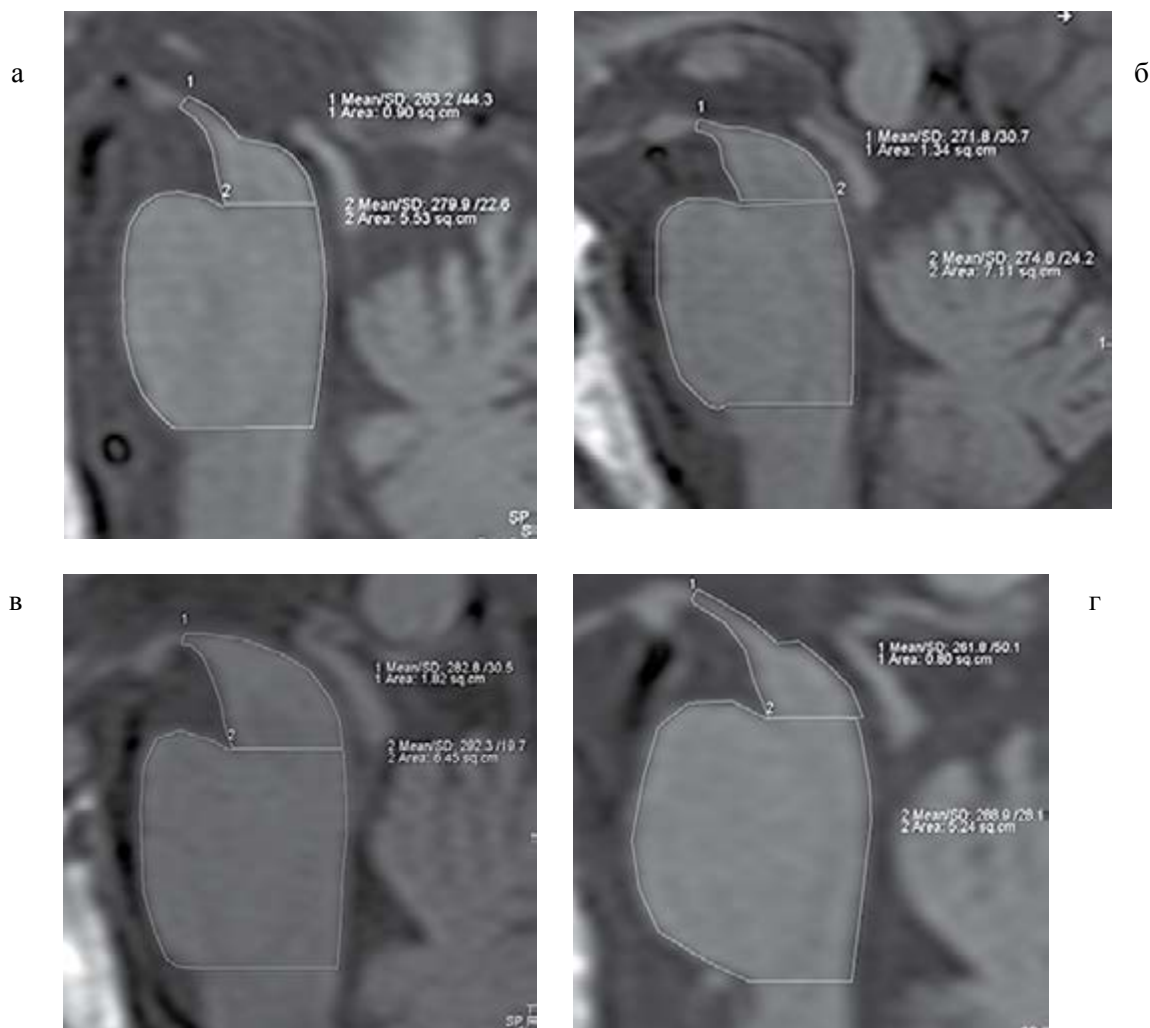


Таблица 2. Средние значения отношения среднего мозга к мосту у исследуемых групп пациентов

Вариант синдрома паркинсонизма	CP/M
Сосудистый паркинсонизм	0,19±0,03
Прогрессирующий надъядерный паралич	0,20±0,04
Болезнь Паркинсона с признаками дисциркуляторной энцефалопатии	0,21±0,03
Болезнь Паркинсона без признаков дисциркуляторной энцефалопатии	0,25±0,03

тельные отличия имели пациенты с прогрессирующим надъядерным параличом и болезнью Паркинсона с сосудистыми изменениями ткани мозга (рис. 9б). Максимальное значение отношения регистрировалось в группе болезни Паркинсона, неосложненной дисциркуляторной энцефалопатией (рис. 9в).

Несмотря на средние цифры, следует отметить, что самое низкое значение отношения имел больной с ПНП (рис. 9г).

Общая характеристика средних значений у всех исследуемых групп представлена в таблице 2.

Полученные результаты свидетельствуют о значительной вариабельности проявлений сосудистого паркинсонизма не только при клинической диагностике, но и при оценке МРТ головного мозга и определении отношения СМ/М.

Заключение

Сосудистый паркинсонизм остается патологией, требующей комплексного подхода к дифференциальной диагностике с болезнью Паркинсона и других синдромов паркинсонизма. Использование предложенного алгоритма, состоящего из клинической оценки пациента, его реакции на препараты леводопы, оценку данных МРТ с последующим анализом отношения СМ/М, позволяет повысить точность выставления диагноза сосудистого паркинсонизма и отличить его от других экстрапирамидных заболеваний со сходной симптоматикой.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Levin OS. Vascular parkinsonism. Parkinson's disease and movement disorders: guide for physicians: materials of 1st national congress. M.: ООО Dialog, 2008: 229–231. In Russian [Левин О. С. Сосудистый паркинсонизм. В кн: Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Рук. для врачей: по матер. I нац. Конгресса. М.: ООО Диалог, 2008: 229–231].
2. Litvinenko IV. Parkinson's disease. M.: Miklosh, 2006. p. 216. In Russian [Литвиненко И. В. Болезнь Паркинсона М.: Миклош, 2006. с. 216].
3. Benamer HTS, Grosset DG. Vascular parkinsonism: a clinical review. Eur Neurol. 2009; 61(1):11–15.
4. Kalra S, Grosset DG, Benamer HTS. Differentiating vascular parkinsonism from idiopathic Parkinson's disease: a systematic review. Mov Disord. 2010; 25(2):149–156.
5. Litvinenko IV, Odinak MM. Neurovisualization of parkinsonism syndrome. In. Parkinson's disease and movement disorders: guide for physicians: materials of 1st national congress. M.: ООО Dialog, 2008: 119–136 In Russian [Литвиненко И. В., Одинак М. М. Нейровизуализация при паркинсонизме. В кн: Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Рук. для врачей: по матер. I нац. Конгресса. М.: ООО Диалог, 2008: 119–136].
6. Litvinenko IV, Sakharovskaya AA, Odinak MM. Cerebral vascular changes in Parkinson's disease: neurovisualization and pathogenic variants. Neurol J. 2010; 3:25–34 In Russian [Литвиненко И. В., Сахаровская А. А., Одинак М. М. Церебральные сосудистые изменения при болезни Паркинсона: нейровизуализационные и патогенетические варианты. Неврологический журнал. 2010; 3:25–34].
7. Contrafatto D, Mostile G, Nicoletti A et al. (123) I]FP-CIT-SPECT asymmetry index to differentiate Parkinson's disease from vascular parkinsonism. Acta Neurol Scand. 2012; 126(1):12–16.
8. Mevawalla N, Fung V, Morris J et al. Unilateral rest tremor in vascular parkinsonism associated with a contralateral lesion of the locus coeruleus. Mov Disord. 2009; 24(8):1242–1244.
9. Choi S-M, Kim BC, Nam T-S et al. Midbrain atrophy in vascular Parkinsonism. Eur Neurol. 2011; 65(5):296–301.
10. Sławek J, Wiczorek D, Derejko M et al. Vascular risk factors do not contribute to motor and cognitive impairment in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2010; 16(1):73–74.
11. Cosottini M, Ceravolo R, Faggioni L et al. Assessment of midbrain atrophy in patients with progressive supranuclear palsy with routine magnetic resonance imaging. Acta Neurol Scand. 2007; 116(1):37–42.
12. Pérez Saldaña MT, Pérez Velasco R, Burguera JA. Diagnosis of vascular parkinsonism: correlation of the symptoms with neuroimaging and utility of SPECT with 123I-ioflupane. Neurologia. 2008; 23(9):566–574.

13. Rektor I, Goldemund D, Sheardová K et al. Vascular pathology in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009; 15(1):24–29.

Информация об авторах:

Фокин Владимир Александрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом лучевой диагностики ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России;

Труфанов Артем Геннадьевич — доктор медицинских наук, преподаватель кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ;

Литвиненко Игорь Вячеславович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нервных болезней ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ;

Одинак Мирослав Михайлович — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, преподаватель кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ;

Воронков Леонид Васильевич — кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры рентгенологии и радиологии ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ;

Ефимцев Александр Юрьевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории магнитно-резонансной томографии НИО лучевой диагностики ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России;

Юрин Антон Александрович — преподаватель кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ;

Труфанов Геннадий Евгеньевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом лучевой диагностики ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Vladimir A. Fokin — MD, PhD, professor, head of radiology department of Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Artem G. Trufanov — MD, PhD, lecturer, Department of Neurology Military Medical Academy named after S.M.Kirov;

Igor V. Litvinenko — MD, PhD, professor, head of the Department of Neurology Military Medical Academy named after S.M.Kirov;

Miroslav M. Odinak — associate member of Russian Academy of Sciences AS, MD, PhD, professor, lecturer of the Department of Neurology Military Medical Academy named after S.M.Kirov;

Leonid V. Voronkov — PhD, lecturer, Department of Radiology Military Medical Academy named after S.M.Kirov;

Alexander Y. Efimtsev — PhD, senior researcher of MRI research laboratory of Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Anton A. Yurin, — lecturer, Department of Neurology Military Medical Academy named after S.M.Kirov;

Gennady E. Trufanov — MD, PhD, professor, head of research department of radiology of Federal Almazov North-West Medical Research Centre.

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ И НАРУЖНАЯ ПЕЛЬВИМЕТРИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ФОРМЫ И СТЕПЕНИ СУЖЕННОГО ТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ

Шмедьк Н.Ю.¹, Труфанов Г.Е.¹, Фокин В.А.¹, Ефимцев А.Ю.¹,
Козловский С.Н.²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный Федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное Государственное Бюджетное Военное Образовательное Учреждение Высшего Образования «Военно-Медицинская академия им. С.М.Кирова» Министерства Обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Труфанов Геннадий Евгеньевич
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: trufanovge@mail.ru

Статья поступила в редакцию 23.06.2016
и принята к печати 21.10.2016..

Резюме

У 182 женщин на доношенных сроках беременности проведена сравнительная оценка результатов магнитно-резонансной и наружной пельвиметрии. По результатам исследования была определена частота и структура узкого таза, дополнена рентгенологическая классификация суженных форм таза. По данным МР-пельвиметрии у 158 (86,7%) женщин были выявлены суженные тазы: у 125 (68,8%) — «стертые» формы узкого таза I и II степени с уменьшением нескольких из 8 размеров полости малого таза не более чем на 1–2 см от нормы, а также анатомически узкие (сужение размеров более чем на 2 см от нормы) — у 33 (18,1%).

Анатомически нормальный таз был у 13,1%. При сужении размеров полости малого таза не более чем на 1 см от нормы (n=61) только у 26,1% женщин имелись небольшие изменения наружных размеров. При сужении размеров полости малого таза не более чем на 2 см от нормы (n=64) изменения имелись лишь у 51,5%.

Выявляемость анатомически узкого таза при наружной пельвиметрии составила 77,3%, нормального — 60%, «стертых» форм узкого таза — 30,7%.

Ключевые слова: магнитно-резонансная пельвиметрия, «стертые» формы узкого таза, анатомически узкий таз, наружные размеры таза, классификация узкого таза.

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2016; 3 (5): 113–121..

DIAGNOSIS OF DIFFERENT FORMS AND DEGREES OF NARROW PELVIS USING MAGNETIC RESONANCE AND EXTERNAL PELVIMETRY DURING PREGNANCY

Shmedyk N. Yu.¹, Trufanov G.E.¹, Fokin V.A.¹, Efimtcev A.Yu.¹, Kozlovskiy S.N.²

¹ Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Federal state budgetary military educational institution of higher education «Military Medical Academy named after S.M.Kirov» of the Ministry of defence of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Gennady E. Trufanov
Federal Almazov North-West Medical Research Centre
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia, 197341
E-mail: trufanovge@mail.ru

Received 23 June 2016; accepted 21 October 2016.

Abstract

Comparative estimation of magnetic-resonance pelvimetry and external pelvimetry measurements in 182 pregnant women at the end of the III trimester was performed. Basing of the magnetic-resonance pelvimetry data frequency and structure of a narrow pelvis were defined, and radiological classification of the narrowed forms of pelvis was analysed and added. According to magnetic-resonance pelvimetry data the narrowed pelvis was revealed in 158 (86,7%) women and «latent» form of narrowed pelvis (I and II degree) with reduction of several of 8 sizes of midpelvis lesser than on 1–2 cm from normal was determined in 125 (68,8%). True narrow pelvis (narrowing of the pelvis distances more than on 2 cm from normal) was developed in 33 (18,1%) women. The normal pelvis was found in 10,3% women. When the narrowing of midpelvis distances did not exceed 1 cm from normal (n=61), only in 26,1% women some changes from the external sizes were found. When the narrowing of midpelvis distances did not exceed 2 cm from normal (n=64), the external sizes were changed only in 51,5%. The general detection of anatomically narrowed pelvis with external pelvimetry was 77,3%, normal — 60%, latent» form of narrowed pelvis — 30,7%.

Key words: magnetic resonance imaging, pelvis, magnetic resonance pelvimetry, pelvimetry, «latent» forms of a narrow pelvis, true narrow pelvis, external pelvis sizes, classification of a narrow pelvis.

For citation: Translyatsionnaya meditsina= Translational Medicine. 2016; 3 (5): 113–121.

Введение

До настоящего времени проблема диагностики анатомически узкого таза и ведения родов при нём остается актуальной, несмотря на значительное снижение частоты грубо деформированных форм таза и выраженных степеней его сужения.

На современном этапе развития анатомически узким принято считать таз, в котором имеется уменьшение хотя бы одного размера более чем на 2 см от принятой нормы как при наружной пельвиметрии, так и при определении внутренних размеров полости малого таза женщины [1].

При наружной пельвиметрии признаками узкого таза считают: уменьшение наружной конъюгаты до 18 — 17,5 см, диагональной — до 11 см, истинной — до 10–10,5 см, а также уменьшение d. spinarum менее 25 см, d. cristarum менее 28 см, d. trochanterica менее 31 см. Однако многие авторы не придают большого значения наружной пельвиметрии из-за частого несоответствия между размерами большого и малого таза [2, 3, 4, 5].

Существующие в настоящее время классификации анатомически узких тазов основаны на этиологическом принципе, либо основаны на их форме

и степени сужения. Единой общепринятой классификации для анатомически узкого таза в современной акушерской практике до настоящего времени не разработано. В нашей стране наиболее популярными исследованиями в изучении проблемы узкого таза являются работы Р.И. Калгановой, Н.М. Побединского, которые одними из первых стали применять рентгенологический метод для определения формы и размеров женского таза в акушерстве. Последнее крупное отечественное исследование, посвященное изучению частоты и структуры анатомически узкого таза, было произведено Е.А. Чернухой, Т.К. Пучко. На основании рентгенопельвиметрии и магнитно-резонансной пельвиметрии авторами была разработана классификация суженных тазов по форме и степени сужения.

В настоящее время в отечественной литературе все чаще фигурирует понятие «стертые» формы узкого таза, когда отдельные размеры таза уменьшены не более чем на 2 см от нормы, то есть не входят в понятие «анатомически» узкий таз. Данные формы узкого таза практически не выявляются при наружном измерении, составляя до 60–70% от всех «классических» форм узкого таза, и могут быть выявлены только посредством применения высокоинформативных методов лучевой диагностики, таких как магнитно-резонансная пельвиметрия (МР-пельвиметрия), компьютерно-томографическая пельвиметрия (КТ-пельвиметрия), или рентгенопельвиметрия [7, 11]. В тех случаях, когда роды принимают патологический характер, «стертые» формы суженного таза могут способствовать различным травматическим повреждениям плода. Неврологические расстройства новорожденных при родах с узким тазом обусловлены более длительным и сильным сдавлением его головки в родовом канале, чем при физиологических родах, в 25% неврологические нарушения могут оставаться необратимыми. При анатомически узком тазе намного чаще встречается такое осложнение в родах, как клинически узкий таз — до 30% [6, 8, 9, 11].

По данным большинства авторов, в настоящее время МРТ занимает особое место в акушерско-перинатальной практике среди других методов лучевой диагностики, что определяется его высокой информативностью и отсутствием влияния ионизирующего излучения на мать и плод. В частности, применение МР-пельвиметрии и фетометрии позволяет оценить риск возникновения диспропорции между тазом матери и головкой плода [10, 12, 13].

Цель исследования

Сравнение точности МР-пельвиметрии и наружной пельвиметрии с оценкой их возможностей

в выявлении различных форм и степеней суженного таза у беременных.

Материалы и методы

МР-пельвиметрия проведена 182 беременным женщинам на сроке гестации 37–42 недели. Всем беременным было проведено наружное акушерское исследование с определением наружных размеров таза по общепринятой методике при помощи тазомера. Среди обследованных беременных преобладали первородящие в возрасте от 25 до 31 года.

На основании данных наружной пельвиметрии пациентки были разделены на две группы:

– 1-я группа — 40 беременных с подозрением на анатомически узкий таз (сужение хотя бы одного из наружных размеров таза более, чем 2 см от нормы);

– 2-я группа — 142 беременные с нормальными наружными размерами таза и с уменьшением их не более чем на 1–2 см от нормы.

Форму таза по результатам наружного измерения оценивали по комбинации сужений его размеров. Сужение всех размеров свидетельствовало об общесуженном тазе, поперечных — о поперечносуженном, уменьшение истинной конъюгаты — о плоском тазе.

МР-пельвиметрию выполняли на высокопольных аппаратах 1,5 Тесла. Для исследования использовали одну либо две мягкие матричные катушки для исследования органов живота и малого таза, включающих два сегмента: В1 и В2. Применяли две программы Turbo spin echo T2-взвешенных изображений (TE=60, FOV= 250 x 250, matrix= 250 x 250) в сагиттальной и косо-аксиальной плоскостях. Измерения проводили по костным ориентирам, разработанным для рентгенопельвиметрии R. Ball, R. Golden [13].

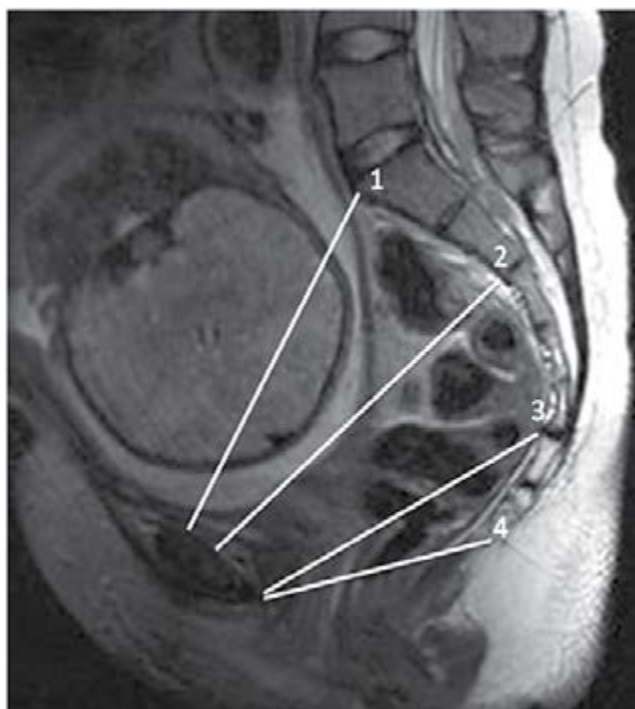
На томограммах в сагиттальной плоскости измеряли 4 прямых размера полости малого таза, которые условно соответствовали 4 акушерским плоскостям таза: входа, широкой и узкой части полости, выхода (Рисунок 1).

На томограммах в косо-аксиальной плоскости определяли форму входа в таз, 4 поперечных размера полости малого таза (Рисунок 2).

Результаты и их обсуждение

Проанализированы показатели размеров большого таза беременных относительно возможности выявления формы и степени сужения малого таза. Условным «золотым стандартом» диагностики формы и размеров малого таза была выбрана МР-пельвиметрия. На основании анализа данных наружных

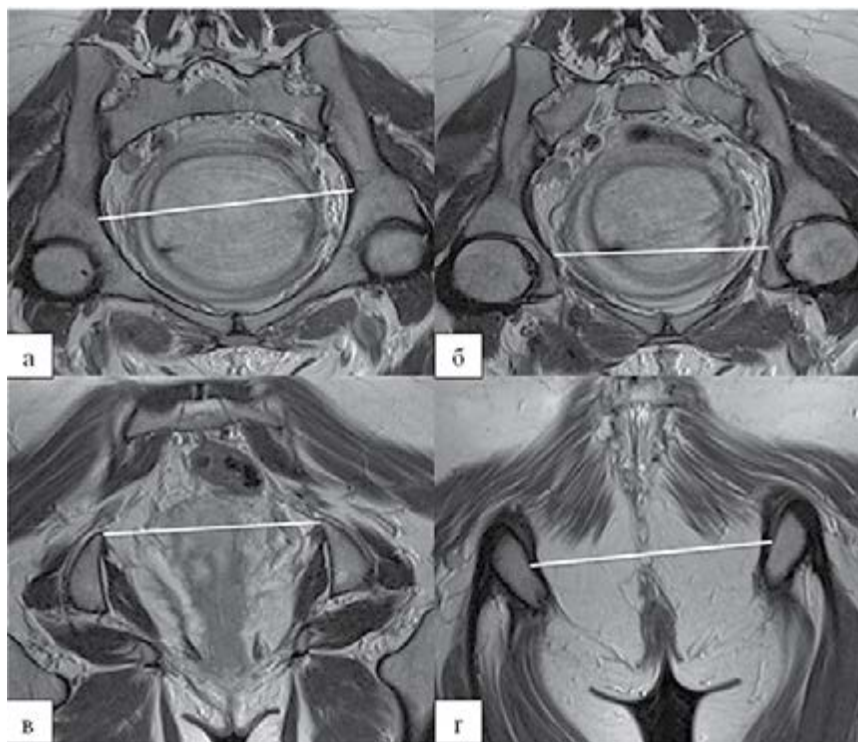
Рисунок 1. МР-томограммы полости малого таза беременной в сагиттальной плоскости, T2-ВИ, TSE



Измерение 4 прямых размеров (цифры 1, 2, 3, 4):

1. Прямой размер входа;
2. Прямой размер широкой части полости малого таза;
3. Прямой размер узкой части полости малого таза;
4. Прямой размер выхода.

Рисунок 2. МР-томограммы полости малого таза в косо-аксиальной плоскости



а. Акушерская плоскость входа. Поперечный размер входа; б. Акушерская плоскость широкой части полости. Поперечный размер широкой части полости; в. Акушерская плоскость узкой части полости. Межкостный размер; г. Акушерская плоскость выхода из таза. Битуберозный размер.

измерений было отмечено, что средние значения размеров большого таза в 1-й группе на 2 см были уже по сравнению с нормой. Во 2-й группе средние

значения d. spinarum, d. trochanterica, c. externa соответствовали норме, а показатели d. cristarum были несколько ниже нормативных значений (табл. 1).

Таблица 1. Средние размеры большого и малого таза в исследуемых группах ($\bar{X} \pm s$), n=182

Размеры таза, см	1 группа	2 группа
Размеры таза наружные		
d. spinarum	24,6±1,7	25,6±0,9***
d. cristarum	27,4±1,8	27,9±1,4*
d. trochanterica	30,8±2,2	31,6±1,7*
c. externa	20,1±2,4	20,7±1,2*
Размеры таза внутренние		
Прямой входа	12,4±1,0	12,2±1,1
Прямой широкой части полости	12,6±1,1	12,8±0,9
Прямой узкой части полости	10,9±0,9	11,1±0,9
Прямой выхода	8,2±0,9	9,4±0,8
Поперечный входа	13,3±0,9	13,4±0,8
Поперечный широкой части полости	11,4±0,9	11,3±0,7
Межостный	11,4±0,9	11,3±0,8
Битуберозный	11,1±0,9	11,3±1,0

Примечание — условными знаками * обозначены уровни значимости различия между средними арифметическими значениями размеров таза: * p<0,05; *** p<0,001.

На основании данных МР-пельвиметрии все тазы были классифицированы по степени сужения:

1. Анатомически нормальный таз (n=24) — все размеры полости малого таза соответствуют норме.

2. Широкий таз (n=5) — увеличение большинства или всех размеров таза на 2 см и более по сравнению с нормой.

3. «Стертые» формы узкого таза I степени (n=61) — сужение размеров таза (чаще 1–4) не более чем на 1 см по сравнению с нормой; и II степени (n=64) — сужение размеров таза не более чем на 2 см по сравнению с нормой.

4. Анатомически узкий таз (n=33) — сужение любого из 8 определяемых размеров таза более чем на 2 см по сравнению с нормой.

По данным МРТ частота анатомически нормального таза составила 13,1%, «стертых» форм суженного таза — 68,8%, анатомически узкого — 18,1%. Среди всех форм анатомически узкого таза 11,4% составил таз с тенденцией к общеравномерносуженному (табл. 2).

Из таблицы 2 следует, что в 1-й группе беременных ни у одной не встретилось анатомически нормального (и широкого) таза. Частота встречаемости «стертых» форм суженного таза I и II степени в общем распределились примерно поровну: у 61

(33,6%) и 64 (35,2%) женщин соответственно. Среди женщин 1-й группы, где все наружные размеры были значительно изменены, при МР-пельвиметрии намного чаще встречались «стертые» формы суженного таза II степени, по сравнению с I степенью сужения. Анатомически узкий таз встретился примерно с одинаковой частотой в 1-й и 2-й группах.

Среди женщин 1-й группы с подозрением на анатомически узкий таз по данным наружного измерения диагноз анатомически узкого таза был подтвержден при МР-пельвиметрии только в 42,5%.

Среди женщин 2-й группы с анатомически нормальным тазом по данным наружной пельвиметрии в 91,7% при МР-пельвиметрии был также выявлен анатомически нормальный таз, при этом у 10,6% МР-пельвиметрия выявила анатомически узкий таз.

При «стертых» формах суженного таза I степени (по данным МР-пельвиметрии) среди всех беременных изменения со стороны наружных размеров имелись только у 26,1%; при выявлении II степени — у 51,5%, то есть только в половине случаев.

Форма суженного таза, предположительно определенная при наружных измерениях большого таза, в половине наблюдений не соответствовала форме полости малого таза, выявленной при МР-пельвиметрии.

Таблица 2. Классификация таза по степени сужения на основании данных МР-пельвиметрии, n=182

Таз	1-я группа (n=40)		2-я группа (n=142)	
	абс. число	%	абс. число	%
Анатомически нормальный	0	0	19	10,3
Широкий таз	0	0	5	2,8
«Стертые» формы I степени	7	3,8	54	29,8
«Стертые» формы II степени	16	8,8	49	26,4
Анатомически узкий	17	9,3	16	8,8

Следует обратить внимание, что все выявленные при МРТ суженные формы таза, как анатомически узкие, так и невыраженные степени сужения, по форме были не классическими, а смешанными, т.е. имелось сужение отдельных (от 1 до 7) размеров в различных комбинациях. Среди всех суженных форм преобладал таз с уменьшением поперечных размеров — 53,2%, из которых самой распространенной формой был таз с уменьшением только поперечного размера широкой части полости — 26,6%. На втором по частоте месте был таз с тенденцией к плоскому — 24%, где чаще всего встречался таз с уменьшением 1–3 прямых размеров и поперечного широкой части полости — 17,7%. На третьем месте были варианты общеравномерносуженного таза — 22,8%, среди которых чаще всего диагностировали таз с уменьшением 5 и более из 8 определяемых размеров в различных сочетаниях — 17,1%.

В ходе нашего исследования не было выявлено форм таза, описанных отечественными авторами как часто встречающиеся в рентгенологической классификации от 2005 г. [9]: с уменьшением только межостного размера, с уменьшением прямого размера широкой части полости. Классических форм суженного таза (поперечносуженный, плоский, общесуженный) также выявлено не было. Мы не диагностировали и редко встречающиеся формы таза: плоскорихитические, кососмещенные, коксальгические, воронкообразные и др.

Нами установлено, что специфические изменения большого таза при сужении полости малого имеются не всегда, что, вероятнее всего, связано с отсутствием выраженных степеней сужения таза и многообразием его смешанных форм.

При тазах с тенденцией к поперечносуженному нами отмечено незначительное уменьшение средних значений поперечных размеров (*d. spinarum*, *d. cristarum*) при нормальной истинной конъюгате.

При тазах с тенденцией к плоскому значения *s. externa* были несколько ниже по сравнению с поперечносуженным. Характерного для плоского таза увеличения поперечных размеров не наблюдалось, наоборот, имелось их небольшое сужение.

При тазах с тенденцией к общеравномерносуженному почти всегда имело место сужение всех 4 наружных размеров, при этом при форме таза с уменьшением любых 2 прямых и 2 поперечных размеров все наружные размеры были несколько больше, чем при тазах с уменьшением 5 и более из 8 размеров таза в различных сочетаниях. Средние размеры большого таза, характерные для анатомически нормального, были в среднем на 1 см выше нормативных значений, описанных в руководствах по акушерству, что может свидетельствовать о процессах акселерации (табл. 3).

На основании данных таблицы 3 следует отметить, что наружные поперечные размеры *d. spinarum* и *d. cristarum* по сравнению с *d. trochanterica* и *s. externa* наиболее часто позволяли выявлять некоторые смешанные формы суженного таза (как невыраженные степени сужения, так и анатомически узкий таз):

- таз с преимущественным сужением 2–3 поперечных размеров;
- таз с преимущественным сужением 2–3 поперечных размеров и прямого размера узкой части полости;
- таз с сужением прямого размера узкой части полости и прямого размера выхода;
- таз с тенденцией к общеравномерносуженному с сужением более 5 размеров;
- таз с тенденцией к общеравномерносуженному с сужением любых 2 прямых и 2 поперечных размеров.

Поскольку больше всего нас интересовала возможность выявления посредством наружной пельвиметрии невыраженных степеней суженного таза,

Таблица 3. Сравнительная характеристика размеров большого таза и малого таза n=158
($\bar{X} \pm s$)

Формы таза (по данным МР-пельвиметрии)	Наружные размеры таза, см			
	d. spinarum	d. cristarum	d. trochanterica	c. externa
<i>1. Поперечносуженный таз, n=84 (53,2%):</i>				
– с уменьшением 2-3 поперечных размеров, n=9 (5,7%)	24,7 ($\pm 1,2$)*	28,2 ($\pm 1,0$)*	30,6 ($\pm 1,0$)*	20,1 ($\pm 0,5$)
– с уменьшением любых 2–4 поперечных размеров и прямого размера узкой части полости, n=21 (13,3%)	24,3 ($\pm 1,6$)*	27,7 ($\pm 1,8$)*	30,0 ($\pm 1,8$)*	21,3 ($\pm 1,8$)
– с уменьшением только поперечного размера широкой части полости, n=42 (26,6%)	25,6 ($\pm 1,7$)	28,4 ($\pm 1,8$)	31,5 ($\pm 2,0$)	21,1 ($\pm 2,2$)
– с уменьшением поперечного размера широкой части полости и битуберозного, n=12 (7,6%)	25,3 ($\pm 0,7$)*	28,0 ($\pm 0,8$)	31,4 ($\pm 1,2$)	21,4 ($\pm 1,5$)
<i>2. Плоский таз, n=38 (24,0%):</i>				
– с уменьшением 2-3 прямых размеров и поперечного широкой части полости. n=29 (18,3%)	26,3 ($\pm 1,4$)*	27,3 ($\pm 1,3$)*	32,5 ($\pm 1,5$)*	21,0 ($\pm 1,5$)
– с уменьшением прямого размера узкой части полости и прямого размеры выхода, n=9 (5,7%)	24,7 ($\pm 1,2$)	27,4 ($\pm 1,4$)*	31,0 ($\pm 2,0$)	20,0 ($\pm 1,7$)*
<i>3. Общеравномерносуженный, n=36 (22,8%):</i>				
– с уменьшением 5 и более из 8 размеров таза в различных сочетаниях, n=27 (17,1%)	24,5 ($\pm 1,3$)*	26,6 ($\pm 1,5$)*	30,6 ($\pm 1,8$)*	19,8 ($\pm 1,3$)*
– с уменьшением любых 2 прямых и 2 поперечных размеров, n=9 (5,7%)	23,7 ($\pm 0,8$)*	27,0 ($\pm 1,2$)*	30,7 ($\pm 1,4$)*	19,8 ($\pm 1,5$)
<i>4. Нормальный таз, n=24 (13,1%)</i>	26,4 ($\pm 1,3$)	29,2 ($\pm 1,1$)	33,1 ($\pm 1,5$)	22,5 ($\pm 1,2$)

Примечание — * Различие статистически значимо по сравнению с размерами нормального таза ($p < 0,001$).

были рассчитаны показатели ее информативности для невыраженных степеней суженного таза, нормального и анатомически узкого таза (Табл. 4).

Заключение

В результате проведенного исследования было доказано, что в структуре анатомически узкого таза, по сравнению с исследованиями 1965–2009 гг. [2, 5, 9], произошли значительные изменения. Отмечается прогрессивное повышение частоты трудно классифицируемых, так называемых «стертых» форм суженного таза, доля которых состави-

ла 68,8%, которые практически не диагностируются при наружной пельвиметрии.

В настоящее время среди суженных форм таза преобладает таз с уменьшением поперечных размеров (53,2%), среди которых самой распространенной формой является таз с уменьшением только поперечного размера широкой части полости. Анатомически узкий таз составил 18,1% от всех форм таза (частота по обращаемости).

Проведение наружной пельвиметрии наилучшим образом позволяет диагностировать анатомически узкий и нормальный таз, при этом отмечена

Таблица 4. Показатели информативности наружной пельвиметрии в возможности выявления нормального и суженного малого таза, n=182

Показатель информативности наружной пельвиметрии	Нормальный таз, n=24	«Стертые» формы суженного таза, n=125	Анатомически узкий таз, n=33
Чувствительность	23,8%	25,5%	36,4%
Специфичность	91,4%	34,5%	82,4%
Диагностическая эффективность	60%	30,7%	77,3%
Ложноотрицательный ответ	76,2%	74,5%	63,6%
Ложноположительный ответ	8,6%	65,5%	17,6%

низкая выявляемость «стертых» форм узкого таза (30,7%).

Таким образом, наружная пельвиметрия с измерением 4 основных наружных размеров таза не может достоверно отражать анатомические особенности полости малого таза беременной, а позволяет получить лишь ориентировочные данные относительно его формы и размеров. Поэтому в клинической практике рекомендуется применение МР-пельвиметрии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Aylamazyan E. K. Obstetrics. National guidelines. M.: GEOTAR MEDIA, 2009: 618–665. In Russian [Айламазян Э.К. Акушерство. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР МЕДИА, 2009: 618–665].
2. Korhonen U, Solja R, Laitinen J. MR pelvimetry measurements, analysis of inter- and intraobserver variation. Eur. J. Radiol. 2010; 75 (2): 56–61.
3. Moreira P, Guery Ba, Moreira I. Is pelvic clinical evaluation still relevant? Mali med. 2008; 23(3): 40–43.
4. Surapanthapisit P, Thitadilok W. Risk factors of caesarean section due to cephalopelvic disproportion. J Med Assoc Thai. 2006; 89(4): 105–111.
5. Korhonen U, Taipale P, Heinonen S. Assessment of bony pelvis and vaginally assisted deliveries. ISRN Obstet. Gynecol. 2013; 2013: Article ID 763782.
6. Tsvieli O, Sergienko R, Sheiner E. Risk factors and perinatal outcome of pregnancies complicated with cephalopelvic disproportion: a population-based study. Arch. Gynecol. Obstet. 2012; 285(4): 931–936.
7. Vasilyeva EN. Forecasting and programming of labor in women with individual characteristics of the structure of the bony pelvis: Author. diss. ... candidate of

medical sciences: 14.00.01. Cheboksary, 2009. In Russian [Васильева Э.Н. Прогнозирование и программирование родовой деятельности у женщин с индивидуальными особенностями строения костного таза: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01. Чебоксары, 2009].

8. Sibony O, Alran S. Vaginal birth after cesarean section: X-ray pelvimetry at term is informative. Journal of perinatal medicine. 2006; 3: 212–215.

9. Lazarev SY. Evaluation of the effectiveness of antenatal prevention of hypoxic-traumatic lesions of the Central nervous system of a fetus at high risk of functional narrow pelvis. Author. diss. ... candidate of medical sciences: 14.00.01. Kazan, 2006. In Russian [Лазарев С.Ю. Оценка эффективности антенатальной профилактики гипоксически-травматических повреждений ЦНС плода при высоком риске функционального узкого таза: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01. Казань, 2006].

10. Korhonen U, Solja R, Laitinen J, Heinonen S, Taipale P. MR pelvimetry measurements, analysis of inter- and intra-observer variation. Eur J Radiol. 2010;75(2):e56–61.

11. Vialle R, Piétin-Vialle C, Vinchon M, Dager S, Ilharreborde B, Glorion C. Birth-related spinal cord injuries: a multicentric review of nine cases. Childs Nerv Syst. 2008;24(1):79–85.

12. Korhonen U. Maternal pelvis, fetopelvic index and labor dystocia. Dept. Obstet. Gynecol., univ. of Eastern Finland, 2014.

13. Ståhlberg K, Bodestedt A, Lyrenäs S, Axelsson O. A narrow pelvic outlet increases the risk for emergency cesarean section. Acta Obstet Gynecol Scand. 2006;85(7):821–824.

Информация об авторах:

Шмедык Надежда Юрьевна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-исследовательской группы функциональных и лучевых методов исследования в перинатологии и педиатрии ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России;

Труфанов Геннадий Евгеньевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом лучевой диагностики ФГБУ

«Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России;

Фокин Владимир Александрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом лучевой диагностики ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России;

Ефимцев Александр Юрьевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, заведующий научно-исследовательской лабораторией лучевой диагностики ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России;

Козловский Сергей Николаевич — врач акушер-гинеколог, заведующий родовым отделением кафедры акушерства и гинекологии ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ.

Author information:

Nadejda Yu. Schmedyk. — researcher in scientific investigative group of functional and radiology diagnostics in perinatal institute of Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Gennady E. Trufanov. — MD, PhD, professor, head of research department of radiology of Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Vladimir A. Fokin — MD, PhD, professor, head of radiology department of Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Efimtcev A.Yu — head of scientific investigative laboratory of radiology department of Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Sergei N. Kozlovsky — gynecologist, head of department of prenatal medicine in obstetrics and gynecology, Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of defence.

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТОВ ВАНКОМИЦИНА В УСЛОВИЯХ ОРГАНОТИПИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРЫ КОСТНОЙ ТКАНИ

Божкова С.А.¹, Пасатская Н.А.^{2,3}, Кипенко А.В.^{2,3},
Пенныйнени В.А.³, Полякова Е.М.¹, Лопатина Е.В.^{2,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский ордена Трудового Красного Знамени научно-
исследовательский институт травматологии и ортопедии
имени Р. Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-
Западный Федеральный медицинский исследовательский центр
им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
«Институт физиологии им. И.П. Павлова» Российской академии наук,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Лопатина Екатерина Валентиновна
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: evlopatina@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 29.09.2016
и принята к печати 22.10.2016.

Резюме

Актуальность: Неуклонный рост числа ортопедических операций, таких как эндопротезирование суставов, реконструктивные операции на крупных костях и суставах, приводит к увеличению количества инфекционных осложнений. Ведущими возбудителями ортопедической инфекции являются представители грамположительных патогенов, а именно *S. aureus* и *S. epidermidis*, одним из наиболее часто применяемых антибиотиков является ванкомицин. Антибиотик ванкомицин широко применяют в составе остеозамещающих материалов, используемых при ортопедических операциях. Механизм действия ванкомицина связан с ингибированием синтеза клеточной стенки бактерий, однако влияние на рост клеток, формирующих костную ткань, изучено слабо.

Цель: исследовать влияние ванкомицина на рост эксплантатов костной ткани в условиях органотипического культивирования.

Материалы и методы: Исследование проводили на 1500 эксплантатах ткани кости 10–12-дневных куриных эмбрионов. Использовали метод органотипической культуры ткани; лазерную сканирующую конфокальную микроскопию, активность щелочной фосфатазы определяли на биохимическом анализаторе.

Результаты исследования: С помощью метода органотипической культуры ткани впервые исследовано влияние препарата на рост и пролиферацию эксплантатов ткани кости. В диапазоне концентраций от 10^{-4} М до 10^{-13} М ванкомицин направленно регулировал рост эксплантатов костной ткани. Впервые показано, что в высоких концентрациях (10^{-4} и 10^{-5} М) ванкомицин практически полностью угнетает рост эксплантатов ткани кости.

Закключение: Действие ванкомицина было дозозависимым. В концентрациях 10^{-10} – 10^{-13} М ванкомицин обнаружил трофотропные свойства. Данные, полученные при анализе результатов содержания щелочной фосфатазы в питательной среде экспериментальных чашек Петри, позволяют предположить, что стимулирующее действие ванкомицина в концентрациях 10^{-10} – 10^{-13} М реализуется за счет активации процессов роста и пролиферации клеток предшественников остеокластов и остеобластов.

Ключевые слова: ванкомицин, органотипическая культура ткани, эксплантаты костной ткани.

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2016; 3(5): 122–128.

THE INVESTIGATION OF THE EFFECT OF VANCOMYCIN ON THE BONE EXPLANTS GROWTH IN ORGANOTYPIC TISSUE CULTURE

Bozhkova S. A.¹, Pasatetchkaia N.A.^{2,3}, Kipenko A.V.^{2,3}, Penniyaynen V.A.³, Polyakova E.M.¹, Lopatina E.V.^{2,3}

¹ Vreden Russian research Institute of traumatology and orthopedics, Saint Petersburg, Russia

² Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

³ Pavlov Institute of Physiology Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Ekaterina V. Lopatina
Federal Almazov North-West Medical Research Centre
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia, 197341
E-mail: evlopatina@yandex.ru

Received 29 September 2016; accepted 22 October 2016.

Abstract

Background: Leading causative agents of the prosthetic joint infections are the gram-positive pathogens, namely *S. aureus* and *S. epidermidis*, one of the most commonly used antibiotics is vancomycin. Vancomycin is often added to osteogenesis materials for eradication of the causative agents of orthopedic infections. The action mechanism of vancomycin is associated with inhibition of synthesis of the bacterial cell wall, however, the effect on the growth of cells that form bone is poorly studied.

Objective: The investigation of the vancomycin effect on the bone explants growth in organotypic tissue culture.

Design and methods: Studies were performed on 1500 bone tissue explants of the 10- to 12- day- old chicken embryos. For the first time, the effect of the drug on the growth and proliferation of bone tissue explants was studied using the method of organotypic tissue culture, confocal laser scanning microscopy and determination of alkaline phosphatase activity by biochemical analysis.

Results: It was shown that at high concentrations (10^{-4} and 10^{-5} M) vancomycin is almost completely inhibits the growth of bone tissue explants. Trophotropic effect of the drug is found in concentrations of 10^{-10} - 10^{-13} M.

Conclusion: The effect of vancomycin was dose-dependent. It was found the trophotropic properties of the vancomycin in concentrations of 10^{-10} - 10^{-13} M. The data obtained from the results of analysis of alkaline phosphatase activity suggest that the stimulatory effect of vancomycin at concentrations 10^{-10} - 10^{-13} M was based on activation of the growth process and osteoclast proliferation and osteoblast precursor cells.

Key words: vancomycin, organotypic tissue culture, bone tissue explants.

For citation: Translyatsionnaya meditsina= Translational Medicine. 2016; 3 (5):.122–128.

Список сокращений

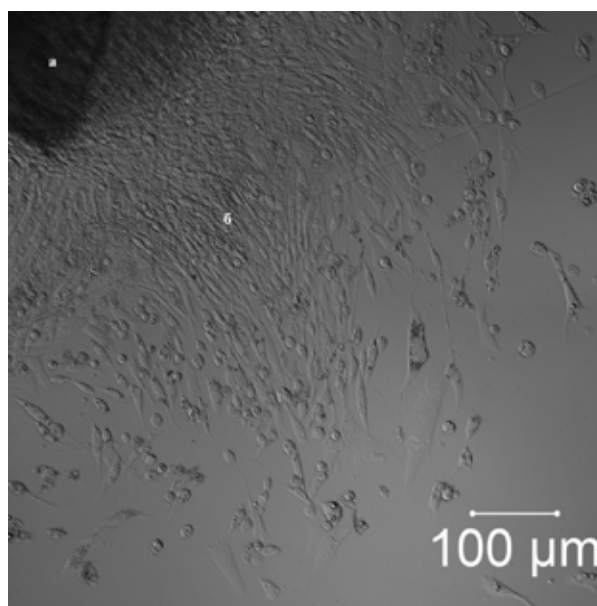
Индекс площади — ИП

Введение

Неуклонный рост числа ортопедических операций, таких как эндопротезирование суставов, реконструктивные операции на крупных костях и су-

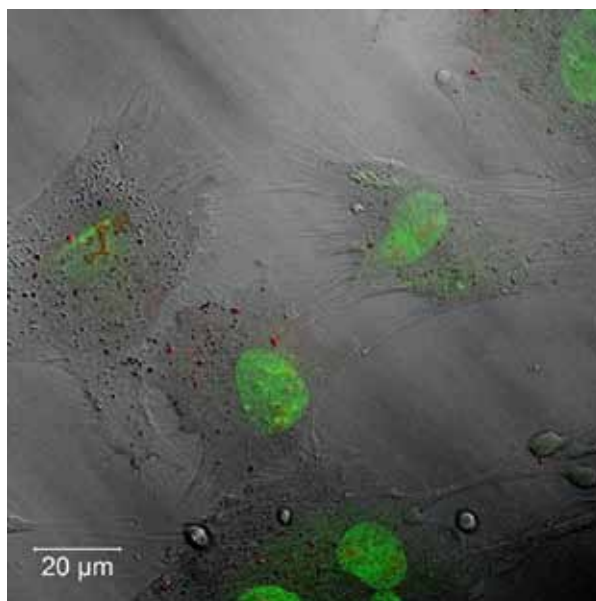
ставах, приводит к увеличению количества инфекционных осложнений. В ходе лечения ортопедических инфекций для замещения дефектов костной ткани после санации инфекционного очага часто используют комбинации остеозамещающих материалов и антибактериальных препаратов. Эффективность локального использования антибиотиков

Рисунок 1. Микрофотография эксплантата ткани кости 10–12-дневного куриного эмбриона. 3-и сутки культивирования (ув. 20). Контроль. Проходящий свет. Плас-ДИК контраст



а — центральная зона.
б — зона роста.

Рисунок 2. Фрагмент зоны роста эксплантата ткани кости 10–12-дневного куриного эмбриона. 3-и сутки культивирования (ув. 100). Контроль. Окраска акридиновым оранжевым



в составе костного цемента на основе полиметилметакрилата (ПММА) при замещении костных дефектов у пациентов с остеомиелитом и перипротезной инфекцией считается общепризнанной [1, 2]. В связи с тем, что ведущими возбудителями ортопедической инфекции являются представители грамположительных патогенов, а именно *S. aureus* и *S. epidermidis* [3], одним из наиболее часто применяемых антибиотиков является ванкомицин.

Ванкомицин — природный антибиотик группы трициклических гликопептидов. Применяется в медицинской практике с 1958 г. для лечения тяжелых

инфекционных осложнений, вызванных грамположительными микроорганизмами: *Staphylococci* (включая MRSA, MRSE) и *Enterococci*, резистентными к другим антимикробным препаратам. Ванкомицин образует комплекс с ацил-D-аланин-D-аланином мукопептида клеточной стенки бактерий, ингибирует ее формирование и повышает проницаемость, нарушает синтез РНК [4]. Влияние препарата на рост и пролиферацию клеток ткани кости изучено слабо.

Цель работы: исследовать влияние ванкомицина на рост эксплантатов костной ткани в условиях органотипического культивирования.

Материалы и методы

Исследование проводили на 1500 эксплантатах ткани кости 10-12-дневных куриных эмбрионов, культивируемых в чашках Петри на подложках из коллагена в питательной среде в CO_2 -инкубаторе («Sanyo», Япония) в течение 3-х суток при 37°C и 5% CO_2 . Препаровку осуществляли инструментами для микрохирургии глаза. Фрагменты бедренной кости, очищенные от надкостницы, аккуратно переносили на коллагеновую подложку чашек Петри. Каждая чашка содержала от 15 до 20 эксплантатов.

Питательная среда содержала 45% раствора Хенкса, 40% среды Игла с добавлением инсулина (0,5 ед./мл), глюкозы (0,6%), глутамина (2мМ), гентамицина, 5% куриного эмбрионального экстракта и 10% фетальной сыворотки коровы [5]. Через 3-е суток культивирования вокруг исходной зоны формируется зона роста (рис. 1,2).

Контрольные эксплантаты культивировали в питательной среде стандартного состава. В культуральную среду экспериментальных чашек добавляли ванкомицин в широком диапазоне концентраций (от 10^{-4} М до 10^{-13} М). Для визуализации объектов использовали микроскоп «Axiostar Plus» («Carl Zeiss», Германия) по методу, описанному ранее [6]. Полученные изображения анализировали при помощи программы ImageJ. Часть эксплантатов окрашивали витальным красителем акридиновым оранжевым («Sigma») и исследовали с помощью лазерного сканирующего микроскопа «LSM 710» («Carl Zeiss», Германия). В части исследований для улучшения визуализации исследуемые эксплантаты культивировали в чашках μ -Dish (IBIDI, Германия), дно которых выполнено с тонкой вставкой из оптически чистого пластика, имеющего коэффициент оптического преломления, соответствующий стеклу и иммерсионному маслу. Последнее позволяло использовать объектив $\times 100$ (рис.2). Для количественной оценки степени роста эксплантатов применяли морфометрический метод. Индекс площади (ИП) рассчитывали как отношение общей площади эксплантата к площади центральной зоны. Контрольное значение ИП принимали за 100%.

Щелочная фосфатаза является одним из ферментов, присутствующим в большинстве тканей человека, в том числе и костной, локализуясь преимущественно в остеобластах, и является их маркером. Высокая активность фермента определяется в молодых остеобластах и формирующемся органическом матриксе [7]. Активность щелочной фосфатазы определяли на биохимическом анализаторе Roche Cobas INTEGRA-800, (Roche Inc., США) тестовыми системами того же производителя.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы STATISTICA 8.0 с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

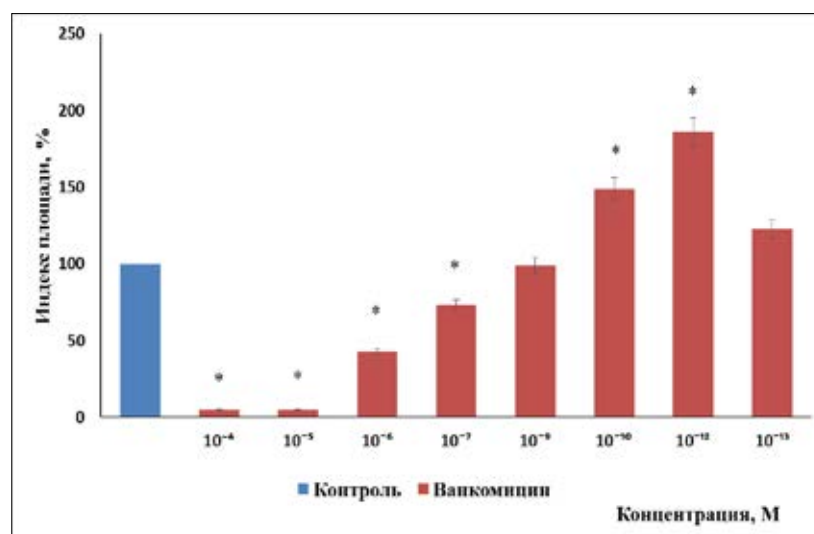
В опытах *in vitro* установлено, что в условиях органотипического культивирования высокие концентрации (10^{-4} - 10^{-5} М) ванкомицина практически полностью блокируют рост эксплантатов костной ткани. Снижение дозы препарата до 10^{-6} М и 10^{-7} М также приводило к значимому угнетению ($p < 0,05$) роста экспериментальных эксплантатов на 57% и 27% соответственно (рис.3). В ходе исследования обнаружена максимальная эффективная стимулирующая концентрация препарата, которая составила 10^{-12} М. ИП экспериментальных эксплантатов через 3-е суток культивирования в питательной среде, содержащей ванкомицин в указанной дозировке, был выше контрольного значения на 86% ($p < 0,05$). Введение в питательную среду ванкомицина в концентрациях 10^{-10} М и 10^{-13} М стимулировало рост эксплантатов ткани кости на 49% и 23% соответственно ($p < 0,05$). Таким образом, впервые обнаружено трофотропное действие препарата в диапазоне концентраций от 10^{-10} М до 10^{-13} М.

Активность щелочной фосфатазы в питательной среде оценивали после культивирования контрольных и экспериментальных эксплантатов костной ткани. Активность щелочной фосфатазы в питательной среде контрольных и экспериментальных чашек Петри достоверно не различалась. Однако концентрация фермента в питательной среде после инкубирования экспериментальных эксплантатов с ванкомицином в концентрациях 10^{-10} - 10^{-13} М была несколько выше контрольных значений.

Выполненное исследование позволило установить дозозависимый эффект ванкомицина на рост эксплантатов ткани кости (рис.3). Увеличение концентрации препарата выше 10^{-10} М вызывало значимое снижение индекса площади и некоторое снижение активности щелочной фосфатазы. Данные, полученные при анализе результатов содержания щелочной фосфатазы в питательной среде экспериментальных чашек Петри, позволяют предположить, что стимулирующее действие ванкомицина в концентрациях 10^{-10} - 10^{-13} М реализуется за счет активации процессов роста и пролиферации клеток предшественников остеокластов и остеобластов.

В 1996 г. Edin с соавторами в работе по изучению влияния на культуру остеобластов различных концентраций ванкомицина (от 0 до 10 000 мкг/мл) показали, что препарат в концентрации менее 1000 мкг/мл не влияет или влияет незначительно на пролиферацию остеобластов, а в кон-

Рисунок 3. Влияние ванкомицина на рост эксплантатов ткани кости 10–12-дневных куриных эмбрионов



* — Достоверные различия относительно контроля, $p < 0,05$.

концентрации 10 000 мкг/мл вызывает гибель клеток [8]. В 2011 г. Rathbone C.R. et al. [9] исследовали влияние большого перечня антибиотиков в концентрациях от 0 до 5 000 мкг/мл на количество остеобластов и активность щелочной фосфатазы. Авторы установили, что наибольшие повреждения вызывали рифампицин, миноциклин, доксициклин, пенициллин, цiproфлоксацин, колистин и гентамицин: они значительно снижали количество остеобластов в культуре и активность щелочной фосфатазы уже при концентрации препарата 200 мкг/мл. Такие антибиотики как ванкомицин, тобрамицин и амикацин продемонстрировали наименьшую токсичность. Авторы вышеупомянутых работ использовали концентрации, которые значительно превышают исследованные нами в данной работе.

Метод органотипического культивирования ткани, применяемый в данном исследовании, является адекватной моделью для оценки трофотропных свойств биологически активных веществ и воздействий. Преимуществом органотипической культуры является возможность оценить влияние фармакологических и иных агентов на развитие клеточного сообщества, составляющего определенную ткань, в строго контролируемых условиях физиологического эксперимента. Необходимо отметить, что в условиях органотипического культивирования сохраняется цитоархитектоника, присущая исследуемой ткани в условиях *in vivo* и связи между клетками, формирующими определенную ткань [6]. Поэтому применение органных культур при изучении фармакологической активности лекарственных препаратов позволяет получить более многогранный результат,

чем исследования на клеточных линиях. Эмбриональный период онтогенеза характеризуется высокой чувствительностью к воздействиям различного рода. Для сопоставления результатов мы проанализировали и пересчитали использованные нами концентрации ванкомицина. Оказалось, что максимальная исследованная нами концентрация составила 145 мкг/мл (10^{-4} М). В этой дозе препарат практически полностью угнетал рост эксплантатов костной ткани (рис.3). То есть нами обнаружены существенные различия в чувствительности к ванкомицину между клеточными линиями остеобластов и клеточным сообществом, формирующим костную ткань в условиях органотипического культивирования.

Известно, что максимальная антибактериальная активность ПММА-спейсера, содержащего антимикробный препарат, сохраняется первые 24–96 часов после операции [10,11]. Необходимо помнить о том, что высвобождение малого количества антибактериального препарата из остеозамещающих материалов не позволяет достичь его эффективных концентраций в зоне оперативного вмешательства [12,13] и способствует хронизации инфекционного процесса и селекции резистентных штаммов возбудителей.

Таким образом, несмотря на широкое применение в клинической практике антибиотиков в составе остеозамещающих материалов, сложно сохранить баланс между концентрацией, эффективной в отношении возбудителей и безопасной для процесса остеогенеза. В связи с этим представляется необходимым дальнейшее исследование особенностей остеогенеза в присутствии различных концентраций антибиотиков.

Заключение

Действие ванкомицина было дозозависимым. В концентрациях 10^{-10} – 10^{-13} М ванкомицин обнаружил тропотропные свойства. Данные, полученные при анализе результатов содержания щелочной фосфатазы в питательной среде экспериментальных чашек Петри, позволяют предположить, что стимулирующее действие ванкомицина в концентрациях 10^{-10} – 10^{-13} М реализуется за счет активации процессов роста и пролиферации клеток предшественников остеокластов и остеобластов.

Работа поддержана грантом РФФИ № 16-34-00831. Часть исследований выполнена на оборудовании ЦКП «Конфокальная микроскопия» Института физиологии им. И.П. Павлова РАН.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Heard GS. PMMA bead versus parenteral treatment of *S. aureus* osteomyelitis. J American Medical Association. 1997; 87:153–164.
2. Langlais F. Can we improve the results of revision arthroplasty for infected total hip replacement? J Bone Joint Surg Br. 2003; 85:637–640.
3. Bozhkova SA, Tikhilov RM, Krasnova MV et al. Orthopedic implant-associated infection: the main etiological agents, local resistance and antimicrobial therapy recommendations. Travmatologiya i ortopediya Rossii=Traumatology and Orthopedics of Russia. 2013; 4:5–15. In Russian [Божкова С.А., Тихилов Р.М., Краснова М.В., и др. Ортопедическая имплантат-ассоциированная инфекция: ведущие возбудители, локальная резистентность и рекомендации по антибактериальной терапии. Травматология и ортопедия России. 2013; 4:5–15].
4. Rubinstein E, Keynan Y. Vancomycin revisited—60 years later. Frontiers in public health. 2014; 2: 217.
5. Lopatina EV, Penniyainen VA, Zaika AA. Regulatory role of Na,K-ATPase in the growth of heart tissue explants in organotypic culture. Bull Exp Biol Med. 2005; 140:150–153. In Russian [Лопатина Е.В., Пеннийайнен В.А., Зайка А.А. Исследование участия Na⁺, K⁺-АТФазы в регуляции роста эксплантатов ткани сердца в органотипической культуре. Бюллетень эксперим. биологии и медицины. 2005; 140:150–153].
6. Lopatina EV, Kipenko AV, Penniyaynen VA et al. The using of the method of reconstruction of optical cross sections for investigation of the trophotropic effects of adrenaline and atenolol. Ross. fiziol. jurnal im. I.M. Sechenova=Russian journal of physiology. 2015; 101:1022–1031. In Russian [Лопатина Е. В., Кипенко А.В., Пеннийайнен В.А., и др. Использование метода реконструкции оптических срезов для оценки тропотропных эффектов
- адреналина и атенолола. Росс. физиол. журнал им. И.М. Сеченова. 2015; 101:1022–1031].
7. Runova NB, Durnovo EA, Kazakov AV. Criteries of the regeneration intensity in bone jaw's tissue during treatment of inflammatory destructive processes. Stomatologiya=Stomatology. 2010; 2:32. In Russian [Рунова Н.Б., Дурново Е.А., Казаков А.В. Критерии интенсивности процессов регенерации костной ткани челюстей при лечении воспалительно-деструктивных процессов. Стоматология. 2010; 2:32].
8. Edin M, Miclau TP, Lester GE et al. Effect of cefazolin and vancomycin on osteoblasts in vitro. Clin. Orthop. 1996; 333:245–251.
9. Rathbone CR, Cross JD, Brown KV et al. Effect of various concentrations of antibiotics on osteogenic cell viability and activity. J. Orthop. Res. 2011; 29: 1070–1074.
10. Konev VA, Bozhkova SA, Netylko GI et al. Results of the fosfomycin application for the impregnation of bone replacement materials in the treatment of chronic osteomyelitis. Travmatologiya i ortopediya Rossii=Traumatology and Orthopedics of Russia. 2016; 22:43–56. In Russian [Конев В.А., Божкова С.А., Нетьлько Г.И., и др. Результаты применения фосфомицина для импрегнации остеозамещающих материалов при лечении хронического остеомиелита. Травматология и ортопедия России. 2016; 22:43–56].
11. Uskoković V. Nanostructured platforms for the sustained and local delivery of antibiotics in the treatment of osteomyelitis. Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst. 2015; 32:1–59.
12. Neut DA, Kluin OS, Crielaard BJ et al. Biodegradable antibiotic delivery system based on poly-(trimethylene carbonate) for the treatment of osteomyelitis. Acta Orthop. 2009; 5:514–519.
13. Tunney MM, Dunne N, Einarsson G et al. Biofilm formation by bacteria isolated from retrieved failed prosthetic hip implants in an in vitro model of hip arthroplasty antibiotic prophylaxis. J. Orthop Res. 2007; 25:2–10.

Информация об авторах:

Божкова Светлана Анатольевна, кандидат медицинских наук, заведующая научным отделением профилактики и лечения раневой инфекции и отделением клинической фармакологии ФГБУ «РНИИТО им. Р. Р. Вредена» Минздрава России;

Пасатецкая Наталья Анатольевна, младший научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

Кипенко Анна Викторовна, старший научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, кандидат биологических наук;

Пеннийайнен Валентина Альбертовна, старший научный сотрудник лаборатории физиологии возбудимых мембран ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, кандидат биологических наук;

Полякова Екатерина Михайловна, старший научный сотрудник отделения профилактики и лечения раневой

инфекции ФГБУ «РНИИТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, кандидат биологических наук;

Лопатина Екатерина Валентиновна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Svetlana A. Bozhkova, MD, PhD, Head of the research Department of prevention and treatment of wound infection and Department of clinical pharmacology of Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics;

Natalia A. Pasatetskaya, junior researcher at the Department of Experimental Physiology and Pharmacology Federal Almazov North-Weat Medical Research Centre;

Anna V. Kipenko, PhD, senior Researcher the Department of Experimental Physiology and Pharmacology Federal Almazov North-Weat Medical Research Centre;

Valentina A. Penniyaynen, PhD, senior researcher the Laboratory of the physiology excitable membranes Pavlov Institute of Physiology Russian Academy of Sciences;

Ekaterina M. Polyakova, PhD, senior researcher of prevention and treatment of wound infection of Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics;

Ekaterina V. Lopatina, Doctor of Biological Sciences, leading researcher the Department of Experimental Physiology and Pharmacology Federal Almazov North-Weat Medical Research Centre.

МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ДЕТЕКЦИИ ПРОЦЕССА АУТОФАГИИ В МЫШЕЧНЫХ КЛЕТКАХ

Сухарева К.С.¹, Смолина Н.А.², Головкин А.С.², Худяков А.А.²,
Князева А.А.¹, Мишанин А.И.², Костарева А.А.²

¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», Санкт-Петербург, Россия

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный Федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Костарева Анна Александровна
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
e-mail: akostareva@hotmail.com

Статья поступила в редакцию 10.11.2016
и принята к печати 17.11.2016

Резюме

Введение. Аутофагия — процесс, при котором компоненты клетки подвергаются деградации под действием лизосомальных ферментов, в результате чего формируется аутофагосома. В настоящее время процесс аутофагии рассматривается как одна из точек приложения ряда фармакологических подходов, в частности, при наследственной, орфанной патологии, а также при старении и сердечной недостаточности. Существенное значение для методической оценки процесса аутофагии имеет объект исследования и свойства изучаемой клеточной культуры. В данной работе проводился подбор оптимальных условий оценки процесса аутофагии в мышечных клетках мышцы линии C2C12.

Методы. В работе проводился подбор условий для реализации таких методов оценки аутофагии, как проточная цитометрия, иммуноцитохимия и иммуноблоттинг (Western Blot). Проводился поиск оптимальных условий пермеабилзации клеток различными детергентами, подбор температурных условий, времени фиксации материала и компонентов лизирующих растворов.

Результаты. Показано, что обязательным условием раздельной экстракции белка LC3 из растворимой и нерастворимой цитоплазматической фракции является применение детергента дигитонина в концентрации 0,025%. При проведении проточной цитометрии обязательными являются фиксация образцов и сокращенное время отмывки, позволяющее сохранить оптимальное количество клеток для анализа на фоне применения детергентов. Показано, что использование трансфекции клеток плазмидой, несущей LC3, приводит к увеличению необходимого времени сывороточной депривации.

Выводы. Оптимизированные протоколы оценки процесса аутофагии при помощи детекции раздельных фракций белка LC3 в клетках мышечной линии C2C12 могут быть эффективно использованы при изучении фундаментальных молекулярных и клеточных механизмов развития миопатий и кардиомиопатий.

Ключевые слова: аутофагия, клеточная гибель, мышечные клетки

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2016; 3 (5): 129–137.

METHODOLOGICAL APPROACHES TO DETECTION AUTOPHAGY IN MUSCLE CELLS

Sukhareva K.S.¹, Smolina N.A.², Golovkin A.S.², Khudyakov A.A.²,
Knyazeva A.A.¹, Mishanin A.I.², Kostareva A.A.²

¹Peter the Great Saint-Petersburg Polytechnic University,
Saint-Petersburg, Russia

²Federal Almazov North-West Medical Research Centre,
Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Anna A. Kostareva,
Federal Almazov North-West Medical
Research Centre
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341
e-mail: akostareva@hotmail.com

Received 11 November 2016; Accepted 17
November 2016

Abstract

Introduction. Autophagy is a process, whereby components of cell undergo degradation influenced by lysosomal enzymes leading to autophagosome formation. Nowadays, autophagy is considered as one of the application point in range of pharmacological approaches, particularly, in inherited orphan diseases and also in aging, and heart failure. Object of research and properties of examined cell culture have the essential meaning for methodological evaluation of autophagy. In this work, we present selection of optimal conditions for evaluation of autophagy progress in C2C12 cell line.

Methods. To select the optimal approach to evaluate autophagy progress, we tested flow cytometry, immunocytochemistry, and immunoblot (Western blot). To choose the optimal conditions of cell membrane permeabilization performance various detergents, temperature conditions, time of cell fixation, and components of lysis buffer were compared.

Results. We report, that application of 0,025% digitonin is decisive condition to extract separate protein LC3 fractions (soluble and insoluble). Samples fixation and reduced time of washing are necessary for flow cytometry and allow to maintain optimal number of cells for analysis based on detergent application. We consider, that applying of cell transfection with constructs, carrying LC3, can lead to increase the required time of serum deprivation.

Conclusions. Optimized protocols for evaluation of autophagy in C2C12 cells over detection of separate fractions of LC3 can be effectively used in investigation of fundamental molecular and cellular mechanisms of myopathies and cardiomyopathies development.

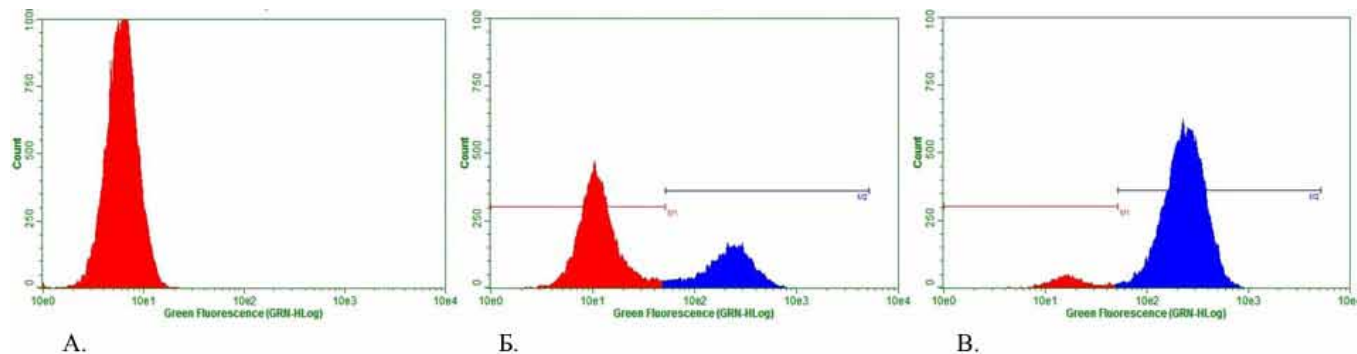
Key words: autophagy, cell death, muscle cell

For citation: Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2016; 3 (5): 129–137.

Кардиомиопатии и миопатии — это тяжелые, чаще всего генетически-обусловленные заболевания миокарда и скелетных мышц, при которых значительно нарушается их морфологическая структура и функции, а также развиваются синдромы сердечной недостаточности и мышечной слабости [1]. Несмотря на низкую распространенность кардиомиопатий в популяции, их клиническая значимость очень велика и определяется двумя главными аспектами. Во-первых, кардиомиопатии являются наиболее частой причиной развития синдрома

внезапной сердечной смерти в молодом возрасте. В основе внезапной сердечной смерти лежат тяжелые желудочковые нарушения ритма, и наиболее часто данный синдром развивается при гипертрофической кардиомиопатии (1% в год в возрасте старше 25 лет и 5-8% в год в детском и подростковом возрасте) и при аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка. Во-вторых, кардиомиопатии являются наиболее частой причиной развития сердечной недостаточности в детском и молодом возрасте, что приводит к необходимости применения

Рисунок 1. Результаты пермеабиллизации разными концентрациями дигитонина без последующей фиксации клеток и влияние различных концентраций дигитонина на эффективность окраски LC3II изоформы в мышечных клетках: неокрашенные клетки (А), клетки, окрашенные анти-LC3 антителами, дигитонин 0,0025% (Б), клетки, окрашенные анти-LC3 антителами, дигитонин 0,005% (В). При использовании дигитонина 0,005% отмечается лучшее окрашивание лизосомальным красителем (лучшая пермеабиллизация и проникновение красителя внутрь клетки)



таких высокотехнологичных методов лечения, как имплантация искусственного левого желудочка и трансплантация сердца [2]. Тяжелые формы прогрессирующих миодистрофий и дистальных миопатий также являются причинами двигательных нарушений и ранней инвалидизации пациентов. Таким образом, разработка и поиск новых подходов к лечению данной патологии являются крайне актуальными задачами современной фундаментальной и трансляционной медицины.

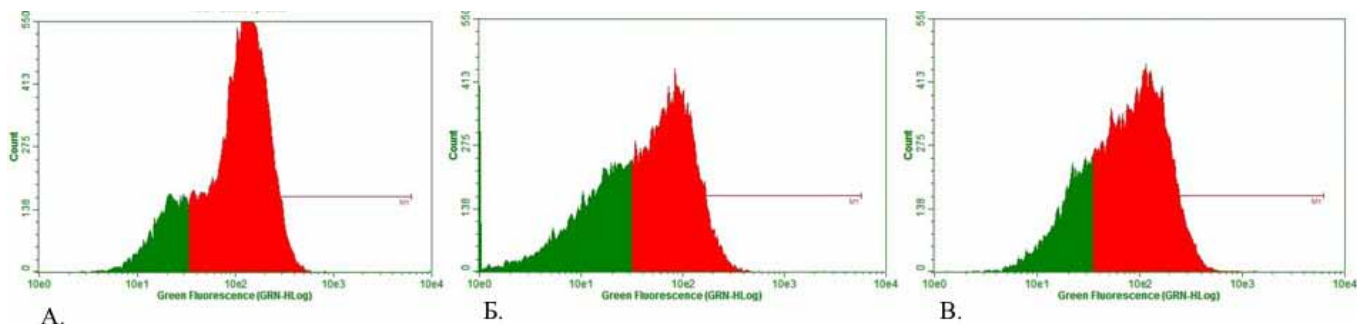
Одним из примеров универсальных внутриклеточных процессов, имеющих значение в молекулярном патогенезе кардиомиопатий и миопатий, являются процессы клеточного дыхания и продукции АТФ, а также процесс аутофагии. Кардиомиоциты и скелетные миофибриллы являются терминально дифференцированными клетками с большой долей внутриклеточных сократительных и структурных белков, а процесс аутофагии является одним из ключевых в поддержании функционирования зрелых мышечных клеток. Важная роль аутофагии определяется также необходимостью деградации патологических белковых агрегатов, которые образуются при ряде кардиомиопатий и миопатий вследствие мутаций генов структурных белков. Существуют единичные данные о положительном эффекте стимуляторов аутофагии при лечении генетически обусловленных миопатий [3][4][5]. Однако определение мишеней и молекулярных механизмов действия данных препаратов при миопатиях и кардиомиопатиях требует дальнейших исследований.

Несмотря на наличие в литературе множества методов по оценке процесса аутофагии в клеточных культурах, выбор оптимального метода, условий, концентраций препаратов и способа количе-

ственной оценки сильно зависит от типа клеточной культуры, свойств клеток, их пролиферативной способности и общего содержания белка. В связи с этим актуальными являются разработка и оптимизация информативного и эффективного метода оценки аутофагии в мышечных клетках. Нами были проведены экспериментальные исследования и отработаны такие способы оценки аутофагии в мышечных клетках линии C2C12, как проточная цитофлуориметрия (FACS), Western Blot и иммуноцитохимия. Особенности разработанных методов является возможность раздельной оценки растворимой формы белка LC3 (LC3I) и его активированной, включенной в состав аутофагосом формы (LC3 II). Для раздельной оценки данных форм при цитофлуориметрии (FACS) и Western Blot применялся метод экстракции растворимой фракции при помощи обработки дигитонином. Для оценки избирательно LC3 II фракции при иммуноцитохимии использовалась предварительная обработка клеток раствором Tween (0,05%).

Основой для исследования аутофагии методом проточной цитометрии является протокол, опубликованный V. Kaminsky [6]. С учетом отличного типа клеток (мышечные миобласты линии C2C12) данный протокол был оптимизирован в части используемых концентраций дигитонина при проведении пермеабиллизации, количества и длительности процесса отмывки первичных и вторичных антител, температурного режима проведения пермеабиллизации и фиксации клеток. Для визуализации клеток методом проточной цитометрии и количественной обработки результатов применялись линейные или логарифмические шкалы и регистрация параметров клеток по прямому и боковому светорассеянию. При оценке эффективной и достаточной концентрации

Рисунок 2. Сравнительная оценка разного количества отмывок от пермеабилизирующего раствора: две отмывки после пермеабиллизации (А), три отмывки после пермеабиллизации (Б), четыре отмывки после пермеабиллизации (В). Установлено, что три процедуры отмывки являются оптимальными и достаточными после процедуры пермеабиллизации, когда удаление внутриклеточных агентов эффективно, а количество сохранившихся клеток к финальному этапу исследования достаточно



дигитонина использовались следующие разведения: 0,001%, 0,0025%, 0,005%, 0,01%. Нами было показано, что наиболее эффективной и достаточной для проведения является концентрация — 0,005% дигитонина (Рис. 1). Учитывая необходимость многократной отмывки клеток (пермеабиллизация дигитонином и отмывка внутриклеточного содержимого, отмывка от параформальдегида, отмывка от первичных и вторичных антител при окраске) и потерю до 10% клеток при каждой из них, нами была проведена серия экспериментов с разным количеством процедур отмывки от дигитонина 2, 3, 4 раза. Было установлено, что три процедуры отмывки являются оптимальными и достаточными после процедуры пермеабиллизации, когда удаление внутриклеточных агентов эффективно, а количество сохранившихся клеток к финальному этапу исследования достаточно (Рис.2). При анализе литературы на предмет выбора протокола проведения пермеабиллизации клеток дигитонином при исследовании аутофагии было выявлено, что часть исследователей проводит реакцию при условиях комнатной температуры, однако большинство — на льду [6, 7, 8, 9, 10]. Подходы к длительности пермеабиллизации в опубликованной литературе также разнятся, однако наиболее часто процедура проводится в течении 5 мин. Таким образом, в дальнейшем все эксперименты по использованию дигитонина проводились на льду в течении 5 мин. Было установлено, что использование 0,001% раствора дигитонина не оказывает достаточного пермеабилизирующего эффекта; 0,0025% — не дает стабильных результатов (при проведении серий экспериментов низкая сходимость); 0,01% — обладает эффектом, близким к цитолитическому; 0,025% — демонстрировал стабильные результаты и достаточную эффективность.

Теоретической предпосылкой к отказу проведения процедуры фиксации клеток после прове-

дения пермеабиллизации было желание уменьшить неизбежные потери клеточной массы, связанные с проведением дополнительных процедур отмывки после фиксации. Однако, полученные результаты продемонстрировали целесообразность проведения фиксации клеток после пермеабиллизации и отмывки и формирование двух пулов: позитивных и негативных по LC3 клеток. При этом в случае фиксации такой явной гетерогенности не отмечалось. Таким образом, наиболее эффективным был признан способ предварительной фиксации клеток 4% раствором PFA после пермеабиллизации дигитонином и перед процессом окраски антителами.

В работе были использованы первичные антитела Anti-LC3 pAb (purified IgG/rabbit) (MBL, Japan) и вторичные антитела antirabbit AF488. Рабочими разведениями антител были 1:200. Использовались различные комбинации с объемами в 5, 10, 20, 40 мкл. Было установлено, что эффективным и достаточным является использование первичных и вторичных антител в объеме 10 мкл, разведение 1:200.

В большинстве случаев для визуализации культур клеток при проточной лазерной цитометрии используются логарифмические шкалы при построении графиков по прямому и боковому светорассеянию. Этот метод позволяет минимизировать «потери» клеток при их детекции, а также уменьшить количество «шума» и дебриса. Однако в этом случае не представляется возможным характеризовать клетки по размеру и гранулярности (внутреннему содержимому). В то же время предполагается, что эти характеристики клеток могут оказаться важными для оценки аутофагии, при которой морфология клеток может меняться значительно. После проведения сравнительных тестов эффективности визуализации в логарифмических и линейных шкалах (позволяющих оценить размер и гранулярность)

Рисунок 3. Примеры визуализации клеток по прямому и боковому светорассеянию в линейных (А) и логарифмических (Б) шкалах. Отчетливо видна гетерогенность клеток по размеру (forward scatter) при линейном построении шкал

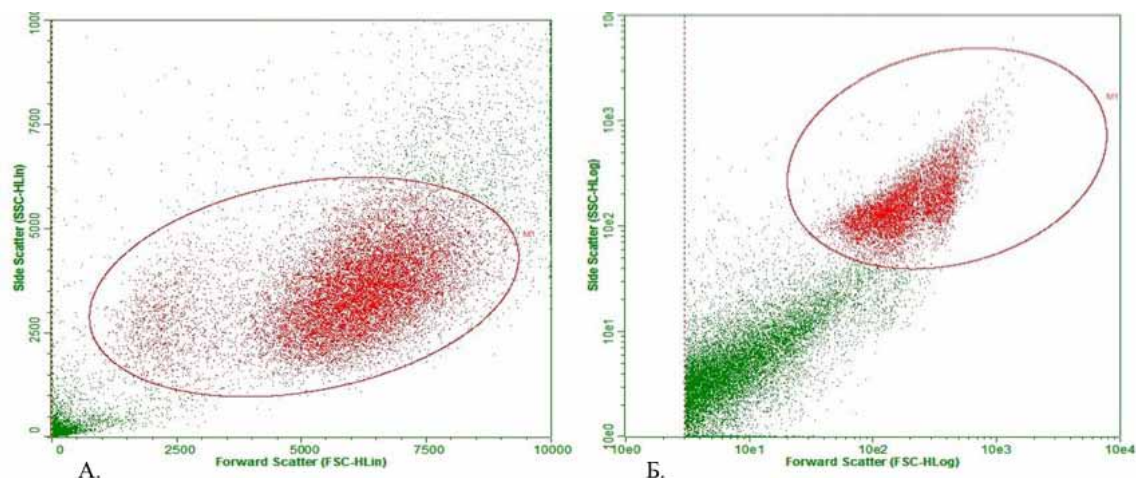
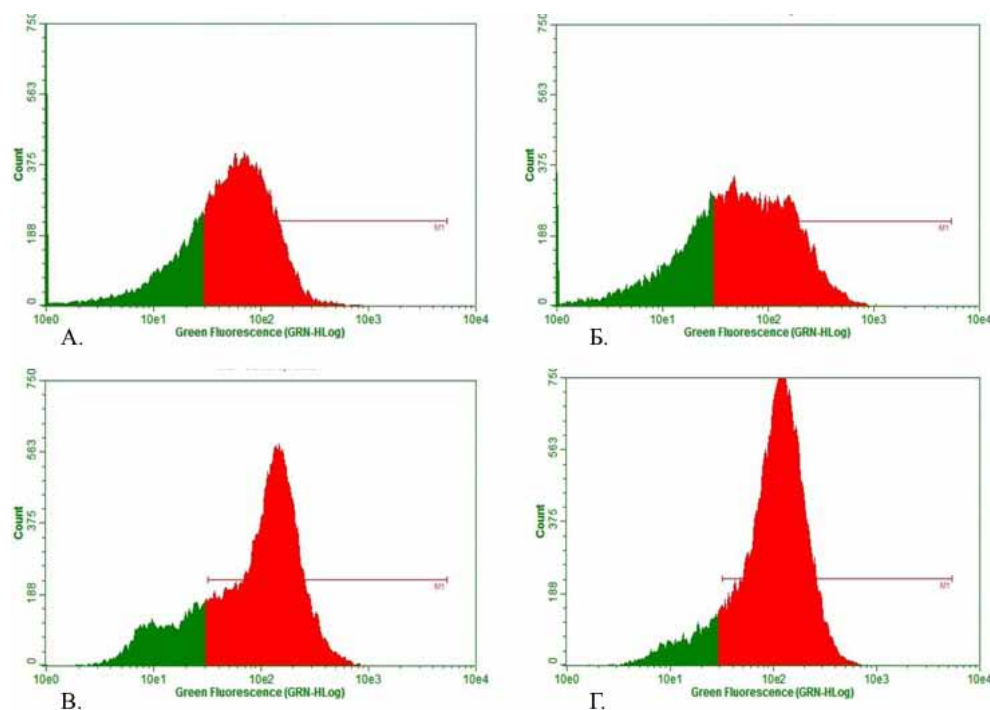


Рисунок 4. Пример результатов окрашивания клеток с применением анти-LC3 антител по уточненному протоколу при различной длительности депривации с использованием метода проточной лазерной цитометрии: контроль без депривации (А), депривация 1 час (Б), депривация 4 часа (В), депривация 5 часов (Г)



были сделаны выводы о целесообразности использования линейных шкал при построении графиков по прямому и боковому светорассеянию (Рис.3).

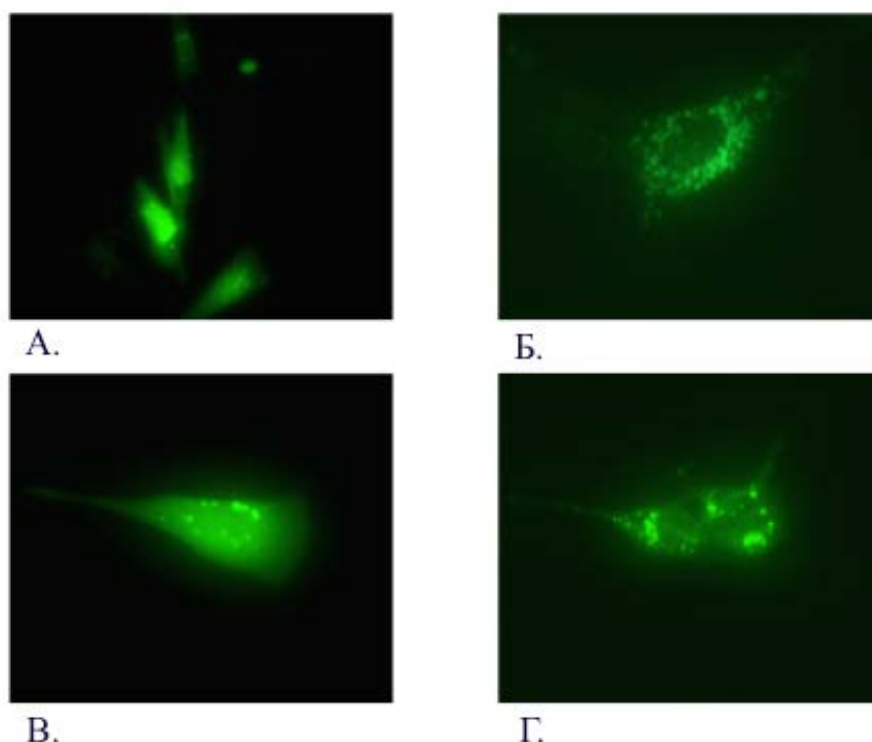
Для оценки эффективного и показательного периода депривации клеток — «голодания» — были проведены серии экспериментов с оценкой временных точек 1, 4 и 5 часов (Рис. 4). Было установлено, что уровень аутофагии через 1 час «голодания» не отличался от такового в контрольных образцах. Продол-

жительности эксперимента в 4 и 5 часов были наиболее репрезентативны и воспроизводимы.

Уточненный протокол пробоподготовки и окраски клеток C2C12 для оценки аутофагии методом проточной лазерной цитометрии

1. Снятые с культурального пластика трипсином клетки ресуспендировать в фосфатно-солевом буфере (PBS) + 2% эмбриональной телячьей сыворотки.

Рисунок 5. Пример результатов окрашивания клеток с применением анти-LC3 антител с предварительной пермеабиллизацией дигитонином: без предварительной пермеабиллизации (А), пермеабиллизация 0.025% Digitonin/PBS (Б), пермеабиллизация 0.05% Tween/PBS(В), 0.005% Digitonin/PBS (Г)



2. Отмывка: центрифугировать в течение 6 мин. при 1,0 gcf. Удалить надосадочную жидкость. Ресуспендировать осадок в 50 мкл PBS.

3. Пермеабиллизация дигитонином: дигитонин 0,005% 100 мкл внести в каждую пробирку с ресуспендированными клетками. Инкубировать 5 мин. на льду.

4. Внести 1000 мкл PBS. Отмывка (см. п.2) 3 раза.

5. Фиксация: параформальдегид 4% 100 мкл внести в каждую пробирку с ресуспендированными в 50 мкл PBS клетками. Инкубировать 20 мин. при комнатной температуре.

6. Отмывка (см. п. 4) 2 раза.

7. Окраска первичными антителами. Антитела в разведении 1:200 добавлять в количестве 10 мкл на пробу. Инкубировать 30 мин. при комнатной температуре.

8. Отмывка (см. п. 4) 2 раза.

9. Окраска вторичными антителами в разведении 1:200 в количестве 10 мкл на пробу. Инкубировать 15 мин. при комнатной температуре в темноте.

10. Ресуспендировать клетки в 300 мкл PBS.

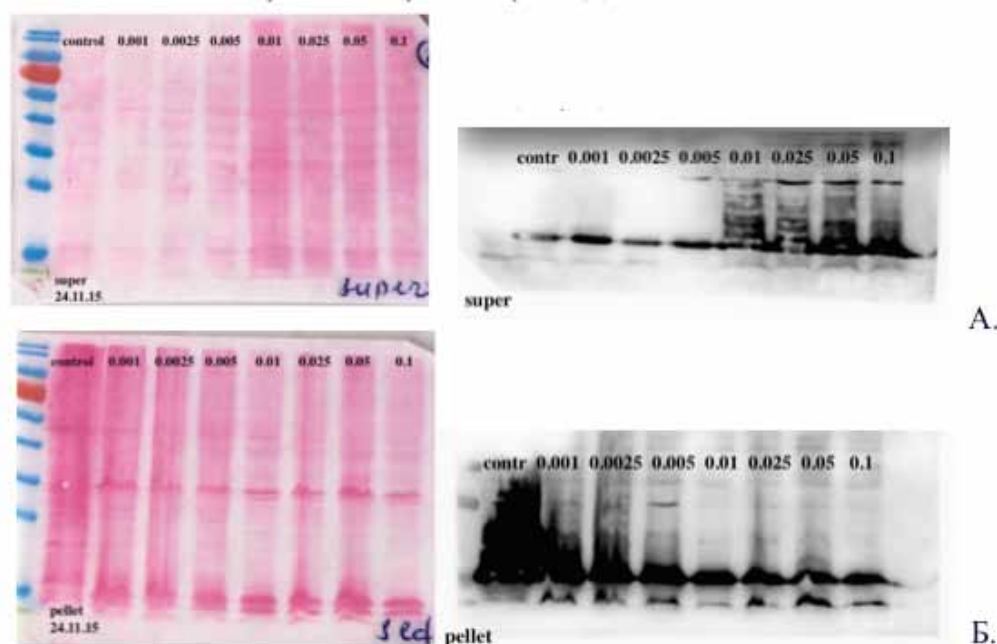
11. Цитометрия: выделить популяции клеток по прямому и боковому светорассеянию в линейных шкалах. Собирать для дальнейшего анализа не менее 5000 событий.

С учетом результатов, полученных при оптимизации метода проточной цитометрии в отношении LC3I и LC3II, при оптимизации метода иммуноокрашивания также использовался подход с предварительной обработкой клеток C2C12 различными концентрациями мягких детергентов. В качестве детергентов использовались следующие концентрации дигитонина: 0,005%, 0,025%, а также Tween/PBS 0,05%. Отработка условий действия детергентов проводилась с течение 3-5 мин. в условиях комнатной температуры либо на льду. Индукция аутофагии и подбор оптимального для анализа времени депривации проводились в течение 3-8 часов в бессывороточном растворе среды EBSS (Earle's Balanced Salt Solution). Фиксация клеток проводилась с помощью 4% раствора PFA после пермеабиллизации детергентом в течение 10 мин при температуре 4°C. Оценку аутофагии возможно проводить либо путем окраски анти- LC3 антителами, либо после трансфекции LC3-GFP плазмидой при помощи липофектамина (Рис. 5).

Уточненный протокол пробоподготовки и окраски клеток C2C12 для оценки аутофагии методом иммуноцитохимии

1. Депривация (голодание) клеток линии C2C12 в течение 4 часов (8 часов для клеток, трансфеци-

Рисунок 6. Окраска общего белка и LC3 красителем Ронсеау в растворимой и нерастворимой фракциях после обработки раствором дигитонина: растворимая фракция после экстракции с применением раствора дигитонина разных концентраций (А), нерастворимая фракция после экстракции с применением раствора дигитонина разных концентраций (Б)



рованных LC3-GFP) путем замены сывороточной среды на EBSS бессывороточный буфер.

2. Отмывка PBS в течение 5 мин. 3 раза.
3. Пермеабилзация раствором 0,005% дигитонина 5 мин. при температуре при температуре 4°C.
4. Отмывка в PBS 5 мин. 3 раза.
5. Фиксация в растворе 4% PFA в течение 10 мин. при температуре 4°C.
6. Отмывка (см. п. 4). 3 раза.
7. Окраска первичными антителами (анти- LC3) в разведении 1:200. Инкубировать 1 ч. 30 мин. при комнатной температуре.
8. Отмывка (см. п. 4) 3 раза.
9. Окраска вторичными антителами в разведении 1:200 Инкубировать 30 мин. при комнатной температуре в темноте.
10. Отмывка (см. п. 4) 3 раза.
11. В случае применения прямой трансфекции LC3-GFP плазмиды (трансфекция при помощи липофектамина), начиная с п. 7, может быть проведена прямая иммунофлуоресценция клеток.

Оценка процесса аутофагии методом Western blot

С учетом результатов, полученных при оптимизации метода проточной цитометрии и скорее иммуноцитохимии с детекцией LC3I и LC3II изоформ, при оптимизации метода Western blot также использовался подход с предварительной об-

работкой клеток C2C12 различными концентрациями дигитонина для разделения растворимой и нерастворимой фракций белка LC3. Использовались следующие концентрации дигитонина: 0,1%, 0,05%, 0,025%, 0,01%, 0,005%, 0,0025%, 0,001%. В результате экстракции при помощи дигитонина растворимой белковой фракции по мере увеличения концентрации дигитонина увеличивалась концентрация белка в растворимой фракции (Рис. 6А). При последующей экстракции нерастворимой фракции белка, содержащей основную часть LC3II-изоформы, по мере увеличения концентрации дигитонина концентрация белка в нерастворимой фракции уменьшалась (Рис.6 Б). Для экстракции преимущественно нерастворимой части белков использовался стандартный буфер для радиоиммунопреципитации (RIPA) с модификацией нескольких компонентов для повышения растворимости белков (1% NP-40, 0.5% sodium deoxycholate, 1% SDS). При окраске с использованием анти-LC3 антител была получена сходная картина, соответствующая различному содержанию белка LC3 в растворимой и нерастворимой фракциях. В результате подбора различных условий обработки детергентами и изменения длительности и температуры экстракции белков был разработан наиболее оптимальный протокол метода Western blot с анти-LC3 антителами для определения процесса аутофагии в клетках мышечной линии C2C12.

Уточненный протокол пробоподготовки и окраски белкового экстракта клеток линии C2C12 для оценки аутофагии методом Western blot

1. Снятые с культурального пластика трипсином клетки суспензировать в PBS.
2. Отмывка: центрифугировать в течение 6 мин. при 1,0 gcf. Удалить надосадочную жидкость. Ресуспендировать осадок в 50 мкл PBS.
3. Пермеабиллизация 0.005% раствором дигитонина в течение 5 мин. на льду.
4. Центрифугировать 3 мин. при 3,5 gcf, собрать надосадочную жидкость в качестве растворимой фракции, содержащей преимущественно LC3I изоформу.
5. Обработать осадок буфером RIPA Autophagy (лизирующий буфер для экстракции нерастворимой фракции белков) и использовать в последующем в соответствии со стандартным протоколом методики Western blot в качестве нерастворимой фракции, содержащей преимущественно LC3II форму.

Представленные уточненные протоколы пробоподготовки и окраски клеток мышечной линии C2C12 анти-LC3 антителами могут быть использованы для дальнейшей оценки процесса аутофагии в скелетно-мышечных клетках и клетках миокарда, а также в мышечной ткани и ткани миокарда. Ключевым условием пробоподготовки и экстракции белка из мышечных и миокардиальных клеток для последующей оценки методом проточной лазерной цитометрии, иммуноцитохимии и Western blot является эффективное разделение растворимой цитоплазматической, не связанной с лизисомальными мембранами фракции белка LC3 (LC3I), и его активированной, включенной в состав аутофагосом формы (LC3 II). Для раздельной оценки данных фракций как при иммуноцитохимии, иммуноцитометрии (FACS), так и при анализе методом Western Blot могут эффективно применяться различные детергенты, в частности, метод экстракции растворимой фракции при помощи обработки дигитонином. Для оценки эффективной экстракции нерастворимой фракции белка LC3 (LC3 II) ключевым является увеличение экстрагирующей способности буфера путем включения в состав 1% SDS либо 2% Triton-X100. Соблюдение представленных методических подходов позволяет эффективно оценивать процесс аутофагии с применением анти-LC3 антител, ингибиторов, блокаторов и стимуляторов процесса аутофагии в культурах мышечных клеток.

Благодарность: Представленные в работе данные были получены при поддержке гранта Российского Научного Фонда, соглашение 14-15-00745.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Elliott P, Andersson B, Arbustini E et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2008; 29(2):270-276.
2. Vanderpluym C, Graham D, Almond C et al. Survival in patients removed from the heart transplant waiting list before receiving a transplant. J Heart Lung Transplant. 2014; 33(3):261-269.
3. Bhuiyan M, Pattison J, Osinska H et al. Enhanced autophagy ameliorates cardiac proteinopathy. J Clin Invest. 2013; 123(12):5284-5297.
4. De Palma C, Morisi F, Cheli S et al. Autophagy as a new therapeutic target in Duchenne muscular dystrophy. Cell Death Dis. 2012; 3:e418.
5. Jimenez R, Kubli D, Gustafsson A. Autophagy and Mitophagy in the Myocardium: Therapeutic Potential and Concerns. Br J Pharmacol. 2013; 171(8):1907-1916.
6. Kaminsky V, Abdi A, Zhivotovsky B. A quantitative assay for the monitoring of autophagosome accumulation in different phases of the cell cycle. Autophagy. 2011; 7(1):83-90.
7. Aits S, Jäättelä M, Nylandsted J. Methods for the quantification of lysosomal membrane permeabilization: a hallmark of lysosomal cell death. Methods Cell Biol. 2015; 126:261-85.
8. Gottlieb R, Andres A, Sin J et al. Untangling autophagy measurements. All Fluxed Up. Circ. Res. 2015; 116:504-515.
9. Agholme L, Agnello M, Agostinis P et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy. Autophagy. 2012; 8(4):445-544.
10. Puleston D, Phadwal K, Watson A et al. Techniques for the Detection of Autophagy in Primary Mammalian Cells. Cold Spring Harb. Protoc. 2015(9).

Информация об авторах:

Сухарева Ксения Сергеевна; бакалавр ФГАОУ ВО «СПбПУ»;

Смолина Наталья Александровна; к.б.н., н.с. Института Молекулярной Биологии и Генетики, ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Головкин Алексей Сергеевич; д.м.н., с.н.с. Института Молекулярной Биологии и Генетики, ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Худяков Александр Александрович; к.б.н., н.с. Института Молекулярной Биологии и Генетики, ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Князева Анастасия Алексеевна; магистр ФГАОУ ВО «СПбПУ»;

Мишанин Александр Игоревич, аспирант ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Костарева Анна Александровна; к.м.н., директор Института Молекулярной Биологии и Генетики, ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Ksenia S. Sukhareva, bachelor student Peter the Great Saint-Petersburg Polytechnic University;

Natalia A. Smolina, PhD, researcher Institute of Molecular Biology and Genetics, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Alexey S. Golovkin, MD, senior researcher, Institute of Molecular Biology and Genetics, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Alexandr A. Khudyakov, PhD, researcher, Institute of Molecular Biology and Genetics, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Anastasia A. Knyazeva, master student Peter the Great Saint-Petersburg Polytechnic University;

Alexandr I. Mishanin, PhD student, Institute of Molecular Biology and Genetics, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Anna A. Kostareva, MD, Director of Institute of Molecular Biology and Genetics, Federal Almazov North-West Medical Research Centre.